

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

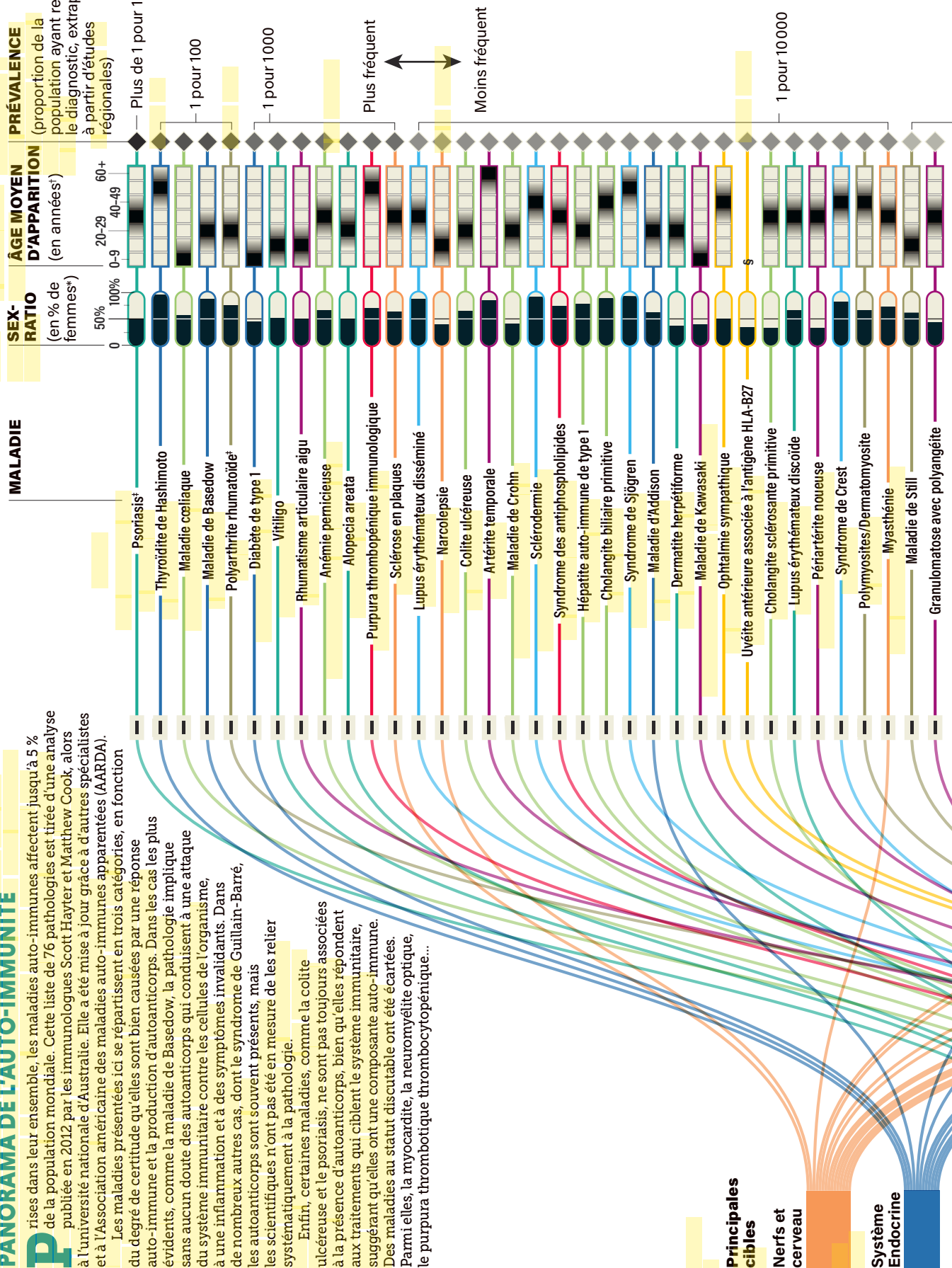
Ces deux sœurs sont atteintes de lupus. Cette maladie auto-immune est caractérisée par de multiples symptômes: fièvre, fatigue, douleurs articulaires, maux de tête, troubles de la mémoire, éruptions cutanées et dysfonctionnement de divers organes.

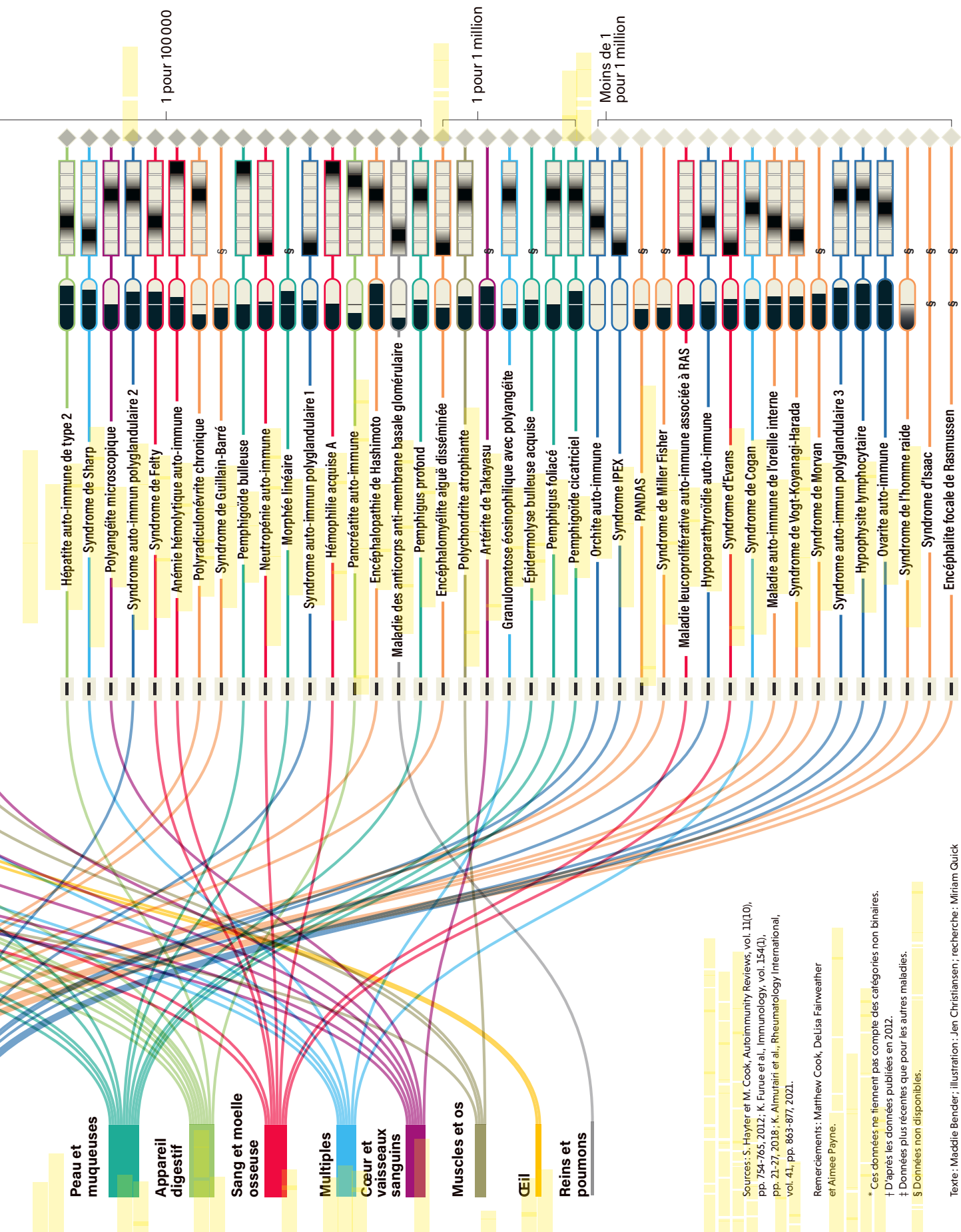
PANORAMA DE L'AUTO-IMMUNITÉ

Prises dans leur ensemble, les maladies auto-immunes affectent jusqu'à 5 % de la population mondiale. Cette liste de 76 pathologies est tirée d'une analyse publiée en 2012 par les immunologues Scott Hayter et Matthew Cook, alors à l'université nationale d'Australie. Elle a été mise à jour grâce à d'autres spécialistes et à l'Association américaine des maladies auto-immunes apparentées (AARDA).

Les maladies présentées ici se répartissent en trois catégories, en fonction du degré de certitude qu'elles sont bien causées par une réponse auto-immune et la production d'autoanticorps. Dans les cas les plus évidents, comme la maladie de Basedow, la pathologie implique sans aucun doute des autoanticorps qui conduisent à une attaque du système immunitaire contre les cellules de l'organisme, à une inflammation et à des symptômes invalidants. Dans de nombreux autres cas, dont le syndrome de Guillain-Barré, les autoanticorps sont souvent présents, mais les scientifiques n'ont pas été en mesure de les relier systématiquement à la pathologie.

Enfin, certaines maladies, comme la colite ulcéreuse et le psoriasis, ne sont pas toujours associées à la présence d'autoanticorps, bien qu'elles répondent aux traitements qui ciblent le système immunitaire, suggérant qu'elles ont une composante auto-immune. Des maladies au statut discutable ont été écartées. Parmi elles, la myocardite, la neuromyéélite optique, le purpura thrombotique thrombocytopénique...





Sources : S. Hayler et M. Cook, *Autoimmunity Reviews*, vol. 11(10), pp. 754-765, 2012 ; K. Furue et al., *Immunology*, vol. 154(1), pp. 21-27, 2018 ; K. Almutairi et al., *Rheumatology International*, vol. 41, pp. 863-877, 2021.

Remerciements : Matthew Cook, DeLisa Fairweather et Aimee Payne.

* Ces données ne tiennent pas compte des catégories non binaires.

† D'après les données publiées en 2012.

‡ Données plus récentes que pour les autres maladies.

\$ Données non disponibles.

Texte : Maddie Bender ; illustration : Jen Christiansen ; recherche : Miriam Quick

était particulièrement frappante chez les adolescents, constate le spécialiste qui s'en émeut : « Cela indique peut-être une vague à venir de maladies auto-immunes. »

Comment expliquer cette augmentation ? « Nous l'ignorons », avoue Frederick Miller avant de citer un certain nombre de facteurs environnementaux et comportementaux possibles. Au cours de la période couverte par l'étude, de 80 000 à 90 000 nouveaux produits chimiques ont été mis sur le marché. « Notre régime alimentaire est complètement différent, poursuit-il. Nos appareils électroniques nuisent à notre sommeil. La pollution de l'air, de l'eau et des aliments a augmenté... En quelques décennies, nos modes de vie ont été bouleversés. »

Une autre idée, quelque peu paradoxale, est que nos systèmes immunitaires sont aujourd'hui trop peu exposés au monde extérieur et qu'ils réagissent donc de façon excessive face à des antigènes inconnus normalement bénins. Cette théorie est fondée sur l'« hypothèse hygiéniste », avancée au début des années 2000 sur la base de l'évolution des conditions sanitaires. Elle est plus étroitement liée aux modifications de nos bactéries intestinales, notre microbiote, qui reflètent notre société moderne.

Une bizarrerie de la géopolitique a offert une occasion unique d'étudier cet effet. Après la Seconde Guerre mondiale, le territoire de la Carélie, au nord-est de l'Europe, a été divisé entre la Finlande et la Russie. Les populations sont génétiquement proches, mais la Carélie finlandaise s'est rapidement modernisée après la guerre, tandis que les conditions de vie dans la Carélie russe rurale n'ont guère changé. L'amélioration des conditions de vie a-t-elle réduit la morbidité ? Non, au contraire, en ce qui concerne les maladies auto-immunes. Par exemple, l'incidence du diabète de type 1 en Finlande est la plus élevée au monde et environ six fois supérieure à celle de la Carélie russe. Les fréquences d'autres maladies auto-immunes comme la maladie coeliaque sont également six à dix fois plus élevées en Finlande qu'en Russie.

LE RÔLE DU MICROBIOTE

Mikael Knip, de l'université d'Helsinki, et ses collègues pensent que ces écarts s'expliquent en partie par des modifications du microbiote des populations caréliennes. Cet écosystème bactérien s'établit pendant la petite enfance sous l'influence, forte, de notre environnement. Pour une étude publiée en 2016, l'équipe de Mikael Knip a recueilli des échantillons de selles de nourrissons des deux côtés de la frontière finno-russe pendant les trois premières années de leur vie. L'analyse a effectivement révélé une nette différence entre les nourrissons des deux Carélies.

Les microbes des enfants russes étaient dominés par une forme non pathogène



L'exposition à divers microbes est utile à la formation du système immunitaire



d'*Escherichia coli* plutôt immunogènes. Les enfants finlandais présentaient, quant à eux, une abondance de bactéries du genre *Bacteroides*, qui ne provoquent généralement pas de réactions immunitaires fortes. « L'exposition à divers microbes est utile à la formation du système immunitaire, en particulier au cours de la première année de vie », rappelle Mikael Knip, mais les différences dans les compositions des microbiotes suggèrent que les petits Finlandais étudiés semblent ne pas subir un entraînement de ce type très rigoureux. Les microbiotes finlandais sont également moins diversifiés que leurs homologues russes. Même s'il est trop tôt pour évoquer une relation de cause à effet entre cette observation et l'augmentation des problèmes auto-immuns, Mikael Knip pense que ce lien est réel et propose de « renommer l'hypothèse hygiéniste en hypothèse de la biodiversité ».

Sonia Sharma confirme que la biodiversité intestinale est importante et que l'exposition à une grande variété de molécules, par exemple en mangeant des aliments le moins transformé possible, est essentielle pour entraîner le système immunitaire. « Cela améliore notre flore intestinale, dit-elle. Et cela donne à notre système immunitaire l'opportunité de s'habituer à des molécules qui ne sont pas intrinsèquement dangereuses, afin qu'il ne réagisse pas de façon excessive lorsqu'il les rencontre. »

Une meilleure compréhension des maladies auto-immunes, et l'amélioration consécutive de leurs traitements, passera par un changement de focale dans les études. Il ne s'agit plus de se concentrer sur tel ou tel aspect, cellules immunitaires, tissus cibles, microbiote..., explique Frederick Miller, mais d'adopter une vision plus holistique. Comme dans la vieille parabole indienne où des aveugles se font une idée différente de ce qu'est un éléphant en n'inspectant qu'une partie de l'animal. Pour saisir l'ensemble du tableau immunologique, prédit l'immunologiste, « nous devons en embrasser la complexité ». ■

BIBLIOGRAPHIE

F. Szymczak et al., **Gene expression signatures of target tissues in type 1 diabetes, lupus erythematosus, multiple sclerosis, and rheumatoid arthritis**, *Science Advances*, vol. 7(2), 2021.

R. Mallone et D. Eizirik, **Presumption of innocence for beta cells : why are they vulnerable autoimmune targets in type 1 diabetes ?**, *Diabetologia*, vol. 63 (10), pp. 1999-2006, 2020.

R. Dhanwani et al., **Cellular sensing of extracellular purine nucleosides triggers an innate IFN- β response**, *Science Advances*, vol. 6(30), 2020.

G. Dinse et al., **Increasing prevalence of antinuclear antibodies in the United States**, *Arthritis Rheumatol.*, vol. 72(6), pp. 1026-1035, 2020.

O. Laitinen et al., **Coxsackievirus B1 is associated with induction of β -cell autoimmunity that portends type 1 diabetes**, *Diabetes*, vol. 63(2), pp. 446-455, 2014.