



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Ecole Doctorale

Soutenance de thèse

Monsieur Alessio MYLONAS

Titulaire d'un "Master" de l'Université de Leicester, Grande-Bretagne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de

Doctorat ès sciences de la vie (PhD)

de l'Université de Lausanne,

sa thèse intitulée :

**Plasmacytoid dendritic cell-derived type- I interferon-driven innate
cutaneous inflammation through cytokine imbalance
and commensal bacteria**

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Curdin CONRAD

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 24 novembre 2017 à 17h00

à la salle B301 du département de biochimie,
chemin des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique.

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'Ecole Doctorale

10.11.2017

L'inflammation cutanée innée dirigée par l'interféron de type 1 provenant de la cellule dendritique plasmacytoïde via déséquilibre cytokinique et bactéries commensales

Alessio Mylonas – Département de Médecine, Service de Dermatologie, CHUV

Le domaine de l'immuno-dermatologie cherche à éclaircir la pathogenèse des maladies inflammatoires de la peau telles que le psoriasis. Le psoriasis est une maladie débilitante qui est caractérisée par des plaques blanchâtres desquamantes souvent distribuées sur l'ensemble du corps. Le psoriasis est une maladie fréquente qui affecte environ 5% de la population mondiale, mais dont nous ne connaissons que certains détails du mécanisme pathologique. Les observations cliniques, ainsi que l'expérimentation préclinique, a permis l'identification de composantes du système immunitaire adaptatif comme étant d'importance majeure pour le développement de la maladie. Néanmoins, pour le moment il n'y a aucun traitement curatif.

Un des traitements pour le psoriasis qui démontre un remarquable succès est le traitement biologique s'appelant anti-TNF. Ce traitement – qui bloque la cytokine pathogénique appelée TNF – a un mode d'action rapide et efficace, ciblant des cellules du système immunitaire adaptatif, et par conséquent est également utilisé pour le traitement de nombreuses autres maladies au delà des affections cutanées. Pour plusieurs de ces maladies, il est le traitement de référence, et souvent il n'existe pas d'alternative. Jusqu'à présent, plus de 3 millions de patients sont actuellement, ou ont été traités auparavant, avec l'anti-TNF. De façon intrigante, une proportion d'individus traités avec l'anti-TNF pour le psoriasis (ou autre indication), développe des lésions cutanées évoquant fortement le psoriasis. Environ 2 à 5% des personnes traitées avec l'anti-TNF font cette réaction, appelée « psoriasis paradoxal » qui souvent mène à une interruption du traitement. Cela est au détriment des patients qui n'ont pas d'alternative de traitement. Le paradoxe engendré par un médicament qui est à la fois utilisé pour traiter le psoriasis, mais est aussi la cause de nouvelles manifestations de psoriasis, souvent sur des personnes sans aucune manifestation préexistante, reste mal compris.

Dans le travail décrit lors de cette thèse, nous avons déterminé que la cytokine pathogénique TNF a aussi un rôle de régulation du système immunitaire inné. En particulier, le TNF agit sur une cellule singulière et énigmatique – la cellule dendritique plasmacytoïde (pDC). La pDC produit de grandes quantités d'une cytokine inflammatoire appelé l'interféron de type 1 (IFN-I), qui est de première importance dans les réponses immunitaires contre des pathogènes. Sous certaines conditions, elle nécessite le TNF pour mettre fin à la production de l'IFN-I. Dans un modèle préclinique, nous avons déterminé que l'anti-TNF engendre une sur-activation inappropriée des pDCs qui culmine dans le développement de lésions ressemblant au psoriasis paradoxal. La neutralisation de l'IFN-I résulte dans la guérison du phénomène de psoriasis paradoxal, mais il reste à éclaircir comment cet effet a lieu. Ainsi, une meilleure compréhension de la pathogenèse du psoriasis paradoxal mènerait à une amélioration du traitement aux anti-TNF et assurerait sa continuité.

Malgré son nom floral, une autre maladie atteignant la peau, appelée rosacée, est particulièrement affligeante. La rosacée est une atteinte inflammatoire du visage, caractérisée par des rougeurs intenses lors de poussées continues. La progression de la maladie aboutit à une défiguration progressive des patients qui peuvent être atteints de nombreuses pustules. En outre, une forte composante microbienne participe au développement de la rosacée, mais le mode d'action en reste obscur. En moyenne, 10% de la population globale en souffre et à l'heure actuelle peu de traitements existent, qui de plus agissent sur les symptômes et non sur la pathogenèse de la maladie. Nous avons découvert que les poussées de rosacée, comme pour le psoriasis paradoxal, sont enclenchées par les pDCs et l'IFN-I. Nous décrivons un modèle expérimental par lequel les bactéries présentes dans la peau de visage des patients de rosacée entraînent l'activation des pDCs et une réponse pathologique. Par conséquent, l'IFN-I agit pour déclencher le recrutement de cellules du système inflammatoire inné et aboutit à l'activation de voies de signalisation pathogéniques qui peuvent s'autoalimenter et conduire à une progression inévitable de la maladie. Par ces résultats, nous proposons le ciblage de la pDC pour le traitement de maladies inflammatoires cutanées arbitrées par le système immunitaire inné.