

des protéines ciblées par les cellules immunitaires. Supposons qu'il y ait dix étapes entre un événement déclencheur et l'attaque finale d'un tissu cible par les cellules du système immunitaire. «Nous nous sommes seulement intéressés à l'étape 10 en négligeant les premières, constate Sonia Sharma. C'est comme si nous avions travaillé à l'envers!» Pourtant, ce n'est qu'en comprenant les premières étapes que l'on peut imaginer de meilleurs traitements, voire des mesures de prévention.

Difficile toutefois de reprocher aux chercheurs de s'être au départ concentrés sur le système immunitaire. En effet, les maladies auto-immunes ressemblent à des trahisons de la part d'un système de défense particulièrement élaboré dont l'évolution l'a conduit non seulement à nous protéger des agents pathogènes extérieurs, mais aussi à surveiller les cellules menaçant de devenir cancéreuses et à nettoyer les séquelles cellulaires d'une blessure. C'est la sentinelle qui préserve notre corps du chaos. Par ailleurs, des éléments clés du système immunitaire, en particulier les lymphocytes B et T, sont bel et bien des acteurs essentiels des maladies auto-immunes. Selon Décio Eizirik, les traitements nécessiteront une double approche visant à la fois ces cellules immunitaires et leurs cibles. «Le système immunitaire a une mémoire d'éléphant, explique-t-il. Une fois que les lymphocytes T ont appris à reconnaître des cellules cibles, ils ne les oublieront pas de sitôt.»

LES CLÉS DE L'AUTODESTRUCTION

De nombreuses recherches menées ces cinquante dernières années se sont concentrées sur une caractéristique classique des maladies auto-immunes : les autoanticorps. De quoi s'agit-il ? Les anticorps, ces protéines produites par les lymphocytes B, reconnaissent et se fixent sur des motifs, des antigènes, caractéristiques par exemple d'agents pathogènes ou de cellules infectées, cette association conduisant ensuite à l'élimination de ces intrus. Les autoanticorps, quant à eux, se lient à des composants de nos propres cellules en qui ils voient des antigènes, des éléments étrangers. Là, anticorps et autoanticorps agissent comme des balises attirant des lymphocytes T cytotoxiques, ou tueurs, qui détruisent les entités ainsi marquées, les agents pathogènes et les cellules infectées dans le premier cas, les propres cellules de l'organisme dans le second. Compte tenu de leur importance, les scientifiques qui étudient l'auto-immunité traquent ces paires lymphocyte T/autoanticorps.

Ces chercheurs ont récemment compris que la localisation des lymphocytes T tueurs et des autoanticorps serait plus importante que le simple fait de leur existence. Ainsi, en 2018,

Roberto Mallone, de l'institut Cochin, à Paris, et ses collègues ont comparé des individus sains à d'autres atteints de diabète soit de type 1, soit de type 2, cette version de la maladie n'étant pas auto-immune (ici, l'insuline est bien produite, mais fonctionne mal). Les quantités de lymphocytes T cytotoxiques dans le sang étaient remarquablement similaires dans les trois groupes, y compris chez les personnes non diabétiques.



Nous savons désormais que le tissu cible n'est pas un simple spectateur de la maladie auto-immune : c'est un participant actif



Il en va autrement dans le pancréas. Les lymphocytes T cytotoxiques dits «autoréactifs», c'est-à-dire visant les cellules saines de l'organisme, étaient notablement plus abondants dans cet organe chez les personnes atteintes du type 1 de la maladie. Roberto Mallone, à la suite de Décio Eizirik, soupçonne qu'ils ne sont pas là par hasard, mais en raison d'un problème lié au tissu cible, les cellules bêta.

Une autre raison plaçant pour un rôle majeur des cellules cibles dans des maladies auto-immunes est venue d'études génétiques ayant montré que les gènes influençant ces maladies sont exprimés non seulement par les cellules immunitaires, mais aussi par les cellules cibles. Au début des années 2000, après le séquençage complet du génome humain, des études d'association pangénomique (en anglais GWAS pour *genome-wide association study*), c'est-à-dire visant à repérer les mutations liées, par exemple, à des pathologies, ont révélé de nombreux gènes qui, modifiés, sont associés à un risque plus élevé de pathologies auto-immunes. Et ces gènes étaient présents dans les lymphocytes B ou T, mais aussi dans des cellules qui ne font pas partie du système immunitaire, explique Sonia Sharma. Ainsi, les cellules non immunitaires ont des gènes qui, lorsqu'ils