

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.

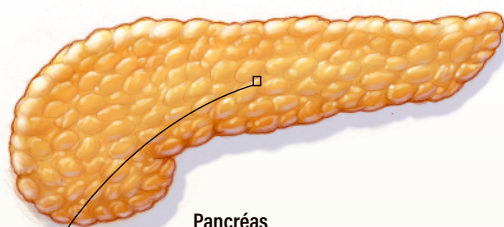
Une autre raison plaçant pour un rôle majeur des cellules cibles dans des maladies auto-immunes est venue d'études génétiques ayant montré que les gènes influençant ces maladies sont exprimés non seulement par les cellules immunitaires, mais aussi par les cellules cibles. Au début des années 2000, après 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

UNE VICTIME PAS SI INNOCENTE

Lorsque l'organisme ne produit plus suffisamment d'insuline, une hormone vitale pour contrôler la concentration de glucose dans le sang, il en résulte un diabète de type 1. La raison de cette pathologie est la mort des cellules bêta du pancréas, qui

normalement produisent l'insuline. Elles meurent après avoir été attaquées par des lymphocytes T tueurs, des cellules du système immunitaire. Pendant des années, les scientifiques ont pensé que chez les diabétiques, ces cellules avaient un défaut qui les poussait à s'attaquer

aux cellules bêta. Pourtant, les non diabétiques ont aussi des lymphocytes T tueurs (en rose) et en même quantité, sans pour autant qu'ils s'en prennent aux cellules bêta. Les chercheurs en ont déduit que ces dernières attirent elles-mêmes les lymphocytes T.



Pancréas

Un bon équilibre

Les cellules bêta sont situées dans des régions du pancréas nommées « îlots de Langerhans ». Chez les personnes non diabétiques, des lymphocytes T tueurs (ou CD8⁺) susceptibles d'endommager les cellules bêta apparaissent dans la circulation sanguine ainsi que dans le pancréas. Mais ils n'attaquent pas les cellules bêta, ce qui permet à ces cellules de continuer à produire de l'insuline.

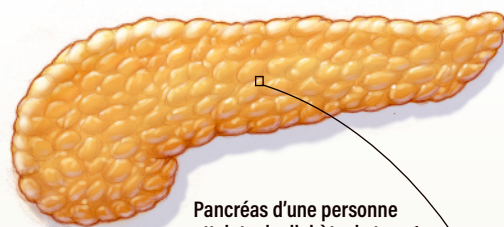
— Lymphocytes T CD8⁺ tueurs



Dans la circulation sanguine



Associés à un îlot pancréatique



Pancréas d'une personne atteinte de diabète de type 1

Diabète de type 1

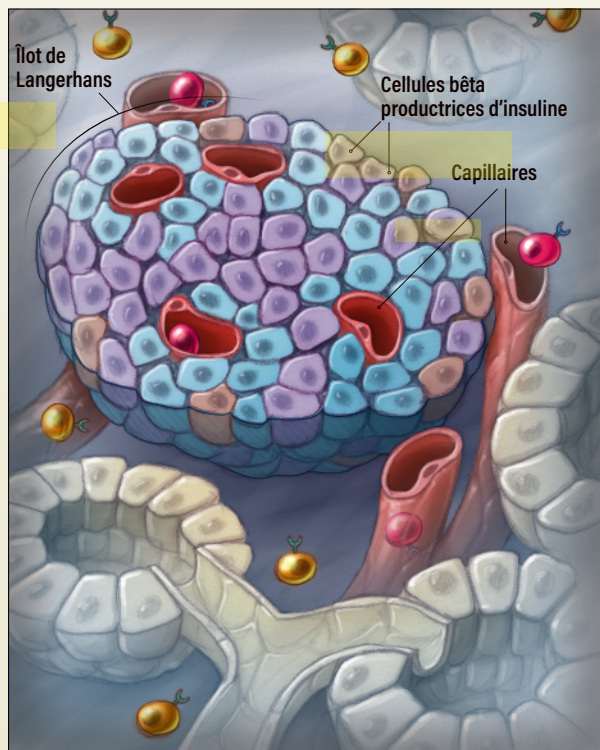
Dans cette maladie, les lymphocytes T tueurs se rassemblent dans le pancréas et attaquent les cellules bêta, car elles produiraient des quantités accrues de molécules qui les désignent comme cible. Parmi ces molécules figurent la préproinsuline (PPI), un précurseur de l'insuline, et une protéine du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I, un édifice complexe qui présente les antigènes aux cellules immunitaires. En cas de stress, les cellules bêta émettent des chimiokines, qui attirent les cellules immunitaires.



Lymphocytes T CD8⁺ ciblant la PPI



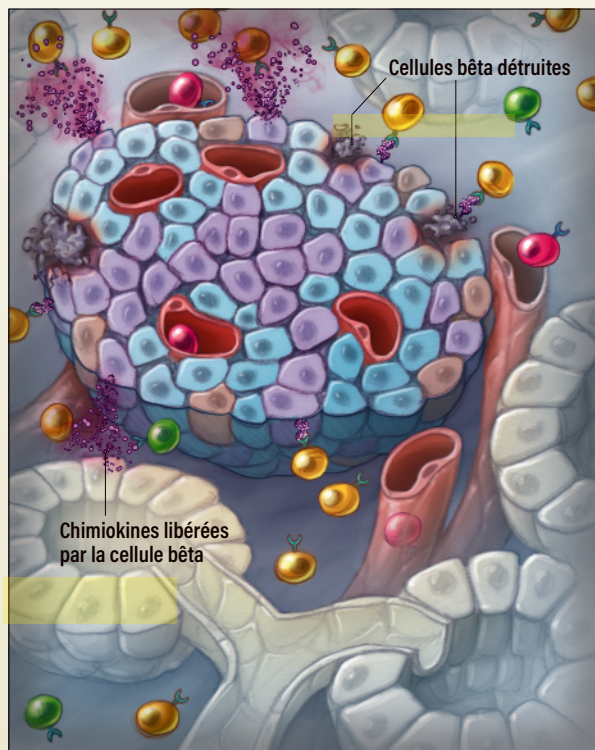
Protéines du CMH de classe I



Îlot de Langerhans

Cellules bêta productrices d'insuline

Capillaires



Cellules bêta détruites

Chimiokines libérées par la cellule bêta

s'expriment, conduisent à la production de cytokines et de chimiokines, des messagers chimiques qui déclenchent une réponse immunitaire. Cette activité est essentielle, car toutes les cellules sont susceptibles de se transformer en cancers ou d'être infectées. Dans ce cas, le système immunitaire doit être alerté et c'est le rôle de ces gènes de médiateurs immunitaires. Toutefois, mutés, ces mêmes gènes envoient des signaux de détresse alors que les cellules ne sont pas endommagées : le système immunitaire réagit comme si elles l'étaient et intervient.

LES SIGNES DE LA VULNÉRABILITÉ

Début 2021, Décio Eizirik et ses collègues ont fourni des exemples de cellules cibles trompeuses dans plusieurs maladies auto-immunes. En analysant la littérature et des bases de données créées à partir de biopsies, ils ont constaté que plus de 80% des variants génétiques liés à des maladies auto-immunes étaient exprimés par des cellules cibles dans le diabète de type 1 et trois autres maladies auto-immunes (la sclérose en plaques, le lupus et la polyarthrite rhumatoïde). Non seulement les cellules cibles contiennent des variants associés à la maladie, mais elles fabriquent aussi davantage les protéines codées par ces variants chez les personnes malades que leur équivalent non muté chez celles en bonne santé.

Que de nombreux gènes candidats soient exceptionnellement actifs dans les tissus ciblés dans plusieurs maladies a permis de relever de nombreux points communs. Parmi ces gènes figurent ceux liés aux interférons, une catégorie de cytokines pro-inflammatoires que les cellules libèrent pour attirer les cellules immunitaires en cas de problème, comme une infection virale.

De nombreuses cellules cibles des maladies auto-immunes présentent également des caractéristiques non génétiques qui les rendent vulnérables aux agressions. « Ces cellules présentent au moins trois faiblesses intrinsèques, résume Roberto Mallone. D'abord, beaucoup d'entre elles résident dans des glandes, comme la thyroïde et le pancréas, qui produisent des hormones à un rythme élevé. » Avec de telles contraintes fortes, un petit stress supplémentaire suffirait à faire pencher la balance vers un dysfonctionnement et la pathologie, et ainsi à alerter le système immunitaire. Ensuite, les cellules sécrètent des hormones et d'autres substances directement dans la circulation sanguine. Ces molécules parcourent tout l'organisme et sont capables de sensibiliser le système immunitaire à distance. Une troisième faiblesse est que de nombreux vaisseaux sanguins traversent le tissu cible, ce qui rend ses cellules facilement accessibles aux cellules immunitaires dès lors qu'elles sont sensibilisées.

Outre ces vulnérabilités, les cellules cibles réagissent parfois à une menace extérieure – un virus, par exemple – et déclenchent alors une forte réponse immunitaire. Certaines s'autodétruisent lorsqu'elles sont infectées, empêchant ainsi la propagation de la menace et l'éventuelle intervention du système immunitaire. Mais d'autres concernées par les maladies auto-immunes, comme les neurones et les cellules bêta, sont en nombre limité et se renouvellent peu : leur disparition mettrait en danger l'organisme entier. Elles restent donc en place, et le système immunitaire commence à interpréter les molécules qu'elles libèrent comme des signes que toutes les cellules de cette catégorie sont en difficulté. Une attaque auto-immune s'ensuit.



De nombreuses cellules cibles dans l'auto-immunité partagent des caractéristiques qui les rendent exceptionnellement vulnérables



La vascularite, qui se traduit par une inflammation des parois des vaisseaux sanguins, est une illustration de ces faiblesses des cellules cibles. Cette affection n'est pas une maladie auto-immune classique, car elle n'implique pas d'autoanticorps. Il s'agit plutôt d'un exemple de maladie auto-inflammatoire où une classe de cellules immunitaires dites « myéloïdes » (ce terme renvoie à leur lieu de production dans l'organisme, en l'occurrence la moelle osseuse), comme les macrophages, s'attaque aux cellules qui constituent les artères, les veines et les capillaires. Une forme rare et agressive chez les enfants résulte d'une mutation du gène d'une enzyme métabolique, l'adénosine désaminase 2. Dans une étude publiée en 2020, Sonia Sharma