

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*.

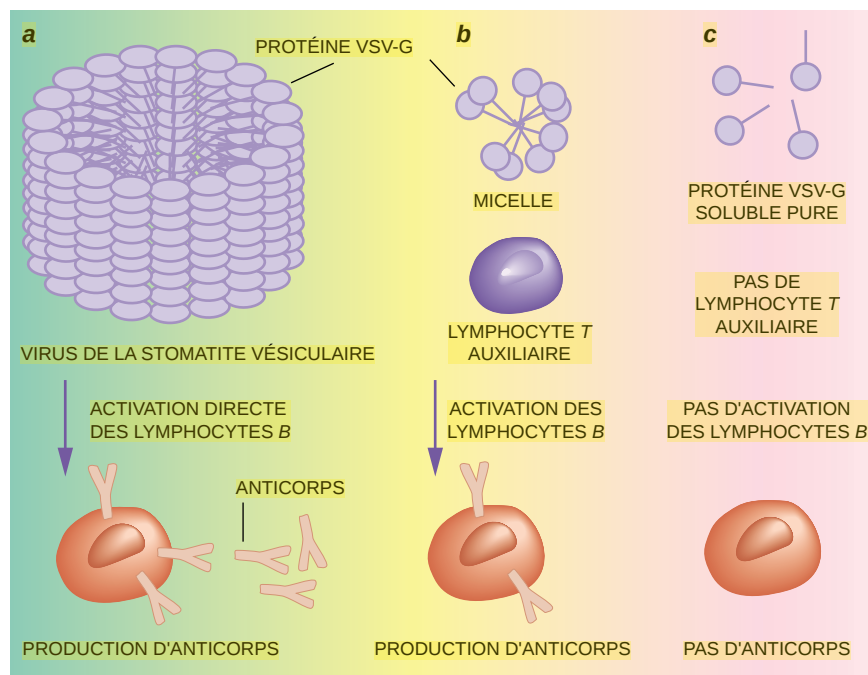
Chez l'homme (chez les mammifères en général), il n'existe pas (ou quasiment pas) d'autoantigènes très organisés accessibles aux lymphocytes *B* ; les protéines membranaires des cellules de mammifères n'ont pas une conformation rigide aussi organisée que celle de la protéine d'enveloppe du virus de la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

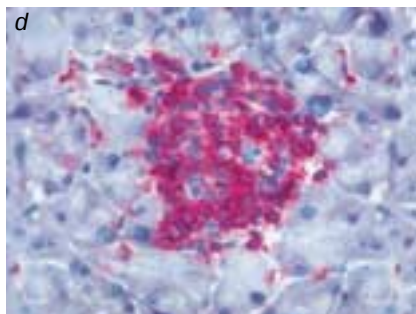
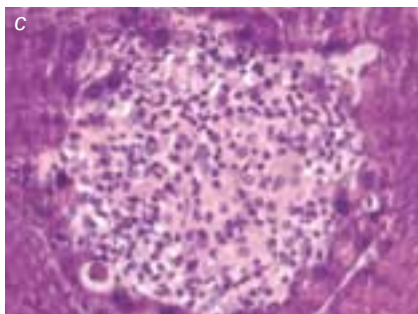
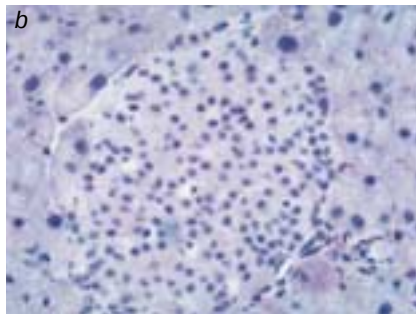
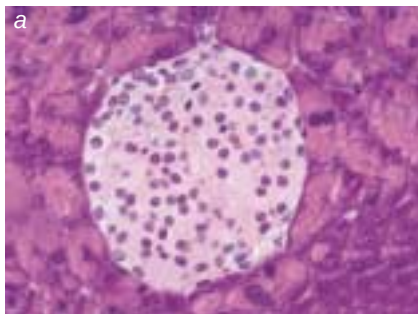
peut aussi tenter de rendre tolérants des lymphocytes *T* qui doivent ignorer les autoantigènes périphériques.

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.