

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 libérés ; 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.

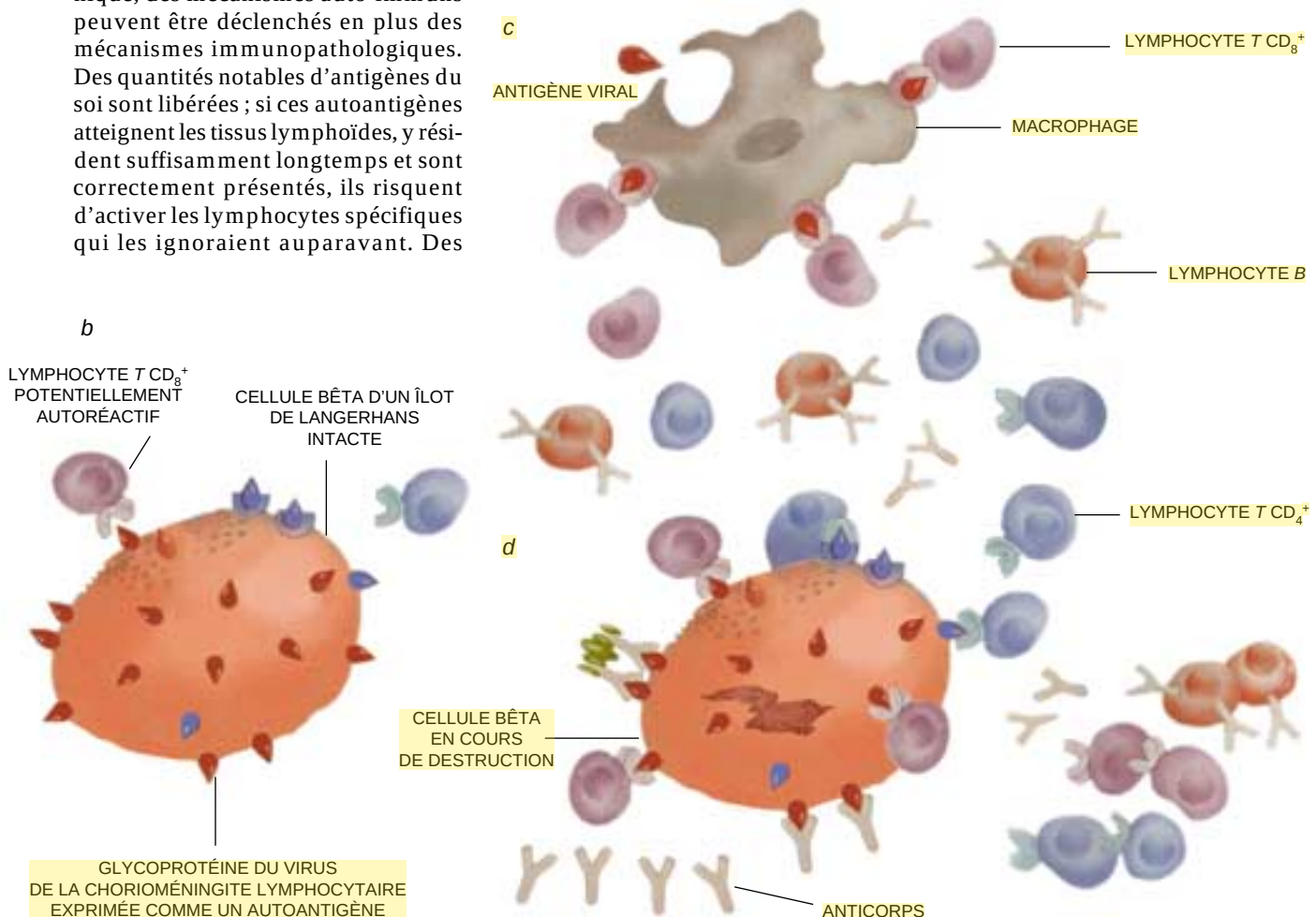
Chaque fois que l'on ignore le virus responsable des mécanismes immunopathologiques, on considère que la maladie est auto-immune. Nous sommes persuadés que certaines maladies qualifiées d'auto-immunes sont, en fait, directement causées par des réactions immunitaires contre un agent infectieux inconnu.

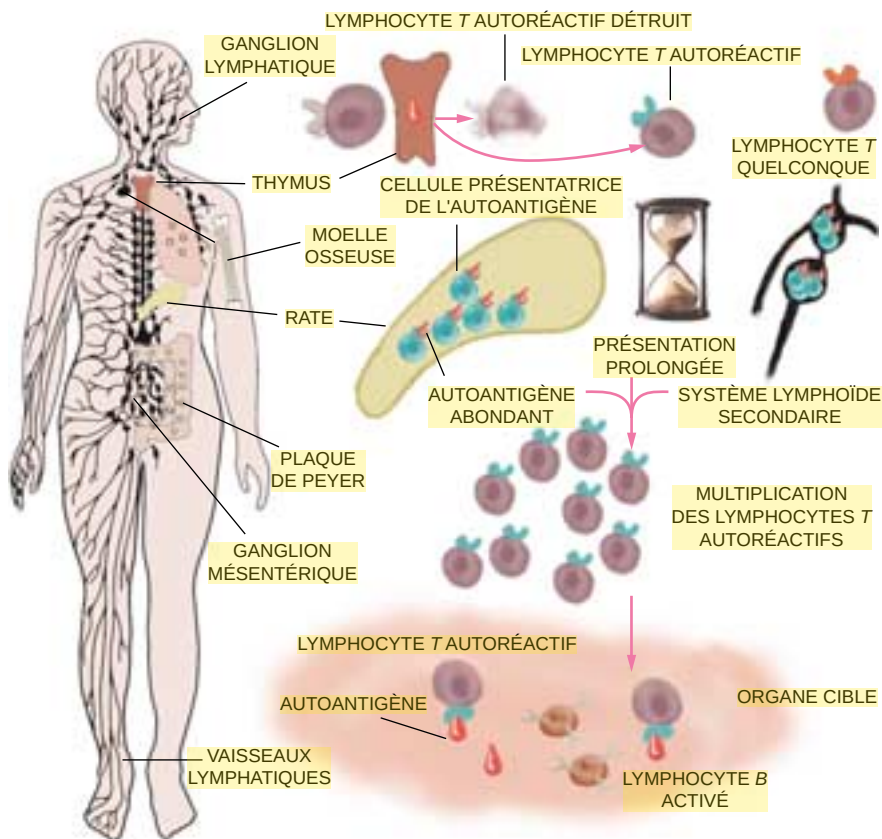
Dans les années 1970, des immunologistes ont émis l'hypothèse que des antigènes viraux ressemblent tellement à certains autoantigènes que le système immunitaire déclenche la production d'autoanticorps : par ce mécanisme de mimétisme moléculaire, les lymphocytes activés contre le virus se tromperaient 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.