

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.

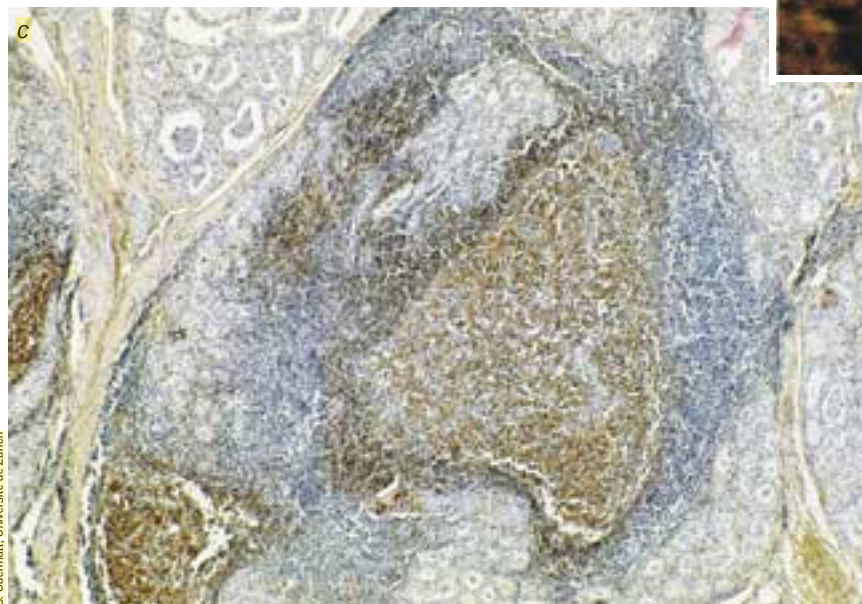
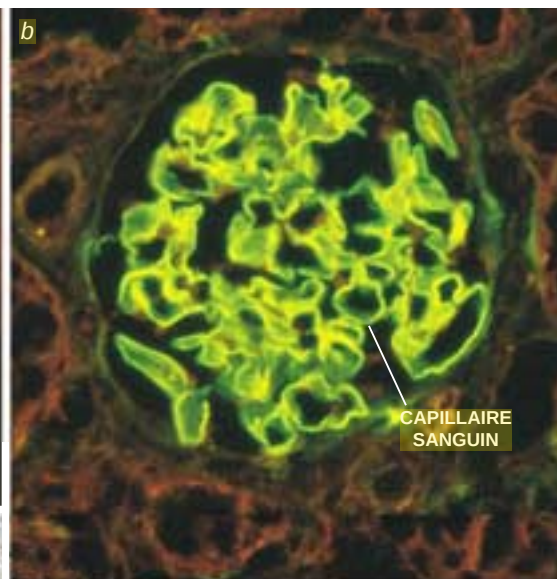
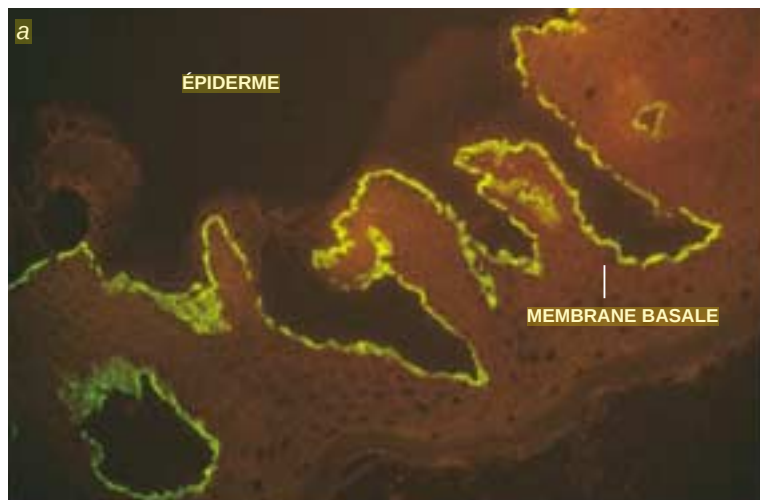
Les lymphocytes *T* cytotoxiques sont très agressifs ; ils libèrent des interleukines, qui engendrent des lésions cellulaires directes ou indirectes, et de la perforine, une molécule qui perce des trous dans les membranes cellulaires. Nous reviendrons sur ces lésions tissulaires qui engendrent des maladies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



ÎLOT DE LANGERHANS



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).