

Peut-on rappeler ce qu'est une maladie auto-immune ?

Il s'agit d'une réponse immunitaire anormale dirigée contre des constituants de l'organisme, quels qu'ils soient. On parle de « spécificité autoréactive » des acteurs du système immunitaire. Ces acteurs, notamment des cellules – des lymphocytes T – et des anticorps, patrouillent partout. Quand les composants du soi qu'ils reconnaissent sont circonscrits, par exemple, à un tissu, la maladie reste limitée à un organe. Au contraire, lorsque les déterminants de l'auto-immunité sont disséminés, la pathologie est systémique.

Un exemple ?

Prenons le cas du lupus. Une des grandes caractéristiques de la maladie consiste en des anticorps anti-ADN. Lorsque ces protéines rencontrent de l'ADN, ils s'assemblent en de gros complexes moléculaires qui se déposent dans les vaisseaux sanguins, créant des vascularites, ou dans les reins, conduisant à une néphrite lupique.

D'où vient cet ADN ?

Beaucoup de cellules meurent et libèrent ainsi de l'ADN dans le sang ou les tissus. C'est là que les anticorps les reconnaissent. Normalement, quand une cellule s'autodétruit par apoptose, les fragments qui en résultent sont pris en charge par des cellules phagocytaires et disparaissent. Mais dans le lupus, parmi les mécanismes impliqués figure un défaut de phagocytose de ces corps apoptotiques qui entraîne une accumulation de matériel, lequel devient alors accessible à la réponse immunitaire et, en particulier, aux anticorps anti-ADN.

La présence d'anticorps autoréactifs (ou autoanticorps) est-elle systématique dans les maladies auto-immunes ?

Elle est souvent utilisée comme marqueur, mais n'est pas forcément associée au développement de la pathologie. Paradoxalement, nous fabriquons tous des anticorps ou des lymphocytes T autoréactifs, et dans une proportion non négligeable. Ainsi, on estime que la moitié des lymphocytes T qui sortent du thymus sont dotés d'une autoréactivité plus ou moins importante, et cela vaut autant pour les jeunes que pour les adultes, chez qui cet organe conserve une activité résiduelle. Tout le monde vit avec des lymphocytes T à autoréactivité intermédiaire ! Puisque les maladies auto-immunes affectent environ 5 % de la population, on en déduit que des mécanismes particuliers, réunis sous le nom de « tolérance périphérique », régulent ces lymphocytes autoréactifs, ainsi que les autoanticorps, d'ailleurs.

L'auto-immunité se traduirait plus par une susceptibilité aux infections que par l'attaque de nos tissus

Quel serait le rôle de cette autoréactivité modérée ?

On peut y voir un mécanisme de régulation de la réponse immunitaire. Par exemple, au moment d'une infection, l'organisme produit beaucoup d'interféron pour mettre en branle le système de défense, mais son emballement pourrait être maîtrisé par des anticorps anti-interféron. Tout est affaire d'équilibre, et, dans ce cadre, un taux trop important de ces anticorps anti-interféron neutraliserait la réponse antivirale. Ainsi, l'auto-immunité se traduirait plus par une susceptibilité aux infections que par l'attaque de nos tissus.

Un bon exemple est donné par le syndrome d'immunodérégulation, de polyendocrinopathie et d'entéropathie lié au chromosome X (le syndrome IPEX). Parmi les lymphocytes T, ceux dits « régulateurs » contrôlent l'activité de ceux dits « effecteurs », c'est-à-dire qui ont une fonction immunitaire directe (mémoire, cytotoxique...). La reconnaissance entre les deux types de lymphocytes T est essentiellement autoréactive : les régulateurs qui reconnaissent des déterminants du soi pourront inhiber l'activation des effecteurs autoréactifs reconnaissant les mêmes déterminants.

Le syndrome IPEX, une pathologie auto-immune extrêmement sévère, est lié à des déficits de production des lymphocytes T régulateurs, à la suite notamment des mutations d'un gène de facteur de transcription, le gène *FOXP3*. La maladie se déclare dès la première année de vie, voire dès la naissance, parfois même *in utero*. Elle se traduit par un diabète et surtout une attaque des cellules du système digestif ayant pour conséquence des diarrhées dramatiques parfois fatales. Ainsi, une absence de lymphocytes T régulateurs qui reconnaissent les déterminants du soi conduit à une auto-immunité précoce, presque généralisée.

Un autre exemple est à chercher dans les maladies endocrines, le diabète, l'attaque des surrénales, la thyroïdite... cette dernière étant probablement chez la femme adulte une des pathologies auto-immunes les plus fréquentes. Parmi les différentes hypothèses expliquant pourquoi les organes qui produisent des hormones sont particulièrement touchés, l'une stipule que la fonction physiologique de ces molécules, notamment la stimulation du système immunitaire, est équilibrée par une réponse autoréactive. On peut tout à fait imaginer que des autoanticorps ou des lymphocytes T autoréactifs permettent de contrôler le niveau de production de ces hormones.

Le lupus, le syndrome IPEX et ces maladies endocrines sont des pathologies assurément auto-immunes. Mais pour d'autres, on ne fait que le soupçonner.

Une définition des maladies auto-immunes est liée à la présence d'autoanticorps connus

qui sont soit des marqueurs, soit des acteurs de la pathologie. En l'absence de tels anticorps, c'est la réponse des patients aux immunosuppresseurs qui est prise en compte. Dans des pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaques, la diminution des symptômes par des corticoïdes, les immunosuppresseurs les plus courants, plaide pour une base auto-immune sans que l'on connaisse précisément les mécanismes en jeu. Ainsi, dans la sclérose en plaques, on ignore s'il s'agit d'un problème lié à des lymphocytes, à des anticorps, voire aux cellules immunitaires propres au système nerveux.

La sclérose en plaques est caractérisée par une progression par poussées.

Est-ce typique des maladies auto-immunes ?

Oui, c'est aussi vrai dans le lupus, dans la polyarthrite rhumatoïde, dans les cytopénies auto-immunes (des attaques des globules rouges et des plaquettes)... Durant les phases aiguës, l'altération des tissus cibles conduit aux symptômes cliniques et biologiques de la maladie. Les patients sont alors traités par des immunosuppresseurs, ciblés ou non, jusqu'à la rémission des signes pathologiques, rémission qui va être plus ou moins importante. Elle est même parfois complète, avec la disparition totale des symptômes et le retour à la normale des valeurs biologiques. Et puis, après un temps indéterminé, on peut avoir une remontée progressive de ces marqueurs et la réapparition des symptômes. Dans la sclérose en plaques, effectivement, on observe ces phases assez caractéristiques de rémission et de réactivation de la maladie. Mais on ignore pourquoi.

Plus largement, que sait-on du déclenchement de ces maladies auto-immunes ?

Au laboratoire, nous développons l'hypothèse que, au moins chez les enfants, chaque maladie s'appuie sur une prédisposition génétique. Cette dernière ne suffit pas à elle seule, mais elle explique en partie le déclenchement de la pathologie. D'autres événements sont ensuite nécessaires, les plus connus étant les infections virales ou bactériennes. Plusieurs pistes sont suivies pour l'expliquer. La première est celle du mimétisme moléculaire : certains microorganismes produiraient des peptides qui ressembleraient à ceux élaborés par l'organisme ; l'auto-immunité serait alors la conséquence d'une immunité croisée.

Une autre idée implique des mécanismes de régulation de la réponse immunitaire. Une fois un agent infectieux éliminé, le système immunitaire retourne normalement à un état basal par le biais de nombreux mécanismes. Il suffit que l'un d'eux dysfonctionne, par exemple après une mutation, pour qu'une réponse postinfectieuse exagérée se traduise

par une auto-immunité. Enfin, selon certains, des molécules chimiques de l'environnement, comme des polluants ou des perturbateurs endocriniens, faciliteraient l'auto-immunité.

Les prédispositions génétiques

et le déclenchement de la maladie sont

justement au cœur du programme

ATRACTION que vous coordonnez au sein

de l'institut Imagine. En quoi consiste-t-il ?

Le point de départ est l'identification, en particulier chez les enfants ou dans les formes familiales, des causes impliquant un seul gène (monogéniques) de prédisposition. En les étudiant, nous nous sommes rendu compte de deux choses. D'abord, des individus porteurs d'une prédisposition, même dominante, ne seront pas nécessairement malades. Il y a donc d'autres facteurs.

Le second constat est lié à une pathologie monogénique que nous avons récemment décrite et dans laquelle les patients subissent des poussées de leur maladie après une stimulation importante de leur système immunitaire, notamment par des agents infectieux. Quelle maladie ? En fait, avec un seul et même gène muté (*SOCS1*), certains développent un lupus ou un psoriasis, d'autres une prolifération non contrôlée des lymphocytes, d'autres encore une cytopénie auto-immune... En tout, cinq maladies différentes, voire aucune, pour une même cause génétique ! Cela confirme le rôle crucial de facteurs additionnels pour l'émergence de ces maladies auto-immunes.

Ces facteurs sont-ils génétiques ? Épigénétiques ? Environnementaux ? C'est la question. Dans certains cas, on l'a montré pour plusieurs pathologies, des mutations dites « somatiques » s'ajoutent au cours de la vie à la mutation de prédisposition, « germinale », qui a été héritée. Ce processus est semblable à celui de la cancérogenèse. L'épigénétique, c'est-à-dire l'ensemble des mécanismes de régulation de l'expression des gènes indépendamment de leurs séquences, joue aussi vraisemblablement un rôle. Parmi les facteurs environnementaux, de nombreux travaux ont par ailleurs révélé que nos microbiotes, les bactéries qui peuplent l'intestin et les muqueuses, participent activement à l'équilibre de notre système immunitaire.

C'est tout l'objet du programme *ATRACTION* : aller au-delà du gène. Avec de nombreux partenaires (Sanofi, Ariana Pharmaceuticals, AP-HP, Inrae, CEA, institut Pasteur, institut Curie...), nous allons mener des études « multiomiques » chez 250 patients et 250 individus sains, tous d'âge pédiatrique. Concrètement, cellule immunitaire par cellule immunitaire (prélevée dans le sang), nous analyserons l'expression des gènes (c'est de la transcriptomique) et l'accessibilité de l'ADN (épigénomique). Nous identifierons également les protéines présentes dans

le sang (protéomique)... En parallèle, à partir d'échantillons de selles et d'urines, nous déterminerons les espèces bactériennes du microbiote intestinal et les métabolites qu'elles produisent, les lipides notamment.

D'ici à cinq ans, l'un des objectifs est d'établir des atlas moléculaires des différents types cellulaires aussi bien pathologiques que physiologiques: quelles sont les proportions des différentes sous-populations de lymphocytes T? Quels gènes sont préférentiellement exprimés? Quelles molécules interagissent?

Avec un objectif de thérapeutique?

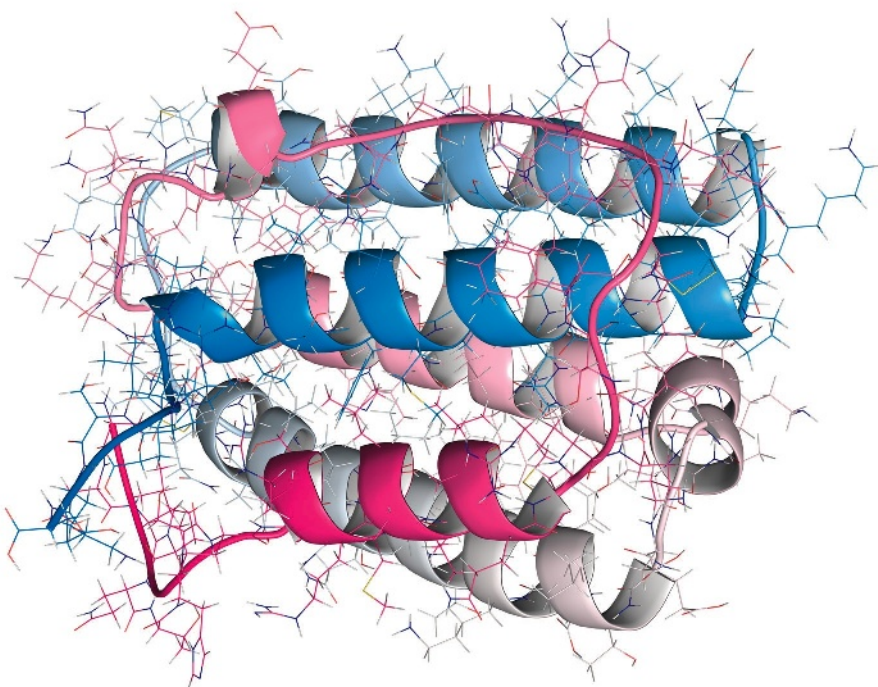
Oui. L'idée est de prédire l'évolution d'une pathologie, de repérer les voies moléculaires défaillantes sur lesquelles on peut intervenir. Nous espérons développer des outils bio-informatiques fondés sur ces études moléculaires afin, d'une part, d'aider au diagnostic et, d'autre part, de guider la décision thérapeutique dans le choix des médicaments. De la sorte, on s'affranchira de la cause génétique et du nom de la maladie. Par exemple, à l'aide de ces outils, on pourrait montrer qu'un patient atteint d'un lupus est éligible à un autre traitement que les médicaments couramment utilisés parce qu'on a repéré après analyse de ses cellules immunitaires une dérégulation spécifique d'une voie moléculaire.

À quoi ressemble aujourd'hui le paysage thérapeutique?

Outre les corticoïdes, nous disposons de nombreuses drogues cytotoxiques qui freinent la réponse immunitaire et, en particulier, celle des lymphocytes T et B. Mais le problème de ces traitements est qu'ils sont non spécifiques: ils éliminent au moins une grande proportion des lymphocytes. S'ensuivent des effets indésirables, des infections, par exemple, même si on adapte les dosages de façon à contrôler la réponse auto-immune tout en préservant au maximum la réponse anti-infectieuse.

Après, tout un arsenal de molécules spécifiques cible certaines voies moléculaires ou fonctionnelles du système immunitaire. Les plus connues sont les anti-TNF (le TNF étant une importante cytokine – un messenger entre cellules – impliquée dans l'inflammation). La polyarthrite rhumatoïde a été la première à bénéficier de ces anticorps qui ont ensuite été utilisés dans d'autres pathologies avec plus ou moins de succès, notamment les maladies auto-immunes ou inflammatoires du système digestif, dont les rectocolites hémorragiques.

D'autres molécules ciblant des cytokines et développées plus récemment, comme les anti-interleukine 1 et les antirécepteurs de l'interleukine 6, bloquent des pans de la réponse immunitaire en préservant les autres. Citons aussi le rituximab, qui vise spécifiquement les lymphocytes B (les cellules qui produisent les



La structure tridimensionnelle d'un interféron de type 1, en l'occurrence l'interféron alpha 2a.

anticorps) en épargnant les T. Ce type de médicament est utilisé pour des pathologies auto-immunes dans lesquelles on pense que les anticorps ont un rôle principal. Ainsi, il n'est pas prescrit contre le diabète de type 1 où ce sont plutôt les lymphocytes T qui infiltrer les tissus, en l'occurrence du pancréas.

Aujourd'hui, les molécules qui ont le vent en poupe sont les «JAKinibs»: ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib... Ces inhibiteurs de voies de signalisation bloquent des enzymes (des kinases nommées «JAK») associées à l'intérieur des cellules à tous les récepteurs de cytokines exposés à l'extérieur. En conséquence, le message de ces dernières est bloqué et n'est pas transmis dans les cellules dotées de ces récepteurs. La réponse immunitaire est freinée.

Les JAKinibs ont été utilisés initialement pour bloquer la réponse aux interférons de type 1, une voie moléculaire importante de détection des ADN bactériens et de lutte contre l'infection. Cependant, une mutation du gène *Sting* se traduit par l'activation permanente de cette voie moléculaire. Chez les enfants porteurs de cette mutation, la production excessive d'interféron de type 1 conduit à des vasculopathies, des maladies vasculaires des extrémités parfois très graves lorsqu'elles dégénèrent en gangrène. Autre conséquence, l'infiltration de lymphocytes B et de monocytes dans les poumons entraîne une fibrose et un déficit d'oxygénation important.

Pour lutter contre cette pathologie, on ne dispose d'aucune molécule qui ralentisse la production d'interféron, mais il existait sur le marché un JAKinib qui a été repositionné. En brouillant le message des interférons, il minimise les conséquences de cette surproduction.