

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

modérant l'action de ces cellules. Les cellules tumorales activent ce frein – on parle de «checkpoint» – pour mieux se faire accepter par l'organisme et éviter d'être la cible du système immunitaire. Des immunothérapies utilisant des anti-CTLA4 visent justement à «réarmer» les défenses en levant l'inhibition induite par CTLA4. Cependant, plusieurs effets secondaires des anti-CTLA4 utilisés dans des immunothérapies anticancéreuses relèvent de l'auto-immunité, avec des symptômes liés au diabète, à des entéropathies auto-immunes, des maladies cutanées...

Or des mutations du gène de ce récepteur sont incriminées dans diverses pathologies auto-immunes, comme les entéropathies auto-immunes, le diabète de type 1 ou la polyarthrite rhumatoïde. Pour y remédier, un médicament chimère a été élaboré par Bristol-Myers Squibb au début des années 2000, l'abatacept, qui associe anticorps et CTLA4: il réduit l'activité des lymphocytes T en inhibant deux signaux nécessaires exposés à la surface des cellules présentatrices d'antigène (l'antigène lié au CMH et la protéine membranaire CD80 ou CD86).

La compréhension des mécanismes mis en jeu dans ces maladies génétiques pourrait donc contribuer à mieux maîtriser les maladies auto-immunes liées aux immunothérapies anticancéreuses, et donc à mieux tolérer ces traitements.

Pour finir, la pandémie de Covid-19

a-t-elle eu des répercussions dans l'étude de l'auto-immunité?

Oui, à plusieurs égards. Ainsi, Benjamin Terrier, avec qui nous collaborons à l'hôpital Cochin, à Paris, a attiré notre attention sur des patients atteints des formes les plus sévères, le plus souvent intubés: en imagerie, leurs poumons ressemblaient beaucoup à ceux des malades produisant trop d'interféron de type 1 à la suite d'une mutation du gène *Sting* dont nous avons parlé. Nous avons alors formulé l'hypothèse que les formes graves résultaient d'un excès d'interféron, avec l'idée de peut-être leur prescrire un JAKinib.

Nous avons donc étudié pendant cinq semaines près de 50 patients atteints à des degrés divers d'un Covid-19. Surprise, les patients intubés étaient ceux qui avaient le moins d'interféron! Un résultat à l'opposé de notre hypothèse initiale. L'interprétation était tout autre: chez les individus qui, pour une raison ou une autre, produisent moins d'interféron, le virus se réplique mieux, entraînant une réaction extrêmement importante du système immunitaire contre lui, qui nourrit l'inflammation de façon systématique. Le système immunitaire s'emballe, mais reste sans efficacité contre le SARS-CoV-2. C'est comme si l'on appuyait sur l'accélérateur d'une voiture tout en débrayant; le moteur s'emballe, mais on n'avance pas.

En fin de compte, avec d'autres équipes, nous avons publié une étude montrant que les interférons de type 1 sont vraiment centraux dans le contrôle des infections virales respiratoires. C'est vrai du Covid-19, mais aussi sans doute de la grippe et d'autres virus respiratoires. L'organisme dispose d'une fenêtre temporelle durant laquelle une production suffisante d'interféron bloque, évidemment en partie, la répllication virale pendant que toute la réponse immunitaire s'organise afin d'éliminer le virus.

Autre lien entre Covid-19 et auto-immunité: des équipes ont mis en évidence des anticorps anti-interféron dans quelque 20% des formes les plus graves. Ces patients les avaient visiblement avant l'infection, ce qui a permis au virus de proliférer, puisque ces anticorps anti-interféron bloquaient la réponse antivirale. D'où venaient ces anticorps? On l'ignore, mais on peut imaginer que soit les patients souffraient d'une auto-immunité sous-jacente, soit ces anticorps ont été produits à l'occasion d'une infection virale précédente, une grippe par exemple: durant cet épisode, la réponse antivirale de l'interféron a fonctionné, et les anticorps participaient à un retour à la normale du système immunitaire, comme nous l'avons évoqué. Mais le SARS-CoV-2 a été contracté à ce moment: l'organisme n'était plus en mesure de réagir correctement avec efficacité faute d'interféron. Le coronavirus étant beaucoup plus pathogène qu'un virus respiratoire syncytial (celui des bronchiolites) ou qu'un virus de la grippe, l'infection a explosé.

Les formes sévères du Covid-19 sont-elles des pathologies auto-immunes qui s'ignorent?

En tout cas, on peut se poser la question, car outre les anticorps anti-interféron, des équipes ont identifié chez des malades des anticorps dirigés contre un peu tous les types cellulaires du système immunitaire. Les liens entre l'infection et l'auto-immunité existent donc bel et bien, mais ils n'expliquent pas à eux seuls les formes sévères. Ainsi, nous suivons des enfants atteints de maladies auto-immunes qui ont été infectés par le coronavirus de façon totalement invisible.

Une autre observation plaide pour un rôle des réponses anti-infectieuses contre les virus dans l'émergence des maladies auto-immunes. Plus les individus sont âgés, plus ils sont sensibles aux infections et plus ils développent de l'auto-immunité. Nous devons encore déterminer les causes et les effets de cette tendance, mais l'élucidation des mécanismes sous-jacents aidera vraisemblablement à comprendre les maladies auto-immunes.

**PROPOS RECUEILLIS
PAR LOÏC MANGIN**

BIBLIOGRAPHIE

A. Magerus *et al.*, **The genetic landscape of the FAS pathway deficiencies**, *Biomed. J.*, vol. 44(4), pp. 388-399, 2021.

J. Hadjadj *et al.*, **Early-onset autoimmunity associated with SOCS1 haploinsufficiency**, *Nat. Commun.*, vol. 11(1), 5341, 2020.

J. Hadjadj *et al.*, **Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes**, *Blood*, vol. 134(1), pp. 9-21, 2019.

M. L. Frémond *et al.*, **Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children**, *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 138(6), pp. 1752-1755, 2016.

N. Jeremiah *et al.*, **Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations**, *J. Clin. Invest.*, vol. 124(12), pp. 5516-5520, 2014.