

---

**GRAND ANGLE**

---

# MALADIES AUTO-IMMUNES

## Dompter le système immunitaire

---

Dossier réalisé par  
**Françoise  
Dupuy Maury**

---

Pour nous protéger efficacement contre les agressions extérieures, le système immunitaire doit faire la différence en permanence entre les intrus qu'il doit éliminer, et les composants de l'organisme qu'il doit ignorer. Cependant, il lui arrive de manquer de discernement. Il retourne alors ses armes anti-intrusion contre l'organisme et provoque des maladies auto-immunes. Pour traiter ces pathologies, il s'agit d'identifier précisément ces dysfonctionnements afin de les contrecarrer. Or, l'affaire est complexe. D'une part, les attaques sont multiples. D'autre part, il faut calmer le système immunitaire sans qu'il baisse la garde vis-à-vis des agents pathogènes. L'enjeu pour les chercheurs et les médecins : trouver des moyens pour le faire rentrer dans le droit chemin sans le museler.

# Tours et détours du système immunitaire

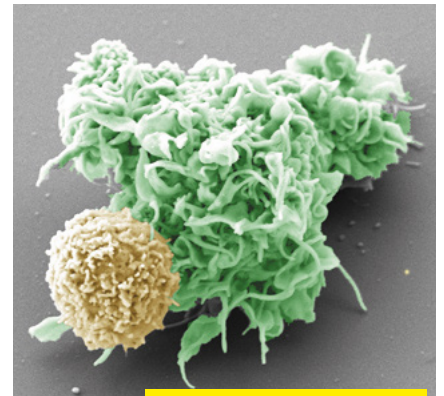
**Les maladies auto-immunes sont dues à des dysfonctionnements du système immunitaire qui s'attaque à tort à des composants de l'organisme. Certaines lésions qui en découlent n'apparaissent que dans un seul organe ou tissu, comme dans le diabète de type 1 ou la myasthénie. D'autres affectent l'ensemble de l'organisme. C'est le cas du lupus érythémateux systémique.**

**P**our lutter contre les agressions extérieures (agents pathogènes, corps étrangers, blessures...), l'organisme dispose d'une armée de choix : le système immunitaire. Un dispositif particulièrement perspicace puisqu'il ne s'attaque qu'à ce qui est étranger à l'organisme et non à ses propres composants. Du moins quand tout va bien. En effet, il lui arrive de s'en prendre à l'organisme qu'il est censé protéger, ce qui provoque des maladies dites auto-immunes car l'immunité se retourne contre ce que l'on nomme « le soi ». Au niveau des mécanismes, ces troubles sont donc intimement liés au fonctionnement « normal » du système immunitaire.

## Une protection bien rodée...

Celui-ci comprend deux systèmes de défense qui fonctionnent de manière décalée, mais en étroite collaboration. Quand un

microorganisme étranger pénètre dans l'organisme, la première ligne de défense est le système immunitaire inné. Il est rapide, mais non spécifique de l'ennemi et dépourvu de mémoire. Il implique plusieurs types de cellules et de protéines qui engendrent une cascade de réactions, notamment inflammatoires. Parmi ces cellules « sentinelles », on peut citer les macrophages, les cellules dendritiques et les granulocytes, notamment les neutrophiles, tous capables de phagocyter – c'est-à-dire d'ingérer puis de digérer – les microorganismes. Ces cellules sont pourvues à la surface de leur membrane de récepteurs qui reconnaissent le type d'agresseur, appelé antigène dans ce contexte. Par ailleurs, cette première intrusion peut également faire appel aux anticorps naturels, présents avant l'arrivée de l'antigène, qui se lient à lui pour former les complexes immuns antigènes-anticorps, ce qui neutralise l'intrus. Elle peut aussi faire intervenir

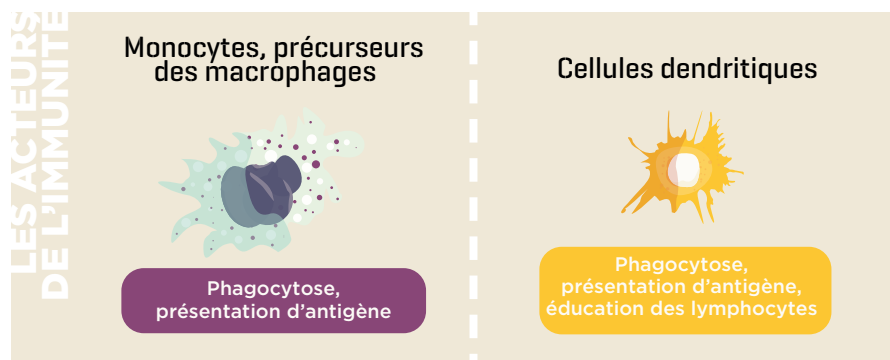


Interaction entre un lymphocyte (en jaune) et une cellule dendritique (en vert)

© Institut Pasteur/O. Schwartz, J.-M. Panatier

le complément, un système d'une trentaine de protéines, des enzymes, qui s'activent en cascade, se lient à l'agresseur, peuvent le neutraliser ou alerter des cellules pour assurer la défense de l'organisme. Enfin, les cytokines, des médiateurs chimiques, permettent la communication entre toutes les cellules du système immunitaire.

Une fois que le système immunitaire inné a repéré et éliminé en partie l'intrus, il alerte la seconde ligne de défense, le système immunitaire adaptatif. Contrairement au premier, celui-ci est plus lent à se mettre en place, mais il est spécifique de l'antigène et se souvient de lui éternellement. Schématiquement, quand les cellules du système immunitaire inné, notamment les cellules dendritiques, ont ingéré un intrus, elles en fixent un fragment – nommé



© Inserm/Alexandra Pinci

## Granulocytes



Éosinophile



Basophile



Neutrophile

Pro-inflammatoire, phagocytose

## Anticorps



Spécifique d'un antigène auquel il se fixe

© Inserm/Alexandra Pincit

peptide antigénique qui fait office de carte d'identité de l'intrus – à la surface de leur membrane grâce au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), des molécules aussi connues sous leur acronyme anglais HLA (pour *Human Leukocyte Antigen*). Ces cellules dites présentatrices d'antigène vont, comme leur nom l'indique, présenter le peptide antigénique aux lymphocytes, d'autres cellules-soldats du système immunitaire, et engendrer à nouveau une cascade de réactions dont l'objectif est l'éradication de l'agresseur. La lignée des lymphocytes T, qui achèvent leur maturation dans le thymus (d'où le « T »), va se transformer et aboutir à des cellules tueuses – les lymphocytes cytotoxiques –, capables de se fixer sur les cellules infectées par un virus par exemple. Les lymphocytes B qui terminent leur

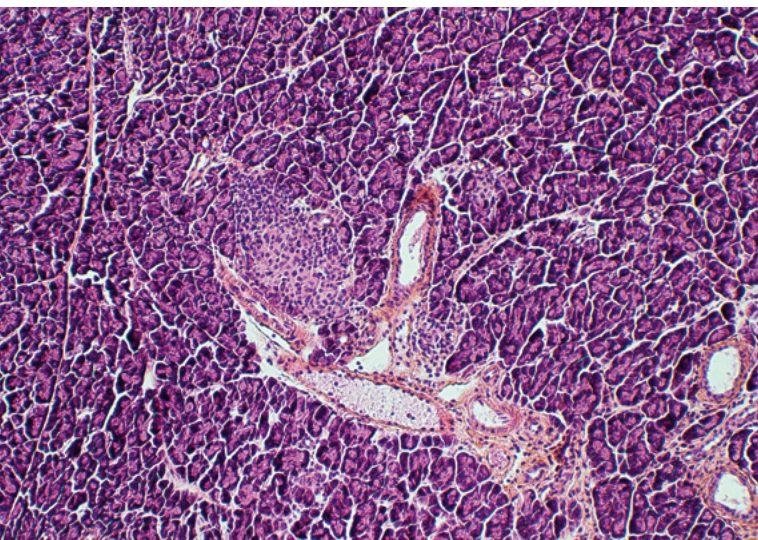
maturation dans la moelle osseuse (*bone marrow*, en anglais, d'où le « B ») vont, quant à eux, se différencier en plasmocytes qui libèrent des anticorps dirigés contre les agresseurs qui ne pénètrent pas dans les cellules, comme le bacille responsable du tétanos. Dans les deux cas, les lymphocytes sont spécifiques d'un seul antigène. En outre, lors de leur activation, une partie se métamorphose en cellules « armées », l'autre en cellules mémoires. Ainsi, si l'intrus se présente à nouveau dans l'organisme, ces lymphocytes interviendront plus vite. C'est le principe de la vaccination.

## ... qui peut se retourner contre le soi

Il s'avère que dans les maladies auto-immunes, le système immunitaire dirige

ses armes létales non pas contre un intrus, mais contre des constituants du soi qui deviennent à tort des antigènes cibles, ou autrement dit des auto-antigènes cibles. La multiplicité des cibles et des attaques en fait des pathologies très hétérogènes. Cependant, il est usuel de les classer en deux groupes selon que les lésions touchent un seul organe ou tissu (maladies auto-immunes spécifiques d'organe), ou qu'elles affectent n'importe quelle région du corps, parfois plusieurs et souvent de manière simultanée (maladies auto-immunes systémiques).

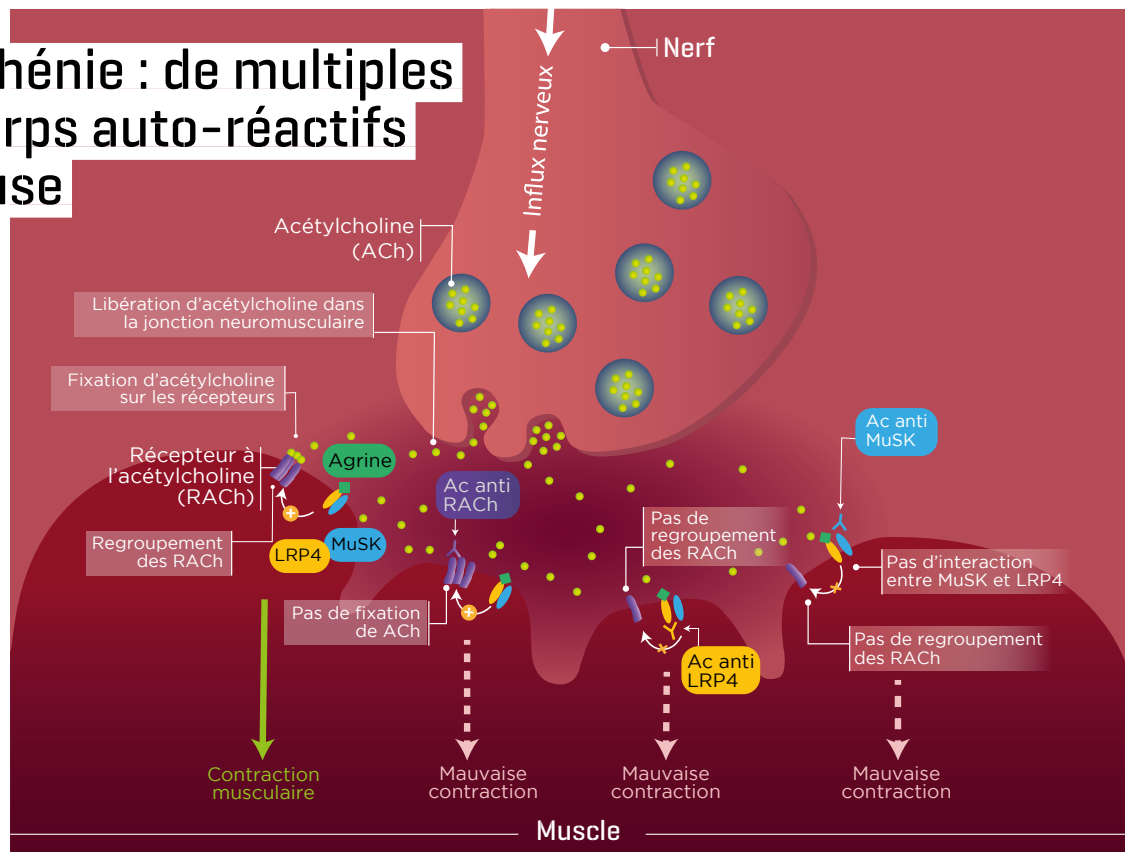
Parmi les maladies auto-immunes spécifiques d'organes, on peut citer le diabète de type 1\* qui est la conséquence de la destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans au niveau du pancréas. Ces cellules produisent l'insuline, une hormone indispensable à l'utilisation des sucres. « Lors de la mort biologique, normale, des cellules  $\beta$ , les débris issus de cette dégradation activent anormalement des cellules dendritiques qui produisent une cytokine, l'interféron alpha (*IFN- $\alpha$* ). Celui-ci, à son tour, active des lymphocytes T  $CD8^+$  dirigés contre les cellules  $\beta$ , et favorise chez ces dernières la présentation du peptide antigénique via le HLA », explique **Roberto Mallone**, co-responsable de l'équipe Immunologie du diabète à l'Institut Cochin. Autrement dit, non seulement les cellules  $\beta$  sont plus visibles mais elles ont plus d'ennemis. Reste à connaître l'élément déclencheur. « Il y a sans doute une



⊖ Îlot de Langerhans du pancréas infiltré par des cellules du système immunitaire qui détruisent les cellules  $\beta$ , provoquant un diabète de type 1.

\*Voir S&amp;S n° 12, Grand angle « Diabète. Des thérapies d'avenir », p. 22-33

## Myasthénie : de multiples anticorps auto-réactifs en cause



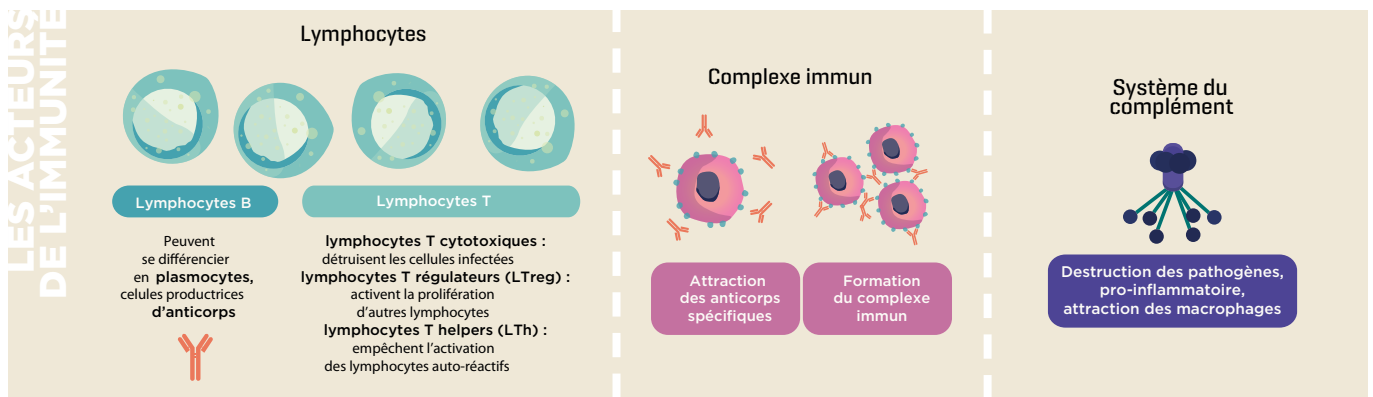
© Inserm/Frédérique Koulikoff

prédisposition génétique associée à des facteurs environnementaux, comme des infections virales. Ces facteurs pourraient faciliter le relargage des antigènes – les débris de cellules  $\beta$  – au niveau des cellules pancréatiques et apporter au niveau local les ingrédients de la réaction inflammatoire, précise Roberto Mallone. Dans tous les cas, pour que la maladie se déclenche, il faut que tous les acteurs soient réunis au “bon” moment au “bon” endroit. »

Autre exemple de maladie auto-immune

spécifique d'un tissu, la myasthénie ou *myasthenia gravis* qui se traduit par une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variables. Dans ce cas, tout se passe au niveau de la jonction entre le nerf et le muscle, plus précisément au niveau des récepteurs à l'acétylcholine (ou RACH), un médiateur qui intervient dans la contraction musculaire. « Chez la majorité des malades, les plasmocytes produisent des anticorps anti-RACH. Chez d'autres, agissent des anticorps dirigés contre deux autres mo-

lécules, *MuSK* ou *LRP4* », indique **Sonia Berrih-Aknin**, directrice de recherche au sein du Centre de recherche de myologie du centre hospitalier Pitié-Salpêtrière. Quand tout va bien, ces deux protéines, MuSK et LRP4, forment un complexe sur lequel une troisième protéine, l'agrine, présente dans la terminaison nerveuse, peut se lier. Cela entraîne le regroupement des récepteurs à l'acétylcholine, regroupement favorable au bon fonctionnement de la jonction. « Or, dans la myasthénie,

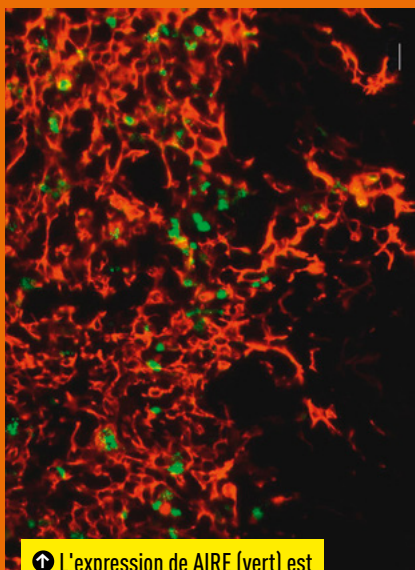


© Inserm/Alexandra Pinci

## Les femmes, victimes de leurs hormones sexuelles

« La prédisposition des femmes aux maladies auto-immunes n'est pas le fruit du hasard », assure Sonia Berrih-Aknin, du Centre de recherche en myologie à Paris. Et pour cause. Son équipe a étudié le transcriptome — l'ensemble des ARN — de cellules de thymus de patients, hommes et femmes, du même âge pour évaluer les gènes actifs. Ils ont alors constaté des différences au niveau de l'expression des antigènes spécifiques des tissus (TSA) qui sont impliqués dans l'éducation des lymphocytes T à la reconnaissance du soi. Puis, en y regardant de plus près, ils ont trouvé la protéine clé de cette différence, AIRE (pour *AutoImmune REgulator*), qui module les taux de TSA dans le thymus. « Les analyses ont ensuite montré qu'à partir de l'adolescence, les jeunes filles ont moins d'AIRE que les hommes », complète la chercheuse. Restait à savoir pourquoi. « Dans des cultures de cellules humaines et des modèles murins de maladies, nous avons identifié que les œstrogènes, les hormones sexuelles femelles, induisent une baisse d'AIRE en perturbant la transcription de son gène, explique-t-elle. En outre, AIRE semble être impliquée également dans des maladies auto-immunes qui ne sont pas liées à un défaut d'éducation des lymphocytes. » Autrement dit, la diminution du taux d'AIRE augmente le risque de développer une maladie auto-immune. Enfin, au vu de ces résultats, les chercheurs se demandent si l'augmentation de la prévalence des maladies auto-immunes dans les pays industrialisés ne serait pas liée aux perturbateurs endocriniens, des molécules susceptibles d'interférer avec le métabolisme des hormones.

N. Dragin et al. *Journal Clin Invest.*, 1<sup>er</sup> avril 2016, doi : 10.1172/JCI81819



⬇ L'expression de AIRE (vert) est limitée aux noyaux de certaines cellules thymiques (rouge).

© Inserm / Sonia Berrih-Aknin / Jacky Bismuth

les anticorps dirigés contre MuSK ou LRP4 réduisent ces regroupements, ce qui entraîne une mauvaise transmission de l'influx nerveux, tout comme ceux dirigés directement contre les RACH », complète la chercheuse. Là encore, l'élément déclencheur reste à découvrir même si certains travaux suggèrent qu'une infection virale, et particulièrement le virus d'Epstein Barr (EBV), pourrait être à l'origine de l'emballement du thymus, l'organe siège de l'éducation des lymphocytes T.

La maladie auto-immune systémique la plus étudiée est le lupus érythémateux systémique (LES) qui peut engendrer des

douleurs articulaires, des lésions cutanées, des insuffisances rénales et cardiaques, une atteinte cérébrale, etc. De fait, « le système immunitaire engendre des dommages variés dans divers tissus et organes : la peau, les articulations, le système vasculaire, le cœur, le cerveau, les reins. En outre, il n'y a pas de chronologie unique des symptômes, qui apparaissent par poussées, suivies de phases de rémission, puis qui soudain repartent, relate Sylviane Muller, directrice de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire (IBMC) de Strasbourg. Quant à l'origine, elle n'est pas encore identifiée, mais elle implique sans doute plusieurs gènes – pas toujours les mêmes selon l'origine géographique des patients –, une composante hormonale forte et des éléments déclencheurs comme le stress, les polluants, la nourriture. »

Comme le montrent ces quelques exemples, la variété des atteintes et des mécanismes mis en jeu rend le traitement des maladies auto-immunes très complexe. Pour éviter l'emballement du système immunitaire, les médecins disposent des corticoïdes – des médicaments anti-inflammatoires – et d'immunosuppresseurs. Cependant, les uns comme les autres « calment » tout l'ensemble du système immunitaire et fragilisent donc les patients qui sont moins

bien protégés des agressions extérieures. L'enjeu pour les chercheurs est donc de trouver des traitements plus ciblés, qui respectent le subtil équilibre des réponses du système immunitaire. ■

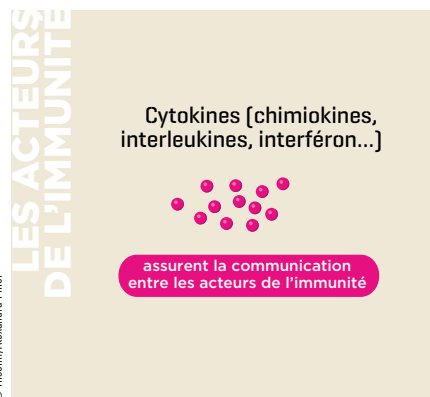
**Sonia Berrih-Aknin** : unité Inserm 974/CNRS/AIM – Université Pierre-et-Marie-Curie

**Sylviane Muller** : unité CNRS UPR3572 Immunopathologie et chimie thérapeutique – Université de Strasbourg

⬇ Symptômes cutanés du lupus érythémateux systémique



© Inserm / Loric Guillévin



# Retour à l'équilibre

**Pour traiter les maladies auto-immunes, l'enjeu pour les médecins et les chercheurs est d'arriver à contrôler le système immunitaire tout en conservant sa fonction normale. Tour d'horizon des recherches mises en place pour remettre le système immunitaire sur les rails.**

**P**our protéger l'organisme, le système immunitaire met en jeu un large panel de mécanismes qui sont autant d'armes à double tranchant pouvant engendrer les maladies auto-immunes. Définir des pistes thérapeutiques pour ces pathologies demande donc d'identifier ces divers mécanismes qui déséquilibrent nos défenses.

Ainsi, « si le système immunitaire reconnaît un intrus, c'est qu'il est aussi capable d'identifier le soi et de faire la différence entre les deux », assure **Srinivas Kaveri**, directeur de recherche au Centre de recherche des Cordeliers. Or, comme l'explique **Roberto Mallone**, « la reconnaissance du soi se passe tout d'abord dans le thymus, l'école des lymphocytes T, où les antigènes du soi sont présentés. Dans les grandes lignes, quand un lymphocyte T réagit fortement à un auto-antigène, il est détruit sur place. Cette sélection thymique est sévère, mais pas optimale. Des lymphocytes T auto-réactifs passent donc entre les mailles du filet. » Autrement dit, le système immunitaire est en permanence sensible au soi. « Mais cette reconnaissance est régulée grâce à des anticorps dirigés contre les auto-

anticorps et à d'autres lymphocytes T appelés T régulateurs (Treg) [qui "contrôlent" les lymphocytes responsables de la réponse immunitaire et ont donc une action anti-inflammatoire, ndlr.] », complète Srinivas Kaveri. De fait, l'apparition des maladies auto-immunes est notamment liée à un déséquilibre entre une augmentation des lymphocytes T auto-réactifs et/ou une diminution des régulateurs.

## Jouer sur l'équilibre

Forte de ces constats, l'équipe de Roberto Mallone développe deux volets de recherche dans le diabète de type 1. « Nous cherchons à identifier chez les malades, les antigènes des cellules  $\beta$  qui attirent les lymphocytes T auto-réactifs afin de neutraliser ces derniers, relate le médecin. Par ailleurs, nous souhaitons améliorer l'éducation thymique. Chez des souris gestantes porteuses d'une progéniture "potentiellement diabétique", nous avons injecté de l'insuline "déguisée" en anticorps. Celui-ci a été amené au thymus des fœtus, accompagné par des cellules dendritiques. Cela a amélioré l'efficacité des Treg thymiques, qui contrôlent les lymphocytes T dirigés contre les cellules  $\beta$ , tout en diminuant la

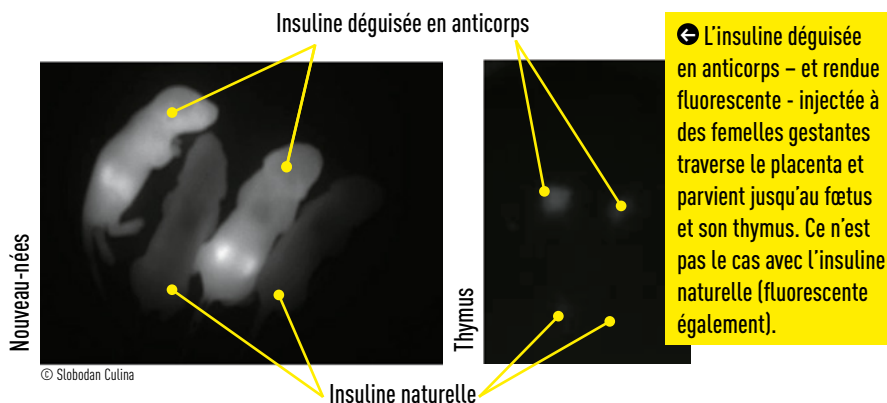
cytotoxicité de ces derniers. Finalement, les souriceaux nés de mères ainsi traitées sont moins susceptibles de développer un diabète. » Les chercheurs évaluent maintenant si traiter les souriceaux par voie orale après la naissance pourrait être efficace. Srinivas Kaveri et l'équipe Immunologie et immuno-intervention thérapeutique du Centre de recherche des Cordeliers tentent, quant à eux, d'identifier les mécanismes d'équilibre – ou homéostasie – du système immunitaire, en particulier des lymphocytes Treg et des lymphocytes T cytotoxiques, en s'appuyant sur l'étude d'immunoglobulines (anticorps) humaines normales, injectées par voie intraveineuse (IgIV). Ce traitement est notamment prescrit dans la crise aiguë myasthénique, le purpura thrombopénique immunologique, une maladie auto-immune du sang qui cause une baisse des plaquettes, et le syndrome de Guillain-Barré qui touche le système nerveux périphérique. « Nous savons depuis 2003 que les IgIV agissent sur la différenciation, la maturation et la fonction des cellules dendritiques. En outre, quand la tolérance de ces cellules vis-à-vis des antigènes du soi est induite par le traitement, elle s'accompagne d'une augmentation des Treg. Il s'avère que nous avons montré que le traitement avec les IgIV s'accompagne certes de cette augmentation, mais aussi d'une diminution du nombre de lymphocytes Th17, un type de

**Srinivas Kaveri** : MOY1690 Bureau du CNRS à New Delhi

**Roberto Mallone** : unité 1016 Inserm/CNRS – Université Paris-Descartes, Institut Cochin

**⚡ Système nerveux périphérique.** Composé de ganglions et des nerfs, il fait circuler l'information entre les organes et le système nerveux central (cerveau et moelle épinière).

📄 S. Culina et al. *Diabetes*, octobre 2015, doi : 10.2337/db15-0024



lymphocytes T impliqués dans l'inflammation [et dans des maladies auto-immunes comme le psoriasis, une pathologie de la peau, la maladie de Crohn, maladie inflammatoire qui touche le tube digestif, et certaines formes de sclérose en plaques, une maladie du système nerveux central, ndlr.], et d'une amélioration de leur contrôle par les Treg [dans une sorte de cercle vertueux, ndlr.], explique Srinivas Kaveri. Il reste maintenant à identifier l'origine de cette expansion des Treg, notamment car les IgIV ne sont pas efficaces chez tous les patients. L'objectif étant d'identifier des biomarqueurs  $\therefore$  qui permettraient de déterminer chez qui elles le seront. »

Ces travaux sont complémentaires de ceux de l'équipe de **Vassili Soumelis** de l'Institut Curie à Paris. En étudiant les mécanismes régulant les réponses immunitaires, cette équipe a mis en lumière une grande variété des réponses des lymphocytes Th17 qui produisent entre autres cytokines, l'interleukine 17 (IL-17). « Il s'avère que nous avons identifié cinq cytokines qui influent sur la différenciation des lymphocytes Th17. Plus précisément,

« Ces maladies mettent en jeu des réseaux complexes qu'il faut reconstruire afin de les caractériser chez chaque patient »

selon la présence de tout ou partie des cytokines, la réponse Th17 est plus ou moins forte et très différente sur le plan qualitatif. Nous pouvons donc dire qu'il existe des profils différents de lymphocytes Th17, indique le médecin. Pour preuve, le traitement avec des anticorps anti-IL-17 [le secukinumab, ndlr.] est efficace dans le psoriasis, mais uniquement chez certains malades. En outre, il a pu avoir des effets aggravants dans la maladie de Crohn, ce qui n'était pas du tout attendu. » Dans le même esprit, son équipe a identifié une nouvelle cytokine susceptible d'être impliquée dans le psoriasis. « La TSLP (pour Thymic stromal lymphopoietin) était décrite dans les allergies. Or, nous avons décou-

vert qu'elle est aussi présente au niveau des lésions du psoriasis où elle y induit la production de l'IL-23, une cytokine pro-inflammatoire qui favorise l'attaque du système immunitaire, par les cellules dendritiques. Bloquer la TSLP pourrait donc être une nouvelle piste thérapeutique, complète Vassili Soumelis. Cependant, plus largement, nos travaux montrent que ces maladies mettent en jeu des réseaux

complexes qu'il faut reconstruire afin de caractériser ces pathologies chez chaque patient et de pouvoir proposer des traitements "sur mesure". »

## Marquer les Treg

Une complexité que ne démentira pas **Guy Gorochov** du Centre d'immunologie et des maladies infectieuses qui étudie plusieurs mécanismes mis en cause dans les maladies auto-immunes. Ainsi, « un dysfonctionnement des Treg, qui normalement "freinent" l'activité d'autres lymphocytes, est fortement suspecté au cours de nombreuses maladies auto-

**Vassili Soumelis** : unité 932 Inserm/Institut Curie, Immunité et cancer - Université Paris-Descartes

**Guy Gorochov, Makoto Miyara** : unité 1135 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre d'immunologie et des maladies infectieuses, Immunologie cellulaire et moléculaire des maladies inflammatoires chroniques

$\therefore$  **Biomarqueur**. Paramètre physiologique ou biologique mesurable qui permet de suivre l'évolution in vivo d'une maladie.

$\hookrightarrow$  M.D. Kazatchkine, S.V. Kaveri, *N. Engl. J. Med.*, 6 septembre 2001, doi : 10.1056/NEJMra993360

$\hookrightarrow$  M.S. Maddur et al. *Immunol Res.*, décembre 2014, doi : 10.1007/s12026-014-8580-6

$\hookrightarrow$  Volpe et al. *Nature Immunology*, juin 2008, doi : 10.1038/ni.1613

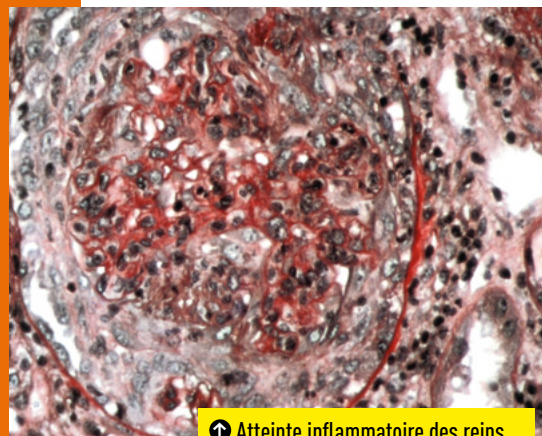
$\hookrightarrow$  E. Volpe et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, août 2014, doi : 10.1016/j.jaci.2014.04.022

$\hookrightarrow$  M. Miyara et al. *PNAS*, 9 juin 2015, doi : 10.1073/pnas.1508224112

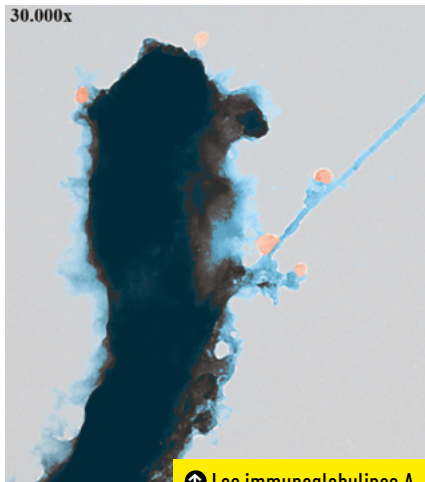
## La plasmaphérèse, un traitement de longue date, aujourd'hui évalué

« Les plasmaphérèses, aussi appelées "échanges plasmatiques", consistent à prélever le sang du malade pour y enlever les anticorps, dont les auto-réactifs, et d'autres protéines puis à lui réinjecter ses cellules sanguines, explique Luc Mouthon, co-responsable, avec Véronique Witko-Sarsat, de l'équipe Neutrophile et vascularites à l'Institut Cochin. Elle est notamment utilisée dans le syndrome de Guillain-Barré, lors des crises aiguës de myasthénie et dans les vascularites associées aux ANCA avec une insuffisance rénale sévère. Elle permet en particulier de passer le cap d'une crise et de préserver la fonction rénale. » Utilisée depuis quarante ans, elle est évaluée, depuis 2010, dans deux types de vascularites au sein d'une étude internationale, PEXIVAS, à laquelle dix-sept hôpitaux français participent. Au cours de cet essai, les 704 patients reçoivent durant deux semaines une même dose de corticoïdes et un immunosuppresseur (le rituximab ou le cyclophosphamide). Puis les doses de corticoïdes sont progressivement diminuées. Enfin, en parallèle, la moitié des malades bénéficient de sept plasmaphérèses. L'objectif est d'évaluer l'effet de ces dernières, en plus des traitements « classiques », sur le nombre de décès et sur l'évolution vers une insuffisance rénale terminale. Tous les patients ont été inclus et les premiers résultats devraient être connus en avril 2018.

$\hookrightarrow$  *Clinical Trials* n° NCT00987389



$\hookrightarrow$  Atteinte inflammatoire des reins dans la granulomatose de Wegener, un type de vascularite



⬆ Les immunoglobulines A (orange) peuvent cibler les bactéries (bleu) du microbiote intestinal.

© Image courtesy of Dr. Martin Larsen

immunes, indique le médecin. Toutefois, leur étude est ardue chez l'Homme car ils sont relativement rares et difficiles à identifier. D'où l'intérêt des biomarqueurs des Treg que nous avons décrits avec **Makoto Miyara** qui pourraient permettre d'envisager de rétablir l'équilibre immunitaire en stimulant ces lymphocytes. » L'autre voie étudiée par cette même équipe concerne l'interféron alpha (IFN- $\alpha$ ). « Cette cytokine est surexprimée chez les malades qui souffrent de lupus érythémateux systémique. Or, chez l'Homme, il existe une dizaine de gènes qui codent pour des IFN- $\alpha$  ce qui implique qu'ils ont peut-être des fonctions différentes, précise le médecin. Avec mes collègues **Alexis Mathian** et **Karim Dorgham**, nous cherchons donc à identifier quels IFN- $\alpha$  s'expriment chez les malades. À terme, ces profils pourraient être corrélés avec les résultats des essais cliniques de traitements à base d'anti-IFN- $\alpha$  ou d'anti-récepteurs aux IFN- $\alpha$ , qui sont en cours. »

## Le microbiote impliqué

Par ailleurs, toujours pour comprendre les subtilités des maladies auto-immunes, **Jehanne Fadlallah**, **Hela El Kafsi** et **Martin Larsen**, de cette même équipe, se penchent sur l'influence, dans leur déclenchement, du microbiote, c'est-à-dire l'ensemble des microorganismes – bactéries, virus, parasites, champignons – qui tapissent l'intestin. « Nous avons montré que les immunoglobulines A (IgA) y ciblent certaines bactéries et pas d'autres. En outre,

en cas de déficit en IgA, une situation qui s'accompagne parfois d'auto-immunité, il y a plus de bactéries potentiellement pathogènes et moins d'innocentes, indique Guy Gorochov. Des traitements à base d'IgA pourraient donc préserver la flore intestinale et limiter le déclenchement de maladies auto-immunes. » Enfin, toujours en matière de microbiote, ces chercheurs étudient les relations entre les lymphocytes T, le récepteur aux hydrocarbures aromatiques (AhR) impliqué notamment dans l'élimination de substances toxiques comme la dioxine, et des ligands<sup>❧</sup> métabolisés par les bactéries. « Nous savons que lors d'une inflammation, notamment dans certaines maladies auto-immunes, il y a une augmentation des ligands de l'AhR. Par ailleurs, selon le ligand, les lymphocytes T seront plutôt différenciés en Treg ou en Th17 qui induisent respectivement une réponse anti-inflammatoire ou pro-inflammatoire, relate Karim Dorgham. Aujourd'hui, nous souhaitons établir chez les malades quels types de ligands interviennent. Pour cela, il faut effectuer un criblage haut débit<sup>❧</sup> avec une collection de génomes bactériens pour évaluer leur action sur l'AhR. Cela devrait permettre d'identifier, chez les malades, les divers rôles de ce récepteur qui sont encore mal connus. De fait, dans la sclérose en plaques, son activité est augmentée, tandis que dans la maladie de Crohn, elle est diminuée. »

Identifier précisément les mécanismes des maladies auto-immunes pour comprendre pourquoi certains patients ne réagissent pas aux traitements est également un enjeu pour les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) qui provoquent une inflammation de la paroi des artérioles et capillaires, en particulier au niveau des

❧ **Ligand.** Molécule capable de reconnaître un récepteur et de l'activer en s'y fixant

❧ **Criblage à haut débit.** Technique qui vise à tester le potentiel thérapeutique d'un grand nombre de molécules en un minimum de temps, en s'appuyant sur la bio-informatique, la génomique, la protéomique, la robotique et les nanotechnologies.

❧ **Anticorps monoclonal.** Anticorps fabriqué en laboratoire qui reconnaît une seule et même partie d'un antigène (épitope).

reins et des poumons. Il existe trois types de vascularites associées aux ANCA. La granulomatose avec polyangéite (anciennement appelée granulomatose de Wegener) est caractérisée par des ANCA dirigés contre la protéinase 3 (PR3) qui est impliquée dans la réaction inflammatoire. Dans la polyangéite microscopique et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement appelée syndrome de Churg et Strauss), ils se fixent sur la myéloperoxydase (MPO), une autre enzyme également associée à l'inflammation. « Plusieurs traitements sont aujourd'hui disponibles, en particulier le rituximab qui apparaît comme une alternative au traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide dans la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique », indique **Luc Mouthon**, co-responsable avec **Véronique Witko-Sarsat** de l'équipe Neutrophile et vascularites à l'Institut Cochin\*. Le rituximab est un anticorps monoclonal<sup>❧</sup> dirigé contre la molécule CD20 qui est exclusivement présente à la surface des lymphocytes B, futurs plasmocytes producteurs d'auto-

« Des traitements à base d'IgA pourraient préserver la flore intestinale et limiter le déclenchement de maladies auto-immunes »

anticorps. « Or, il s'avère que certains malades ne répondent pas à ce traitement, ce qui suggère que d'autres cellules doivent être impliquées et que d'autres cibles doivent être visées, relate le médecin. De plus, les essais cliniques RAVE et RITUXVAS qui ont évalué le rituximab respectivement aux États-Unis et en Europe ont montré, entre autres données, que les rechutes sont plus fréquentes chez

les malades ayant des anticorps anti-PR3 (qui souffrent de granulomatose avec polyangéite), que chez ceux ayant des anticorps anti-MPO (atteints de polyangéite microscopique). » Reste à comprendre le pourquoi d'une telle différence.

\*Voir S&S n° 34. C'est fondamental, «Leucémie. Quand le PCNA migre, les cellules cancéreuses festoient », p. 6

**Alexis Mathian, Karim Dorgham, Jehanne Fadlallah, Hela El Kafsi, Martin Larsen :** unité 1135 Inserm – Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre d'immunologie et des maladies infectieuses

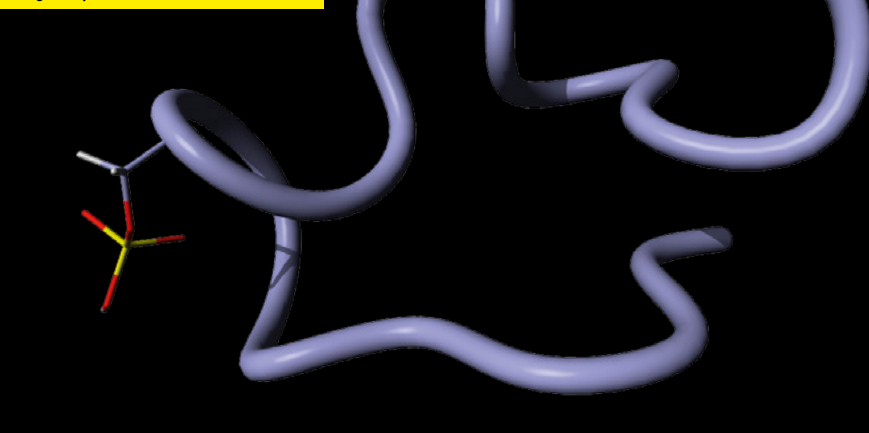
**Luc Mouthon, Véronique Witko-Sarsat :** unité 1016 Inserm/CNRS – Université Paris-Descartes, Institut Cochin



Une partie de la réponse pourrait venir des découvertes sur la protéinase 3, faites par Véronique Witko-Sarsat. Tout d'abord, « nous avons constaté que, chez les malades atteints de granulomatose avec polyangéite, lors de l'apoptose (la mort) naturelle des neutrophiles, ceux-ci expriment la PR3 à leur surface, ce qui n'est pas le cas chez les sujets sains, explique la chercheuse. Puis en regardant de plus près cette protéine, nous avons découvert qu'une fois sur la membrane, elle envoie un signal de danger aux macrophages. » Ainsi induits en erreur par la PR3, au lieu de jouer leur rôle normal d'« éboueurs » des cellules mortes, ils déclenchent une réaction immunitaire. « D'une part, ils produisent une cytokine inflammatoire, l'interleukine 1 (IL-1). D'autre part, ils stimulent à tort les cellules dendritiques, ce qui a pour conséquence de diminuer les Treg et d'augmenter les lymphocytes T inflammatoires, complète Véronique Witko-Sarsat. Ces travaux montrent que PR3 est un acteur majeur de la maladie, mais ils ouvrent surtout la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques susceptibles d'améliorer le traitement actuel, en bloquant l'IL-1 ou la PR3 ou en masquant cette dernière aux macrophages. »

Comme le montrent ces exemples, les nombreux mécanismes mis en jeu dans les maladies auto-immunes rendent complexe leur traitement, mais ce sont aussi autant de cibles thérapeutiques potentielles. De fait, pour certaines, les preuves de concept ont été apportées, tandis que d'autres pistes sont aux portes des essais

➔ Structure modélisée *in silico* du peptide P140 à partir des données de RMN (résonance magnétique nucléaire)



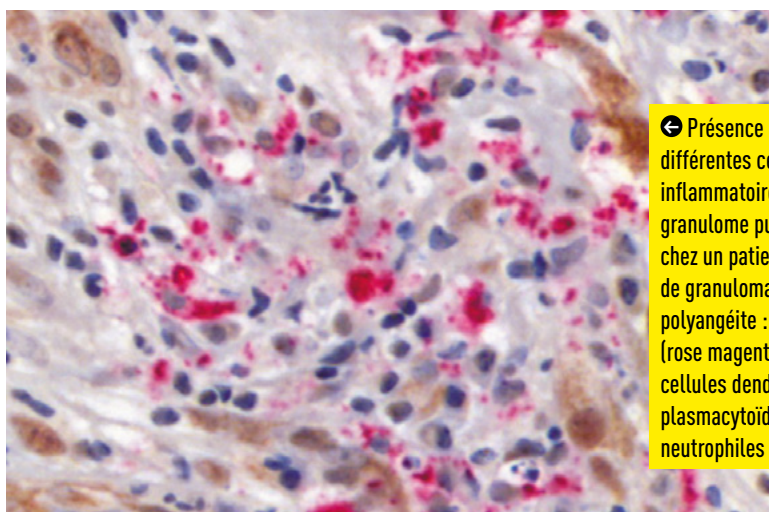
© Fanny Bonachera/CNRS/IBMC/ICT

cliniques, voire déjà en cours d'évaluation chez les patients.

### Bientôt en clinique

C'est le cas du Lupuzor™ qui fait l'objet d'un essai de phase III<sup>❖❖</sup> international mené par la société alsacienne ImmuPharma contre le lupus systémique. Son principe actif est un peptide, un fragment de protéine, appelé P140, découvert par l'équipe de Sylviane Muller. Dans le lupus érythémateux systémique, les chercheurs ont montré que l'autophagie, le mécanisme qui permet aux cellules d'éliminer leurs déchets, est perturbée dans les lymphocytes B et T. « Non seulement, notre peptide régule cet excès d'autophagie, mais il ne cible

que la cascade cellulaire qui s'attaque à soi en diminuant drastiquement l'expression des molécules du HLA. Il empêche donc l'activation des lymphocytes T et B auto-réactifs, sans toucher au fonctionnement normal du système immunitaire, explique la chercheuse. A priori, les résultats de l'essai devraient être connus fin 2017. S'ils sont positifs, le Lupuzor™ bénéficiant d'une procédure accélérée de la Food and Drug Administration (FDA) [l'équivalent américain de l'Agence européenne du médicament, ndlr.], le traitement devrait être disponible pour les malades [américains dans un premier temps, puis en Europe et dans le reste du monde, ndlr.] assez rapidement, sans doute à partir de 2018. »



← Présence des différentes cellules inflammatoires dans un granulome pulmonaire chez un patient atteint de granulomatose avec polyangéite : macrophages (rose magenta), cellules dendritiques plasmacytoïdes (marron), neutrophiles (bleu foncé).

❖❖ de phase III. Étape finale avant la mise sur le marché d'un médicament, ce type d'essai compare l'efficacité du produit à un placebo ou un traitement de référence, sur des centaines à des milliers de patients.

J. Fadlallah *et al.* *Nat Protoc.*, 11 août 2016, doi : 10.1038/nprot.2016.091

J.H. Stone *et al.* *N. Engl. J. Med.*, 15 juillet 2010, doi : 10.1056/NEJMoa0909905

R.B. Jones *et al.* *N. Engl. J. Med.*, 15 juillet 2010, doi : 10.1056/NEJMoa0909169

Gabillet *et al.* *J. Immunol.*, 1<sup>er</sup> septembre 2012, doi : 10.4049/jimmunol.1200600

A. Millet *et al.* *J. Clin Invest.*, 2 novembre 2015, doi : 10.1172/JCI78182

F. Monneaux *et al.* *Eur. J. of Immunol.*, 20 janvier 2003, doi : 10.1002/immu.200310002

N. Schall, S. Muller *Lupus*, avril 2015, doi : 10.1177/0961203314556138

B. Pasquier *et al.* *Immunity*, janvier 2005, doi : 10.1016/j.immuni.2004.11.017

## Élément déclencheur : la piste virale se confirme

Les virus sont-ils impliqués dans le déclenchement des maladies auto-immunes ? La question taraude chercheurs et médecins depuis longtemps. Une implication d'autant plus délicate à mettre en évidence que les symptômes de l'auto-immunité peuvent apparaître bien après l'infection. Or, **Rozen Le Panse** du Centre de recherche en myologie à Paris a confirmé les soupçons pour la myasthénie. Pour mener leur enquête, les chercheurs ont traité avec une molécule qui mime un ARN double brin viral des cellules de thymus, l'organe dans lequel les lymphocytes apprennent à reconnaître le soi. « Cela a entraîné une surexpression de l'interféron bêta (*IFN-β*), une molécule exprimée par les cellules de la première ligne de défense contre une infection virale, et une expression anormalement élevée du récepteur à l'acétylcholine (*RACH*), explique la chercheuse. Dans le même temps, nous avons analysé le thymus de malades et nous y avons mis en évidence à nouveau une surexpression de l'*IFN-β*. » Puis, ces chercheurs ont injecté de manière prolongée à des souris la molécule mimant l'ARN viral. Dans ce cas, ils ont observé cette même surexpression d'*IFN-β* au niveau du thymus, ainsi qu'une prolifération des lymphocytes B dirigés contre le *RACH* et la formation d'anticorps anti-*RACH*. En outre, les souris ont développé des faiblesses musculaires observées dans la myasthénie. « Ces divers résultats indiquent que, dans la myasthénie, l'*IFN-β* semble être le chef d'orchestre des changements thymiques et qu'un virus serait donc capable de déclencher cette pathologie, conclut la chercheuse. En revanche, il nous reste à déterminer dans quelles circonstances. »

**Rozen Le Panse** : unité 974 Inserm/CNRS/AIM - Université Pierre-et-Marie-Curie

P. Cufi et al. *Annals of Neurology*, février 2013, doi : 10.1002/ana.23791

murins, nous avons montré qu'en se fixant sur le CD89, l'anticorps INA02 engendre une cascade de réactions qui entraînent une régression de l'inflammation, indique le chercheur, co-fondateur d'Inatherys. Nous recherchons donc maintenant des partenariats avec l'industrie pharmaceutique afin de faciliter la mise en place d'essais cliniques visant à évaluer INA02. »

Une collaboration entre public et privé que **Fabian Docagne** et l'équipe Sérine protèges et physiopathologie de l'Université de Caen espèrent aussi établir pour achever le développement du Glunomab® pour la sclérose en plaques (SEP). Cette maladie est due à l'attaque des neurones par les lymphocytes qui arrivent à passer du sang au système nerveux central en franchissant la barrière hémato-encéphalique. « Dans des souris modèles de l'accident vasculaire cérébral, nous avons constaté que l'ouverture de cette barrière se fait quand l'activateur tissulaire du plasminogène (*t-PA*), une enzyme initiant la coagulation sanguine, interagit avec les récepteurs NMDA, des canaux qui s'ouvrent pour laisser passer des ions sodium et qui modifie la perméabilité de la membrane hémato-encéphalique. Or, dans la SEP, les lymphocytes passent la barrière grâce à ce même mécanisme. Nous avons alors cherché un moyen de bloquer l'action du *t-PA* afin d'empêcher ces cellules d'atteindre les neurones, relate le chercheur. Après des années de recherche, nous avons mis au point un anticorps monoclonal anti-récepteur NMDA, le Glunomab®, pour lequel nous cherchons un partenariat avec l'industrie pharmaceutique. »

## Thérapie cellulaire

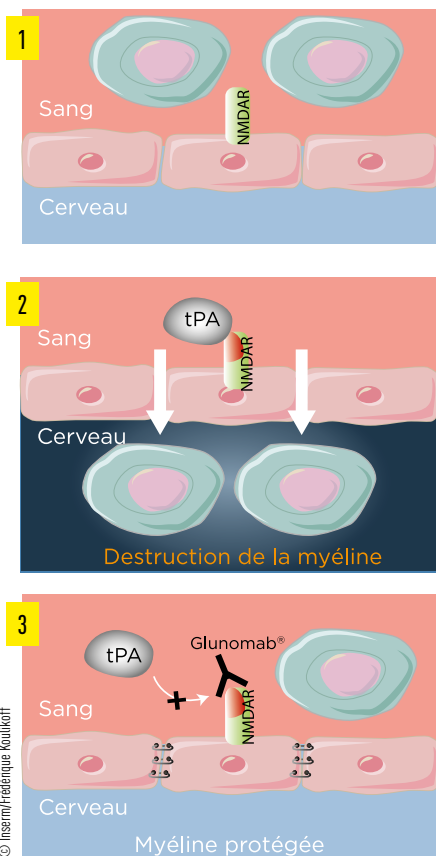
Pour d'autres chercheurs, l'objectif est d'améliorer des pistes thérapeutiques déjà à l'essai chez l'Homme comme les cellules souches mésenchymateuses<sup>❖</sup>. Ces cellules qui servent à la régénération de nombreux tissus sont présentes dans tout l'organisme et faciles à prélever en particulier dans le tissu adipeux et la moelle osseuse. Elles

❖ **Cellules souches mésenchymateuses.** Type de cellules capables de se différencier en de nombreux autres types

❖ **Thérapie cellulaire.** Traitement à base de greffe de cellules

**Renato Monteiro** : unité 1149 Inserm/CNRS - Université Paris-Diderot-Paris 7, Centre de recherche sur l'inflammation

**Fabian Docagne** : unité 919 Inserm - Université de Caen-Normandie



Moins avancé, mais tout aussi prometteur, l'anticorps INA02 développé par la start-up Inatherys, spin-off de l'Inserm, située au Genopole d'Évry, devrait être évalué chez des patients pour diverses pathologies parmi lesquelles la polyarthrite rhumatoïde, un rhumatisme inflammatoire, et certaines maladies auto-immunes avec atteintes rénales comme le lupus érythémateux systémique, des vascularites et la néphropathie à IgA. Ce traitement est issu des travaux de l'équipe de **Renato Monteiro** du Centre de recherche sur l'inflammation (CRI) de l'hôpital Bichat à Paris. « Dans les maladies rénales à complexes immuns et dans la polyarthrite rhumatoïde, nous avons identifié un élément clé de l'inflammation : le CD89. Ce récepteur des immunoglobulines A ne s'exprime que sur les cellules inflammatoires. Il a un rôle anti-inflammatoire, en recrutant des enzymes qui régulent les macrophages et les neutrophiles. Dans des modèles inflammatoires

Mode d'action du Glunomab® contre la sclérose en plaques

font l'objet de près de 600 essais de thérapie cellulaire dans le monde, certains dans les maladies auto-immunes. « Elles ont des propriétés immunorégulatrices intéressantes, mais à ce jour, elles ne donnent pas des résultats très reproductibles chez l'Homme. Pour augmenter leur efficacité, nous avons conditionné des cellules souches mésenchymateuses dans un système de co-culture avec d'autres cellules. Puis nous les avons injectées à un modèle murin de la myasthénie. Les cellules mésenchymateuses conditionnées se sont révélées beaucoup plus efficaces que les cellules au repos, indique Sonia Berrih-Aknin. Aujourd'hui, nous sommes en discussion avec ECellFrance, une plateforme nationale pour la médecine régénératrice fondée sur les cellules souches mésenchymateuses, pour l'élaboration d'un essai clinique. »

L'équipe de Farida Djouad, à l'Institut de médecine régénératrice et de biothérapies (IRMB) de Montpellier a, quant à elle, trouvé un autre moyen d'améliorer l'efficacité de cellules souches mésenchymateuses. « Tout d'abord, nous avons constaté, dans un modèle murin de l'arthrite, une maladie entraînant une inflammation des articulations, que les cellules souches issues de la moelle osseuse étaient plus efficaces que celles prélevées dans le sang menstruel. Or, les premières expriment deux fois moins le gène codant pour la protéine PPAR $\beta/\delta$  [qui module l'expression d'un grand nombre de gènes dans différents tissus, ndlr.]. Nous avons alors injecté aux souris des cellules souches dans lesquelles le gène avait été inhibé. Les symptômes d'arthrite ont diminué d'environ 35 %. Et si ces mêmes cellules sont administrées en prévention, avant l'expression de la maladie, l'intensité des symptômes est inférieure de 85 %, relate la chercheuse. Ce résultat ouvre la voie à une nouvelle stratégie de thérapie cellulaire reposant sur l'inhibition de l'expression de PPAR $\beta/\delta$  dans des cellules souches mésenchymateuses ; une thérapie qui serait destinée aux patients atteints de maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique ou la sclérodermie systémique [une maladie rare systémique caractérisée

« Les cellules mésenchymateuses conditionnées se sont révélées beaucoup plus efficaces que les cellules au repos »



À gauche, patte avant d'une souris arthritique et, à droite, patte avant d'une souris traitée avec des cellules souches mésenchymateuses déficientes en PPAR $\beta/\delta$

© Farida Djouad / IRMB-U1183

par un durcissement de la peau et des anomalies vasculaires, ndlr.]. »

### Cibler CD31, la panacée ?

Enfin, **Giuseppina Caligiuri**, cardiologue et chercheuse au Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle, à l'hôpital Bichat, pourrait bien avoir identifié le Graal des immunologistes, une cible unique pour traiter les maladies auto-immunes : la protéine CD31, dont le rôle physiologique fait débat. « Alors que cette protéine est communément utilisée comme marqueur des cellules endothéliales, j'ai découvert que CD31 est aussi présente, en plus petite quantité, à la surface de toutes les cellules immunitaires circulantes : les neutrophiles, les lymphocytes T et B, les monocytes, les cellules dendritiques... Un contact étroit entre ces cellules est nécessaire aux processus inflammatoires.

Or, nous avons constaté que la partie extracellulaire de CD31 sert de "repoussoir", ce qui a pour conséquence de calmer le système immunitaire. Enfin, en l'étudiant dans des modèles animaux de maladies auto-immunes et chez les malades, nous avons noté que lorsque le système immunitaire s'active, les cellules coupent les fragments de CD31 situés en surface ce qui empêche leur action calmante, explique la cardiologue. Nous avons alors mis au point un peptide qui protège l'intégrité de CD31. C'est une sorte de "scotch double face" qui se fixe sur les cellules en train de s'activer et qui maintient accrochées la partie extracellulaire de la protéine et sa partie située à l'intérieur. Cela permet de

rétablir son action calmante sur le système immunitaire sans le museler. Si l'activation est assez forte comme c'est le cas dans une infection, la CD31 sera normalement cli-vée. Ce peptide a déjà montré un potentiel thérapeutique dans des modèles murins de l'arthrite rhumatoïde et de l'athérosclérose [des dépôts de plaques de lipides dans les artères, symptômes également retrouvés dans le lupus, ndlr.]. À présent, nous travaillons afin de déterminer la dose, la durée et le mode d'administration optimaux du peptide qui dépendront sans doute des pathologies, des cellules à cibler et des malades. »

Aujourd'hui, calmer les excès du système immunitaire sans l'éteindre complètement reste difficile. Cependant, les traitements de demain – anticorps monoclonaux, peptides, thérapie cellulaire – devraient de mieux en mieux cibler les nombreux mécanismes propres aux maladies auto-immunes. ■

**Farida Djouad** : unité 1183 Inserm – Université Montpellier

**Giuseppina Caligiuri** : unité 1148 Inserm/Université Paris 13 – Paris Nord – Université Paris-Diderot-Paris 7

⚡ **Cellules endothéliales.** Cellules qui tapissent la face interne des vaisseaux sanguins.

⚡ **Monocyte.** Précurseur du macrophage

🔍 E. Rossato et al. *Arthritis Rheumatol.*, juillet 2015, doi : 10.1002/art.39142

🔍 O. Nicole et al. *Nature Medicine*, janvier 2001, doi : 10.1038/83358

🔍 R. Macrez et al. *Brain*, septembre 2016, doi : 10.1093/brain/aww172

🔍 P. Luz-Crawford et al. *Ann Rheum Dis*, 8 mars 2016, doi : 10.1136/annrheumdis-2015-208696

🔍 M. Clément et al. *PNAS*, 25 mars 2014, doi : 10.1073/pnas.1314505111

🔍 M. Clément et al. *J Autoimmun.*, janvier 2015, doi : 10.1016/j.jaut.2014.09.002

🔍 G. Formasa et al. *Cardiovasc Res.*, 1<sup>er</sup> avril 2012, doi : 10.1093/cvr/cvs076