

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



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 et expose 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.

