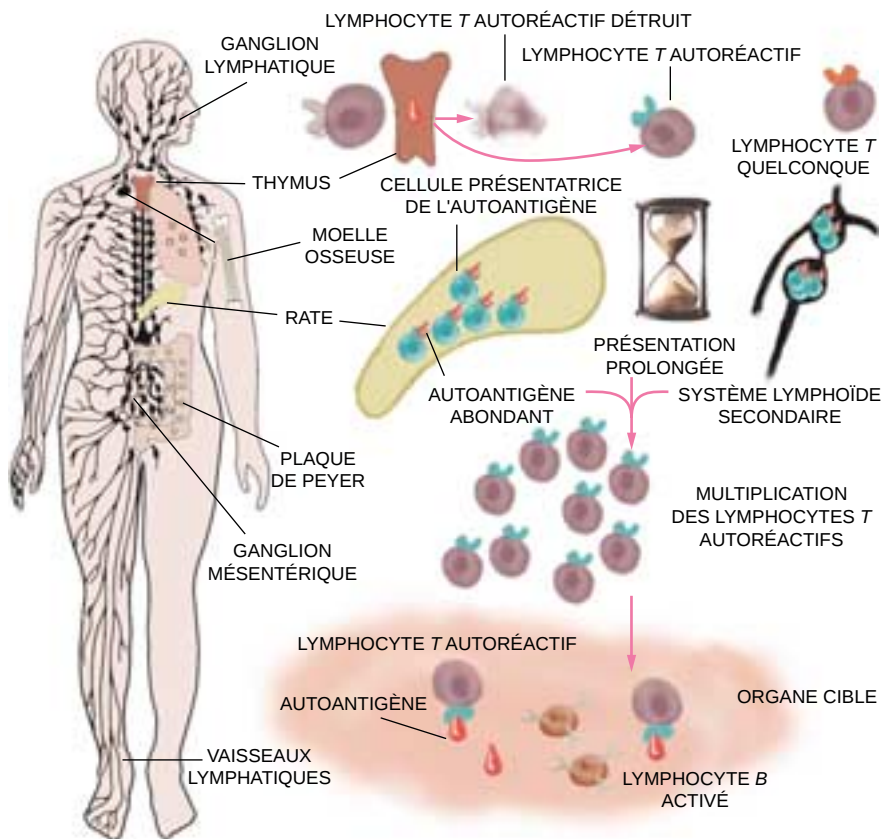




3. LES AUTOANTIGÈNES ne sont généralement pas reconnus, parce qu'ils ne satisfont pas les conditions nécessaires à l'activation des lymphocytes autoréactifs. Normalement, les autoantigènes sont présentés dans le thymus, et les lymphocytes T activés par ces autoantigènes sont détruits. Ne quittent le 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*.

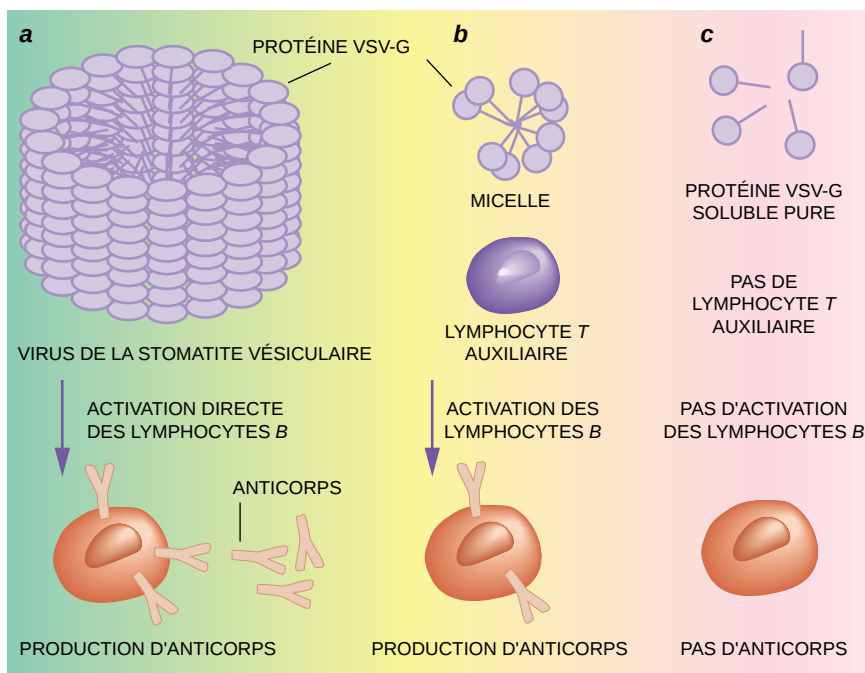
Chez l'homme (chez les mammifères en général), il n'existe pas (ou quasiment pas) d'autoantigènes très organisés accessibles aux lymphocytes *B* ; les protéines membranaires des cellules de mammifères n'ont pas une conformation rigide aussi organisée que celle de la protéine d'enveloppe du virus de la 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.