

Information presse

Origine des maladies auto-immunes : le scénario se confirme

Les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le diabète insulino-dépendant ou la sclérose en plaques touchent plus de 5% de la population mondiale. Elles sont la conséquence d'une réaction de défense anormale du système immunitaire d'un individu, qui attaque ses propres cellules, tissus ou organes, sans raisons expliquées. Une équipe de chercheurs de l'Inserm et de l'hôpital Bicêtre (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) vient de démontrer, dans le syndrome de Sjögren -un modèle de maladie auto-immune- la responsabilité des protéines de défense contre les infections dans la survenue et l'entretien de ces pathologies invalidantes. Ces résultats, qui suggèrent un scénario faisant intervenir facteurs d'environnement et facteurs génétiques, sont publiés dans les *Proceedings of the National Academy of Science (PNAS)* du 21 février 2006.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (ou syndrome de Sjögren), qui touche 0,1 à 0,2 % de la population mondiale, arrive, en terme de fréquence, au deuxième rang des maladies auto-immunes affectant plusieurs organes (maladies auto-immunes systémiques), après la polyarthrite rhumatoïde. Il se manifeste par une sécheresse très invalidante de la bouche et des yeux, des douleurs diffuses, une inflammation des articulations, une grande fatigue, des atteintes de différents organes (peau, poumons, reins, cerveau, etc.) et un risque de lymphome (cancer des organes lymphoïdes) 20 à 40 fois plus élevé que dans la population générale.

L'origine de ces maladies auto-immunes est inconnue mais il existe de façon certaine une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Parmi ces derniers, le rôle des infections est suspecté depuis longtemps.

Le rôle majeur des interférons (protéines permettant la défense contre les infections) vient d'être mis en évidence dans le syndrome de Sjögren, considéré comme un modèle de maladie auto-immune systémique, dans les travaux menés par les unités Inserm U802 (IFR Bicêtre) et U567 (Institut Cochin, Paris), en collaboration avec le service de rhumatologie de l'Hôpital Bicêtre (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) et l'Université Paris-Sud 11.

Ces équipes ont effectué des prélèvements dans les organes affectés par la maladie (tissus salivaires et oculaires) et ont comparé ces prélèvements à ceux effectués chez des sujets sains, grâce à la technique innovante et puissante des puces à ADN qui permet l'étude simultanée de plusieurs milliers de gènes. Les résultats ont montré, chez les malades, une surexpression de nombreux gènes dont il est établi que l'expression est liée à la présence d'interférons, protéines de défense contre les infections virales. Les auteurs ont ensuite recherché la présence de cellules dont le rôle est de sécréter l'interféron après une infection virale ou bactérienne : les cellules dendritiques plasmacytoïdes. Si ces cellules permettant

une défense rapide contre les infections sont bien présentes dans les tissus salivaires de tous les malades étudiés, elles n'ont jamais été trouvées chez les sujets sains.

Dans ce modèle de maladie auto-immune, le rôle de l'interféron, qui avait été mis récemment en évidence dans le lupus érythémateux disséminé, vient donc d'être démontré. Les chercheurs proposent un scénario expliquant le déclenchement puis la persistance des maladies auto-immunes : rôle initial d'un facteur environnemental, probablement d'une infection virale, conduisant à la sécrétion des interférons. Chez des individus ayant certains facteurs de risque génétiques, cette sécrétion d'interférons active le système immunitaire qui provoque et entretient l'agression des organes cibles.

Enfin, ces découvertes offrent de nouveaux espoirs pour le traitement des maladies auto-immunes avec la perspective de nouveaux médicaments bloquant l'action des interférons, actuellement en cours d'essai clinique. Cependant, bloquer l'interféron peut entraîner des effets indésirables infectieux voire perturber certaines défenses anti-cancéreuses. En effet, l'interféron est utilisé dans le traitement de certaines maladies infectieuses comme l'hépatite C, mais aussi de certains cancers, comme le mélanome, un cancer de la peau.

Faudra-t-il choisir entre pathologie auto-immune et cancer ? L'avenir pour le traitement des maladies auto-immunes dépendant de l'interféron réside peut-être dans l'utilisation d'inhibiteurs non de l'interféron lui-même mais des molécules induites par l'interféron, l'un des meilleurs candidats étant la cytokine BAFF (B-cell Activating Factor of the TNF Family) ou BlyS (B Lymphocyte Stimulator) qui est produite en excès dans de nombreuses maladies auto-immunes.

▪ Source

“Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren’s syndrome”

Jacques-Eric Gottenberg^{1,2}, Nicolas Cagnard², Carlo Lucchesi², Franck Letourneur², Sylvie Mistou², Thierry Lazure³, Sebastien Jacques², Nathalie Ba³, Marc Ittah¹, Christine Lepajolec⁴, Marc Labetoulle⁵, Marc Ardizzone⁶, Jean Sibilia⁶, Catherine Fournier², Gilles Chiochia², and Xavier Mariette¹

¹ Inserm U 802, Service de Rhumatologie, Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris-Sud 11, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France;

² Institut Cochin, Département d'Immunologie, Inserm U 567, CNRS UMR 8104, Université Paris Descartes, Faculté de Médecine René Descartes, Paris, France;

³ Service d'Anatomopathologie, Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris-Sud 11, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France

⁴ Service d'Otorhinolaryngologie, Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris-Sud 11, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France

⁵ Service d'Ophtalmologie, Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris-Sud 11, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France

⁶ Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, 67200 Strasbourg, France

Proceedings of the National Academy of Science (PNAS), 21 février 2006, vol.103 N.8

<http://www.pnas.org/cgi/content/full/103/8/2770>

▪ Contact chercheurs

Xavier Mariette xavier.mariette@bct.aphp.fr

Tel. 01 45 21 37 58/ 06 23 26 81 04

Jacques-Eric Gottenberg jegotten@club-internet.fr

Tel: 01 45 21 37 51/58

Unité Inserm 802 et service de Rhumatologie, Hôpital Bicêtre, AP-HP