

De la tolérance à l'auto-immunité : l'exemple du diabète de type 1



*Le thymus, d'un vestige de l'évolution à un
organe essentiel de la vie*

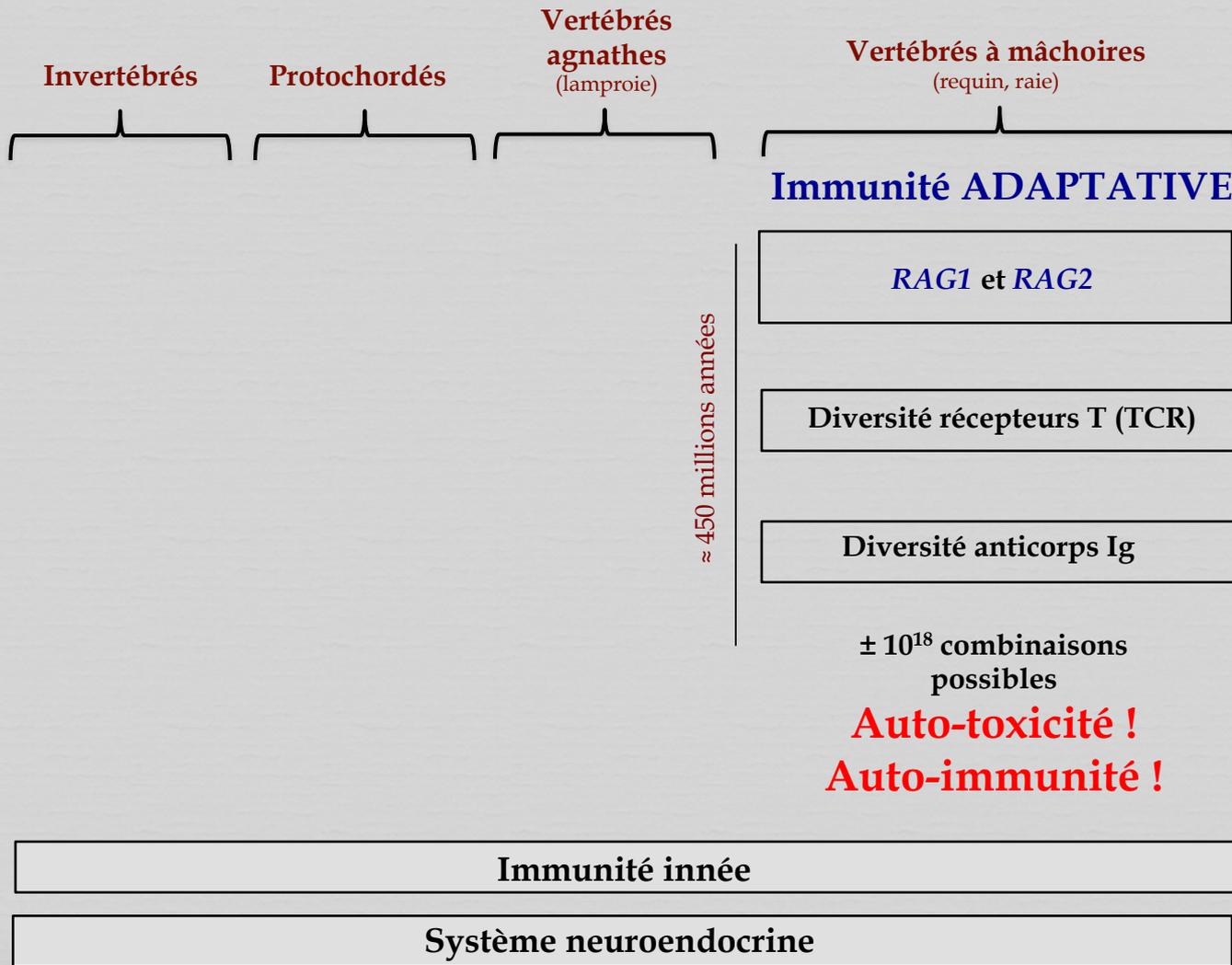
Pr Vincent Geenen, *Directeur de recherches F.R.S. – FNRS*

Paul EHRLICH (1854-1915)

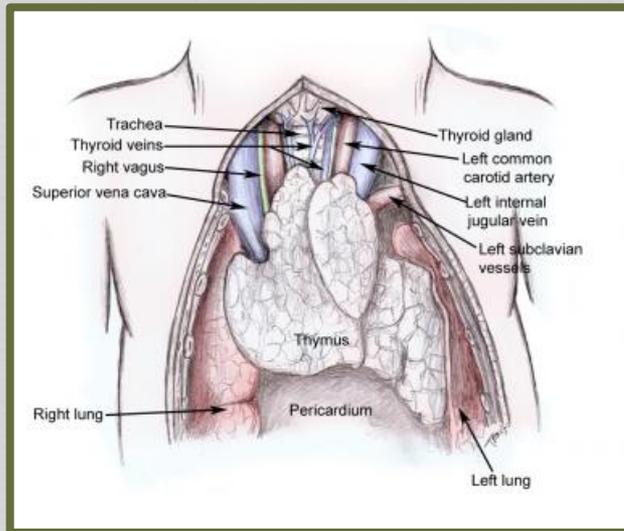
Prix Nobel de Physiologie ou Médecine 1908 avec Ilya METCHNIKOFF

« *Horror autotoxicus* »

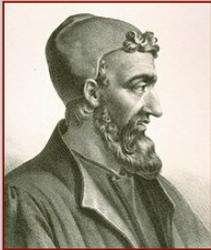




Le thymus



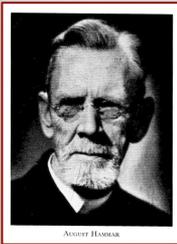
Quand le thymus cherche sa place entre le système endocrinien et le système immunitaire



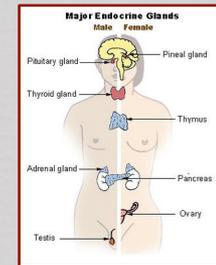
Claude Galien - 2^{ème} père de la médecine occidentale (129 - 230 AD)
Né à Pergame (Grèce ionienne, aujourd'hui la Turquie)

Thymos (Θymos) ← *Thymus cunila* (sarriette)

“Un tissu protecteur entre le sternum et les vaisseaux sanguins de la base”.



The new views as to the morphology of the thymus gland and their bearing on the problem of the function of the thymus
J August Hammar *Endocrinology* (1921) 5:43-73

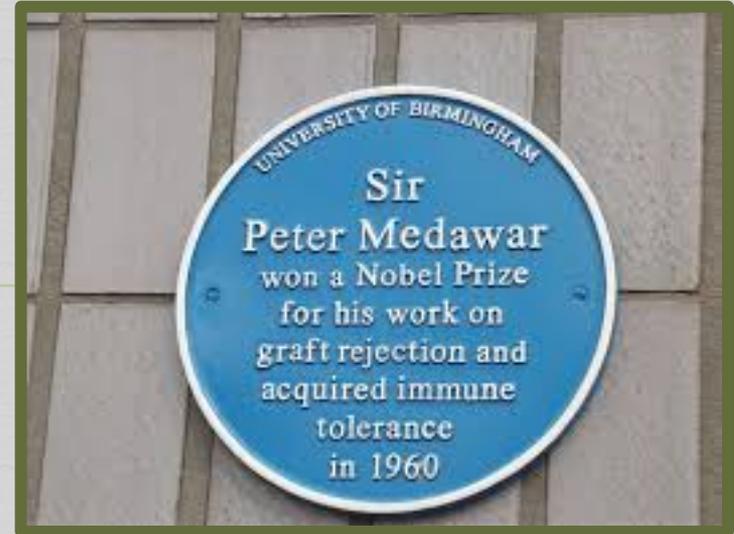


Jacques FAP Miller

Role of the thymus in murine leukemia. *Nature* (1959) 183:1069
Immunological function of the thymus. *Lancet* (1961) 2:748-9



Peter Medawar et Frank MF Burnet



« Nous devons considérer la présence de lymphocytes dans le thymus comme un accident de l'évolution sans grande importance. »

Sir Peter MEDAWAR (1964)

« Si, comme je le pense, le thymus est le site où se déroulent la prolifération et la différenciation de lymphocytes dotés de fonctions immunologiques précises, nous devons aussi lui attribuer une autre fonction – l'élimination ou l'inhibition de lymphocytes réactifs vis-à-vis du Soi. »

Frank MacFarlane BURNET, Université de Londres (1962)

Le thymus en microscopie électronique à balayage

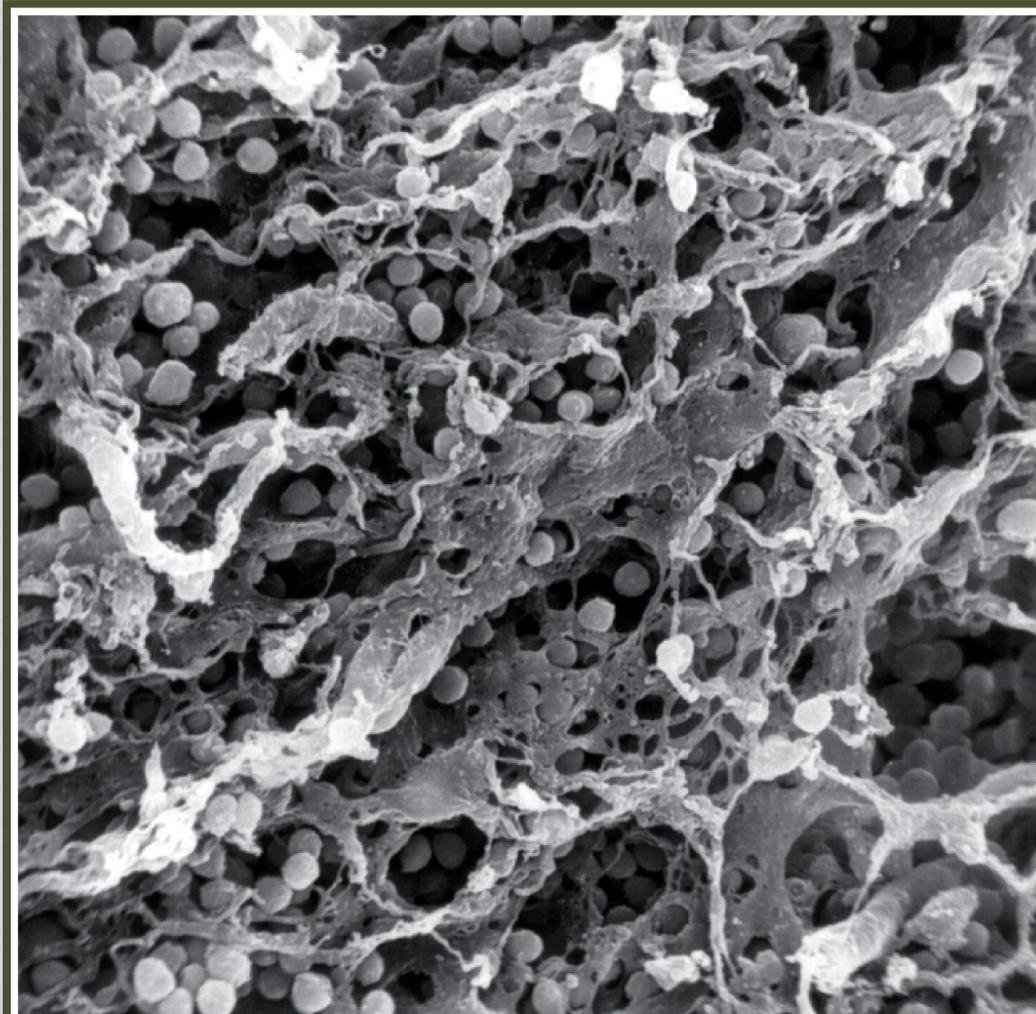
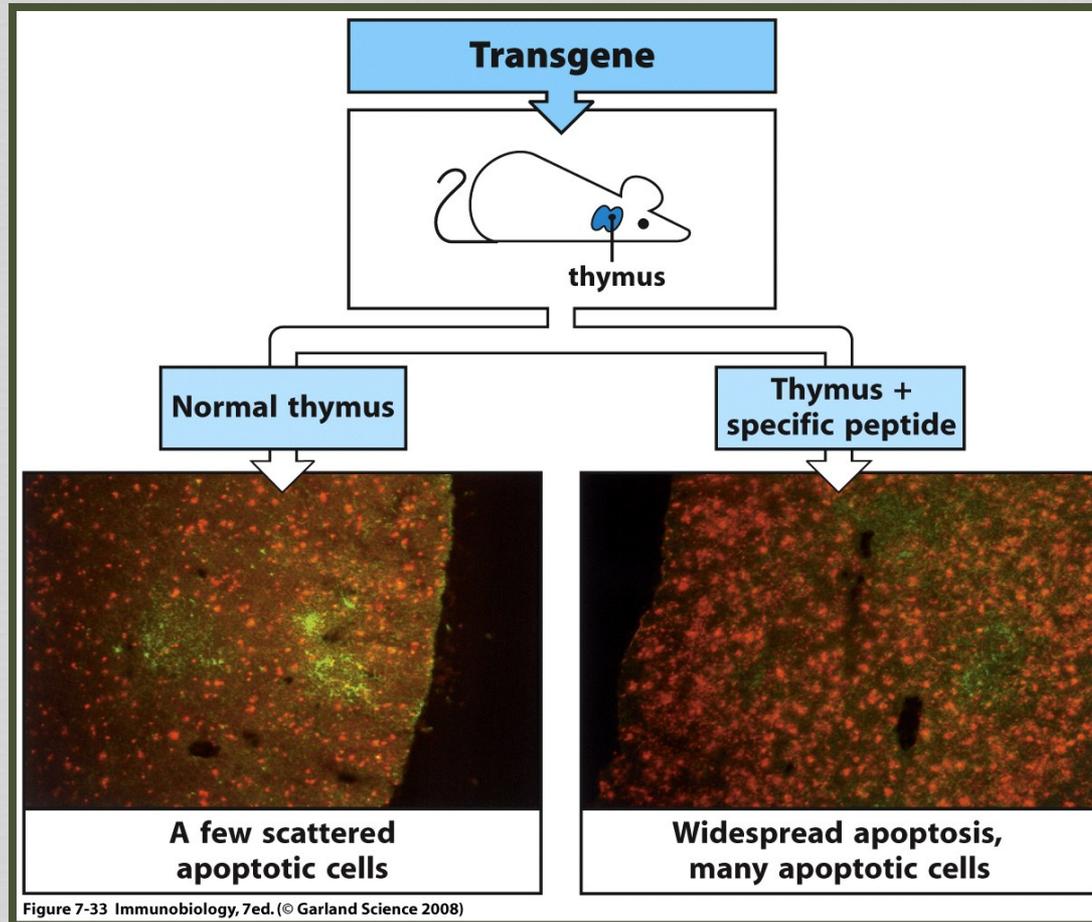
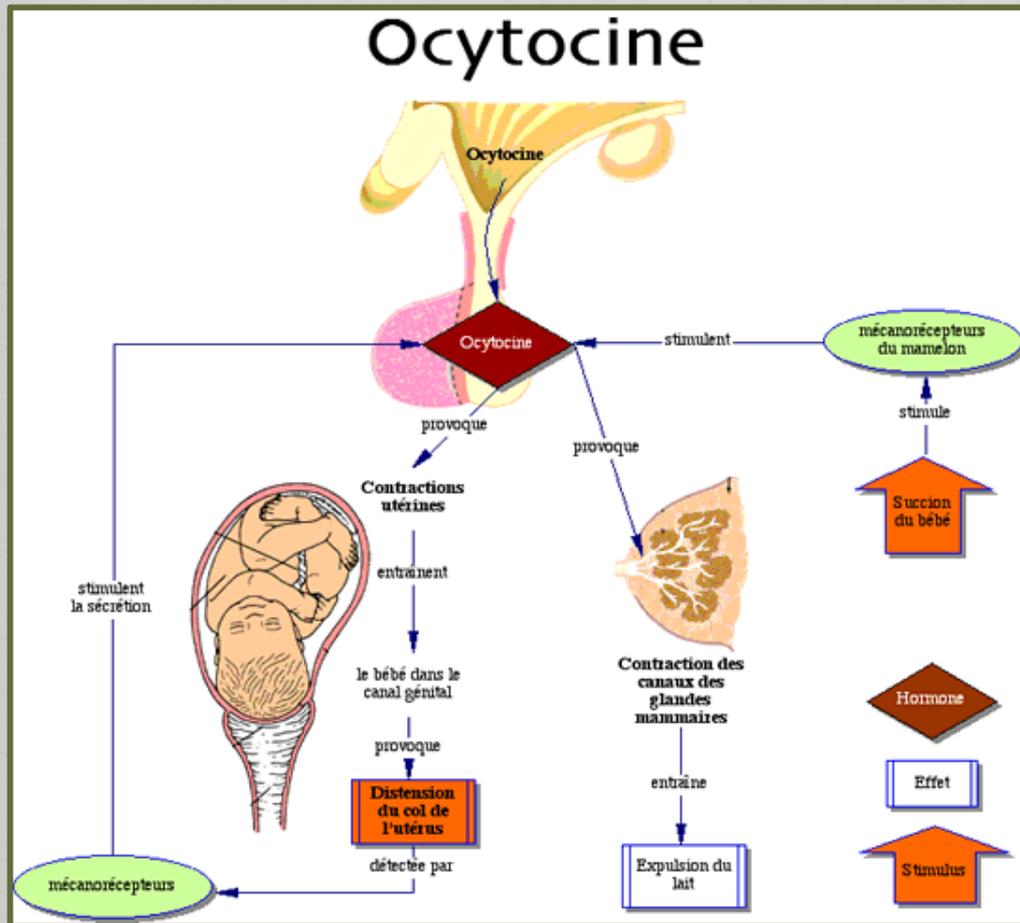


Figure 7-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

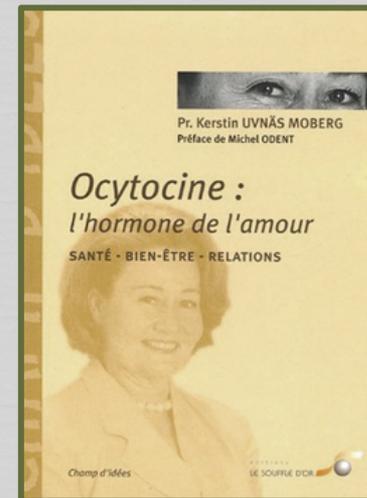
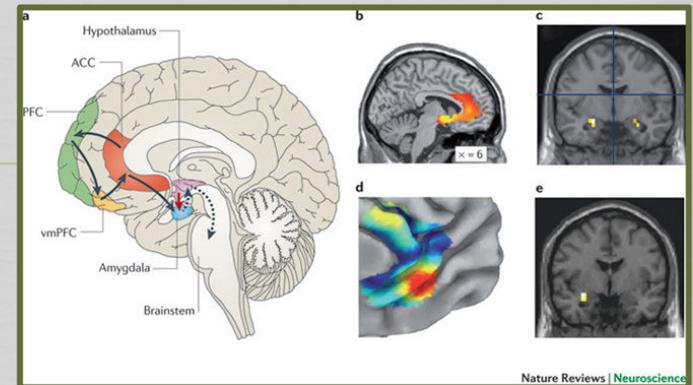
Comme l'avait prédit Burnet, le thymus assure la tolérance immunitaire « centrale » vis-à-vis du Soi



A propos de l'ocytocine (OT)



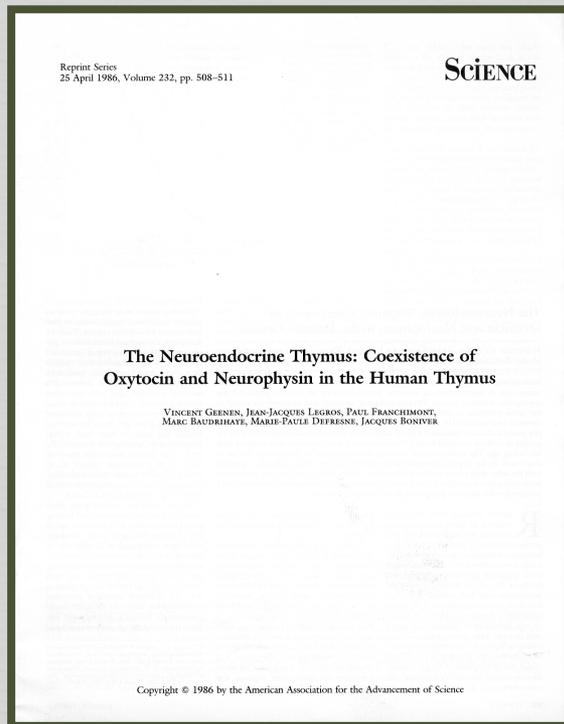
(Neuro)hormone



Neuropeptide/
neurotransmetteur

Organisation du répertoire des neuropeptides thymiques

The galactogogue action of the thymus and corpus luteum
 Ott I & Scott JC
Proc Soc Exp Biol Med (1910) 8:49-54



Famille	Neuropeptides thymiques
<i>Famille neurohypophysaire</i>	Ocytocine (>> Vasopressine)
<i>Neuromédines</i>	Neurotensine
<i>Tachykinines</i>	Neurokinine A
<i>Famille des peptides natriurétiques</i>	ANP
<i>Famille de la somatostatine</i>	Cortistatine
<i>Famille de l'insuline</i>	IGF-2 (> IGF-1 > Insuline)

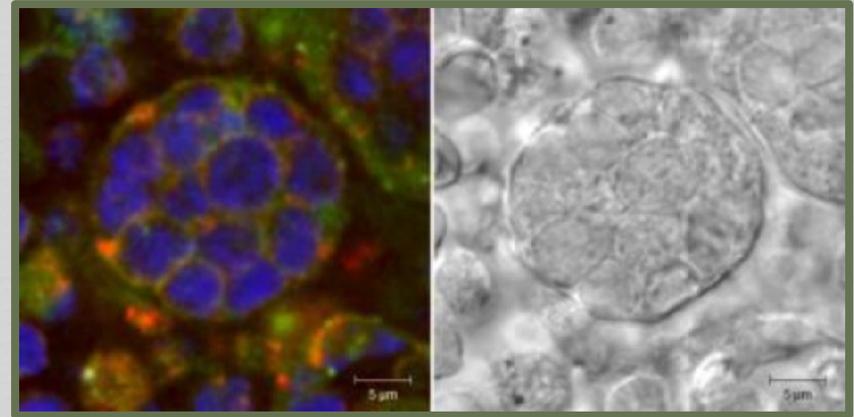
Geenen V et al., Thymus and T cells,
Encyclopedia of Neuroscience, 3rd Edition, 2004

La puissance évocatrice de la *métaphore*

Langage éminemment poétique, la métaphore est un outil important du **saut créatif**. L'innovation, c'est établir l'analogie entre deux faits qui n'avaient pas été reliés avant.

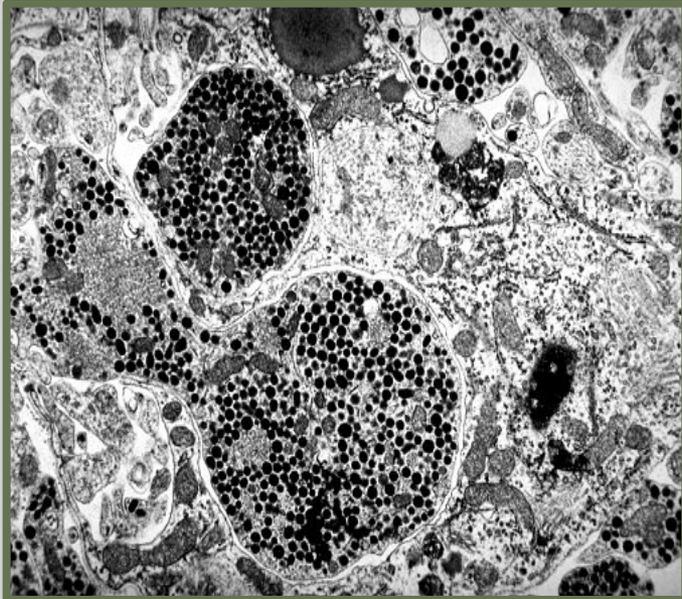


Application à l'ocytocine thymique

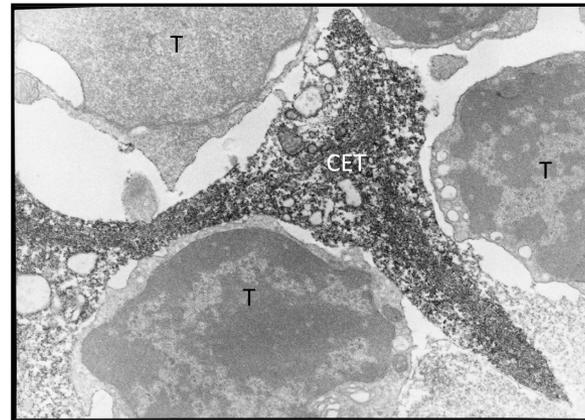


Cellule « *nourrice* » thymique

Un changement de paradigme pour l'ocytocine : de neuropeptide à **antigène du Soi**



Neurohypophyse
Neurosécrétion et
communication *neuroendocrine*



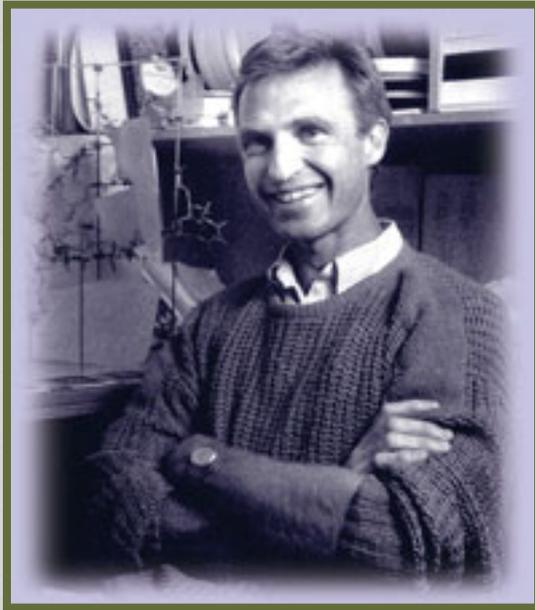
Epithélium thymique

« L'essentiel est *invisible* pour les yeux. »
A. de Saint-Exupéry, *Le Petit Prince* (1943)

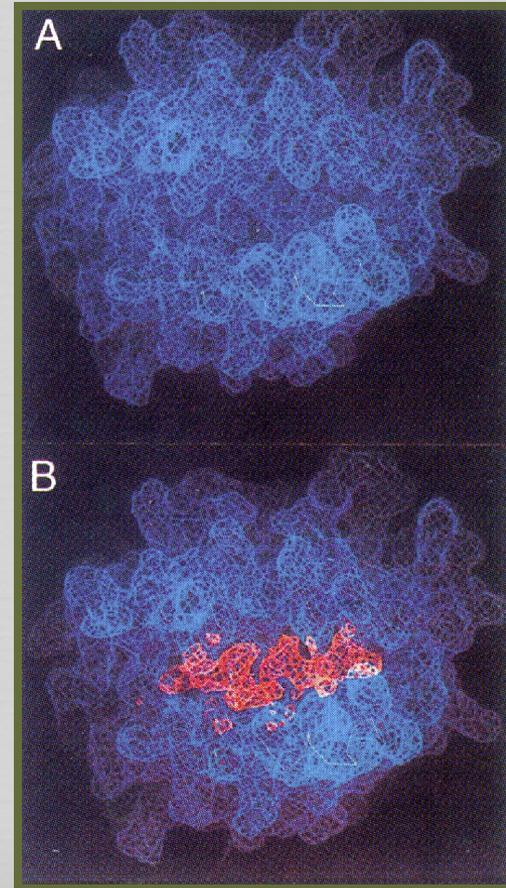
Communication *juxta/cryptocrine* (John W. Funder)

Présentation de l'ocytocine !

In Memoriam
Un lymphocyte T ne réagit que si l'antigène lui est
présenté par le **complexe majeur d'histocompatibilité**
(CMH)

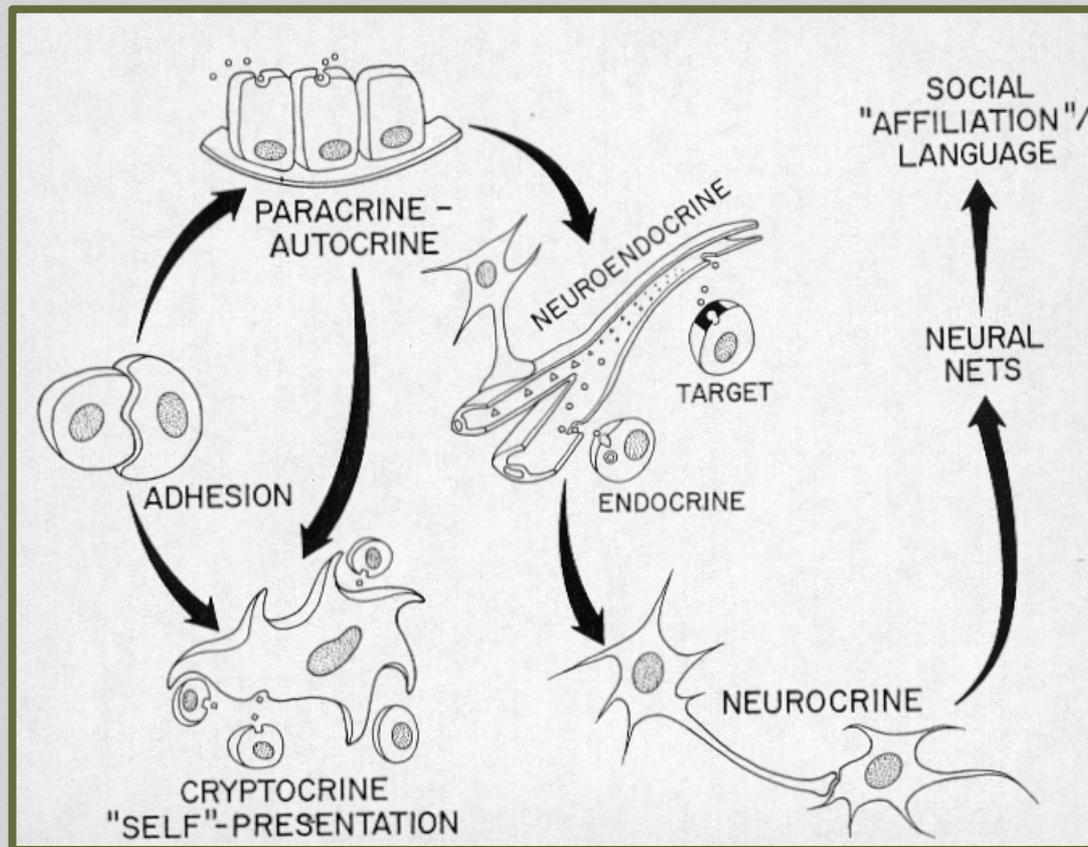


Don Craig WILEY (1944-2001†)



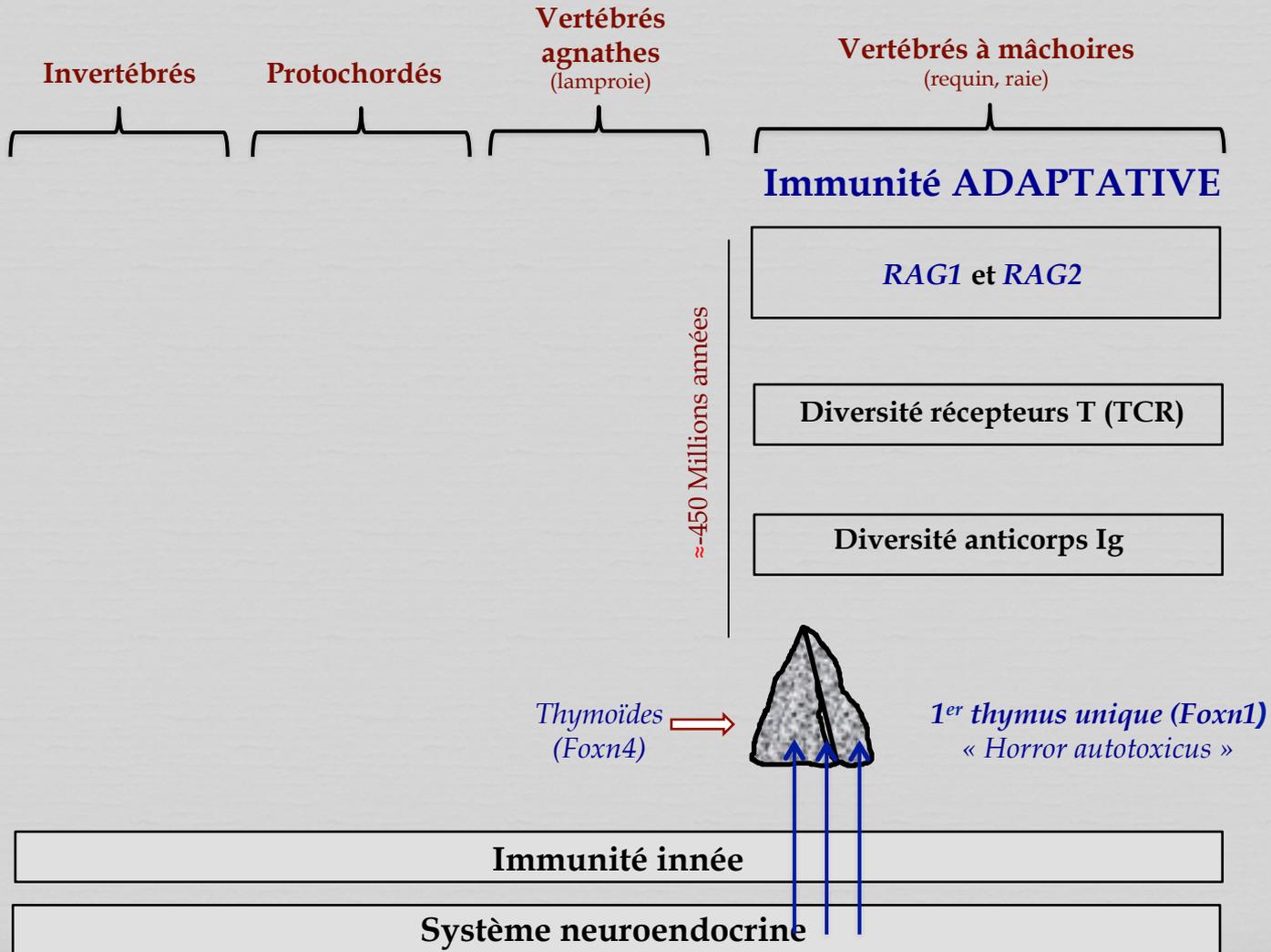
« *L'ontogénie récapitule la phylogénie* »

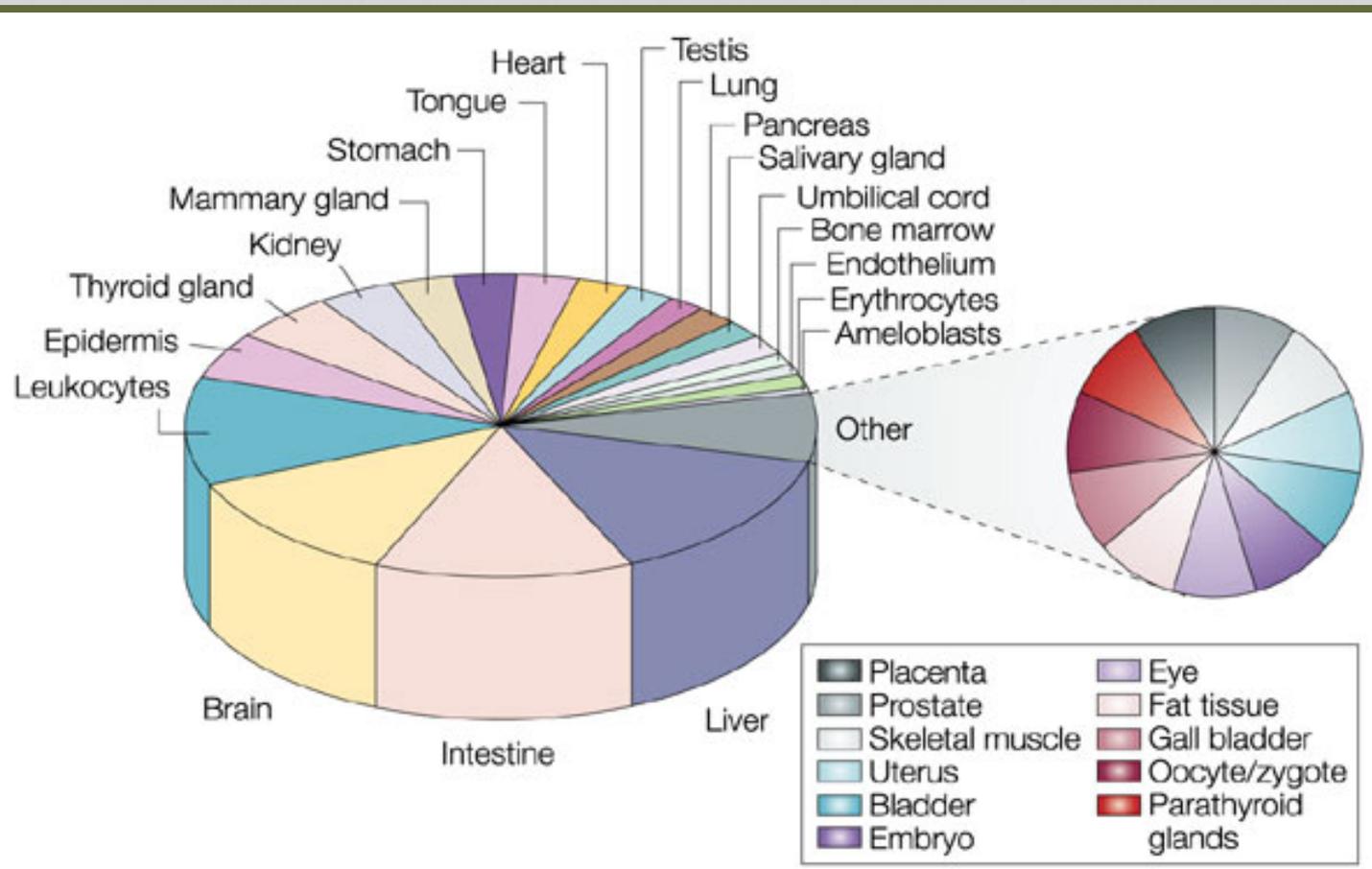
Ernst HAECKEL (1834-1919)



Beauté de l'Evolution

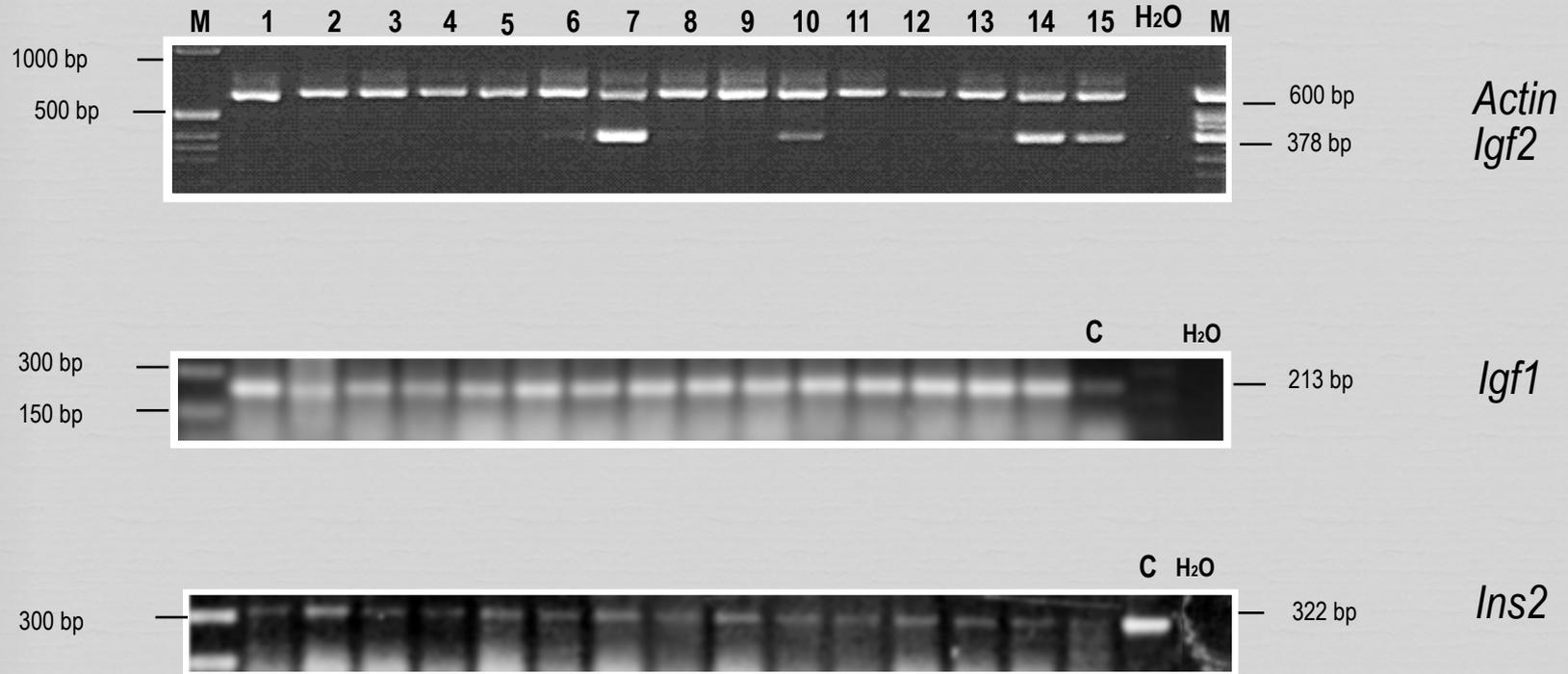
Le thymus a permis une coévolution harmonieuse entre les systèmes immunitaire adaptatif et neuroendocrine





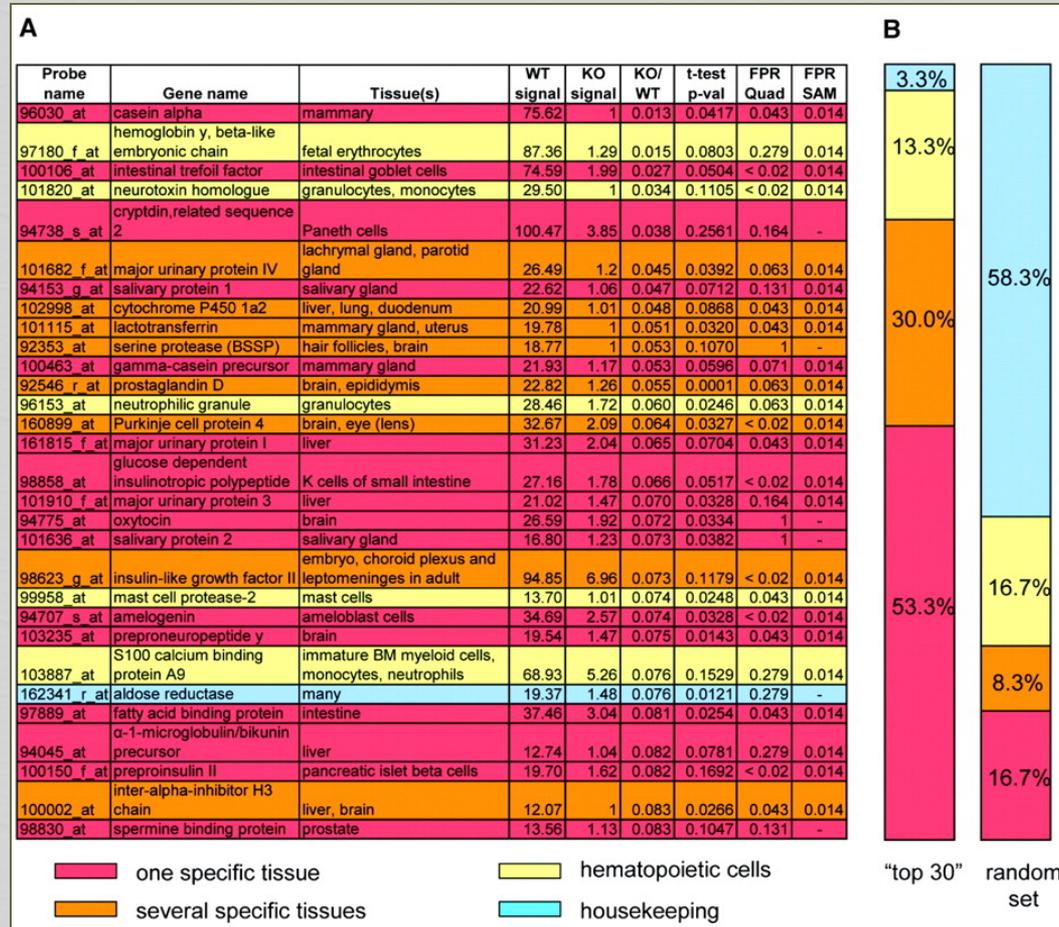
L'origine de l'auto-immunité :
une maladie du thymus ?

Expression des gènes de la famille de l'insuline dans le thymus des rats BB

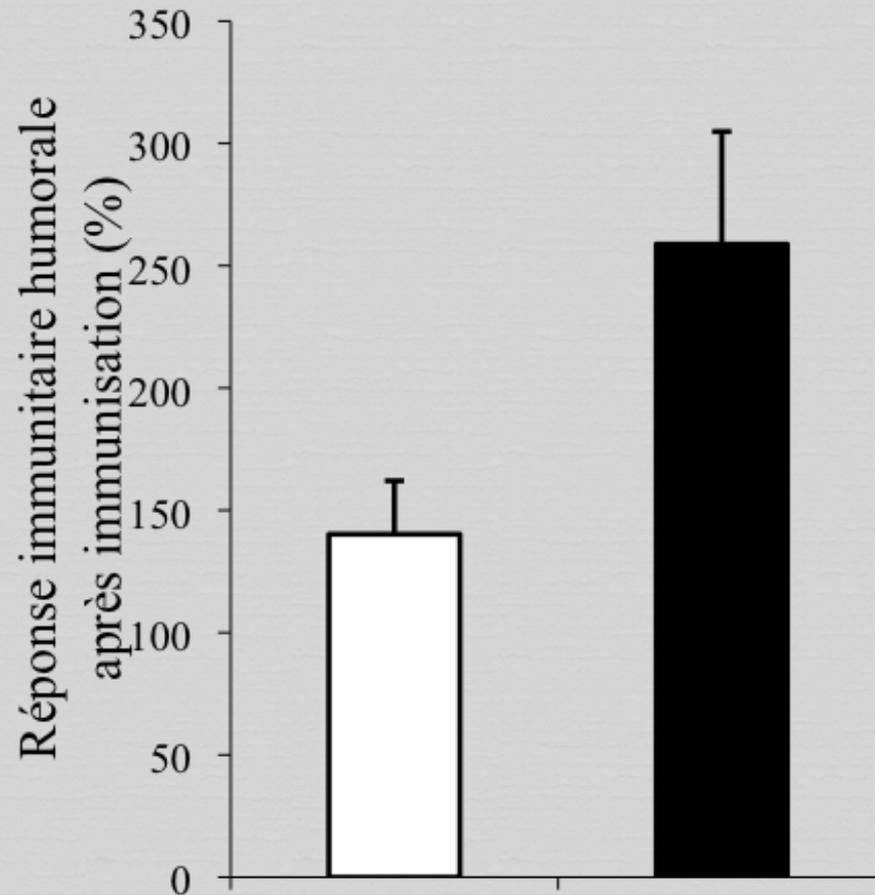


Syndrome auto-immun poly-glandulaire de type 1 (APS-1)

- Maladie auto-immune congénitale liée au gène *AIRE* (AutoImmuneREgulator)
- Expression maximale dans l'*épithélium thymique*



L'expression de l'IGF-2 dans le thymus est nécessaire pour la programmation d'une tolérance maximale à l'Insuline



Hansenne I et al., *Journal of Immunology* (2006)

Un dysfonctionnement du thymus à l'origine de l'auto-immunité

Fonction normale du thymus

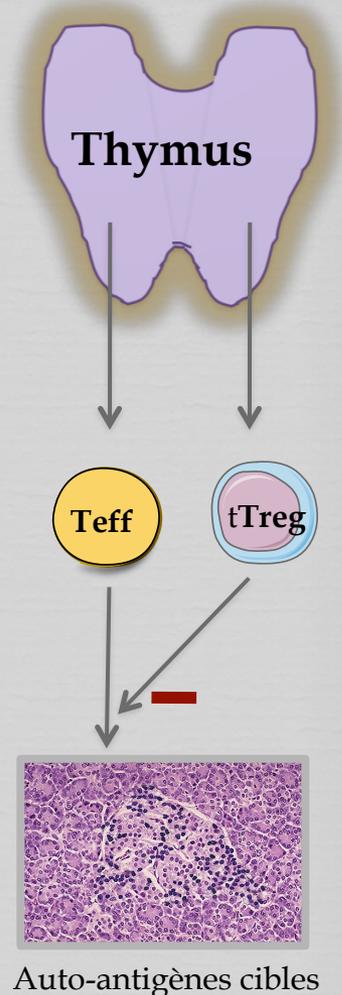
- Expression dans le thymus d'antigènes du Soi sous contrôle de *AIRE* et *FEZF2*.
- Élimination des cellules T réactives vis-à-vis d'antigènes du Soi.
- Sélection de tTreg spécifiques d'antigènes du Soi.

Dysfonctionnement du thymus

- Absence ou diminution de l'expression intra-thymique of d'antigènes du Soi (APS-1, thyroïdites auto-immunes, rat BB, trisomie 21, etc..)
- Enrichissement du répertoire T en clones T "interdits" réactifs au Soi (Teff).
- Diminution de la génération de tTreg spécifiques du Soi.

"Pont" entre les cellules Teff et les auto-antigènes cibles

Rôle de différents **facteurs externes** (immunothérapie anti-cancer, virus, hormones sexuelles, perturbateurs endocriniens, facteurs diététiques, carence en vitamine D, stress...)

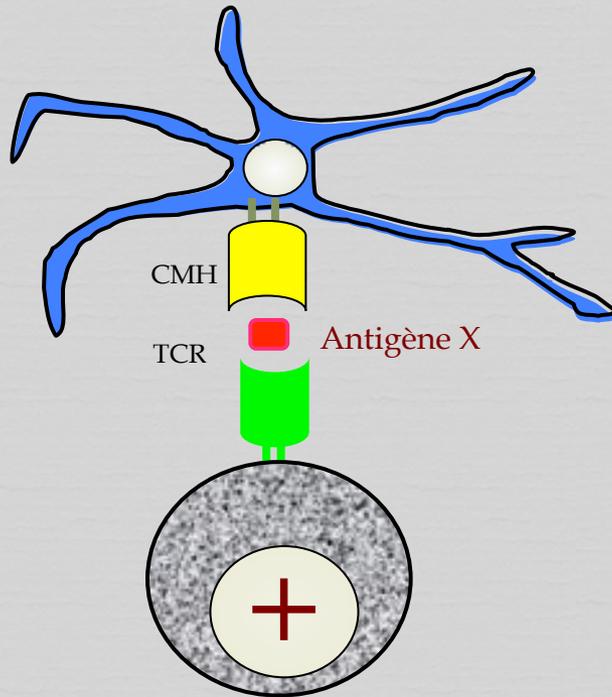


De la révélation (*découverte*) à l'innovation thérapeutique (*création*)

Vaccination classique (positive)

« *Self-vaccin négatif contre le DT1* »

Cellule présentatrice d'antigène



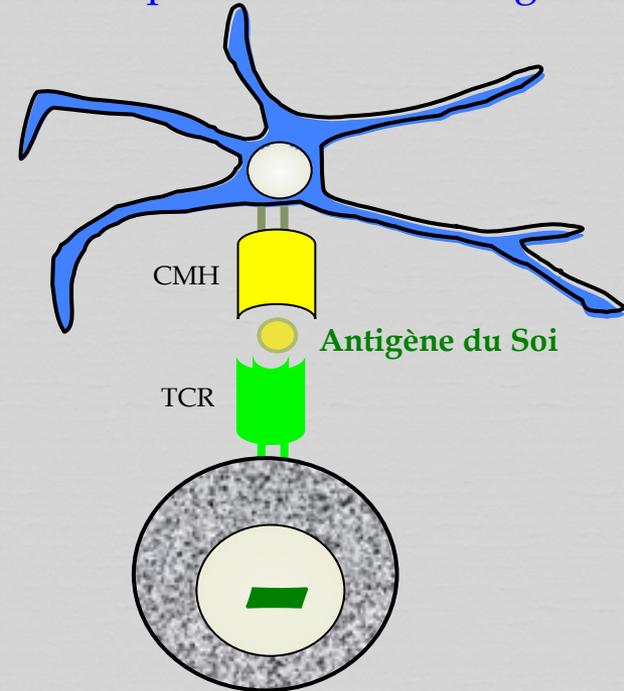
Réponse immunogène

Activation de cellules T naïves
Induction de cellules T mémoires

Diabète de type 1 (DT1)

Antigènes X = Insuline, GAD65,...

Cellule présentatrice d'antigène



Réponse tolérogène

Délétion des cellules T réactives au Soi
Génération de Treg spécifiques du Soi

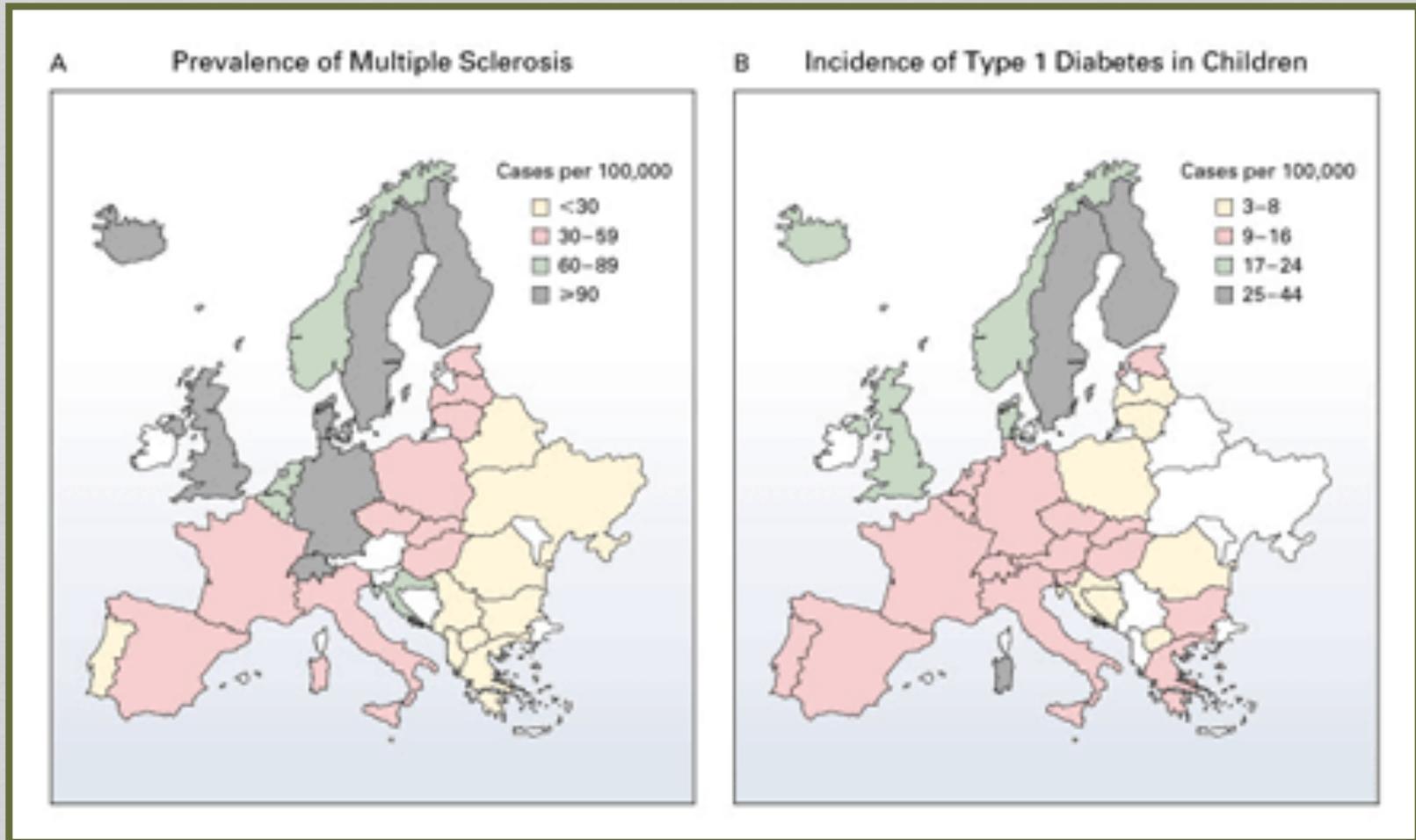
Antigènes du Soi liés au DT1

IGF-2, GAD67

Le rôle de l'environnement dans le diabète de type 1



Gradient N-S dans l'incidence de la SEP et du DT1



Concordance du DT1 chez les jumeaux homozygotes : $\pm 40\%$

Coxsackie B (CV-B)

- Etudes épidémiologiques.
- Virus isolé dans pancréas d'un enfant diabétique décédé, capable d'induire un diabète après injection à des souris *susceptibles*.

Virus coxsackie CV-B4, thymus et DT1

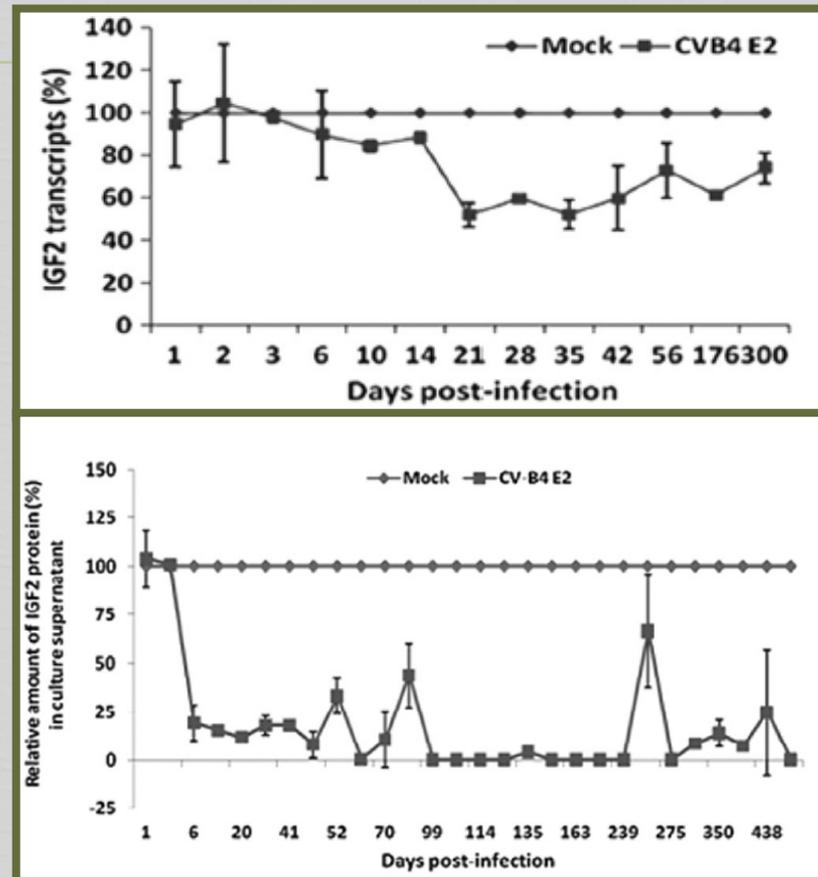


Pr Fabienne BRILOT, PhD

- Coxsackievirus B4 infection of murine fetal thymus organ cultures.
F. Brilot *et al.* *J Med Virol* (1998) 80:659-666.
- Persistent infection of human thymic epithelial cells by Coxsackievirus B4.
F. Brilot *et al.* *J Virol* (2002) 76:5260-5265.
- Coxsackievirus B4 infection of human fetal thymus cells.
F. Brilot, V. Geenen, D. Hober & C. Stoddart, *J Virol* (2004) 78:9854-9861.
- Prolonged viral RNA detection in blood and lymphoid tissues from Coxsackievirus B4 orally-inoculated Swiss mice.
H. Jaïdane *et al.* *Microbiol Immunol* (2006) 50:971-974.

Question : L'infection du thymus par CV-B4 interfère-t'elle avec la programmation de la tolérance centrale à la famille de l'insuline?

Expression de l'IGF-2 dans une lignée de CET infectée par le virus coxsackie CV-B4



Dernières métaphores

- Le thymus est le premier « rempart » contre les maladies auto-immunes (l'auto-toxicité).
- Des « fissures » dans ce rempart jouent un rôle essentiel dans l'apparition et le développement des maladies auto-immunes. Ces fissures sont une condition nécessaire mais non suffisante pour l'apparition d'une maladie auto-immune. Des facteurs externes sont aussi requis.
- La « réparation » de ces fissures permettra la prévention, voire la guérison des maladies auto-immunes.
- La self-vaccination « négative » apparaît comme un moyen approprié et rationnel de réparer ces fissures.

Remerciements

Institut de Recherche GIGA GIGA-I³ Centre d'Immunoendocrinologie

Henri Martens, PhD
Barbara Polese, BSc
Gwennaëlle Bodart, PhD
Virginie Gridelet, PhD
Hélène Michaux, BSc
Khalil Farhat, BSc
Aymen Halouani, BSc
Chantal Renard, Technician
Sophie Perrier d'Hauterive, MD, PhD
Vincent Geenen, MD, PhD

Institut de Recherche GIGA GIGA-I³ Hématologie

Frédéric Baron, MD, PhD
Yves Beguin, MD, PhD

Université de Lille 2 - CHRU Lille Laboratoire de Virologie

Hela Jaïdane, PhD
Delphine Caloone, PhD
Pierre-Emmanuel Lobert, PhD
Didier Hober, MD, PhD

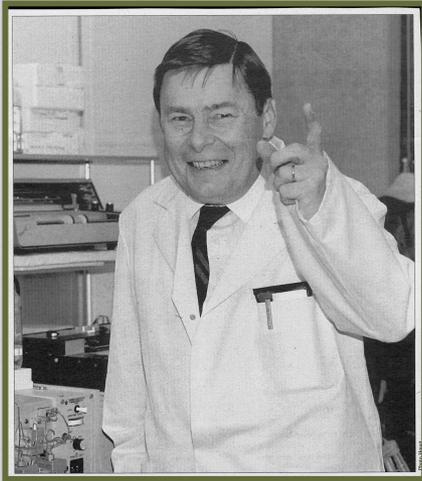


Waleo 3 - Tolediab

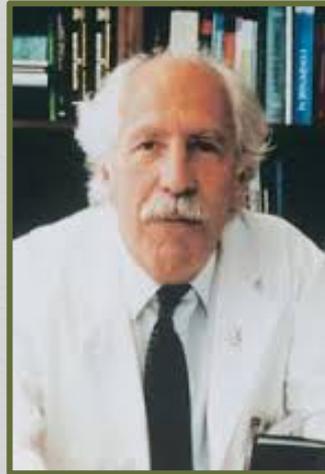


ARC « Somasthym » 2013-2017 FWB

Reconnaissance pour mes éducateurs de l'ULiège



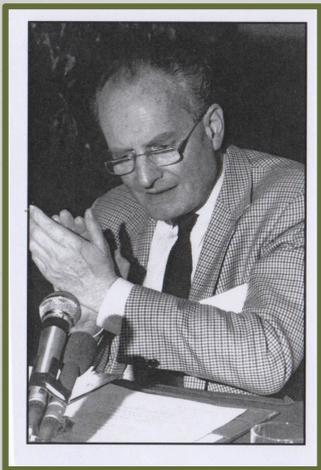
Paul FRANCHIMONT†



Pierre LEFEBVRE



Jean-Jacques LEGROS



Georges FRANCK†



Gustave MOONEN



Jacques BONIVER



Jean-Michel FOIDART

ESSAI

Voyage[s] à travers le thymus



Vincent Geenen



Presses Universitaires de Liège

Prix littéraire Prince Alexandre de Belgique – 2014

In memoriam et avec grande tristesse...



Bruno KYEWSKI (1950-2018)
Princess Lilian Professorship 2015 in Belgium



« Si vous ne pouvez expliquer un concept à un enfant de 6 ans, c'est que vous ne le comprenez pas vous-même. »

Albert Einstein

Merci pour votre attention !