

Tout ce que vous devez savoir sur le thymus sans jamais avoir osé le demander...



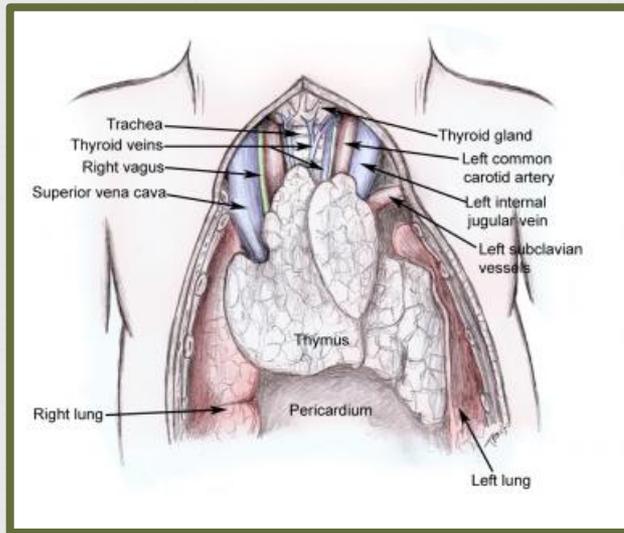
*Le thymus, d'un vestige de l'évolution à un organe essentiel pour la survie de
l'individu et de l'espèce*

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

*Thymus et vieillissement immunitaire (immunosénescence) :
une vieille histoire...*

Dr Henri Martens, *Principal Investigator*

Le thymus



Paul EHRLICH (1854-1915)

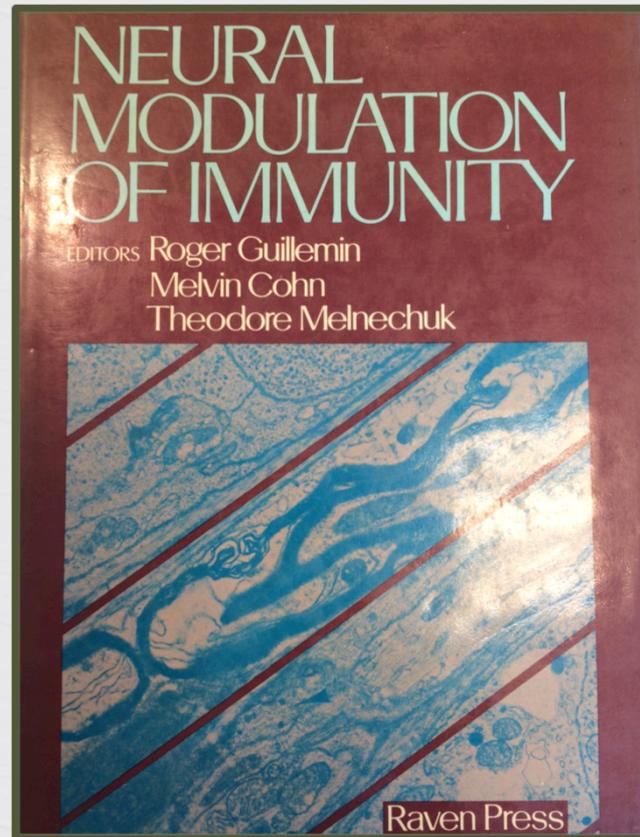
Prix Nobel de Physiologie ou Médecine 1908 avec Ilya METCHNIKOFF

« *Horror autotoxicus* »



Symposium sous les auspices de la Fondation Cardiologique Princesse Liliane

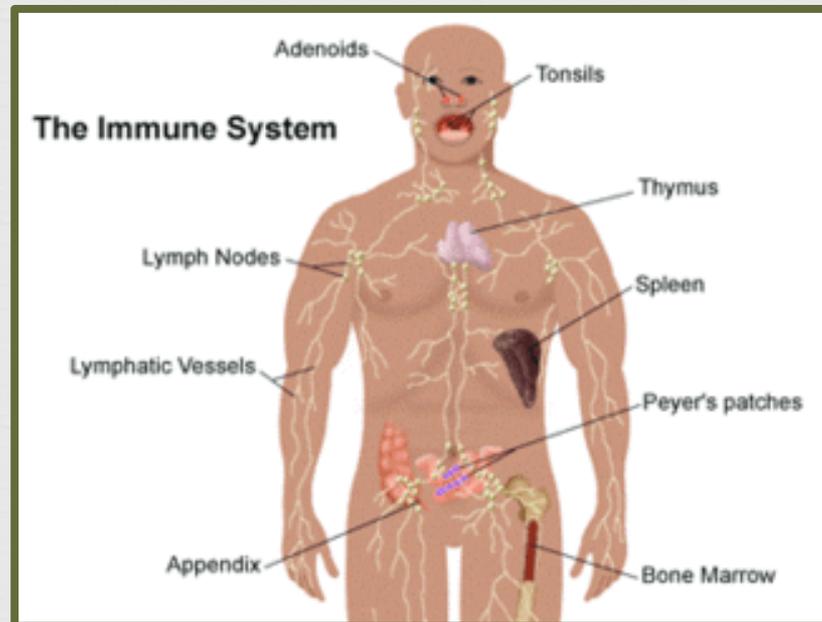
Bruxelles, 27-28 octobre 1983



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

Science (1985) 227:1190-2

Le système immunitaire « appartient au corps »

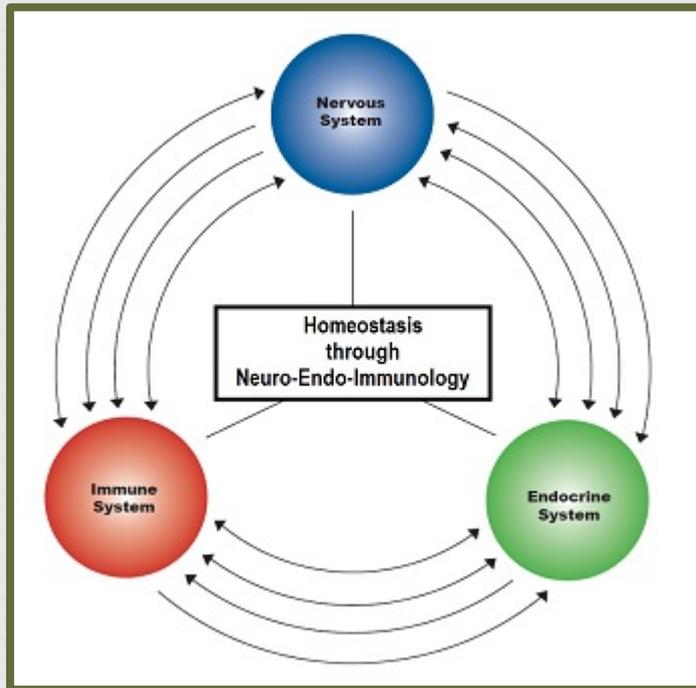


- Immunité **naturelle** ou **innée**
- Immunité **adaptative** ou **acquise**

Immunité cellulaire : Lymphocytes T

Immunité humorale (anticorps) : Lymphocytes B

Interactions entre systèmes nerveux, endocrine et immunitaire



Thymus

Le thymus, d'un vestige de l'évolution à un organe essentiel pour la survie de l'individu et de l'espèce





« 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

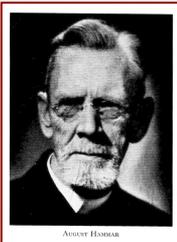
Quand le thymus cherche sa place entre le système endocriné et le système immunitaire



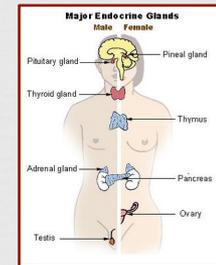
Claude Galien - 2^{ème} père de la médecine occidentale (129 - 230 AD)
Né à Pergame (Grèce ionienne, aujourd'hui la Turquie)

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

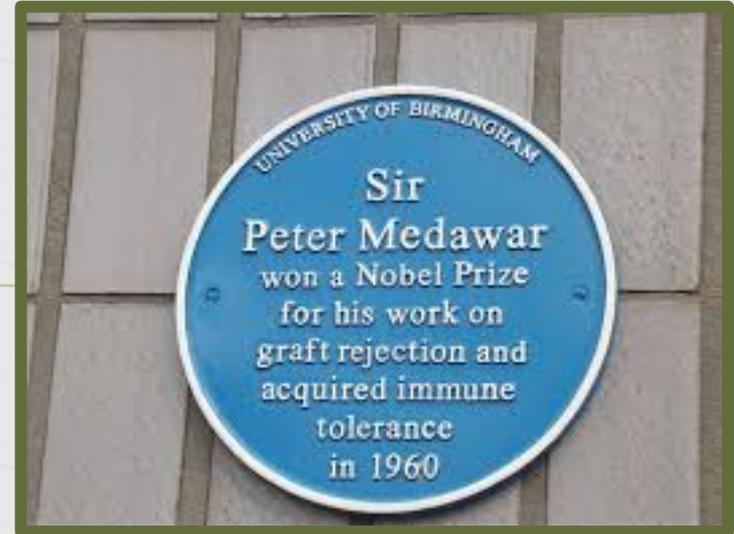


Jacques FAP Miller

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)

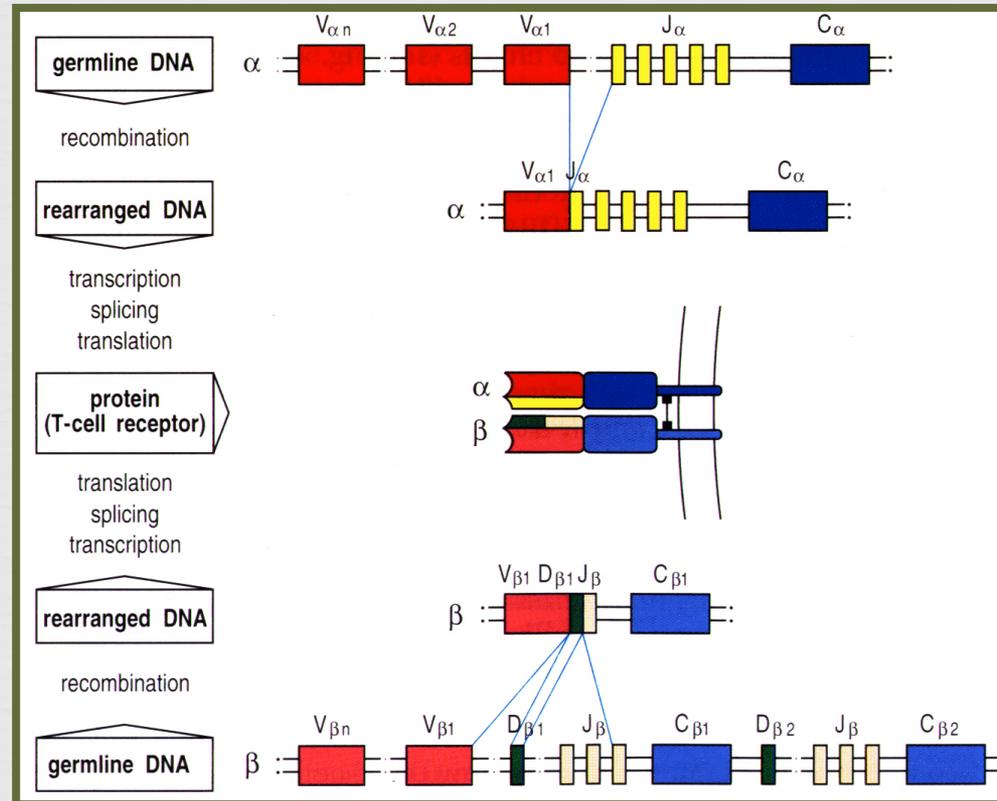
« Si, comme je le pense, le thymus est le site où se déroulent la prolifération et la différenciation de lymphocytes dotés de fonctions immunologiques précises, nous devons aussi lui attribuer une autre fonction – l'élimination ou l'inhibition de lymphocytes réactifs vis-à-vis du Soi. »

Frank MacFarlane BURNET, Université de Londres (1962)

Génération de la diversité des cellules T: recombinaison dans le thymus

Génération de la diversité des lymphocytes T (GOD) :

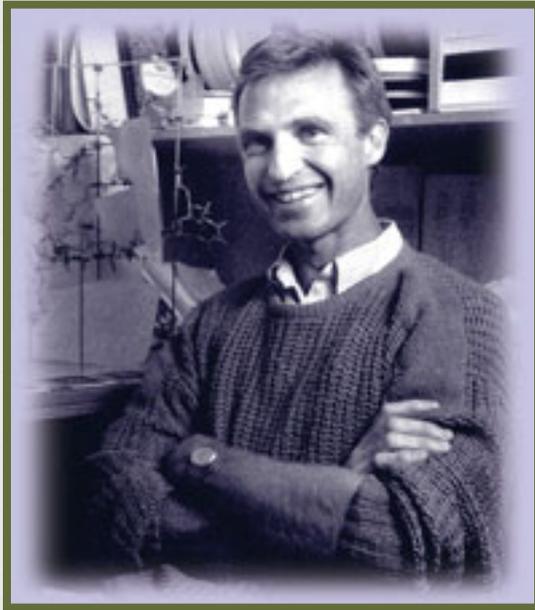
une immense « loterie » intra-thymique catalysée par deux gènes *RAG1* et *RAG2*



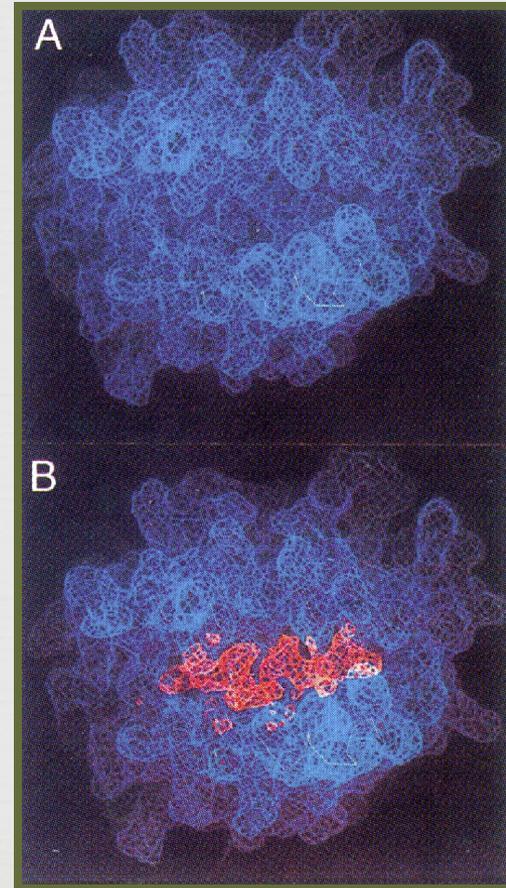
Cette loterie génère un nombre important de combinaisons dirigées vers le Soi !

Risque +++ d'auto-toxicité / auto-immunité !

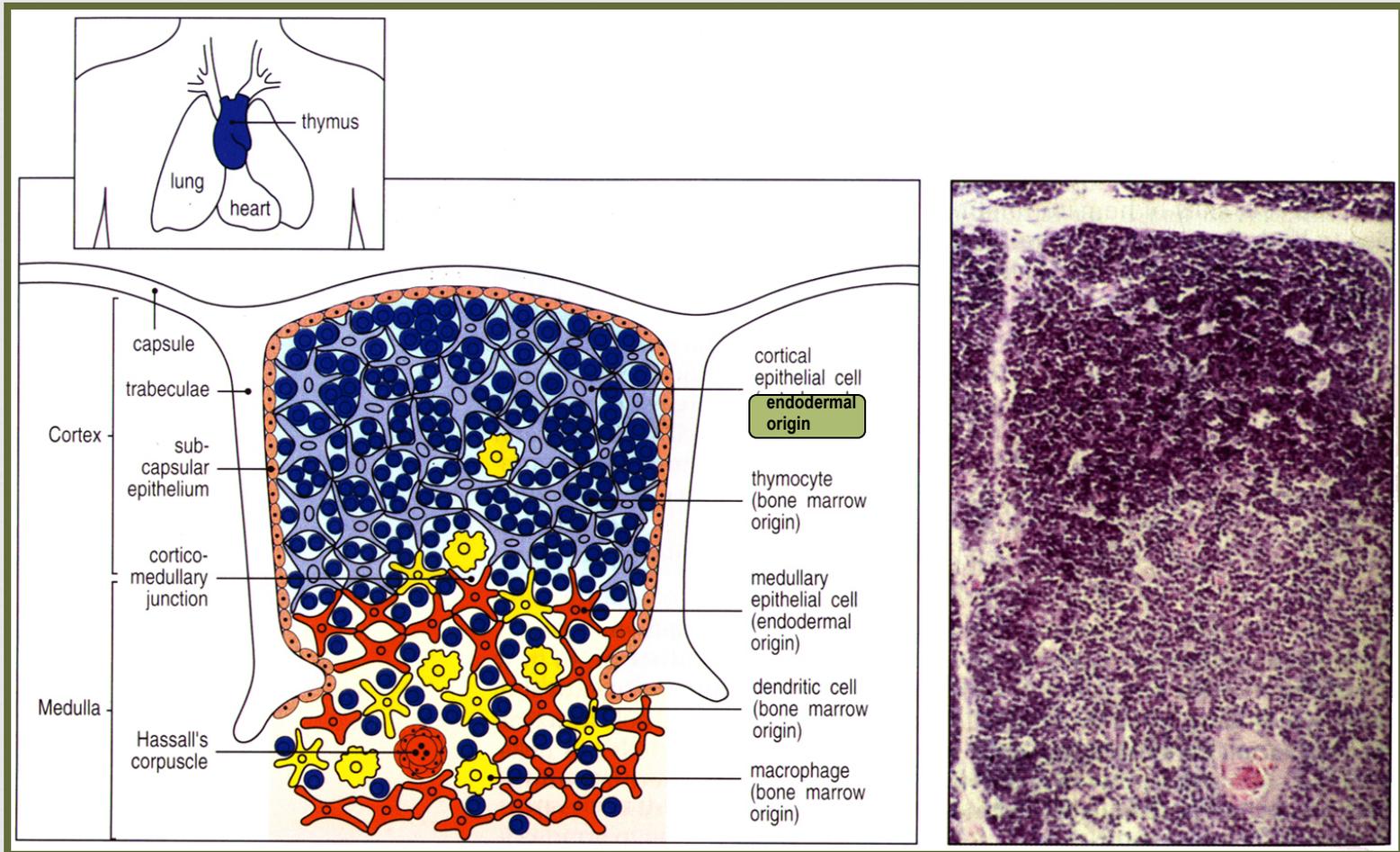
In Memoriam
Un lymphocyte T ne réagit que si l'antigène lui est présenté par le **complexe majeur d'histocompatibilité** (CMH)



Don Craig WILEY (1944-2001†)



Populations cellulaires du thymus



80% des cellules du thymus sont des cellules épithéliales (CET)

Réticulum lympho-épithélial en microscopie à balayage

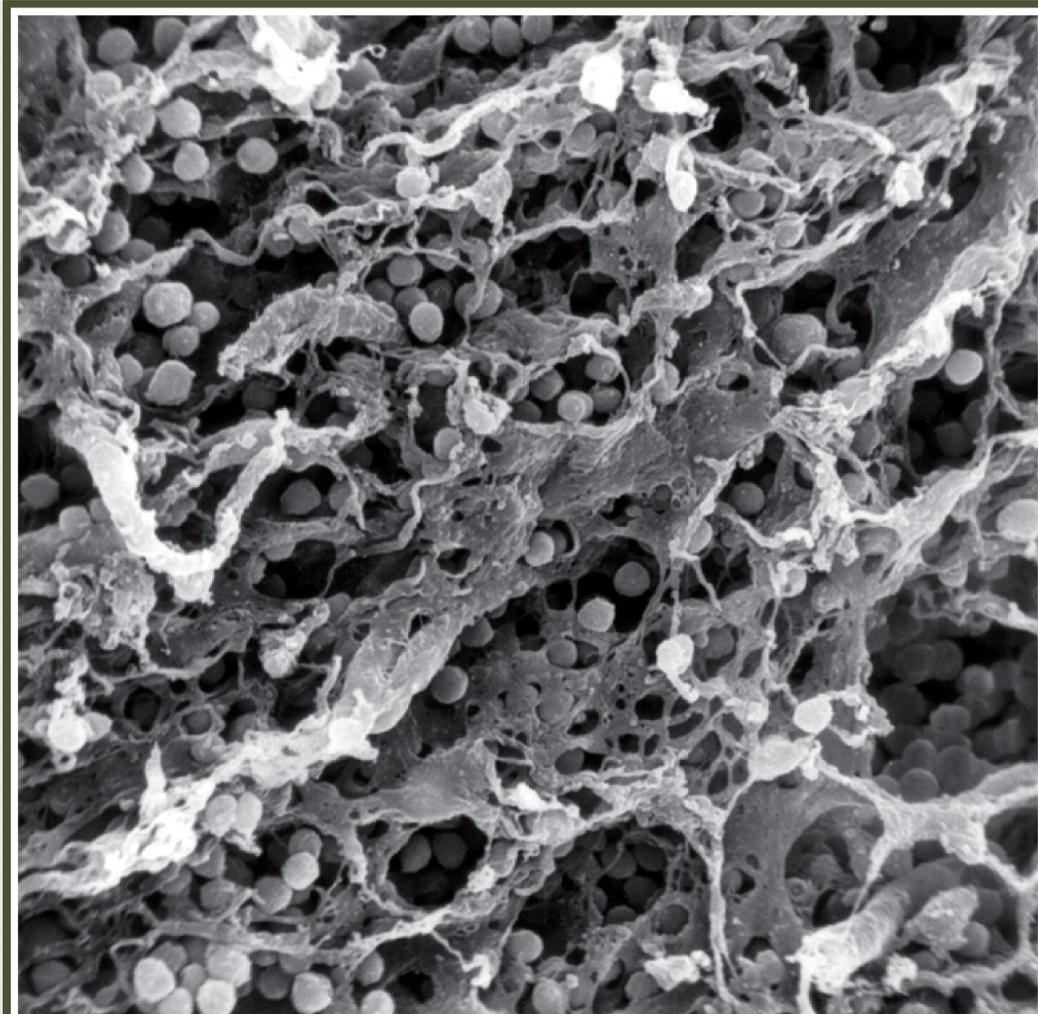


Figure 7-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Le rôle du thymus dans le développement des lymphocytes T (Thymo-dépendants)

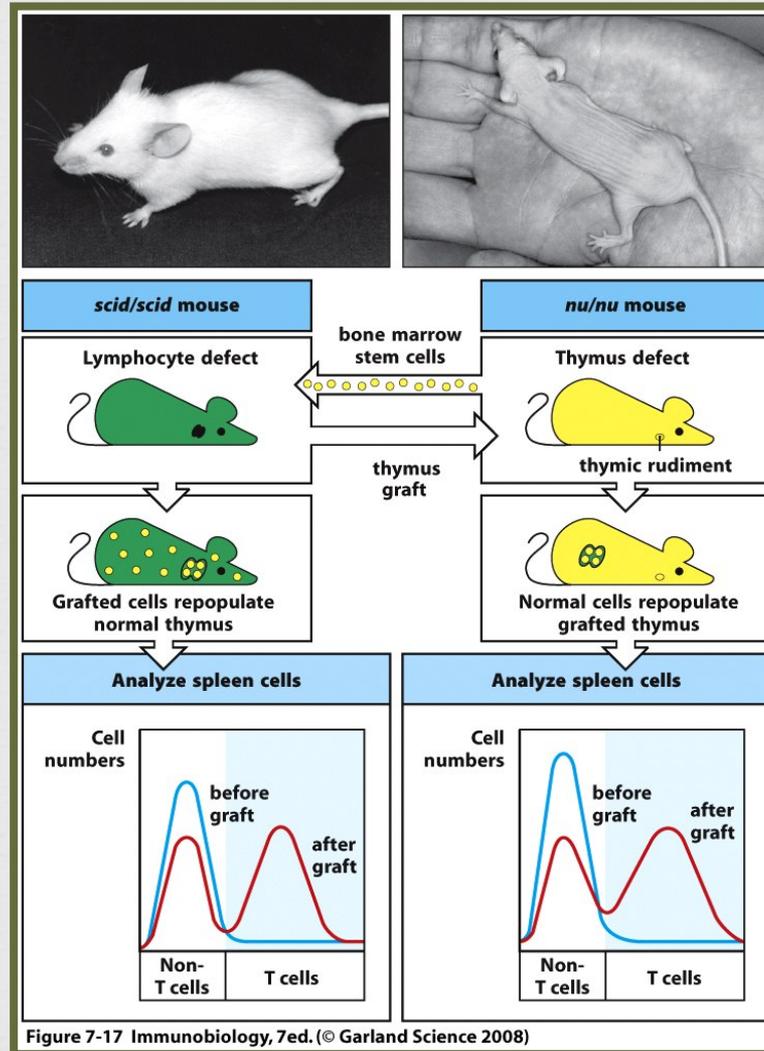


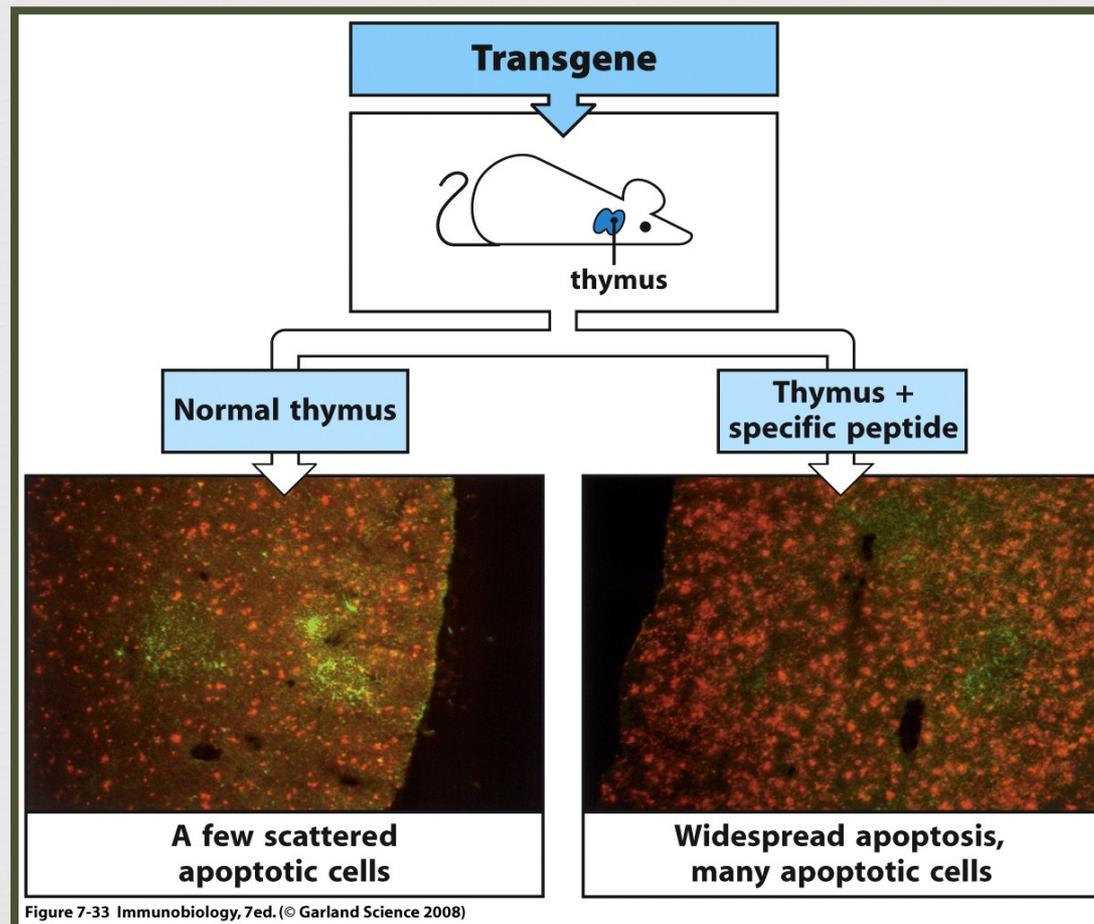
Figure 7-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

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

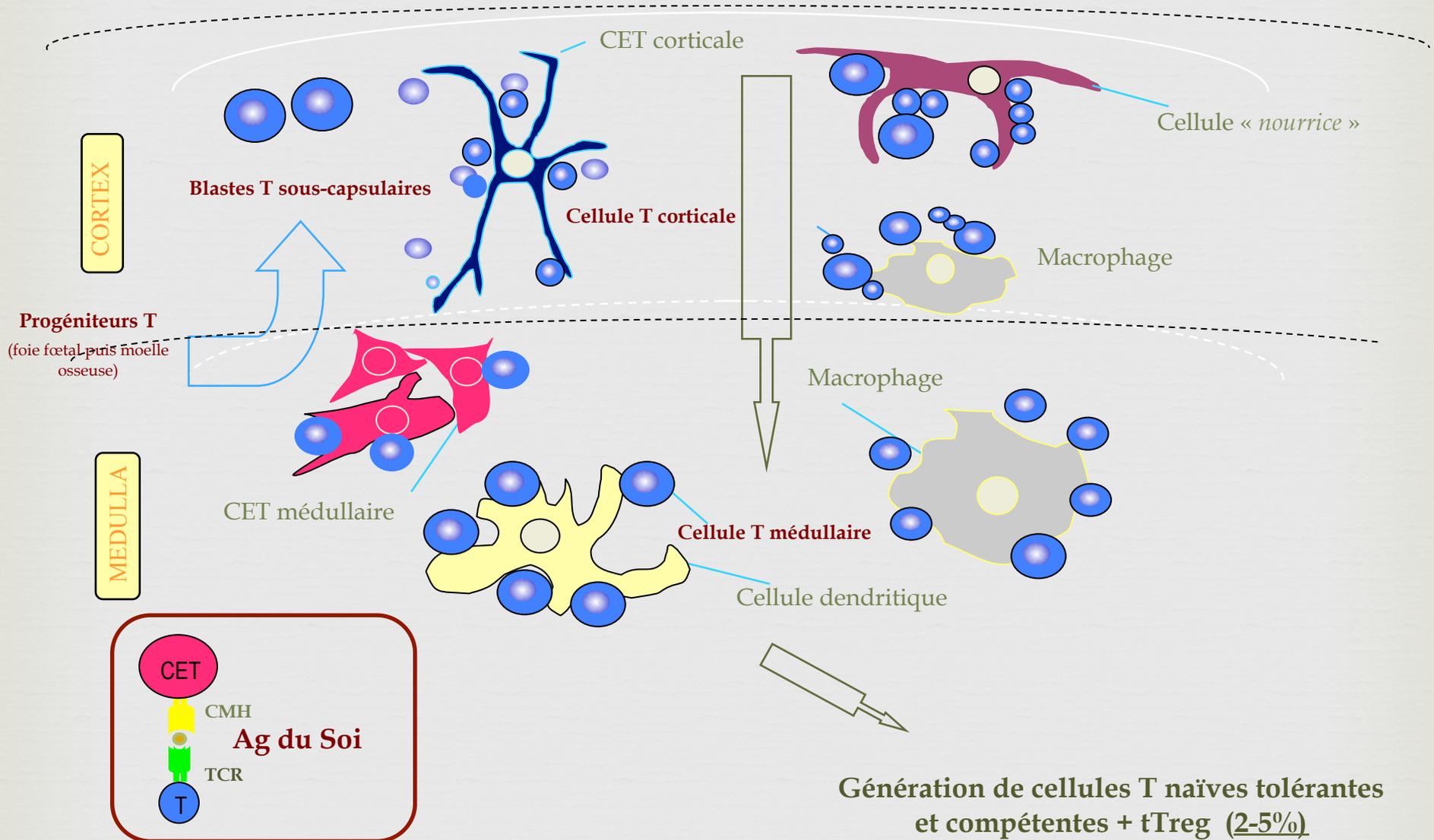
Ohki H, Martin C, Corbel C, Coltey M & Le Douarin NM *Science* 1987

Kappler JW, Roehm N & Marrack P *Cell* 1987

Kisielow P, Bluethmann H, Staerz UD, Steinmetz M & von Boehmer H *Nature* 1988

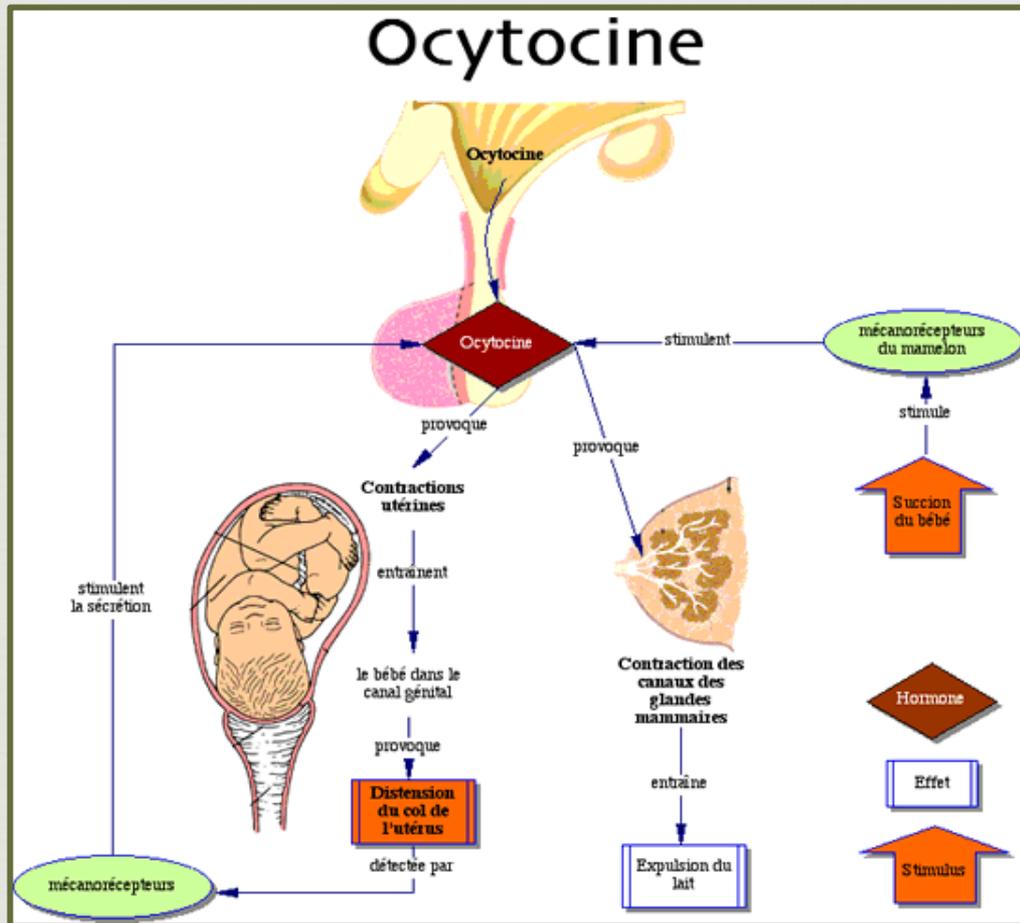


Différenciation des cellules T dans le thymus

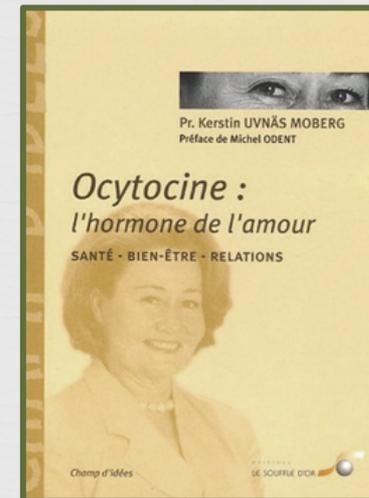
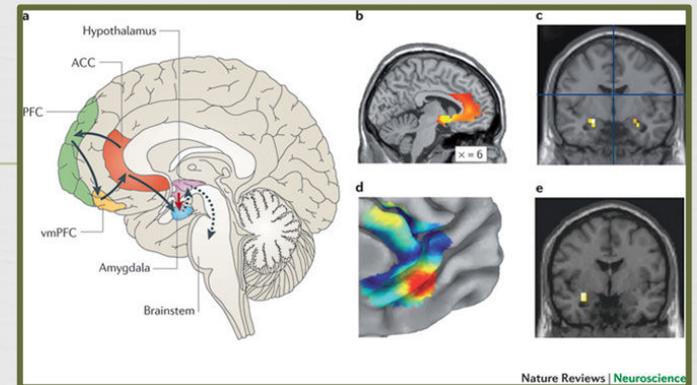


1. *Sélection négative des cellules T réactives au Soi surtout pendant la vie fœtale*
2. *Génération de tTreg spécifiques du Soi surtout après la naissance*

A propos de l'ocytocine (OT)



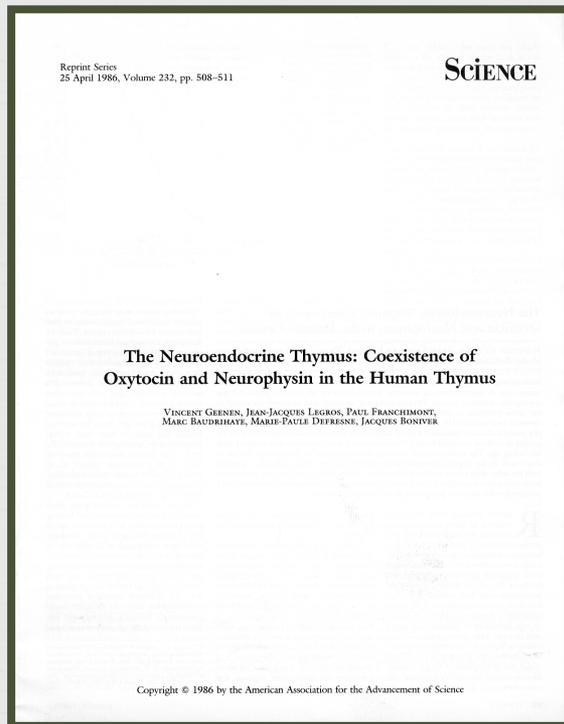
(Neuro)hormone



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)

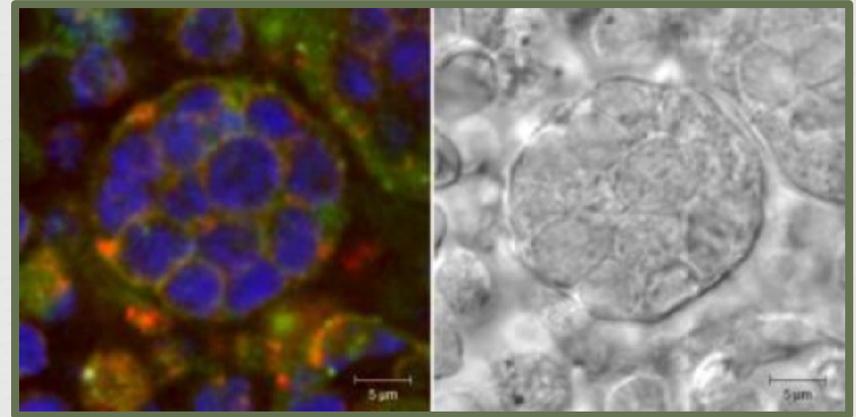
Geenen V et al., Thymus and T cells,
Encyclopedia of Neuroscience, 3rd Edition, 2004

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.

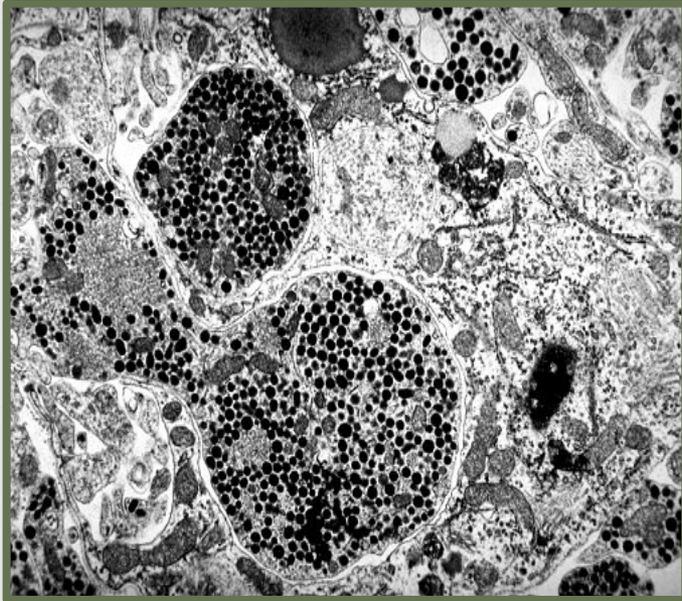


Application à l'ocytocine thymique

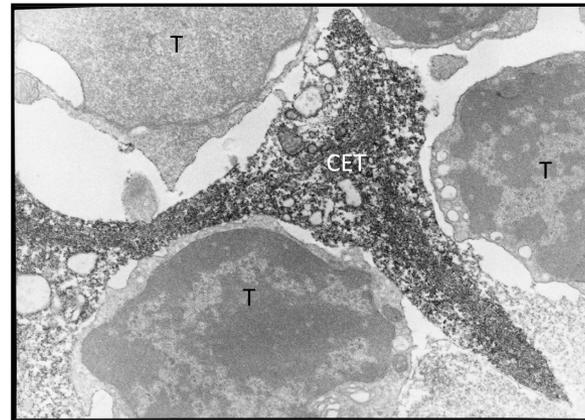


Cellule « *nourrice* » thymique

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



Neurohypophyse
Neurosécrétion et
communication *neuroendocrine*

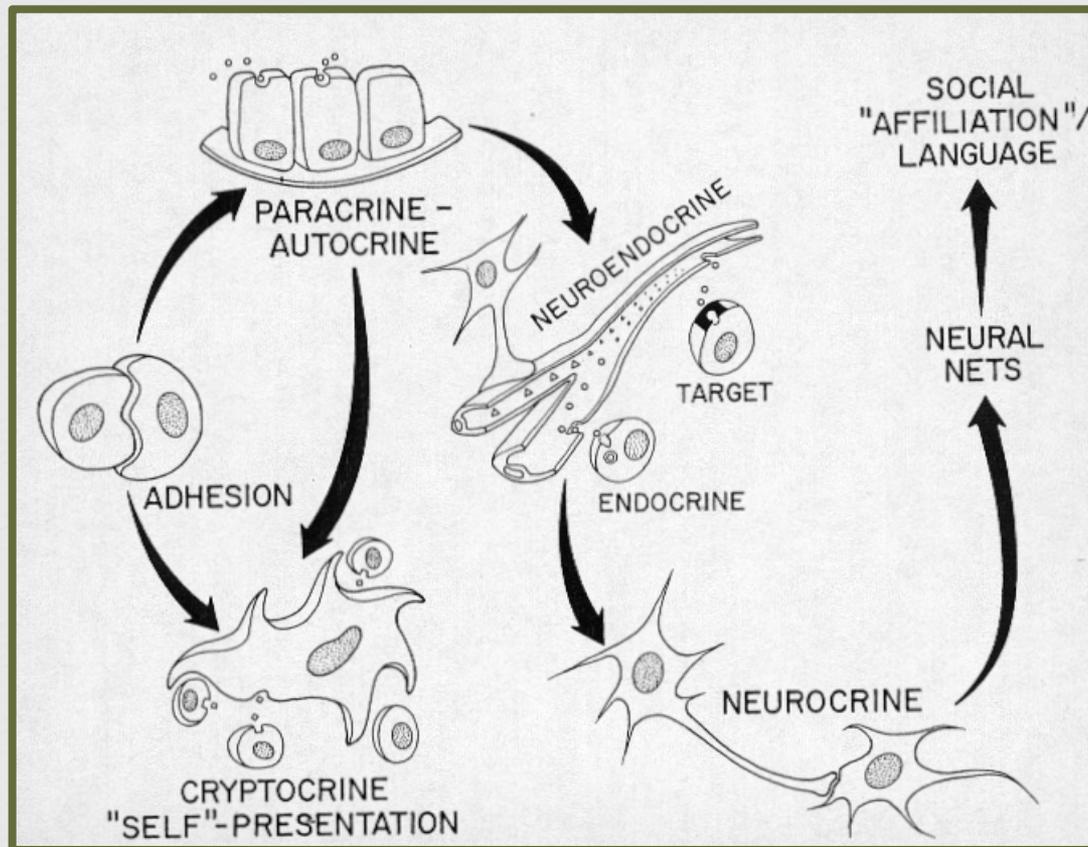


Epithélium thymique
Importance de l'invisible
Communication *juxta/cryptocrine* (John W. Funder)

Présentation du Soi !

« *L'ontogénie récapitule la phylogénie* »

Ernst HAECKEL (1834-1919)

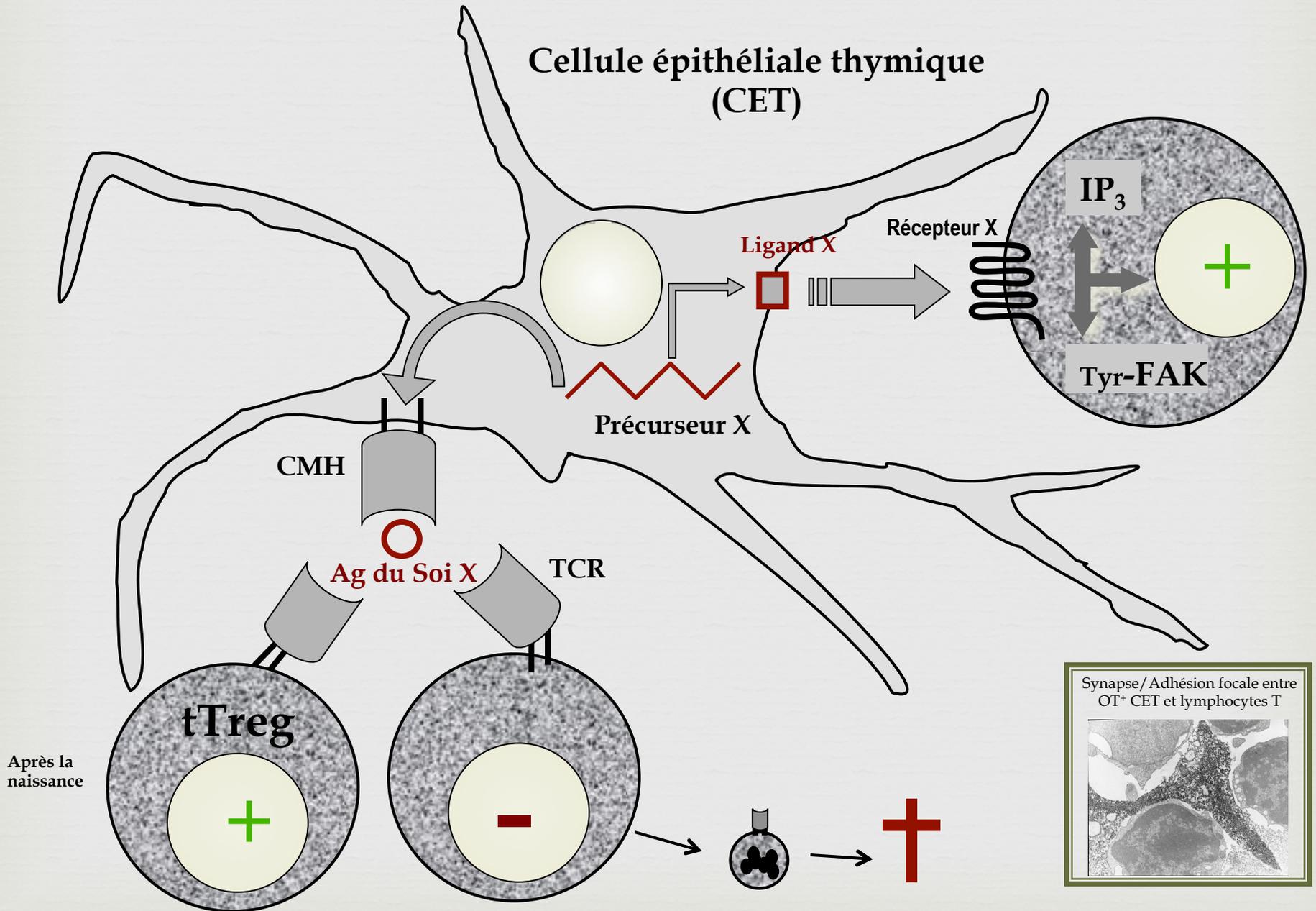


Biochimie du Soi neuroendocrine



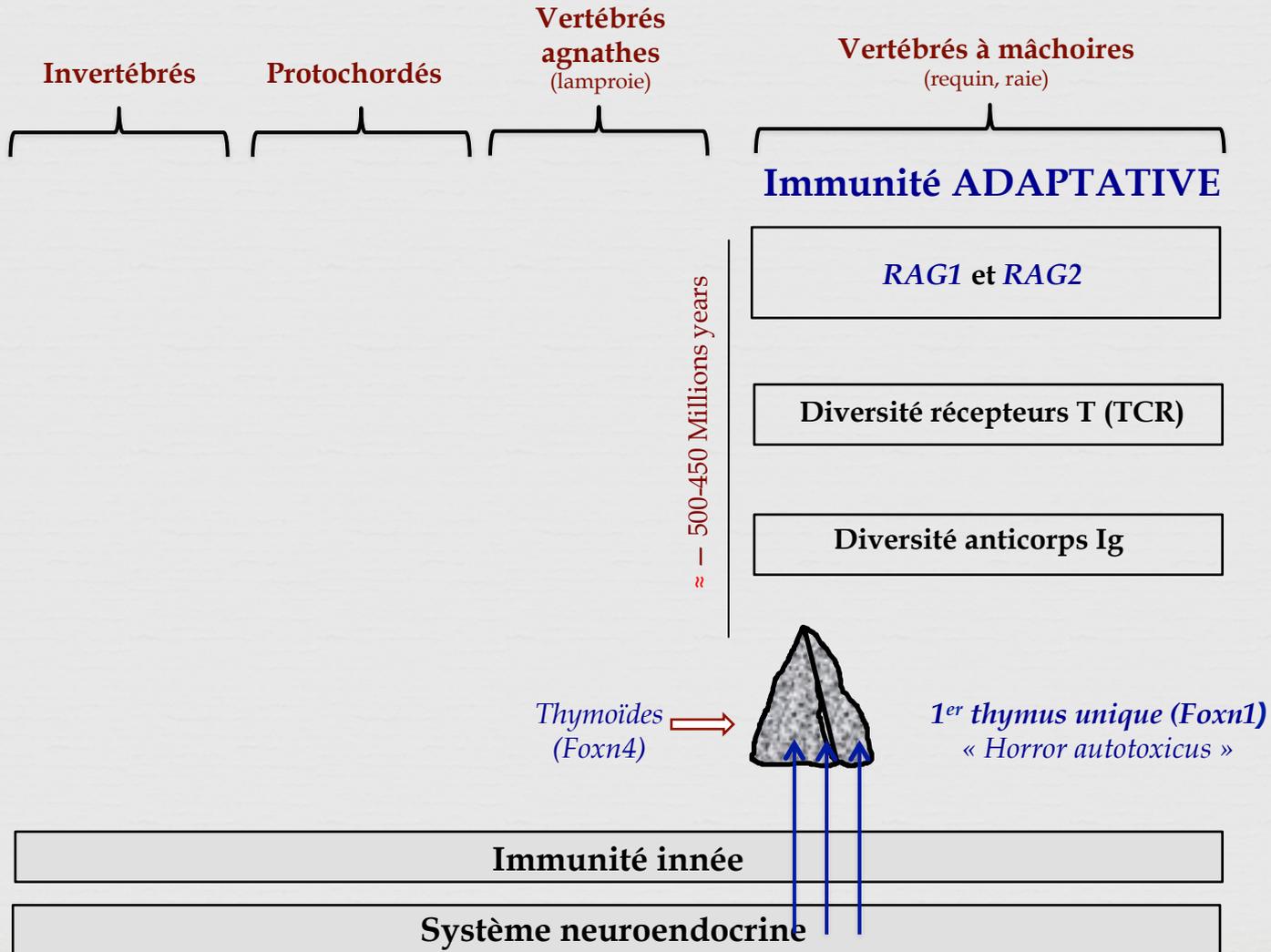
- ☞ Membre dominant d'une famille d'hormones exprimé dans le thymus.
- ☞ Séquences hautement conservées au cours de l'évolution d'une famille.
- ☞ L'expression dans le thymus précède celle dans les tissus périphériques.
- ☞ Importance pour la conservation des espèces (Ocytocine > Vasopressine) et le développement de l'individu (IGF2 > Insuline).
- ☞ Absence de sécrétion mais **PRESENTATION** par le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

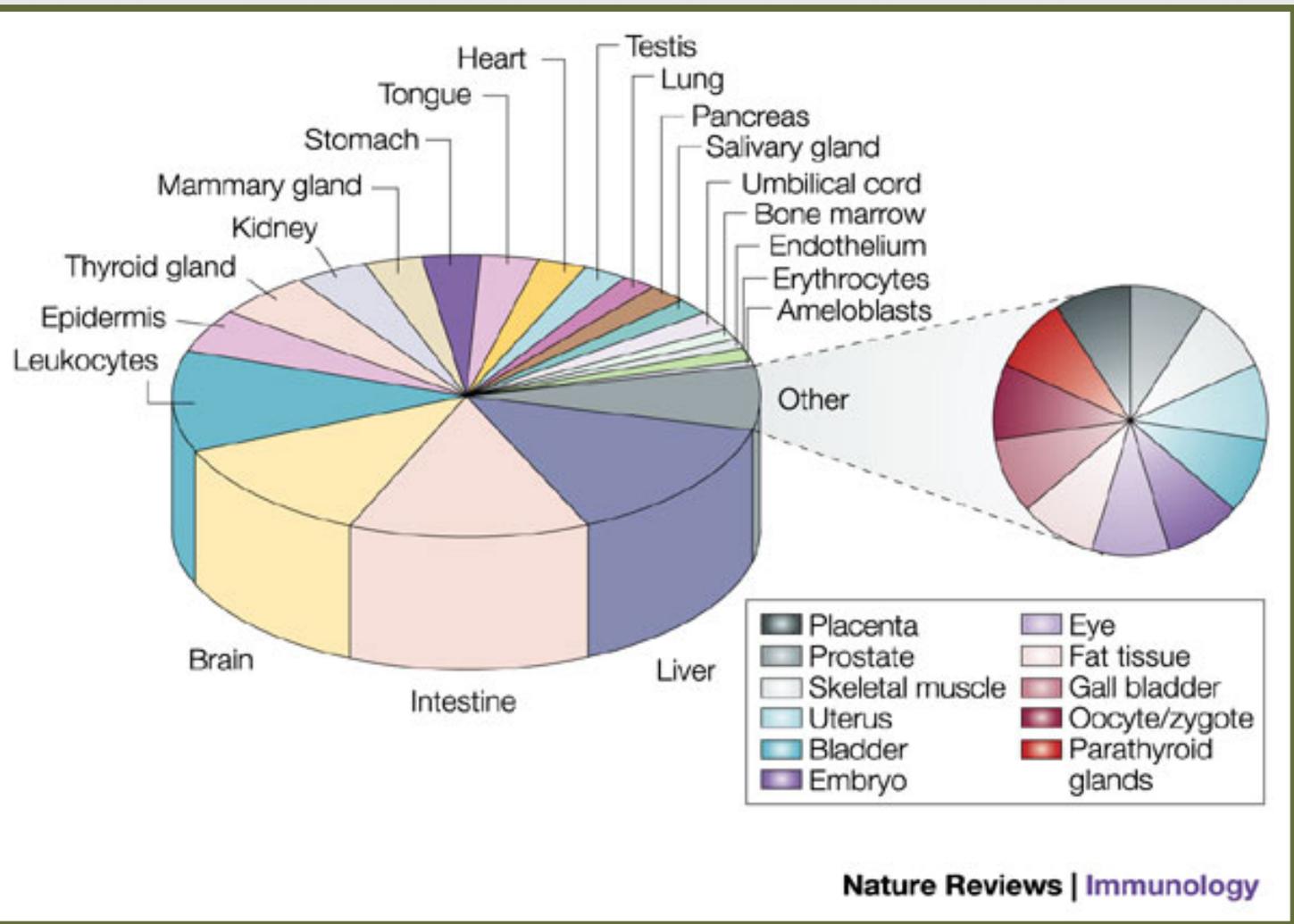
Le triple rôle des antigènes du Soi neuroendocrinine



Beauté de l'Evolution

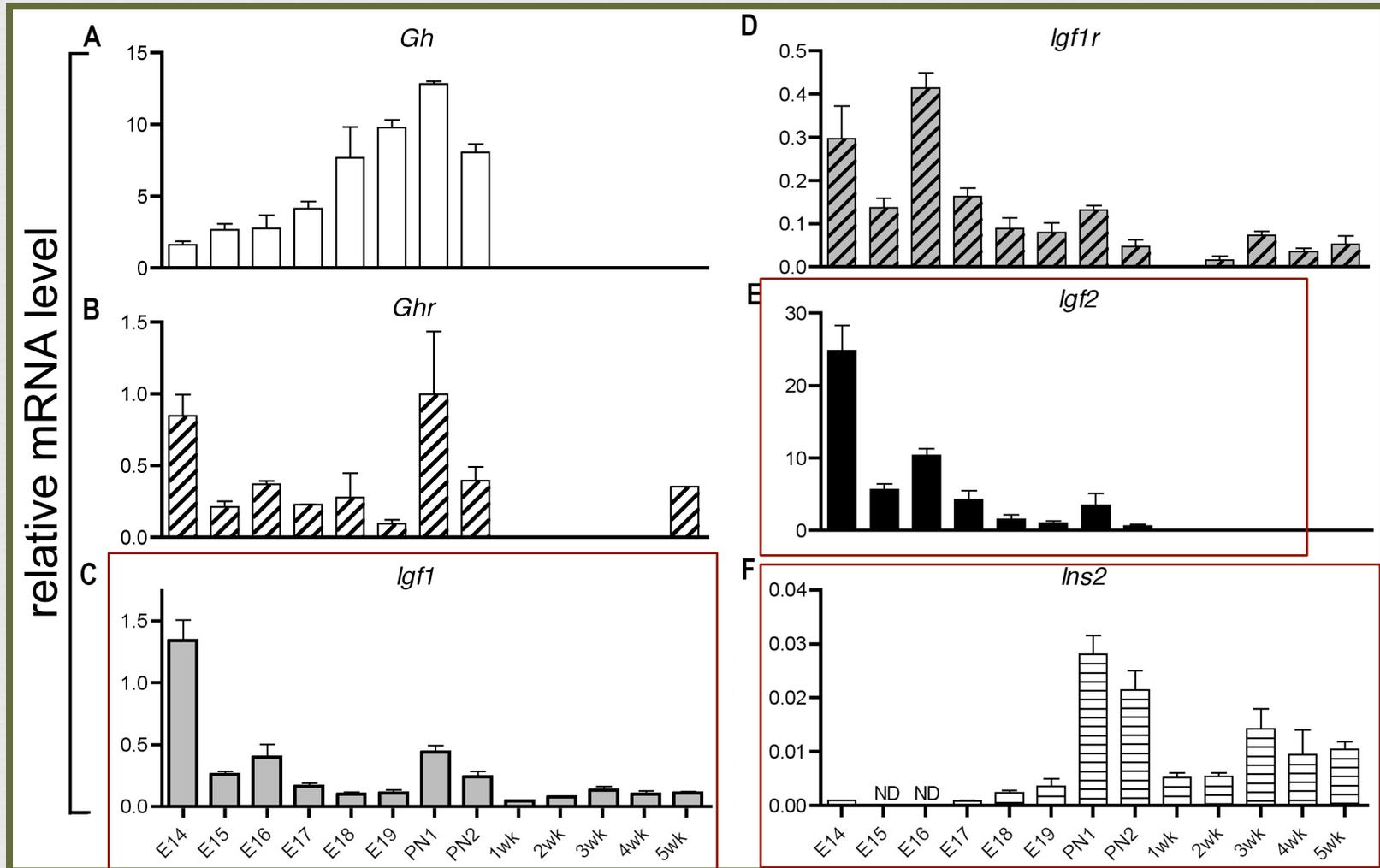
Le thymus a permis une coévolution harmonieuse entre les systèmes immunitaire adaptatif et neuroendocrine



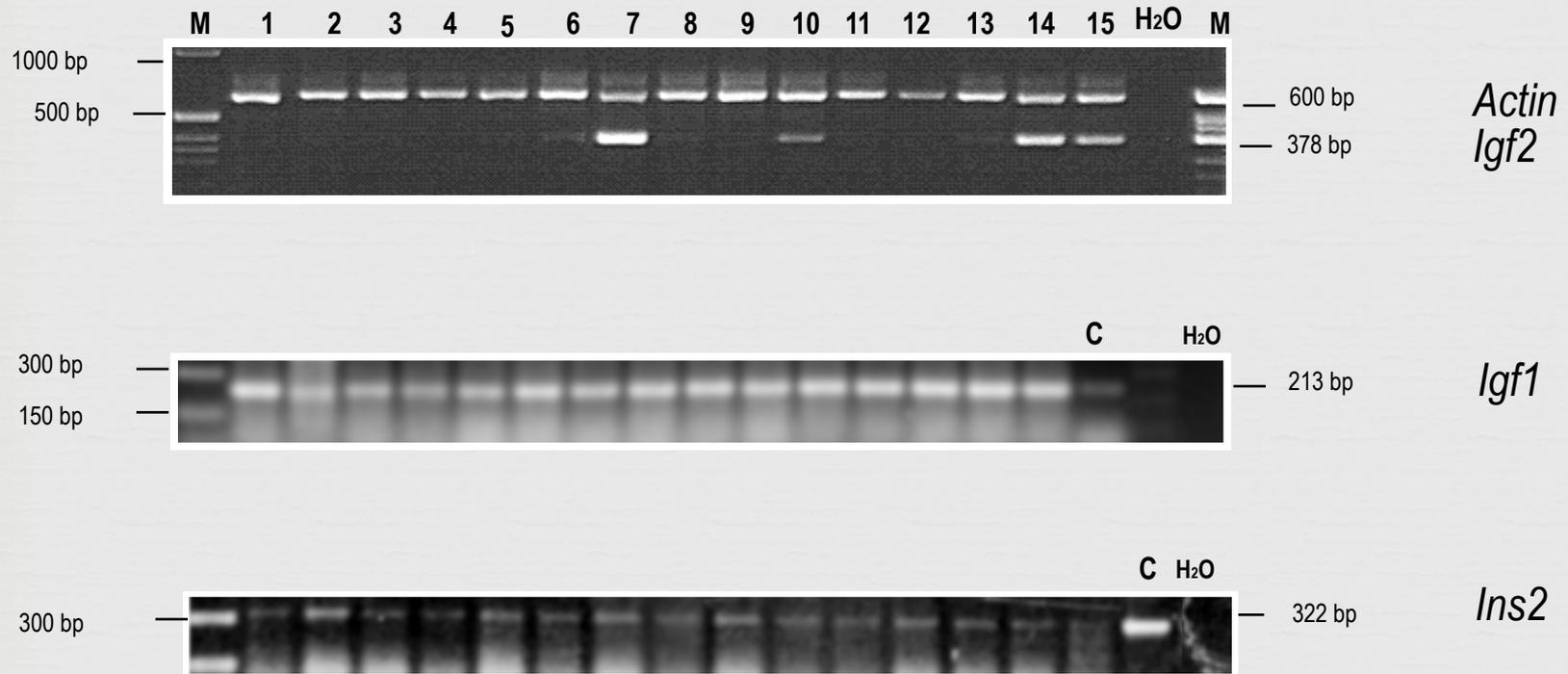


L'origine de l'auto-immunité :
une maladie du thymus ?

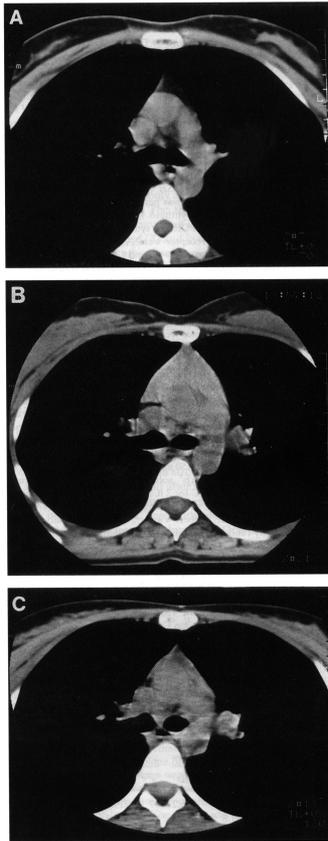
Expression intra-thymique des gènes de la famille de l'insuline au cours du développement embryonnaire



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



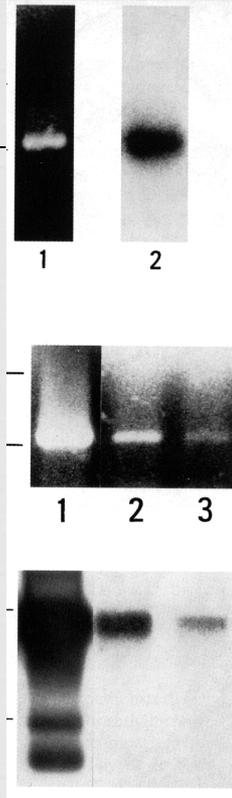
Thymus et maladie de Graves-Basedow



CT-scan

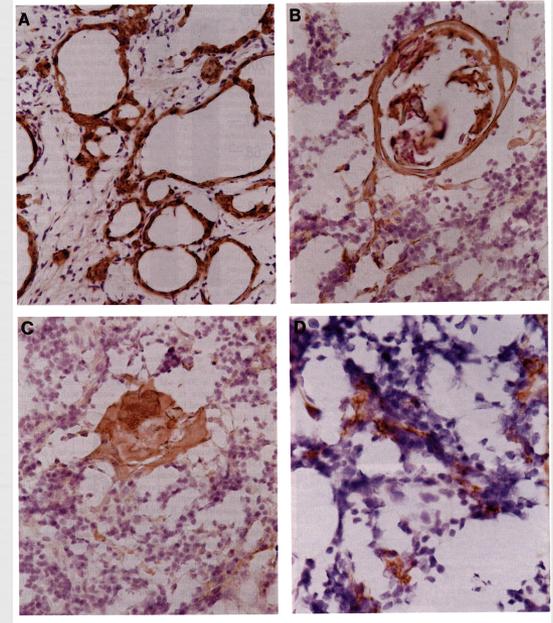
- A. Contrôle
- B. Avant traitement
- C. Après traitement

TSHR



1. Thyroïde
2-3. Thymus

Northern
1. Thyroïde
2-3. Thymus



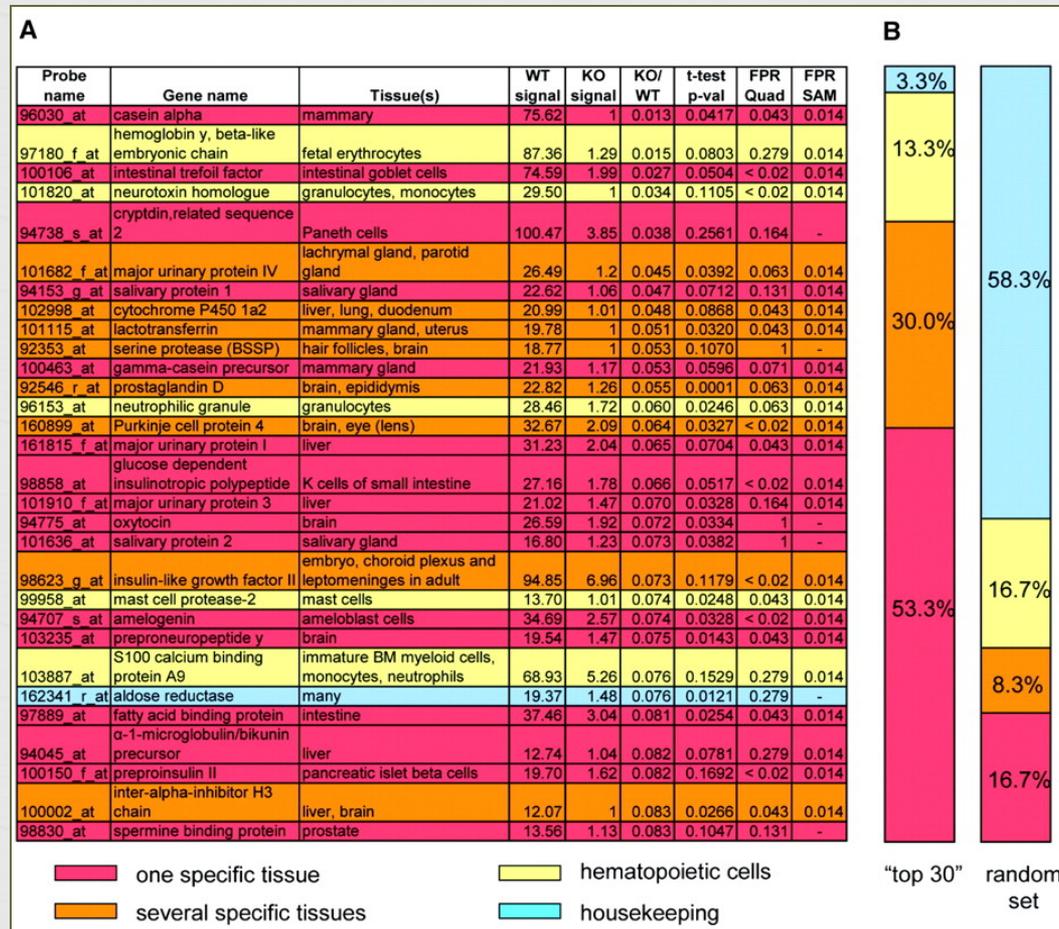
ICC pour TSHR

A. Thyroïde
B-D. Thymus

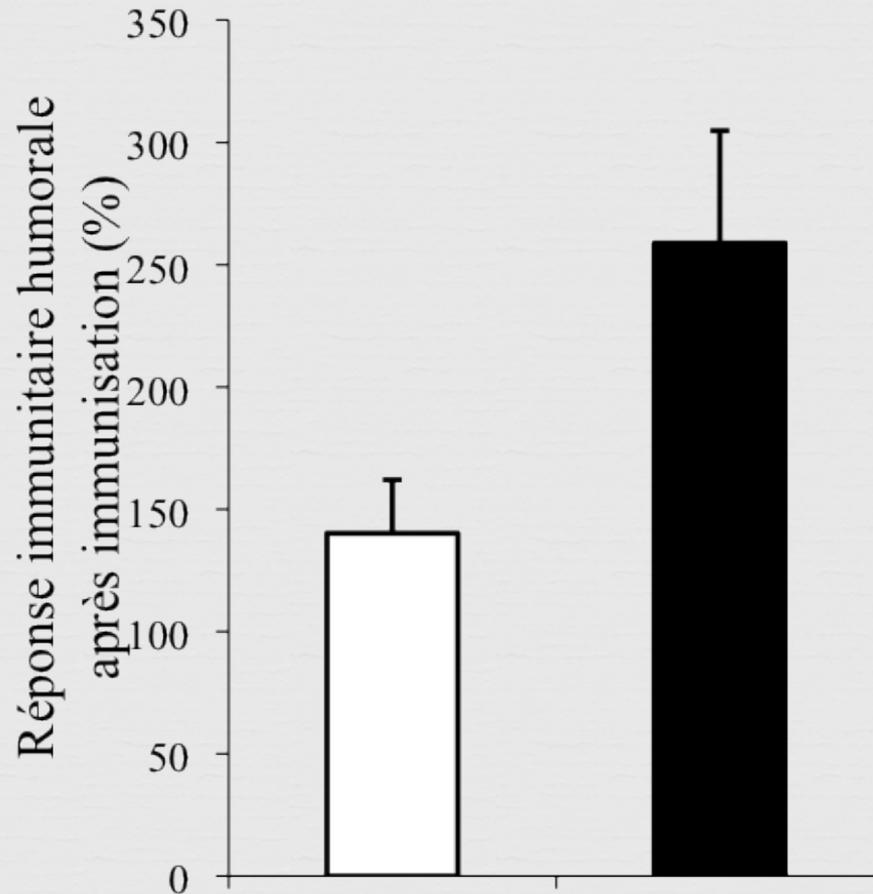
Paschke R & Geenen V *J Mol Med* (1995) 73:577-80
 Murakami M et al. *J Clin Invest* (1996) 98:2228-34
 Colobran R et al. *Hum Mol Genet* (2011) 20:3415-23

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 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

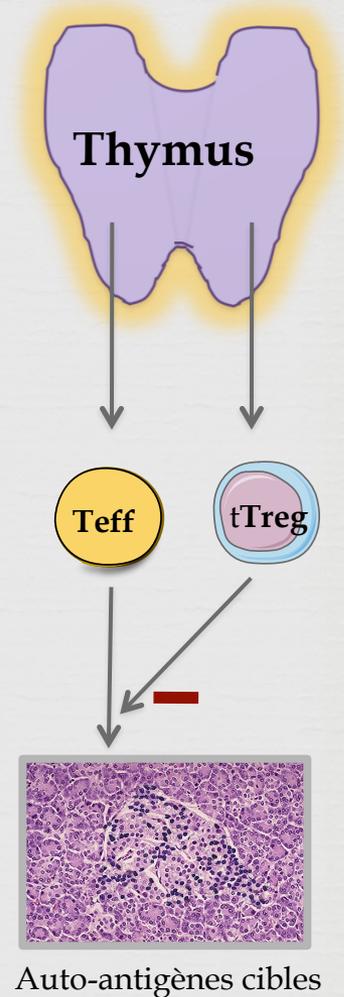
- Expression dans le thymus d'antigènes du Soi sous contrôle de *AIRE* et *FEZF2*.
- Elimination des cellules T réactives vis-à-vis d'antigènes du Soi.
- Sélection de tTreg spécifiques d'antigènes du Soi.

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 environnementaux !

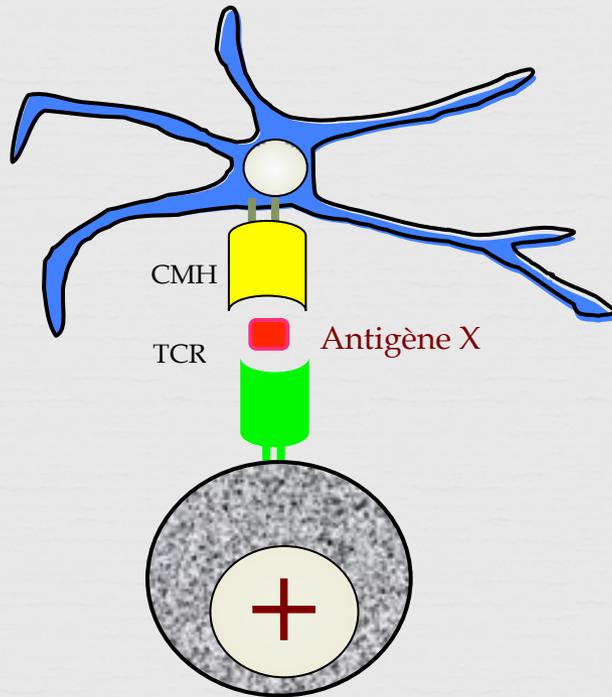


De la révélation (*découverte*) à l'innovation thérapeutique (*création*)

Vaccination classique (positive)

« *Self-vaccin négatif contre le DT1* »

Cellule présentatrice d'antigène



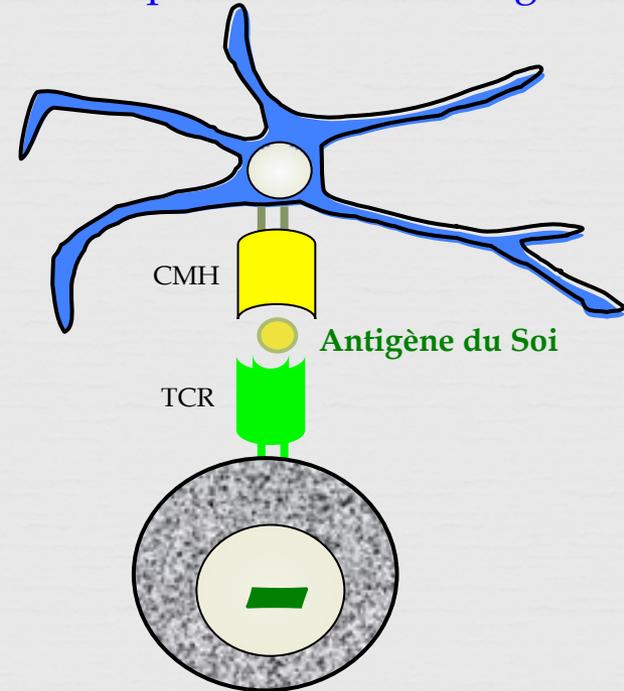
Réponse immunogène

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

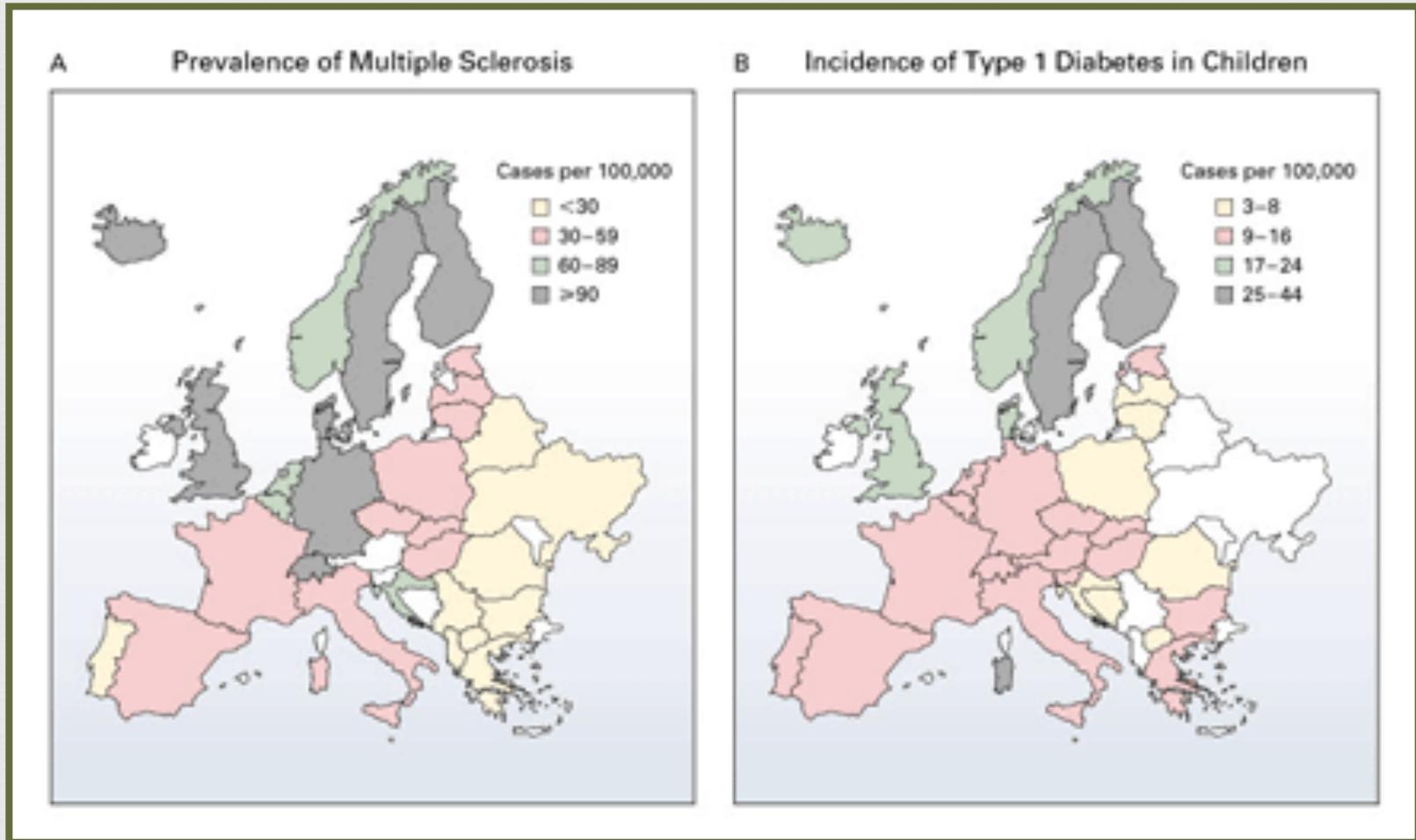
Antigènes du Soi liés au DT1

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

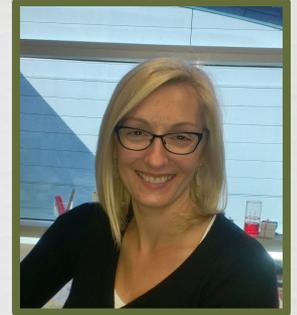


Concordance du DT1 chez les jumeaux homozygotes : $\pm 40\%$

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*.

Coxsackievirus CV-B4, thymus et DT1 pathogenesis

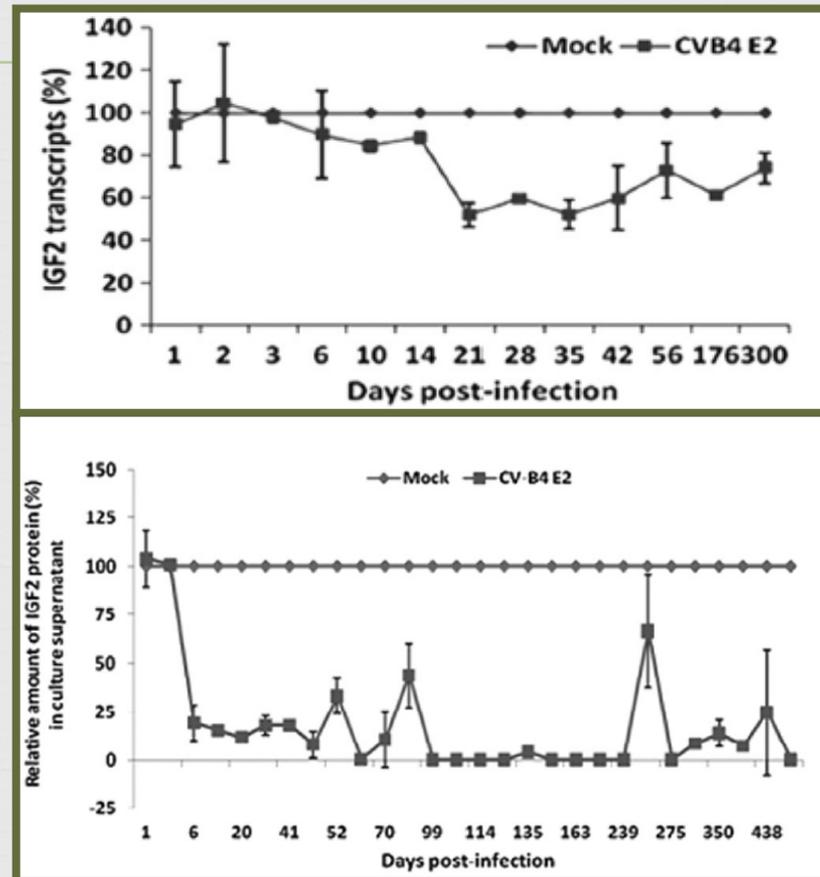


Pr Fabienne BRILOT, PhD

- 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 CV-B4



Conclusions générales



- La présentation dans le thymus des antigènes du Soi neuroendocrine a permis une **coévolution** intégrée et pacifique entre les grands systèmes de communication cellulaire, les systèmes nerveux, endocrine et immunitaire lors de l'apparition de l'**immunité adaptative** il y a environ 500 millions d'années.
- Le thymus est le premier **bouclier** contre les maladies auto-immunes spécifiques d'organes comme le diabète de type 1.
- Un dysfonctionnement du thymus joue un rôle moteur dans le développement de l'auto-immunité. Ceci est une condition nécessaire mais **non suffisante** pour l'apparition de maladies auto-immunes.
- L'auto-immunité se développe **dès la vie intra-utérine** par la conjonction de l'action des gènes de susceptibilité et de l'activité thymique prédominante pendant la vie foétale.
- La **self-vaccination** « **négative** » est un nouveau modèle de vaccin proposé pour traiter et prévenir les maladies auto-immunes.

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.
- 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

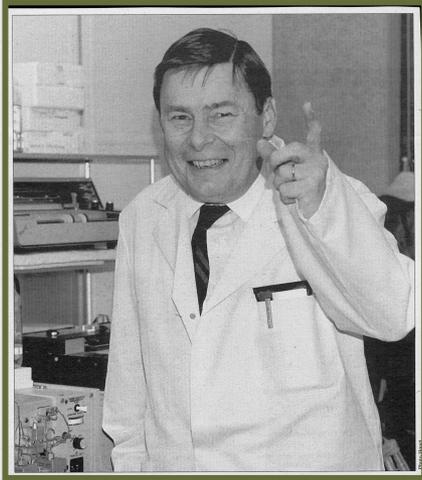


Waleo 3 - Tolediab

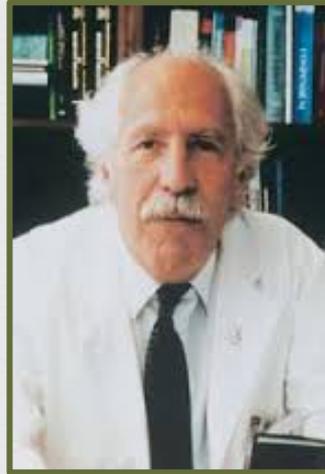


ARC « Somasthym » 2013-2017 FWB

Reconnaissance pour mes éducateurs de l'ULiège



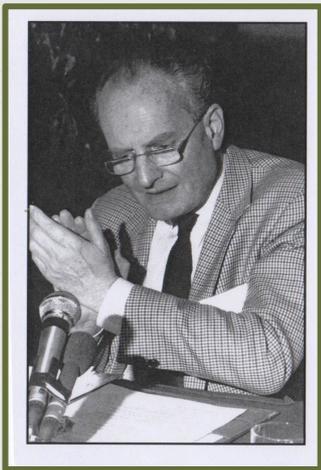
Paul FRANCHIMONT†



Pierre LEFEBVRE



Jean-Jacques LEGROS



Georges FRANCK†



Gustave MOONEN



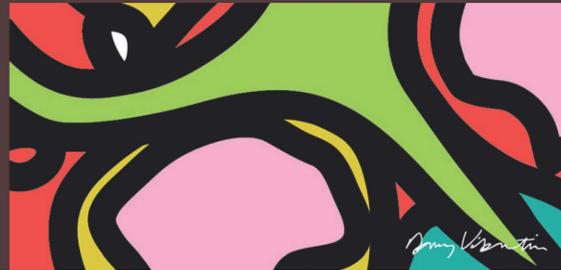
Jacques BONIVER



Jean-Michel FOIDART

ESSAI

Voyage[s] à travers le thymus



Vincent Geenen



Presses Universitaires de Liège

Prix littéraire Prince Alexandre de Belgique - 2014

Merci pour votre bonne attention et avec le secret espoir que les concepts de tolérance et auto-immunité vous sont maintenant familiers !