

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

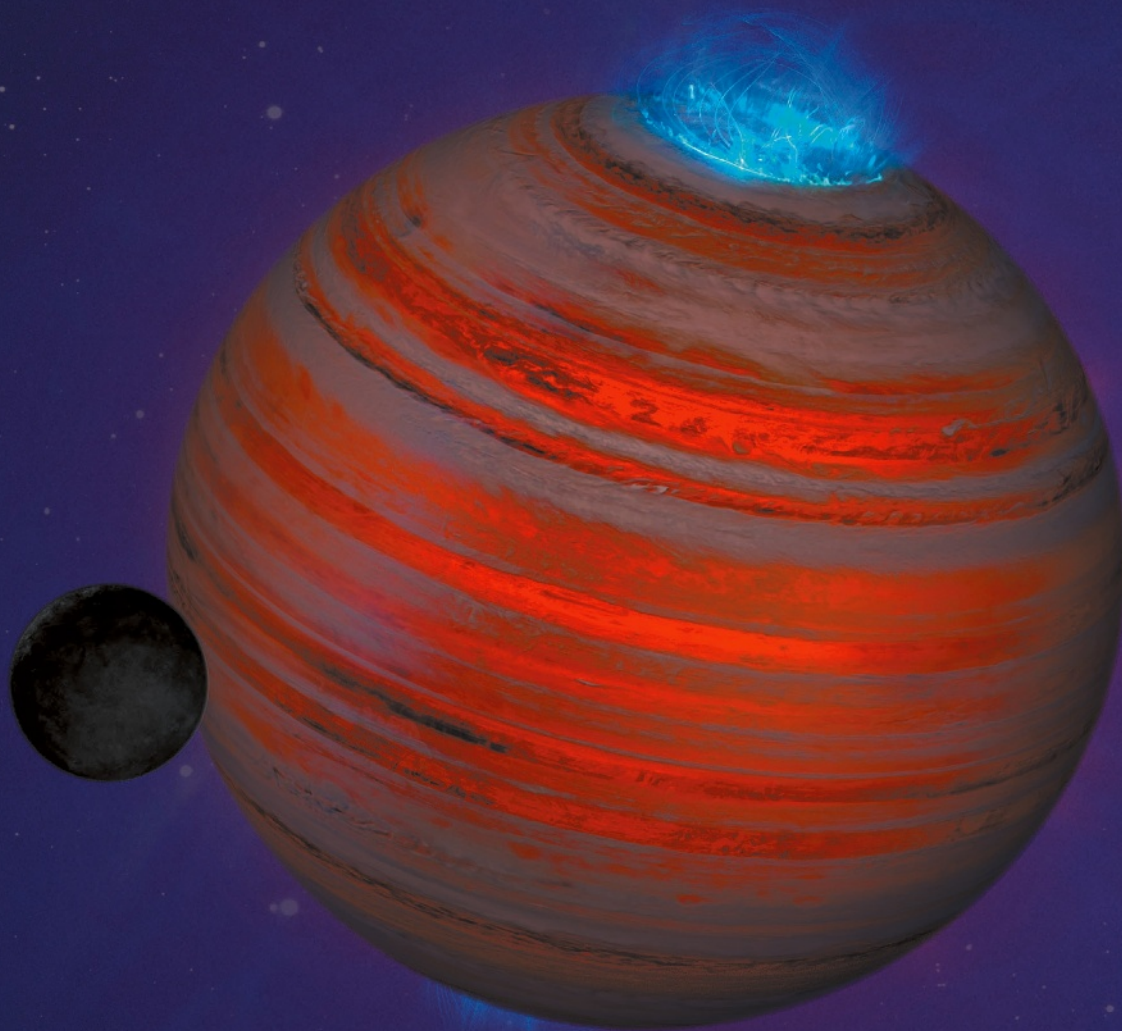
A. Magerus *et al.*, **The genetic landscape of the FAS pathway deficiencies**, *Biomed. J.*, vol. 44(4), pp. 388-399, 2021.

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.



Les naines brunes se formeraient comme des étoiles, mais auraient des bandes de nuages et des taches similaires à celles des géantes gazeuses. Comme ces dernières, elles seraient dotées d'un champ magnétique très fort à l'origine d'aurores polaires.

L'ESSENTIEL

> Les naines brunes présentent une masse comprise entre 13 et 80 fois celle de Jupiter.

> Elles n'offrent pas les conditions suffisantes pour produire la fusion de l'hydrogène en leur cœur comme les étoiles, mais la plupart seraient pourtant nées au sein de grands nuages de gaz en effondrement.

> Elles partagent aussi des caractéristiques avec les planètes géantes gazeuses : une dynamique atmosphérique similaire, la présence d'un fort champ magnétique et des aurores polaires.

> Certaines pourraient être entourées de planètes.

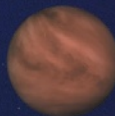
L'AUTRICE



KATELYN ALLERS
astronome, spécialiste des étoiles de faible masse et des naines brunes. Elle a mené ses travaux à l'université Bucknell, en Pennsylvanie

Naines brunes Entre planètes et étoiles

Trop sombres et trop froides, les naines brunes sont longtemps restées impossibles à observer. Depuis une vingtaine d'années, ces objets à la frontière entre les étoiles et les planètes commencent à révéler leurs secrets.



Respire, respire. Je me répète ces mots comme un mantra. À 5 600 mètres d'altitude, au sommet du Cerro Toco, mon corps peine à trouver assez d'oxygène, et je dois me concentrer pour faire entrer assez d'air dans mes poumons. Ce stratovolcan surplombe le plateau de Chajnantor, au Chili, où est installé *Alma* (*Atacama Large Millimeter/submillimeter Array*), l'un des plus grands réseaux de radiotélescopes du monde. Entre l'atmosphère ténue et la terre rouge et dénuée de végétation de la montagne, j'ai l'impression d'être sur Mars. Mes collègues et moi avons entrepris cette ascension pour tester les conditions atmosphériques sur le Cerro Toco. L'objectif est de s'assurer que les conditions y sont assez bonnes pour y construire un télescope infrarouge et réaliser des découvertes passionnantes.

L'astronomie infrarouge offre une vision fascinante de l'Univers. C'est dans cette gamme du spectre électromagnétique, trop rouge pour que l'œil humain puisse la voir, que se cachent les naines brunes, les objets que j'étudie depuis vingt ans. Quand j'étais à l'université, au début des années 2000, les naines brunes n'avaient été découvertes que depuis peu et de nombreuses questions fascinantes se posaient sur leur origine et leurs caractéristiques. Ces étranges objets, à la frontière entre étoiles et planètes d'après leurs gammes de températures et de masses, ont fini par me captiver. En plus d'être intéressantes pour elles-mêmes, les naines brunes offrent des passerelles pour mieux comprendre certains aspects des étoiles et des planètes.

Je suis arrivée à une époque qui marque un tournant dans ce domaine. Nous commençons à avoir un peu de recul sur ces objets pour saisir les processus physiques qui y sont à l'œuvre. Et en même temps, de nouveaux outils d'observation très puissants sont à notre disposition pour enrichir notre catalogue de naines brunes, explorer leur atmosphère (par exemple pour y estimer la vitesse des vents), ou essayer de déterminer si des planètes gravitent autour de ces objets.

DES OBJETS INTERMÉDIAIRES

La plupart des étoiles sont alimentées par la fusion de l'hydrogène en hélium, un processus très stable qui permet à ces astres de brûler à température constante et à la même luminosité pendant des milliards d'années. Mais si la masse d'une étoile en devenir est inférieure à 8% de celle du Soleil (soit 80 fois la masse de Jupiter), l'astre n'atteint pas les conditions de température ou de pression assez élevées pour soutenir la fusion de l'hydrogène. On obtient alors une naine brune.

En 2017, Koraljka Mužić, de l'université de Lisbonne, et ses collègues ont indiqué que les

naines brunes sont presque aussi communes que les étoiles et qu'on les trouve à peu près dans tous les environnements. Des naines brunes ont été détectées dans des pouponnières stellaires, aux côtés de jeunes protoétoiles. Elles ont également été observées dans des systèmes binaires, appariées à des naines blanches. Ces naines brunes ont donc survécu à l'engloutissement par leur partenaire lors de la phase de géante rouge volumineuse qui a précédé le stade de naine blanche (le Soleil est une naine jaune, qui gonflera en géante rouge dans cinq milliards d'années jusqu'à environ l'orbite de la Terre, avant de devenir une petite naine blanche). Même certains des systèmes les plus proches du Soleil contiennent des naines brunes. C'est le cas du troisième système le plus proche, Luhman-16, et du quatrième, WISE 0855-0714, situés respectivement à 6,5 et 7,3 années-lumière (les deux premiers systèmes les plus proches de nous sont Alpha du Centaure et l'étoile de Barnard). Et pourtant, malgré leur omniprésence, la plupart des gens n'ont jamais entendu parler de ces objets.

Bien qu'elles ne réalisent pas la fusion de l'hydrogène, les naines brunes présentent une émission thermique due à la chaleur accumulée lors de leur formation. Après leur naissance, leur

COMMENT CLASSER LES NAINES BRUNES

Les naines brunes sont des objets avec une masse comprise entre celle des planètes et des étoiles. Pour définir cette famille intermédiaire, les astrophysiciens s'appuient sur les conditions nécessaires pour obtenir la fusion de différents éléments.

La fusion de l'hydrogène est possible dans des objets d'une masse supérieure à 80 fois la masse de Jupiter. Ce seuil définit la limite entre les naines brunes et les étoiles. Les objets plus massifs, les étoiles, sont assez chauds pour produire cette réaction, et ceux en dessous de cette limite n'atteignent pas les températures nécessaires pour l'amorcer.

Au-dessus de 13 fois la masse de Jupiter, la fusion du deutérium est possible. Cette limite a été choisie pour fixer la frontière entre les planètes et les naines brunes, par symétrie avec la limite supérieure entre naines brunes et étoiles. Ainsi, par définition, toutes les naines brunes (excepté les naines brunes de masse planétaire qui remettent en question cette définition) brûlent du deutérium.

Ces deux limites ne sont pas strictes en termes de masse : un objet juste au-dessus de 13 fois la masse de Jupiter brûlera une grande part de son deutérium, mais deviendra au bout d'un certain temps trop froid pour brûler l'intégralité de ses réserves. Et un objet juste en dessous de la limite brûlera une petite partie du deutérium au début de sa vie. Par ailleurs, ce seuil et celui entre les naines brunes et les étoiles peut aussi varier avec différents facteurs, telle la métallicité de l'objet (sa composition en éléments plus lourds que l'hélium).

La limite pour la fusion du lithium, quant à elle, se situe à environ 65 fois la masse de Jupiter. Les étoiles et les naines brunes les plus massives sont capables de brûler leur lithium (typiquement en quelques centaines de millions d'années pour une naine brune juste à cette frontière), mais les naines brunes en dessous de cette masse critique conservent leurs réserves de lithium. Le fameux « test du lithium », qui repose sur la détection de cet élément pour confirmer la nature sous-stellaire de candidates naines brunes, ne fonctionne donc que pour les naines brunes de moins de 65 fois la masse de Jupiter, et au-delà d'un certain âge (car une naine brune plus massive mais encore jeune n'aura pas encore épuisé ses réserves).

CLÉMENCE FONTANIVE
Université de Berne