

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.