

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

a montré que cette enzyme régule l'activité aussi bien des cellules qui attaquent que de celles qui sont attaquées. «Les cellules cibles sont bien à l'origine du problème, car elles commencent à produire des cytokines qui activent ensuite les cellules myéloïdes», résume l'immunologiste.

PERTURBATIONS EXTÉRIEURES

Cependant, même les cellules présentant des faiblesses inhérentes ne se mettent pas seules en difficulté sur le plan auto-immun. Nous l'avons vu, chez des personnes non diabétiques, des lymphocytes T seraient en mesure d'attaquer les cellules bêta, mais s'en abstiennent. Qu'est-ce qui fait pencher la balance vers l'attaque auto-immune? Selon de nombreux scientifiques, le déclencheur est souvent une infection virale passagère ou une exposition à des produits chimiques toxiques, et plusieurs années peuvent passer avant qu'un trouble auto-immun ne devienne suffisamment évident pour être détecté.

Les Coxsackievirus sont une famille soupçonnée depuis longtemps de déclencher le diabète de type 1: certains provoquent des éruptions cutanées et des lésions buccales bénignes et passagères, mais d'autres visent le pancréas. «Ces virus infectent les cellules bêta et en tuent quand la charge virale est suffisante», raconte Roberto Mallone. Il en résulterait une inflammation attirant davantage de cellules immunitaires à l'endroit où les cellules bêta sont en train de mourir. Ce faisant, ces dernières libéreraient des auto-antigènes qui sensibiliseraient les cellules immunitaires voisines, les incitant à s'attaquer à d'autres cellules bêta aux signatures antigéniques similaires.

Et le diabétologue de résumer: «Trois éléments sont nécessaires (un auto-antigène, un environnement inflammatoire et une prédisposition auto-immune) au même endroit et au même moment. C'est probablement l'une des raisons pour lesquelles il est si difficile d'identifier les déclencheurs environnementaux: nous sommes tous exposés, mais la maladie dépend de conditions spécifiques.»

Ce schéma rend caduque une idée ancienne stipulant que les virus déclenchent des réactions auto-immunes lorsque les protéines virales ressemblent, sur le plan moléculaire, à des auto-antigènes. Cette hypothèse, dite «du mimétisme viral», a été battue en brèche à mesure que les chercheurs découvraient que de tels sosies moléculaires sont assez courants, mais qu'ils provoquent très rarement des maladies. Plusieurs molécules humaines ressemblent à celles d'agents infectieux, on dit qu'elles ont une «réactivité croisée». Une propriété «extrêmement fréquente», note DeLisa Fairweather, de la clinique Mayo, à Jacksonville, en Floride. Si elle était source de maladies, celles-ci devraient



être plus répandues. La réactivité croisée n'est donc pas en cause. Ainsi, un nouveau scénario s'est imposé: un virus tue des cellules cibles et déclenche une inflammation au milieu de laquelle des cellules immunitaires se sensibilisent aux protéines des cellules mourantes.

UNE VAGUE À VENIR

D'autres composés externes à l'organisme, comme des médicaments et d'autres produits chimiques, créent un contexte inflammatoire, multipliant les occasions où les rencontres avec les sentinelles du système immunitaire peuvent mal tourner. Selon certains, ce phénomène explique le pic de fréquence des maladies auto-immunes observé ces dernières décennies. En 2020, Frederick Miller, de l'Institut américain des sciences de la santé environnementale, et ses collègues ont publié une étude sur la prévalence des anticorps antinucléaires, un sous-ensemble d'autoanticorps visant les protéines du noyau d'une cellule. Ils ont suivi plus de 14 000 participants durant vingt-cinq ans. Entre 1988 et 1991, 11% des personnes testées étaient porteuses de ces anticorps. Ce chiffre est resté à peu près stable jusqu'en 2004, avec une légère augmentation à la fin de cette période. Mais en 2012, le nombre de personnes porteuses de ces anticorps avait atteint près de 16%! L'augmentation

Ces deux sœurs sont atteintes de lupus. Cette maladie auto-immune est caractérisée par de multiples symptômes: fièvre, fatigue, douleurs articulaires, maux de tête, troubles de la mémoire, éruptions cutanées et dysfonctionnement de divers organes.