

Sommes-nous plus sensibles aux allergies et aux maladies auto-immunes ?

Tous les mois, dans **Le Figaro**, des membres de l'Académie des sciences répondent aux grandes questions de l'actualité scientifique.

L'espèce humaine a toujours vécu en symbiose étroite avec de multiples agents infectieux : bactéries, virus, champignons ou parasites. Certains d'entre eux provoquent des maladies, bénignes ou graves. D'autres coexistent dans notre organisme sans effet délétère. Les trois mille milliards de bactéries qui colonisent notre intestin en sont un bon exemple. C'est grâce à son système immunitaire que l'homme n'est pas plus fréquemment victime d'infections graves. Cette immunité peut être non spécifique, ou innée. C'est-à-dire qu'elle peut se mettre en action dès le premier contact avec un microbe. Mais il arrive qu'elle ne soit pas suffisante pour en venir à bout.

Heureusement, il existe une seconde barrière de défense fondée sur la capacité de certaines molécules (les anticorps) et de certaines cellules circulant dans le sang (les lymphocytes), à s'attaquer spécifiquement à un agent infectieux donné. De façon surprenante, le répertoire des spécificités anti-infectieuses des anticorps et des lymphocytes se constitue spontanément pendant la vie embryonnaire avant tout contact avec l'environnement.

Si notre système immunitaire est apparu au cours de l'évolution dans le seul but de nous défendre contre les microbes, il lui arrive cependant d'atteindre d'autres cibles comme les allergènes ou les constituants du soi (c'est-à-dire l'individu lui-même). Ces attaques donnent lieu, dans le premier cas, à des maladies allergiques (eczéma, rhinite ou asthme) et, dans le second cas, à des maladies auto-immunes. On en dénombre plus d'une cinquantaine, en particulier le diabète insulino-dépendant (type 1), la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques ou les maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn). Or, au cours des trente dernières années, la fréquence de ces pathologies a augmenté de façon spectaculaire : aujourd'hui l'eczéma touche plus de 10 % des nourrissons et le diabète insulino-dépendant apparaît souvent avant l'âge de cinq ans, pour ne citer que ces deux exemples.

Comment expliquer une telle « épidémie » ? L'hypothèse la plus fréquem-



Jean-François Bach

IMMUNOLOGISTE,
SECRÉTAIRE PERPETUEL DE
L'ACADÉMIE DES SCIENCES

ment évoquée est le changement progressif de l'environnement microbien, surtout dans les pays industrialisés. L'augmentation de la fréquence des maladies allergiques et auto-immunes coïncide, en effet, avec la diminution des maladies infectieuses. Parallèlement, l'hygiène et la médecine se sont améliorées : l'eau de boisson et les aliments ne contiennent plus de bactéries en nombre

suffisant pour exposer l'organisme à des infections. En outre, les vaccins et les antibiotiques sont largement utilisés. C'est avant tout par l'étude de modèles expérimentaux chez la souris que la preuve d'un lien de cause à effet a été apportée. Il existe, en effet, une souche de souris qui a la particularité de présenter, dans plus de 90 % des cas, le même diabète insulino-dépendant que l'homme lorsqu'elle est élevée dans un environnement de haute qualité sanitaire.

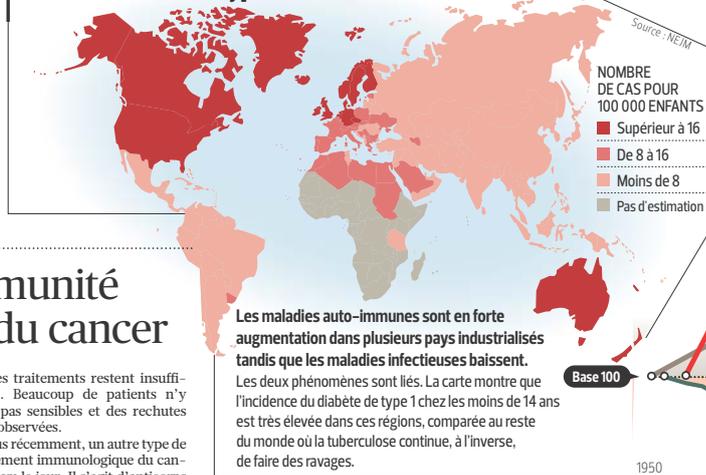
Dans le cas contraire, la fréquence de la maladie s'abaisse considérablement. Il suffit alors de décontaminer ces rongeurs en isolateur pour faire immédiatement remonter la fréquence du diabète. En clair, l'infestation des souris « propres » par diverses bactéries, virus ou parasites a pour effet de prévenir l'apparition de la maladie.

L'effet protecteur des infections s'explique par la dominance des réponses immunitaires fortes développées contre les microbes sur les réponses immunitaires plus faibles qu'elles soient allergi-

ques ou auto-immunes. Cette théorie, communément appelée « théorie hygiéniste », pourrait faire intervenir les changements du microbiome intestinal évoqué plus haut.

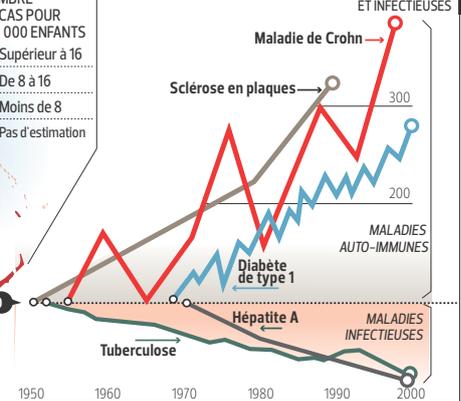
Le système immunitaire a permis à notre espèce de survivre aux grandes épidémies. Il a également fortement contribué à l'augmentation récente de notre longévité dans la mesure où les maladies infectieuses les plus graves sont prévenues ou guéries par les vaccins et les antibiotiques. Il est cependant regrettable, et par certains côtés ironique, que ce progrès ait engendré la survenue d'autres maladies qui, certes pour la plupart, ne mettent pas immédiatement la vie des patients en danger mais représentent une source considérable de morbidité, de souffrance, de handicaps et de coût pour la société. De même qu'elle ne nous avait pas préparés à la raréfaction des agents infectieux, l'évolution ne nous avait pas non plus prédisposés à la consommation abusive de tabac ou d'alcool, à la suralimentation ou au manque d'exercice physique qui, eux aussi, favorisent la survenue de nombre de maladies qui nous frappent aujourd'hui. ■

Incidence du diabète de type 1 chez les enfants de moins de 14 ans



Les maladies auto-immunes sont en forte augmentation dans plusieurs pays industrialisés tandis que les maladies infectieuses baissent. Les deux phénomènes sont liés. La carte montre que l'incidence du diabète de type 1 chez les moins de 14 ans est très élevée dans ces régions, comparée au reste du monde où la tuberculose continue, à l'inverse, de faire des ravages.

ÉVOLUTION COMPARÉE DE MALADIES AUTO-IMMUNES ET INFECTIEUSES



Quand l'immunité protège aussi du cancer



Sebastian Amigorena

BIOLOGISTE,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE
DES SCIENCES

Les armes que l'évolution a forgées pour défendre notre organisme contre les infections nous sont a priori d'un faible secours pour lutter contre le cancer. Pourtant, des observations laissent penser que le système immunitaire peut nous protéger, au moins partiellement, contre le développement des tumeurs malignes. Autrement dit contre la prolifération incontrôlée, non pas de virus ou de bactéries, mais de nos propres cellules.

Tout d'abord, on sait que certains types de tumeurs sont plus fréquents chez les sujets immunodéprimés. Bien que la plupart de ces tumeurs soient induites par des virus, on trouve aussi chez les patients traités par des immunodépresseurs ou atteints du sida, des tumeurs sans relation connue avec des oncogènes viraux. Par ailleurs, des travaux récents, menés en partie par des équipes françaises, montrent que les tumeurs du côlon ont un meilleur pronostic lorsqu'elles sont envahies précocement par des cellules du système immunitaire. D'où l'intérêt de recourir à cette protection pour traiter certaines tumeurs.

Depuis un quart de siècle, l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques des cellules tumorales a été l'une des principales « révolutions » dans la lutte contre le cancer. C'est ainsi que le Rituximab ou le Trastuzumab sont respectivement devenus des traitements de première ligne contre le lymphome B et certaines tumeurs du sein. Des anticorps de même type, mais couplés à des chimiothérapies, ont prouvé plus récemment leur efficacité. Cependant, les effets

de ces traitements restent insuffisants. Beaucoup de patients n'y sont pas sensibles et des rechutes sont observées.

Plus récemment, un autre type de traitement immunologique du cancer a vu le jour. Il s'agit d'anticorps monoclonaux qui, au lieu de reconnaître les tumeurs, sont spécifiques de cellules du système immunitaire et modulent leur activité. On les appelle des « immunomodulateurs ». Le premier d'entre eux, l'Ipilimumab, est déjà prescrit pour retarder la progression de certains mélanomes. D'autres anticorps de ce type vont bientôt arriver sur le marché. Leur association à des traitements par chimiothérapie et radiothérapie, ainsi qu'aux nouvelles thérapies ciblées (c'est-à-dire basées sur des molécules qui bloquent la progression des cancers en inhibant des voies métaboliques nécessaires à la survie des cellules tumorales) devraient permettre des avancées notables dans les années à venir.

Vaccination préventive

Autre piste prometteuse : les chercheurs placent beaucoup d'espoir dans le développement de vrais « vaccins » contre le cancer. C'est déjà le cas lorsque la tumeur est induite par un virus (comme le papillomavirus pour le cancer du col de l'utérus) : la vaccination préventive contre l'agent infectieux lui-même permet alors de diminuer sensiblement le risque. Il s'agit, cependant, d'un nombre très limité de cancers.

Vu qu'il est difficile d'imaginer des vaccins préventifs pour tous les types de tumeurs existantes, du fait de leur très grande hétérogénéité, la recherche porte depuis une quinzaine d'années sur le développement de vaccins dits « thérapeutiques ». Ces vaccins, qui cherchent à stimuler le système immunitaire spécifiquement contre un type de cancer, sont utilisés lorsque le patient est déjà atteint. Un premier vaccin thérapeutique (Provenge) a été approuvé aux États-Unis pour le traitement du cancer de la prostate, mais son efficacité reste limitée. Des recherches longues et coûteuses sont encore nécessaires avant que ces produits arrivent au lit des patients. ■

IMMUNITÉ
Système biologique permettant à un être vivant de reconnaître et de détruire ce qui lui est étranger (microbe, greffon...)

MALADIES AUTO-IMMUNES
Elles surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque à certains constituants de l'organisme qu'il est censé défendre.

ANTICORPS
Produites par certains globules blancs (ci-dessous), ces protéines ont pour mission de détruire un agent pathogène spécifique.



KESSEL & KARDON/BSIP

L'immunité innée, patrimoine commun du monde animal

Notre remarquable résistance aux micro-organismes est sous-tendue par deux types de réponses immunitaires. L'une, dite innée, est commune à tous les groupes animaux. L'autre, dite adaptative (ou acquise) n'est apparue que tardivement dans l'évolution.

Pour pénétrer dans notre corps, les micro-organismes doivent d'abord franchir les barrières tissulaires (les épithélias) situées aux interfaces avec l'extérieur, notamment dans les poumons, le tube digestif, la sphère urogénitale et la peau. Passée cette étape, ils sont confrontés à un arsenal de molécules et de cellules sanguines (macrophages, globules blancs neutrophiles, cellules dendritiques...) qui vont les détruire en les phagocytant.

Mais ces cellules sanguines ont d'autres armes de défense. Elles possèdent en effet des mécanismes de reconnaissance (« récepteurs ») qui se fixent sur des structures typiques des micro-organismes : motifs répétés de sucres ou de graisses complexes, présents à la surface des bactéries ou des champignons, ou alors des séquences d'acides nucléiques particulières des virus.

La reconnaissance des structures microbiennes par les récepteurs active une cascade de signalisation au sein des cellules, laquelle déclenche l'expression de très nombreux gènes codant pour des protéines. Ces phénomènes sont en général extrêmement rapides et permettent à notre organisme de disposer au bout de quelques heures d'un large éventail d'armes, dont des antibiotiques peptidiques capables de s'opposer directement aux envahisseurs microbiens.



Jules Hoffmann

BIOLOGISTE,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE
DES SCIENCES*



Jean-Luc Imler

BIOLOGISTE,
UNIVERSITÉ DE
STRASBOURG-CNRS

chez les mammifères. Au plan médical, on savait depuis longtemps que l'efficacité d'un vaccin requiert, outre la substance contre laquelle le vaccin est dirigé (c'est-à-dire l'antigène), la présence d'adjuvants. On sait maintenant que c'est la reconnaissance de ces adjuvants par les récepteurs de l'immunité innée qui permet l'activation des lymphocytes par le biais des cytokines et des substances dites costimulatrices.

C'est dans ce domaine que nos connaissances ont beaucoup progressé au cours des vingt dernières années, en particulier par l'identification de récepteurs de l'immunité innée, comme les *Toll-like receptors* (TLRs). Au nombre d'une dizaine chez l'homme, ces récepteurs situés sur les membranes des cellules, reconnaissent bactéries, champignons, virus et même certains parasites. D'autres récepteurs localisés au sein des cellules reconnaissent les acides nucléiques ou diverses structures microbiennes susceptibles d'induire l'inflammation.

Les connaissances nouvellement acquises ont permis de comprendre que les mécanismes profonds de l'immunité innée sont communs à tous les organismes animaux depuis les éponges jusqu'à l'homme et sont apparus avant à l' multicellularité, probablement il y a un milliard d'années. Les progrès réalisés ouvrent, d'autre part, de nouveaux horizons dans le domaine biomédical, comme la recherche d'adjuvants plus performants, l'identification des causes et la prévention de réactions auto-immunes et de l'allergie, le contrôle de l'inflammation et des chocs septiques et, très récemment, l'immunothérapie. ■

*Prix Nobel de médecine 2011