

Le soi, le non-soi et les virus

ROLF M. ZINKERNAGEL

Parfois, les traités de non-agression scellés entre le système immunitaire et l'organisme qui l'abrite sont rompus : des maladies auto-immunes apparaissent. Le rôle de certains virus dans ces errements du système immunitaire se précise, ouvrant la voie à de nouveaux traitements.

La description homérique des péripéties guerrières des Grecs met en scène de multiples acteurs, soldats, politiques, dirigeants, divinités bénéfiques ou maléfiques, et de nombreux stratagèmes militaires, dont le cheval de Troie est le plus célèbre. Les combats que mène notre organisme par l'intermédiaire du système immunitaire, les projets et les ruses des acteurs de ces batailles, sont apparentés à cette riche mythologie.

Le système immunitaire défend l'organisme contre les micro-organismes étrangers pathogènes : virus ou bactéries, notamment. Chacune de ces entités porte à sa surface des molécules spécifiques, les antigènes. Le système immunitaire distingue les cellules de l'organisme des cellules étrangères d'après ces antigènes. Quand le système immunitaire réagit contre les molécules de l'organisme, les molécules du soi, il détruit les organes qui les portent, déclenchant une maladie auto-immune.

Pour éviter ce type de réactions, rares mais parfois funestes, le système immunitaire doit être spécifique, il doit garder le souvenir des agents pathogènes rencontrés et il doit tolérer les molécules du soi. Spécificité, mémoire et tolérance du système immunitaire sont aujourd'hui redéfinies grâce aux progrès notables de la biochimie, de la biologie moléculaire, de la biologie du développement et de la physiologie animale.

Afin d'assurer leur propre survie, les virus évitent de tuer trop vite leur hôte. Ainsi, la paix armée qui règne entre le système immunitaire de l'homme et les virus garantit à la fois la survie de l'hôte, mais aussi celle des micro-organismes pathogènes. Pour comprendre comment s'établit ce *modus vivendi*, nous examinerons les mécanismes de défense d'un organisme au cours d'une infection virale, nous évoquerons les acteurs de cette défense et nous aborderons les nouvelles hypothèses qui éclairent les mécanismes de l'auto-immunité.

Nous montrerons qu'il est inutile de considérer que les molécules du soi et celles du non-soi portent des «étiquettes» qui permettent au système immunitaire de les identifier. Nous pensons que le système immunitaire reconnaît seulement les molécules qui lui sont présentées dans des organes spécifiques, les organes lymphoïdes (la moelle osseuse, la rate et les ganglions lymphatiques), en quantité suffisante et pendant cinq à dix jours. Ces conditions sont remplies par les molécules étrangères, par exemple celles que portent les virus, mais ne le sont généralement pas par les molécules du soi (nous y reviendrons). Malheureusement, quand les molécules du soi satisfont les mêmes conditions que les molécules du non-soi, une maladie auto-immune s'installe.

Les acteurs du système immunitaire

Les lymphocytes *B* et *T*, les macrophages et les cellules présentant les antigènes sont parmi les principaux agents du système immunitaire. Les lymphocytes *B* sont responsables de l'immunité dite humorale. Chaque lymphocyte *B* reconnaît un antigène porté par les micro-organismes pathogènes grâce à un récepteur, spécifique de cet antigène. Les lymphocytes activés fabriquent alors des anticorps spécifiques de cet antigène. Les anticorps libérés recrutent d'autres fantassins de l'armée de défense et musellent les antigènes circulants en s'y liant.

L'efficacité de l'immunité protectrice dépend beaucoup de l'affinité d'un anticorps pour son antigène (c'est-à-dire de la force de leur liaison lorsque l'antigène et l'anticorps ont un seul site d'interaction). Elle dépend aussi de leur avidité : lorsqu'un antigène a plusieurs sites d'interaction avec son anticorps, l'énergie de la liaison combinée est notablement supérieure à la somme des énergies de liaison des sites pris séparément, et l'avidité est d'autant plus forte que l'énergie de la liaison combinée est élevée.

D'autres lymphocytes, les lymphocytes *T*, assurent l'immunité dite cellulaire. Parmi eux, les lymphocytes *T* auxiliaires qui interagissent avec les lymphocytes *B*, les aidant à se multiplier et à produire des anticorps, et les lymphocytes *T* cytotoxiques qui détruisent les cellules de l'hôte infectées par le micro-organisme pathogène. Les cellules naturelles tueuses et les macrophages assurent des fonctions comparables, mais complémentaires.

Rolf M. ZINKERNAGEL dirige l'Institut d'immunologie expérimentale, à l'Hôpital universitaire de Zurich. En 1996, il a obtenu, avec Peter Doherty, le prix Nobel de physiologie et de médecine, pour leurs travaux sur la restriction des réactions immunitaires par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Le texte a été mis en forme par Françoise Cinotti.

Enfin, les lymphocytes, les macrophages et d'autres cellules auxiliaires (les polynucléaires basophiles, les mastocytes, les plaquettes, etc.) libèrent des molécules, nommées les médiateurs solubles de l'immunité. Ces médiateurs attirent les cellules de défense sur le lieu de l'infection, augmentent l'irrigation du site et détruisent les bactéries ; ce sont aussi les cytokines (les lymphokines, les interférons, les interleukines ou d'autres facteurs, tel le facteur nécrosant des tumeurs) qui ont plusieurs fonctions, notamment celle d'activer la prolifération des cellules immunitaires.

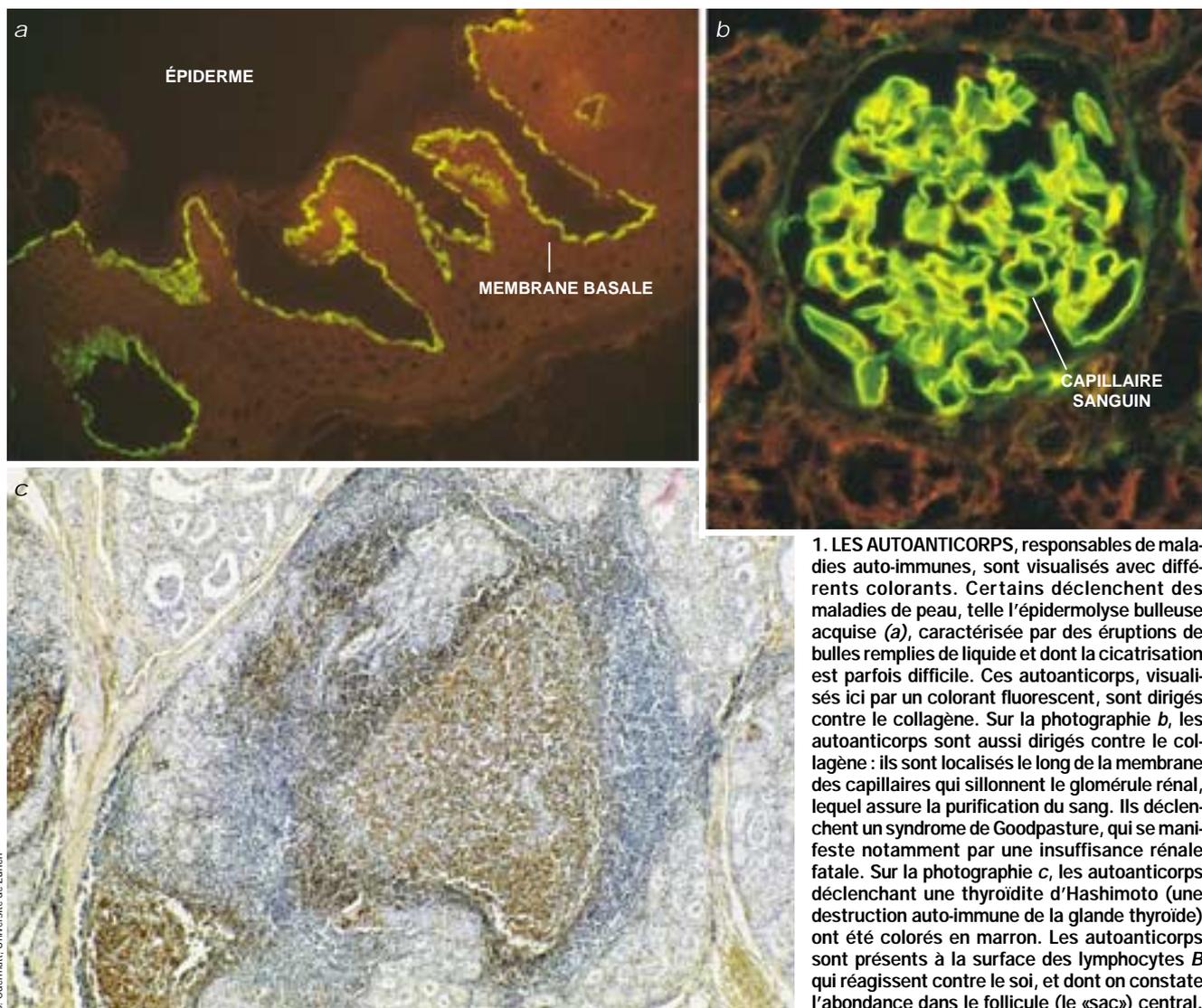
Les lymphocytes *T* cytotoxiques sont très agressifs ; ils libèrent des interleukines, qui engendrent des lésions cellulaires directes ou indirectes, et de la perforine, une molécule qui perce des trous dans les membranes cellulaires. Nous reviendrons sur ces lésions tissulaires qui engendrent des maladies dites immunopathologiques.

Les lymphocytes *T* reconnaissent les peptides antigéniques (des fragments d'antigènes) seulement quand ils sont exposés à la surface de cellules présentatrices d'antigènes par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Les peptides provenant de l'intérieur des cellules (y compris les fragments d'antigènes des virus qui infectent les cellules) sont présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité dites de classe I. Ils sont reconnus spécifiquement par les lymphocytes $TC D_8^+$ cytotoxiques, qui détruisent les cellules lorsqu'elles sont infectées.

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II présentent des peptides dérivés de protéines englobées (on dit aussi phagocytées) par les cellules. Ces peptides, ainsi présentés, sont reconnus par d'autres soldats de l'armée de défense : les lymphocytes $TC D_4^+$ auxi-

liaires. Ainsi, les lymphocytes *T*, éléments essentiels de la surveillance de l'intégrité cellulaire, reconnaissent uniquement les peptides associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité.

Chaque lymphocyte *T* ou *B* reconnaît un seul antigène ou un peptide antigénique correctement présenté, qui lui est spécifique ; dans son ensemble, le système immunitaire reconnaît des milliards d'antigènes. Lorsqu'un antigène est reconnu par les quelques cellules qui lui sont spécifiques, il déclenche leur prolifération : en quelques jours, des « clones » de lymphocytes *T* ou *B* spécifiques sont produits. Au cours de son existence, l'organisme synthétise un vaste répertoire d'anticorps qui suffit généralement à vaincre la diversité des agents infectieux rencontrés. Dans près de 90 pour cent des cas, le système immunitaire gagne.



1. LES AUTOANTICORPS, responsables de maladies auto-immunes, sont visualisés avec différents colorants. Certains déclenchent des maladies de peau, telle l'épidermolyse bulleuse acquise (a), caractérisée par des éruptions de bulles remplies de liquide et dont la cicatrisation est parfois difficile. Ces autoanticorps, visualisés ici par un colorant fluorescent, sont dirigés contre le collagène. Sur la photographie b, les autoanticorps sont aussi dirigés contre le collagène : ils sont localisés le long de la membrane des capillaires qui sillonnent le glomérule rénal, lequel assure la purification du sang. Ils déclenchent un syndrome de Goodpasture, qui se manifeste notamment par une insuffisance rénale fatale. Sur la photographie c, les autoanticorps déclenchant une thyroïdite d'Hashimoto (une destruction auto-immune de la glande thyroïde) ont été colorés en marron. Les autoanticorps sont présents à la surface des lymphocytes *B* qui réagissent contre le soi, et dont on constate l'abondance dans le follicule (le « sac ») central.

L'acquisition de la tolérance

Toutefois, toutes les cellules de l'hôte ont, à leur surface, de très nombreux peptides antigéniques. Comment l'organisme distingue-t-il ses propres antigènes, qu'il tolère, des antigènes des agents infectieux, qu'il combat ?

La tolérance des lymphocytes *T* envers les autoantigènes (les molécules du soi) résulte d'abord d'un mécanisme de sélection négative qui a lieu dans le thymus, l'organe où se différencient les lymphocytes. Les thymocytes, les précurseurs des lymphocytes *T*, qui reconnaissent les autoantigènes exprimés en quantité suffisante dans le thymus, sont éliminés pendant leur différenciation. Ainsi, seuls les lymphocytes *T* qui ignorent les autoantigènes présents dans le thymus quittent cet organe. Toutefois, la tolérance aux molécules du soi n'est pas sans faille, même après cette sélection négative, car tous les autoantigènes ne passent pas par le thymus.

Pour se protéger contre les autoantigènes qui ne sont pas présentés dans le thymus, l'organisme dispose d'autres mécanismes de sécurité. Les autoantigènes ne sont détectés par les lymphocytes *T* que s'ils sont en quantité suffisante ; certains ne sont pas reconnus, parce qu'ils ne sont pas présentés par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ; les autoantigènes sont ignorés par le système immunitaire tant qu'ils restent localisés hors des organes lymphoïdes ; enfin, certains autoantigènes sont à l'abri dans des sites immunologiquement privilégiés, par exemple le cerveau, les testicules, les ovaires ou la chambre antérieure de l'œil.

L'anergie est un autre rempart qui renforce cette mutuelle ignorance des autoantigènes isolés dans la périphérie et des lymphocytes *T* qui leur sont spécifiques. Selon ce concept, deux signaux sont nécessaires pour que les lymphocytes *T* soient activés : le signal antigène et un autre signal, par exemple un signal cytokine ou d'autres molécules dites accessoires. Seuls les antigènes associés à un second signal et exposés correctement par les cellules présentatrices d'antigènes activent leurs lymphocytes *T* spécifiques ; sinon, les lymphocytes restent silencieux, ou anergiques.

Les sanctuaires immunologiques isolent les autoantigènes, mais aussi les antigènes viraux quand ils parviennent à s'y introduire. Donnons deux exemples : une infection par le virus de la rage, qui infecte les axones des neurones (cette maladie est rare, mais généralement mortelle) et une infection par un papillomavirus, qui infecte les cellules de la peau nommées kératinocytes (il s'agit d'une infection fréquente, mais bénigne). Au début de ces infections, les lymphocytes *T* ne réagissent pas, car les virus sont isolés dans des sites protégés.

Même si les cellules infectées portent des antigènes viraux, ces derniers, confinés dans les organes immunologiquement privilégiés, n'activent pas le système immunitaire. En revanche, quand les neurones ou les kératinocytes infectés meurent, ils libèrent les antigènes viraux, puis sont digérés par des macrophages ; pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes circulantes, les antigènes sont exposés au système immunitaire, qui active les lymphocytes *T* spécifiques. Les

neurones et les kératinocytes sont attaqués et détruits par les lymphocytes *T* activés.

Ou bien le système immunitaire élimine le virus après un épisode d'infection aiguë, ou le virus échappe au système immunitaire, et une infection chronique s'établit : des cellules infectées survivent, libérant épisodiquement des particules virales. Il se peut aussi que les deux scénarios alternent au cours d'épisodes d'infection aiguë et d'infection chronique.

Infection aiguë, infection chronique

Les virus cytopathogènes détruisent les cellules qu'ils infectent ; quand les réactions immunitaires sont efficaces, la destruction tissulaire est limitée, et les réactions immunitaires cessent dès que les antigènes viraux ne sont plus produits. L'infection est jugulée et le tissu atteint est peu endommagé. Des autoantigènes, ignorés jusqu'alors par les lymphocytes *T*, sont libérés par les cellules détruites, mais la libération est de courte durée et les quantités sont insuffisantes

a SOURIS TRANSGÉNIQUE EXPRIMANT LA GLYCOPROTÉINE DU VIRUS DE LA CHORIOMÉNINGITE LYMPHOCYTAIRE



2. UNE SOURIS TRANSGÉNIQUE (a) a reçu un gène étranger codant une protéine virale (le gène codant la glycoprotéine du virus de la chorioméningite lymphocytaire). La souris synthétise cette protéine comme une protéine du soi. La protéine est notamment exprimée comme un autoantigène par les cellules bêta des îlots de Langerhans, contenus dans le pancréas. Les cellules bêta des îlots de Langerhans assurent normalement la production d'insuline, qui maintient constante la concentration sanguine en sucre ; lorsqu'elles sont détruites, un diabète s'installe. Chez la souris transgénique saine, le système immunitaire ignore la protéine virale (b). L'animal n'est pas malade. Toutefois, la glycoprotéine n'étant pas présentée dans le thymus au cours du développement de la souris, des lymphocytes *T* et *B* susceptibles de réagir contre la glycoprotéine existent chez l'animal (les lymphocytes potentiellement autoréactifs sont normalement détruits dans le thymus au cours du développement). Quand on injecte le virus de la chorioméningite lymphocytaire, les macrophages absorbent les virus et exposent à leur surface des fragments d'antigènes viraux, notamment la glycoprotéine. Les lymphocytes *T* cytotoxiques susceptibles de réagir contre la glycoprotéine virale sont activés, car l'antigène leur est présenté en grande quantité et pendant plusieurs jours. À la suite de cette reconnaissance, les lymphocytes *B* spécifiques de la glycoprotéine sont à leur tour activés, et ils fabriquent des anticorps dirigés contre la glycoprotéine (c). Comme les cellules bêta des îlots de Langerhans portent aussi la glycoprotéine, le système immunitaire considère qu'il s'agit de cellules infectées par le virus et il les détruit ; l'animal devient diabétique (d).

pour activer les lymphocytes *B* et *T* potentiellement autoréactifs.

Dans le cas des virus non cytopathogènes, des lymphocytes $T\ CD_8^+$ cytotoxiques détruisent les cellules infectées avant qu'elles ne libèrent de nouvelles particules virales. Quand cette destruction se prolonge, elle risque de déclencher des mécanismes immunopathologiques ou des mécanismes auto-immuns. Lorsque les lymphocytes détruisent les cellules infectées plus rapidement que le virus ne se multiplie, ce dernier finit par être éliminé. Au contraire, quand le virus se multiplie trop vite, il persiste, et l'infection devient chronique. La libération prolongée d'antigènes viraux active des lymphocytes *T* auxiliaires et les lymphocytes *B* qui synthétisent des anticorps antiviraux. Les lymphocytes *T* auxiliaires produisent des substances qui endommagent les cellules infectées, voire les cellules saines. Une maladie immunopathologique s'installe : les tissus sont lésés par les substances libérées par le système immunitaire lui-même.

Au cours d'une infection chronique, des mécanismes auto-immuns peuvent être déclenchés en plus des mécanismes immunopathologiques. Des quantités notables d'antigènes du soi sont libérées ; si ces autoantigènes atteignent les tissus lymphoïdes, y résident suffisamment longtemps et sont correctement présentés, ils risquent d'activer les lymphocytes spécifiques qui les ignoraient auparavant. Des

lymphocytes *T* et *B* autoréactifs sont activés et déclenchent alors la production d'autoanticorps et la multiplication des lymphocytes *T* autoréactifs qui entretiennent le mécanisme auto-immun.

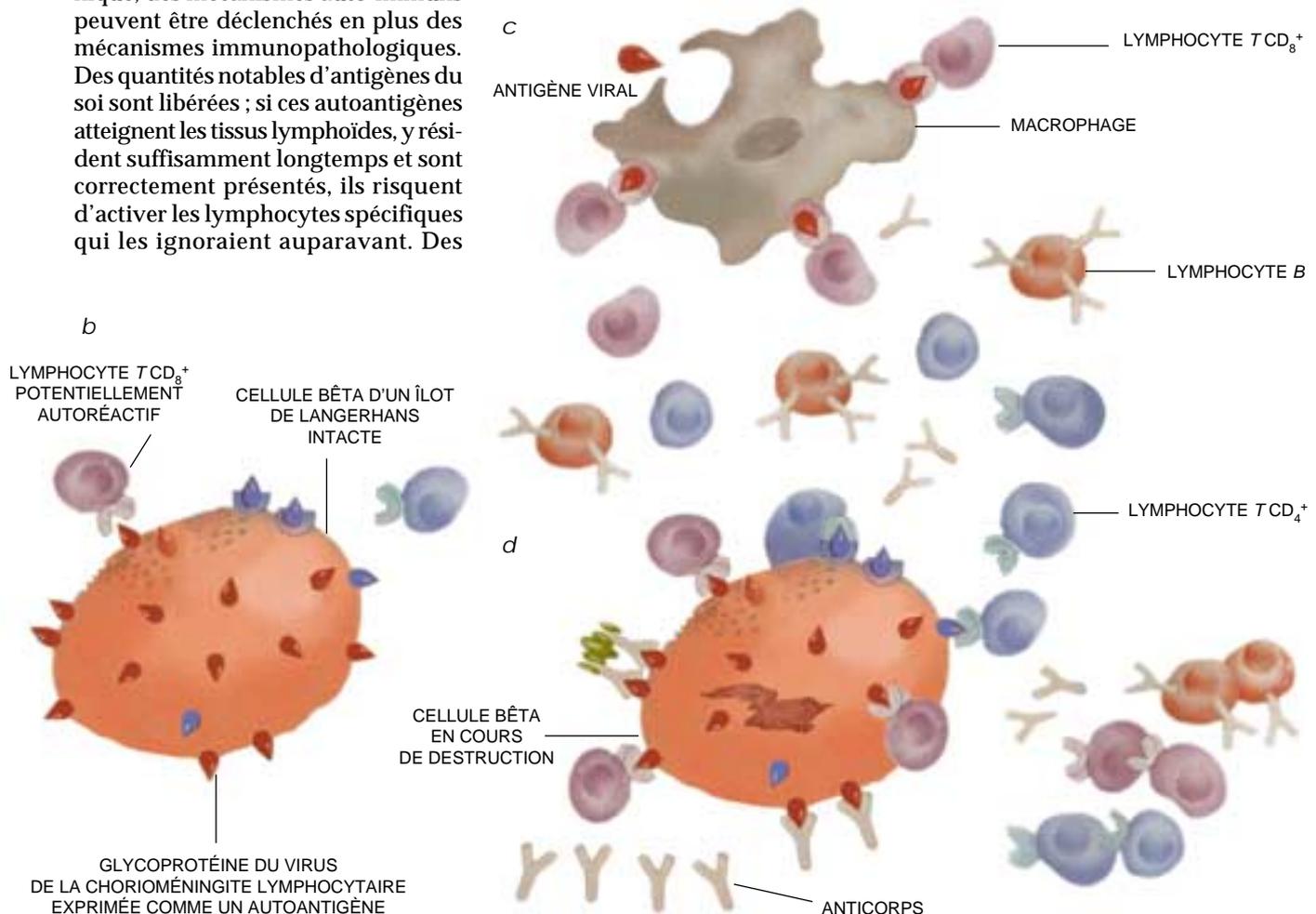
Chaque fois que l'on ignore le virus responsable des mécanismes immunopathologiques, on considère que la maladie est auto-immune. Nous sommes persuadés que certaines maladies qualifiées d'auto-immunes sont, en fait, directement causées par des réactions immunitaires contre un agent infectieux inconnu.

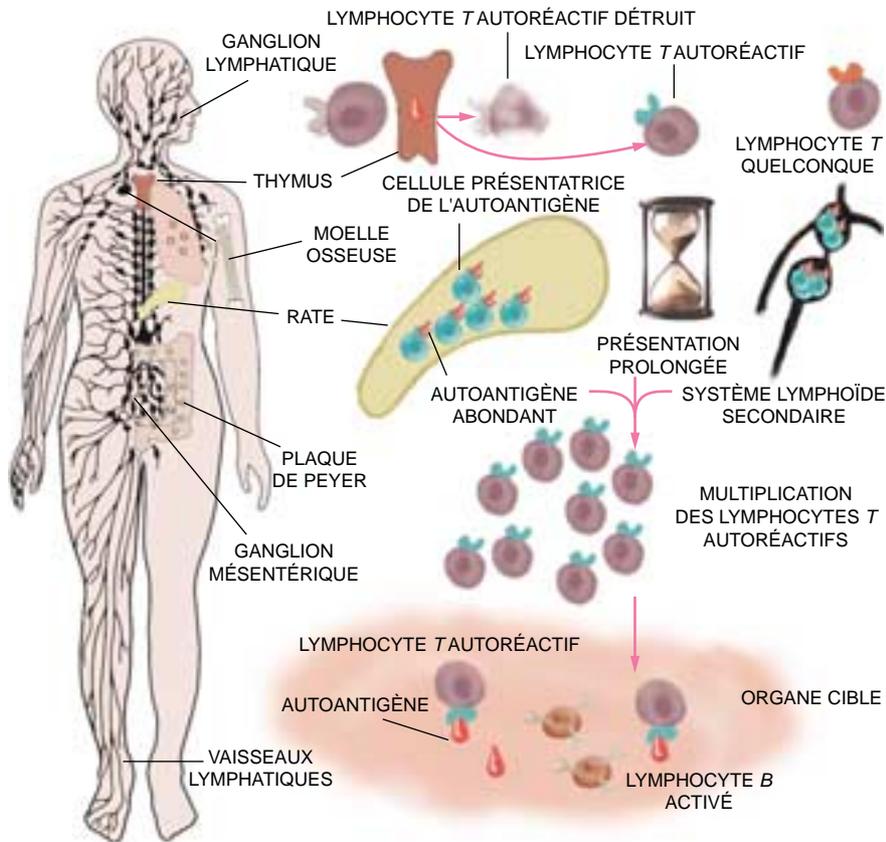
Dans les années 1970, des immunologistes ont émis l'hypothèse que des antigènes viraux ressemblent tellement à certains autoantigènes que le système immunitaire déclenche la production d'autoanticorps : par ce mécanisme de mimétisme moléculaire, les lymphocytes activés contre le virus se tromperaient et prendraient l'autoantigène pour un antigène étranger, l'attaqueraient et finiraient par détruire les cellules de l'organisme présentant l'autoantigène. Toutefois, cette hypothèse n'a pas encore été validée.

Nous allons développer quelques expériences qui étayent nos hypothèses sur la reconnaissance des autoantigènes par les lymphocytes *T* autoréactifs et sur la production des autoanticorps par les lymphocytes *B* autoréactifs.

Lymphocytes *T* autoréactifs

L'expérience suivante illustre le rôle du transport des antigènes vers les tissus lymphoïdes dans l'activation des lymphocytes. Nous avons utilisé une souris transgénique qui a le gène de la glycoprotéine (une protéine de l'enveloppe) du virus de la chorioméningite lymphocytaire ; elle fabrique cette molécule comme un autoantigène porté par les cellules bêta des îlots pancréatiques de Langerhans. La glycoprotéine n'est pas présentée dans le thymus, de sorte que ces souris ont des lymphocytes *T* cytotoxiques spécifiques de cette glycoprotéine. Ces souris ne deviennent jamais diabétiques, ce qui prouve que ces lymphocytes ne sont pas activés et qu'ils ne détruisent pas les cellules bêta des îlots de Langerhans : les autoantigènes sont ignorés.





3. LES AUTOANTIGÈNES ne sont généralement pas reconnus, parce qu'ils ne satisfont pas les conditions nécessaires à l'activation des lymphocytes autoréactifs. Normalement, les autoantigènes sont présentés dans le thymus, et les lymphocytes T activés par ces autoantigènes sont détruits. Ne quittent le thymus que les lymphocytes qui ignorent les autoantigènes. Toutefois, comme tous les autoantigènes ne sont pas présentés dans le thymus, des lymphocytes T potentiellement autoréactifs circulent dans l'organisme. Tout se passe bien, sauf si un autoantigène est présenté dans la rate ou dans tout autre tissu lymphoïde (on a représenté à gauche les principaux tissus et organes lymphoïdes). Si ces autoantigènes sont abondants et qu'ils viennent à être présentés pendant plusieurs jours dans les tissus lymphoïdes, les lymphocytes T spécifiques sont activés. Attirés par l'organe cible qui présente cet autoantigène, les lymphocytes T autoréactifs déclenchent les mécanismes d'autodestruction : une maladie auto-immune s'installe. Parfois, des cellules du tissu lymphoïde colonisent un organe cible, et les conditions de déclenchement d'une maladie auto-immune sont alors réunies, *in situ*.

Au contraire, quand on injecte à ces souris le virus de la chorioméningite lymphocytaire, les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de la glycoprotéine sont activés. Ils migrent vers les cellules bêta des îlots de Langerhans, qui expriment la glycoprotéine et les détruisent. Les cellules pancréatiques sont détruites en moins de deux semaines chez les souris transgéniques.

Cette expérience montre que des lymphocytes T potentiellement autoréactifs peuvent exister dans l'organisme sans créer aucun dommage, à condition que les autoantigènes n'atteignent pas les tissus lymphoïdes en quantité suffisante et que, s'ils y parviennent, ils n'y restent pas assez longtemps pour activer les lymphocytes autoréactifs.

L'expérience indique aussi que la quantité des autoantigènes libérés est une donnée fondamentale. Ainsi,

quand on administre la glycoprotéine purifiée seule, on ne déclenche pas de diabète auto-immun ; les souris ont seulement une insulite, une inflammation des cellules bêta des îlots de Langerhans qui ne sont pas détruites. La glycoprotéine déclenche une réaction immunitaire notablement moins efficace (entre 100 et 1 000 fois) que le virus entier qui se réplique, libérant de grandes quantités d'antigènes. Lorsqu'on injecte la protéine seule, les quantités d'antigènes sont insuffisantes pour déclencher un diabète. Pour que les lymphocytes T cytotoxiques autoréactifs soient activés, il faut qu'ils rencontrent de grandes quantités d'autoantigène (ici la glycoprotéine).

Dans ce modèle, seul le virus qui se répand dans tout l'organisme active suffisamment de lymphocytes T cytotoxiques pour que certains déclenchent

une maladie auto-immune contre les cellules bêta. Généralement, la quantité d'autoantigènes présentés dans les tissus lymphoïdes reste inférieure à la quantité minimale activant les lymphocytes T potentiellement autoréactifs. En principe, ce seuil d'activation représente une garantie suffisante contre les maladies auto-immunes dues aux lymphocytes T cytotoxiques.

Nous avons indiqué que, pour qu'une maladie auto-immune se déclenche, il faut que l'autoantigène soit correctement présenté dans un tissu lymphoïde, en grande quantité et pendant plusieurs jours. L'étude de la thyroïdite d'Hashimoto (une destruction auto-immune de la glande thyroïde) montre qu'un mécanisme peut faciliter la première de ces conditions : l'antigène ne migre pas vers les tissus lymphoïdes, mais, à la suite d'une réaction inflammatoire déclenchée contre un autoantigène ignoré, ce sont des cellules issues d'un tissu lymphoïde qui migrent vers l'organe cible (la thyroïde dans le cas de la thyroïdite d'Hashimoto). Le tissu lymphoïde qui s'organise dans l'organe cible est fonctionnel, de sorte que les conditions (abondance et présentation prolongée) sont réunies pour qu'une réaction auto-immune contre un autoantigène ignoré auparavant se déclenche.

Le même traitement pour tous les antigènes

Ces expériences nous ont conduits à proposer que le système immunitaire réagit contre tout antigène – du soi ou du non-soi – selon les mêmes règles : un antigène présent dans le thymus et dans les tissus lymphoïdes entraîne l'élimination des lymphocytes T qui lui sont spécifiques ; les cellules qui participent aux réactions immunitaires ne sont activées que dans les organes lymphoïdes organisés, la rate ou les ganglions lymphatiques ; les antigènes qui restent toujours en dehors des organes lymphoïdes sont ignorés par le système immunitaire ; quand un antigène atteint un tissu lymphoïde véhiculé par le sang ou par des cellules présentatrices d'antigènes mobiles, il active les lymphocytes T spécifiques, à condition d'être en concentration suffisante et d'y rester plusieurs jours.

Enfin, nous allons voir que les lymphocytes B déclenchent aussi des réactions auto-immunes quand l'antigène a une structure organisée.

Généralement, l'activation des lymphocytes *B* nécessite deux signaux : le premier correspond à la fixation de l'antigène sur son récepteur spécifique, et le second est fourni par les lymphocytes *T* auxiliaires. Toutefois, nous avons montré que les lymphocytes *B* peuvent être activés et produire des anticorps, même en l'absence de lymphocytes *T* auxiliaires, à condition que les antigènes qui les activent soient organisés sous forme d'un polymère, c'est-à-dire qu'ils présentent une structure répétitive. Inversement, quand les antigènes sont solubles, c'est-à-dire désorganisés, l'interaction avec les lymphocytes *B* est faible : les antigènes solubles n'activent pas les lymphocytes *B* autoréactifs (ils sont simplement ignorés).

Lymphocytes *B* et production d'autoanticorps

Nous avons récemment établi que la réaction médiée par les lymphocytes *B* est d'autant plus efficace que l'antigène déclenchant a une structure organisée. Nous avons utilisé des souris transgéniques, dont les cellules expriment la protéine VSV-G de l'enveloppe du virus de la stomatite vésiculaire. Cette protéine est la seule que porte l'enveloppe. Elle est dense et très ordonnée, l'espace qui sépare deux protéines étant toujours le même (de l'ordre de huit à dix nanomètres). La protéine VSV-G existe sous trois formes : une forme très organisée, présente sur l'enveloppe virale ; une forme peu organisée en micelles (ou agrégats), où les molécules ont un arrangement aléatoire et instable ; enfin, une forme totalement désorganisée, présente dans le sang (les antigènes du soi sont sous cette forme : chaque molécule, ou monomère, est isolée des autres).

L'organisation de ces différentes formes coïncide avec leur efficacité à déclencher la production d'anticorps, c'est-à-dire à activer les lymphocytes *B*. Ainsi, la forme la plus organisée active les lymphocytes *B* en l'absence de lymphocytes *T* auxiliaires ; la production d'anticorps est massive. La forme peu organisée requiert la présence de quelques lymphocytes *T* auxiliaires (dirigés contre les impuretés généralement présentes dans les micelles) et de cellules présentatrices d'antigènes pour activer les lymphocytes *B*. Enfin, la forme désorganisée, soluble, n'ac-

tive pas les lymphocytes *B* : pour qu'ils soient activés, il faudrait qu'ils soient en contact avec des lymphocytes *T* spécifiques de la protéine VSV-G, lesquels sont tolérants chez la souris transgénique. Dans ce modèle, le degré d'organisation des antigènes conditionne la puissance et l'efficacité de la réaction des lymphocytes *B*.

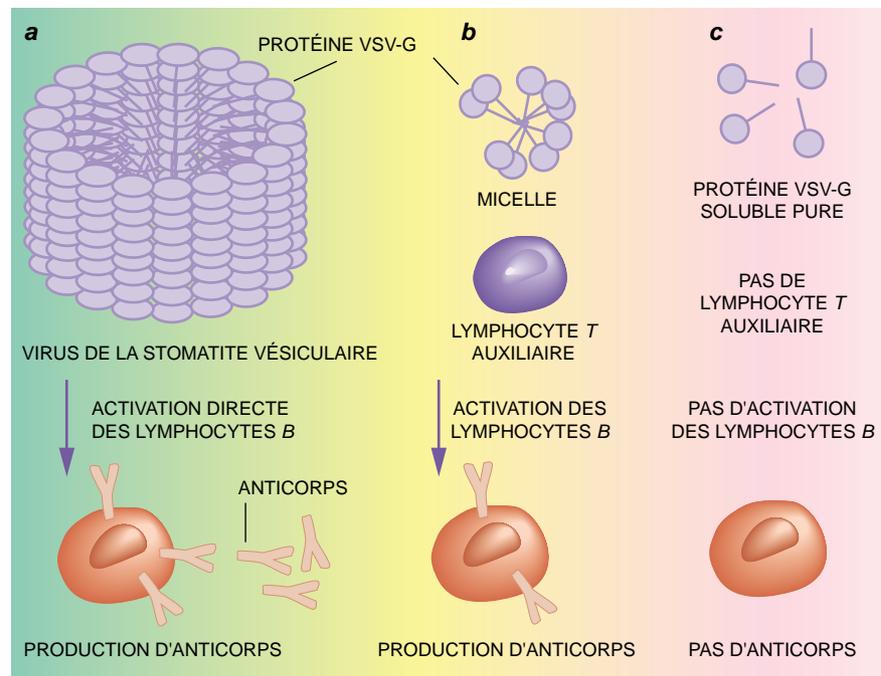
Chez l'homme (chez les mammifères en général), il n'existe pas (ou quasiment pas) d'autoantigènes très organisés accessibles aux lymphocytes *B* ; les protéines membranaires des cellules de mammifères n'ont pas une conformation rigide aussi organisée que celle de la protéine d'enveloppe du virus de la stomatite vésiculaire. Ainsi, les lymphocytes *B* différencieraient les antigènes du non-soi et ceux du soi d'après leur structure répétitive ou désordonnée.

On a montré que tous les virus déclenchant une production d'anticorps rapide et efficace présentent des

antigènes de surface très organisés et que, inversement, tous ceux qui n'activent pas les lymphocytes *B* ne présentent pas une telle organisation (la présence d'une structure organisée n'est toutefois pas toujours suffisante pour activer les lymphocytes *B*, notamment si la distance d'une dizaine de nanomètres entre les déterminants n'est pas respectée).

D'un point de vue évolutif, on peut penser qu'en se répliquant très vite, c'est-à-dire en accumulant des mutations, ce qui modifie leurs protéines d'enveloppe, certains virus échappent à cette reconnaissance des structures organisées, évitant la production d'anticorps antiviraux. Toutefois, pour survivre, les virus ne doivent pas tuer tous leurs hôtes : les virus cytopathogènes doivent déclencher une production efficace d'anticorps pour préserver certains de leurs hôtes.

Cette contrainte est moins impérative pour les virus non cytopathogènes



4. L'ASPECT D'UN ANTIGÈNE conditionne l'activation ou le silence des lymphocytes *B* autoréactifs chez des souris transgéniques qui expriment la protéine VSV-G comme un autoantigène. Le virus de la stomatite vésiculaire porte une protéine de surface, nommée VSV-G, régulièrement arrangée. Quand on injecte le virus de la stomatite vésiculaire à ces souris, la protéine VSV-G active directement les lymphocytes *B*, qui produisent des anticorps contre cette protéine (a). Quand on injecte aux souris la protéine sous forme de micelles, c'est-à-dire peu organisée, il faut que des lymphocytes *T* auxiliaires soient eux-mêmes activés pour que les lymphocytes *B* produisent des anticorps (b). Comme la protéine VSV-G est un autoantigène, les lymphocytes spécifiques de cette protéine sont éliminés. Les lymphocytes auxiliaires nécessaires à l'activation des lymphocytes *B* sont ici dirigés contre les impuretés présentes dans les micelles. Enfin, on peut aussi injecter la protéine totalement désordonnée, soluble dans le sang. Pour que les lymphocytes *B* produisent des anticorps, il faudrait qu'ils soient directement en contact avec des lymphocytes *T* auxiliaires spécifiques de la protéine VSV-G. Comme ces lymphocytes ont été éliminés dans le thymus au cours du développement, il n'y a pas de production d'anticorps (c). Chez l'homme, les autoantigènes accessibles aux lymphocytes *B* sont généralement solubles, de sorte que, normalement, les lymphocytes *B* ne produisent pas d'autoanticorps.

qui ne tuent pas l'hôte. On en déduit que les virus activant les lymphocytes *B* sont vraisemblablement cytopathogènes. Les virus non cytopathogènes, qui ne déclenchent pas la production d'anticorps, seraient maîtrisés par des lymphocytes *T* cytotoxiques, juste après l'infection.

La plupart des antigènes du soi sont sous forme de monomères solubles dans le sang, c'est-à-dire qu'ils ne présentent pas de structure organisée aux lymphocytes *B* et qu'ils ne déclenchent pas la production d'autoanticorps. Pourtant, le récepteur de l'acétylcholine, un neuromédiateur, et l'ADN ont des structures organisées. Des lymphocytes *B* potentiellement autoréactifs existent dans l'organisme, mais, normalement, ils ne sont pas activés parce qu'ils n'ont pas accès à ces structures du soi. Toutefois, quand ces lymphocytes sont malgré tout activés, ils fabriquent des anticorps soit contre le récepteur de l'acétylcholine, déclenchant une myasthénie, soit contre l'ADN double brin, déclenchant un lupus érythémateux systémique.

Quelles stratégies thérapeutiques ou préventives peut-on envisager? Peut-on espérer prévenir l'apparition des maladies auto-immunes? Les

données acquises nous font penser que certaines maladies auto-immunes sont déclenchées par un virus, identifié ou non. Les virus responsables d'infections chroniques, tels le virus d'Epstein-Barr (EBV), le cytomégalo-virus (CMV), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de Coxsackie, sont souvent incriminés. Toutefois, la mise en évidence est généralement indirecte : le nombre des patients infectés par ces virus dépasse notablement celui des personnes qui ont effectivement des maladies auto-immunes, et comme une maladie auto-immune ne se déclenche que plusieurs années après l'infection virale, les épidémiologistes ont des difficultés à établir des relations de cause à effet.

Prévention de l'auto-immunité

Malgré ces difficultés, quand on réussit à identifier l'agent qui déclenche une maladie auto-immune, on peut prendre des mesures prophylactiques et thérapeutiques. Les maladies auto-immunes peuvent en partie être prévenues par la vaccination avec des antigènes viraux qui ne participent pas aux mécanismes auto-immuns. On

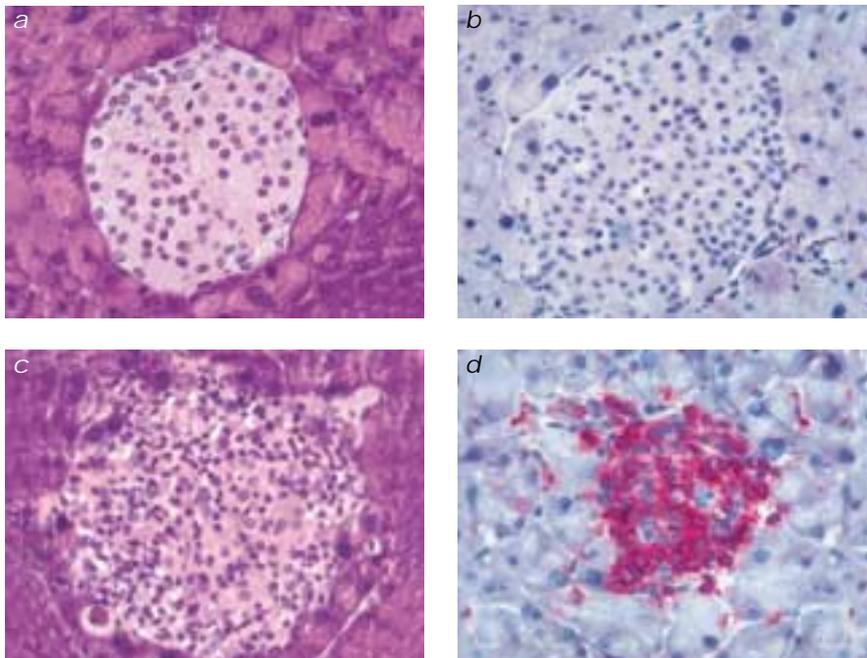
peut aussi tenter de rendre tolérants des lymphocytes *T* qui doivent ignorer les autoantigènes périphériques.

Nous avons testé ces différentes stratégies thérapeutiques de prévention sur des souris transgéniques exprimant la glycoprotéine du virus de la chorioméningite lymphocytaire. Nous les avons vaccinées avec un antigène du virus de la chorioméningite lymphocytaire (différent de la glycoprotéine), puis infectées avec le virus. Les lymphocytes *T* activés contre l'antigène vaccinant suffisent à éliminer le virus avant qu'une réaction auto-immune ne soit déclenchée et que les souris ne deviennent diabétiques (rappelez-vous que les souris deviennent diabétiques quand elles sont infectées par le virus sans être vaccinées).

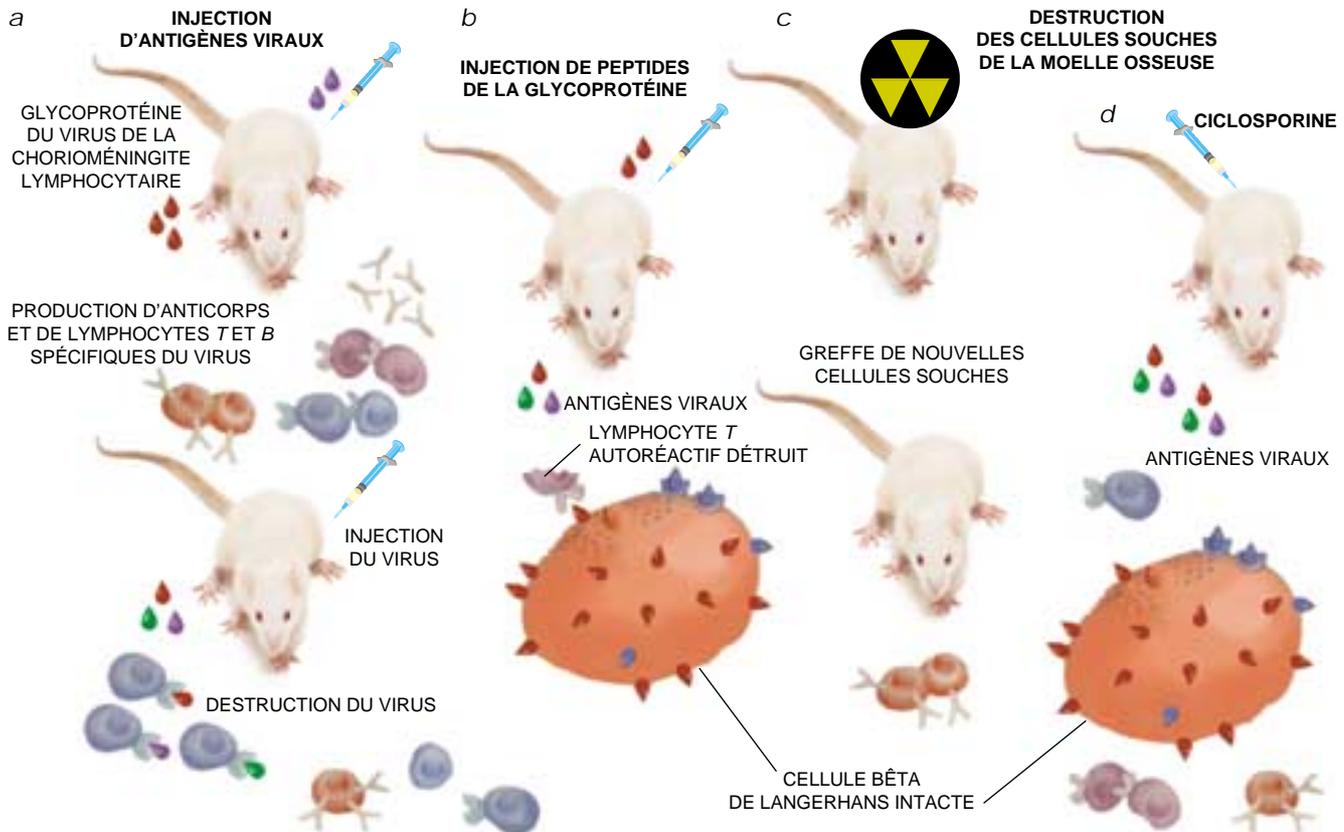
Nous avons aussi examiné si l'on pouvait rendre tolérants des lymphocytes *T* autoréactifs et, par là même, prévenir le diabète chez ces souris transgéniques. Nous leur avons administré trois fois un peptide issu de la glycoprotéine, le principal peptide reconnu par les lymphocytes *T* autoréactifs de cette souris. Le peptide est exposé en quantité suffisante dans les tissus lymphoïdes pour que les lymphocytes réagissant contre la glycoprotéine soient détruits. Même quand elles sont ensuite infectées par le virus, les souris ne deviennent pas diabétiques : elles ont quelques îlots de Langerhans infiltrés, mais les cellules bêta productrices d'insuline sont intactes. Les lymphocytes *T* cytotoxiques spécifiques de la glycoprotéine sont éliminés, de sorte que les cellules bêta des îlots de Langerhans sont préservés, malgré la présence du virus. Ce dernier est finalement détruit par des lymphocytes *T* cytotoxiques spécifiques des autres antigènes viraux.

En outre, nous avons irradié ces souris pour détruire les cellules souches de la moelle osseuse et la quasi-totalité des lymphocytes potentiellement autoréactifs. Ensuite, nous avons réintroduit de nouvelles cellules souches exprimant la glycoprotéine. La glycoprotéine est présentée comme un autoantigène dans le thymus, de sorte que les lymphocytes *T* cytotoxiques autoréactifs spécifiques de la glycoprotéine y sont détruits. Ces souris chimères ne deviennent jamais diabétiques quand on leur injecte le virus de la chorioméningite lymphocytaire, lequel est détruit.

Enfin, les souris transgéniques ne deviennent pas diabétiques quand on



5. L'ASPECT DES ÎLOTS DE LANGERHANS, chez une souris transgénique exprimant la glycoprotéine du virus de la chorioméningite lymphocytaire comme un autoantigène, change selon que la souris est infectée par le virus de la chorioméningite lymphocytaire ou qu'elle est saine. Lorsque la souris est saine, les îlots (a) sont sphériques et bien délimités (on voit ici un îlot, les taches sombres étant les noyaux des cellules bêta de cet îlot). Aucun lymphocyte $T CD_8^+$ n'est présent dans l'environnement (b). Au contraire, lorsque les souris sont infectées par le virus, les îlots sont déformés (c) et les lymphocytes $T CD_8^+$ affluent (d, en rouge). Les lymphocytes qui réagissent contre la glycoprotéine sont activés par le virus ; ils détruisent les îlots et déclenchent un diabète.



6. LE DÉCLENCHEMENT des maladies auto-immunes pourrait être évité de diverses façons. Avec la souris transgénique qui exprime la glycoprotéine du virus de la chorioméningite lymphocytaire, diverses méthodes ont été testées. L'injection d'antigènes de ce virus (différents de la glycoprotéine) déclenche la fabrication d'anticorps. Lorsqu'on injecte le virus à la souris vaccinée, le système immunitaire le détruit avant que la réaction auto-immune aboutissant au diabète ne se déclenche : les souris ne deviennent pas diabétiques (a). L'injection d'une grande quantité de peptides de la glycoprotéine peut aussi rendre tolérants les lymphocytes T cytotoxiques, ce qui évite le déclenchement des mécanismes immunopathologiques : les souris ne deviennent pas dia-

bétiques quand elles sont infectées par le virus (b). Une troisième stratégie consiste à irradier les souris pour éliminer les cellules souches et les lymphocytes T potentiellement autoréactifs, puis à greffer de nouvelles cellules souches qui expriment la glycoprotéine ; cette dernière est présentée dans le thymus, de sorte que les lymphocytes T spécifiques de la glycoprotéine sont éliminés. Les souris qui n'ont plus de lymphocytes susceptibles d'attaquer la glycoprotéine des cellules bêta ne deviennent pas diabétiques après injection du virus (c). Enfin, un traitement par un agent immunosuppresseur, telle la ciclosporine, inhibe le système immunitaire. Après injection du virus, la souris ne devient pas diabétique, mais le virus persiste (d).

leur injecte, en même temps que le virus de la chorioméningite lymphocytaire, un traitement immunosuppresseur : la ciclosporine. On obtient une immunosuppression générale qui prévient la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans ; en revanche, le virus persiste. L'inhibition des lymphocytes T autoréactifs spécifiques d'un antigène pourrait prévenir, voire guérir les maladies auto-immunes. Des expériences complémentaires ont été menées par d'autres équipes avec divers virus et un autre autoantigène du cerveau, la protéine basique de la myéline. Les résultats obtenus avec cet autoantigène ont confirmé nos conclusions tirées des expériences faites avec la glycoprotéine.

Certains virus participent aux phénomènes auto-immuns, mais, si les mécanismes se précisent, diverses questions restent ouvertes : quelles sont les maladies que l'on qualifie aujourd'hui de maladies auto-immunes et qui

sont en réalité des immunopathologies déclenchées par des agents pathogènes ? Comment différencier les réactions immunopathologiques et les réactions auto-immunes dues à des virus qui sont très banals ou qui n'ont pas encore été identifiés ? Comment identifier les virus qui engendrent les réactions autoagressives ? Quels sont les « seuils » – quantitatifs et qualitatifs – nécessaires à l'activation des lymphocytes T et B autoréactifs ?

Étant donné le nombre des autoantigènes exprimés dans les tissus périphériques, les maladies auto-immunes sont relativement rares : elles ne touchent que cinq à dix pour cent de la population et ne se déclenchent généralement qu'à un âge avancé. Les conditions que doivent remplir les antigènes du soi pour activer le système immunitaire sont donc très efficaces. Toutefois, les remparts de la protection

sont parfois franchis. Si l'on admet que des infections virales, bactériennes ou parasitaires sont à l'origine de beaucoup de maladies auto-immunes, la prévention par l'hygiène ou par la vaccination, ou le traitement par des antibiotiques, des agents antiviraux et des immunosuppresseurs pourraient inhiber les mécanismes auto-immuns.

R. ZINKERNAGEL, *Immunology Taught by Viruses*, in *Science*, vol. 271, pp. 173-178, 12 janvier 1996.

P. AICHELE, M. BACHMANN, H. HENGARTNER, R. ZINKERNAGEL, *Immunopathology or Organ-Specific Autoimmunity as a Consequence of Virus Infection*, in *Immunological Reviews*, n° 152, 1996.

M. BACHMANN, R. ZINKERNAGEL, *The Influence of Virus Structure on Antibody Response and Virus Serotype Formation*, in *Immunology Today*, vol. 17, n° 12, pp. 553-558, 1996.