

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?

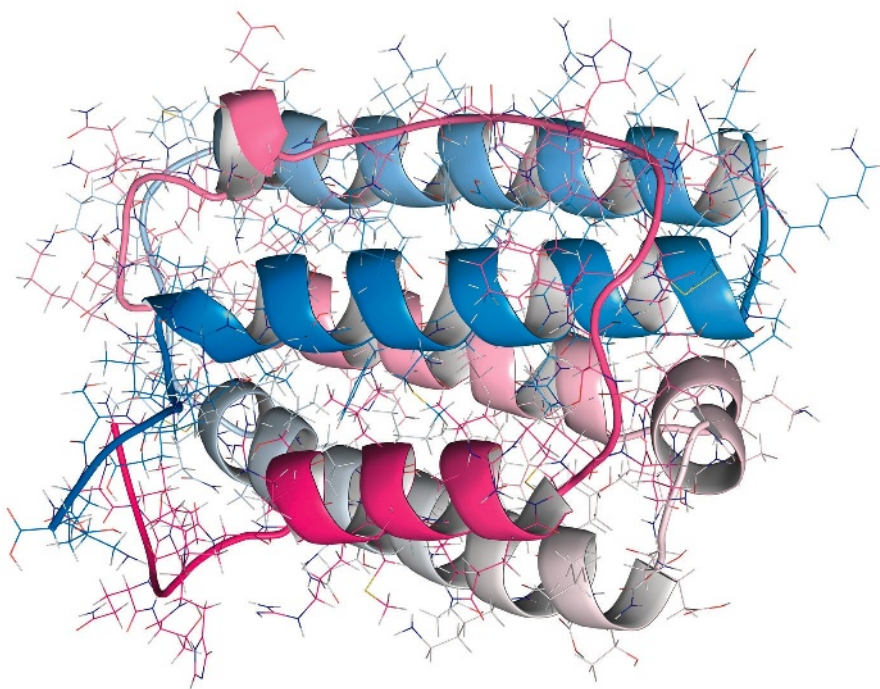
Oui. L'idée est de prédire l'évolution d'une pathologie, de repérer les voies moléculaires défaillantes sur lesquelles on peut intervenir. Nous espérons développer des outils bio-informatiques fondés sur ces études moléculaires afin, d'une part, d'aider au diagnostic et, d'autre part, de guider la décision 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 infiltrent 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.

Ce faisant, il a grandement amélioré le sort des patients qui étaient résistants aux corticoïdes et à tous les immunosuppresseurs et anti-inflammatoires connus.

Quels sont les effets secondaires de ces JAKinibs ?

Ils sont beaucoup moins importants que ceux des corticoïdes, puisqu'ils sont plus ciblés. Cependant, les kinases JAK sont associées à de nombreux récepteurs, en particulier ceux de l'hormone de croissance. Chez les enfants, c'est donc problématique.

Par ailleurs, les JAKinibs n'étant pas spécifiques d'une seule kinase JAK (on en connaît 4), on observe parfois des effets indésirables de type infectieux quand certains récepteurs de cytokines sont bloqués. Cependant, puisque ces malades produisent beaucoup d'interféron, on constate qu'ils ont peu d'infections par rapport à l'état de leur système immunitaire.

Revenons au programme ATRACtion, qui porte sur des enfants. Aura-t-il aussi des répercussions pour les adultes ?

Il est difficile de se prononcer, mais nous l'espérons. Nous l'avons dit, notre hypothèse est qu'une maladie auto-immune qui débute chez un enfant a une très forte probabilité d'être le résultat d'une prédisposition génétique. Chez les adultes, c'est moins clair. Il peut s'agir d'une prédisposition finalement beaucoup plus fréquente dans la population, et pour laquelle le lien causal est difficile à mettre en évidence. Elle contribuerait éventuellement à la déclaration de la maladie auto-immune seulement après un épisode infectieux important ou bien sous l'influence d'hormones diverses et variées qui agissent sur le système immunitaire.

Toutefois, comprendre les formes monogéniques des enfants permettra de mieux définir les mécanismes physiopathologiques en jeu. Les atlas que nous souhaitons établir aideront à définir un certain nombre de paramètres d'anormalité, ou de normalité, de différentes voies moléculaires pour obtenir en quelque sorte des cartes d'identité cellulaires et moléculaires de pathologies. Ainsi, face à un adulte se présentant avec un trouble donné, on ne réfléchira plus en termes de nom de maladie ou de cause génétique, mais on analysera ses cellules et l'on confrontera les résultats aux atlas grâce à des outils de l'intelligence artificielle. De la sorte, un patient chez qui on suspecte une polyarthrite rhumatoïde pourra se voir prescrire une molécule d'ordinaire associée aux cytopénies auto-immunes sur la base du profil moléculaire de ses cellules immunitaires. En dernier ressort, n'oublions pas que la décision appartiendra toujours aux cliniciens, mais ils disposeront alors d'un outil d'aide à la décision thérapeutique.

Ces avancées fondées sur une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires en jeu dans les maladies auto-immunes amélioreront notablement la prise en charge et la rendront plus rationnelle. On dispose aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique particulièrement important pour traiter des maladies inflammatoires ou auto-immunes : il ne me semble pas nécessaire de courir après de nouveaux traitements. Rien qu'en définissant mieux les cohortes de patients, il sera possible de les adapter davantage à un malade donné et de combiner différentes approches.



La question se pose de savoir si les formes sévères du Covid-19 sont des maladies auto-immunes qui s'ignorent

C'est à nouveau un point commun avec la cancérologie, où l'on associe, par exemple, immunothérapie, chimiothérapie...

Je crois en effet qu'il y a un très fort parallèle entre auto-immunité et cancer. Dans les deux cas, on a probablement une accumulation de défauts génétiques, acquis et héréditaires, qui conduit au déclenchement de la pathologie. En outre, on ne soignera ni cancer ni maladie auto-immune avec une seule molécule, mais plutôt avec des protocoles thérapeutiques impliquant, par exemple, différents composés administrés séquentiellement dans le temps.

Jusqu'où peut-on pousser ce parallèle, puisqu'en cancérologie, les immunothérapies cherchent à lever les freins du système immunitaire alors que, pour les maladies auto-immunes, on essaie d'appuyer sur les freins ?

Le premier parallèle est dans l'âge de survenue, puisque les pathologies auto-immunes ou cancéreuses sont plus fréquentes chez le sujet âgé, suggérant une accumulation de mutations somatiques dans le temps. Les effets de ces mutations sont en effet parfois opposés, mais les acteurs sont dans certains cas les mêmes. Ainsi en est-il de CTLA4, un récepteur situé sur la membrane des lymphocytes T et