

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

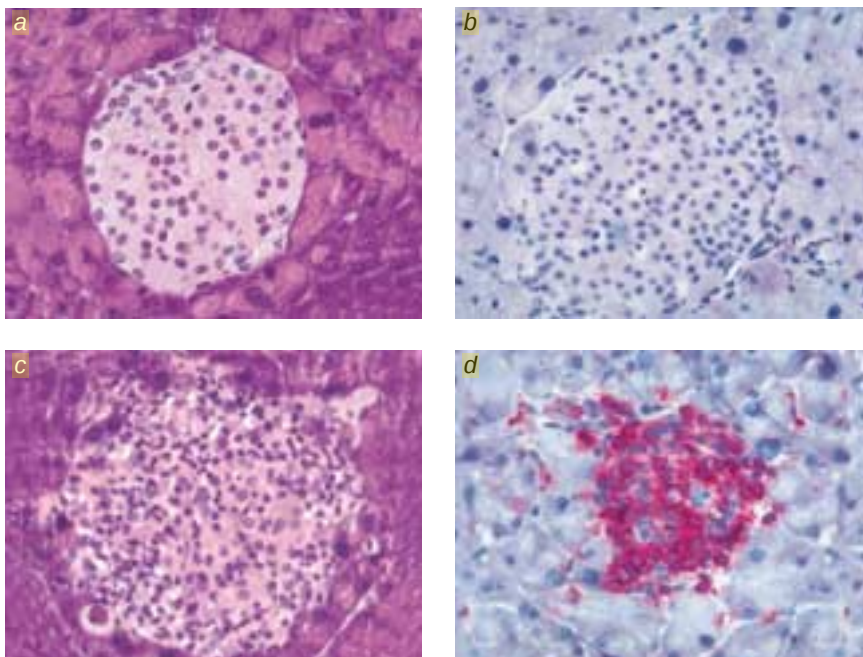
peut aussi tenter de rendre tolérants des lymphocytes *T* qui doivent ignorer les autoantigènes périphériques.

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).

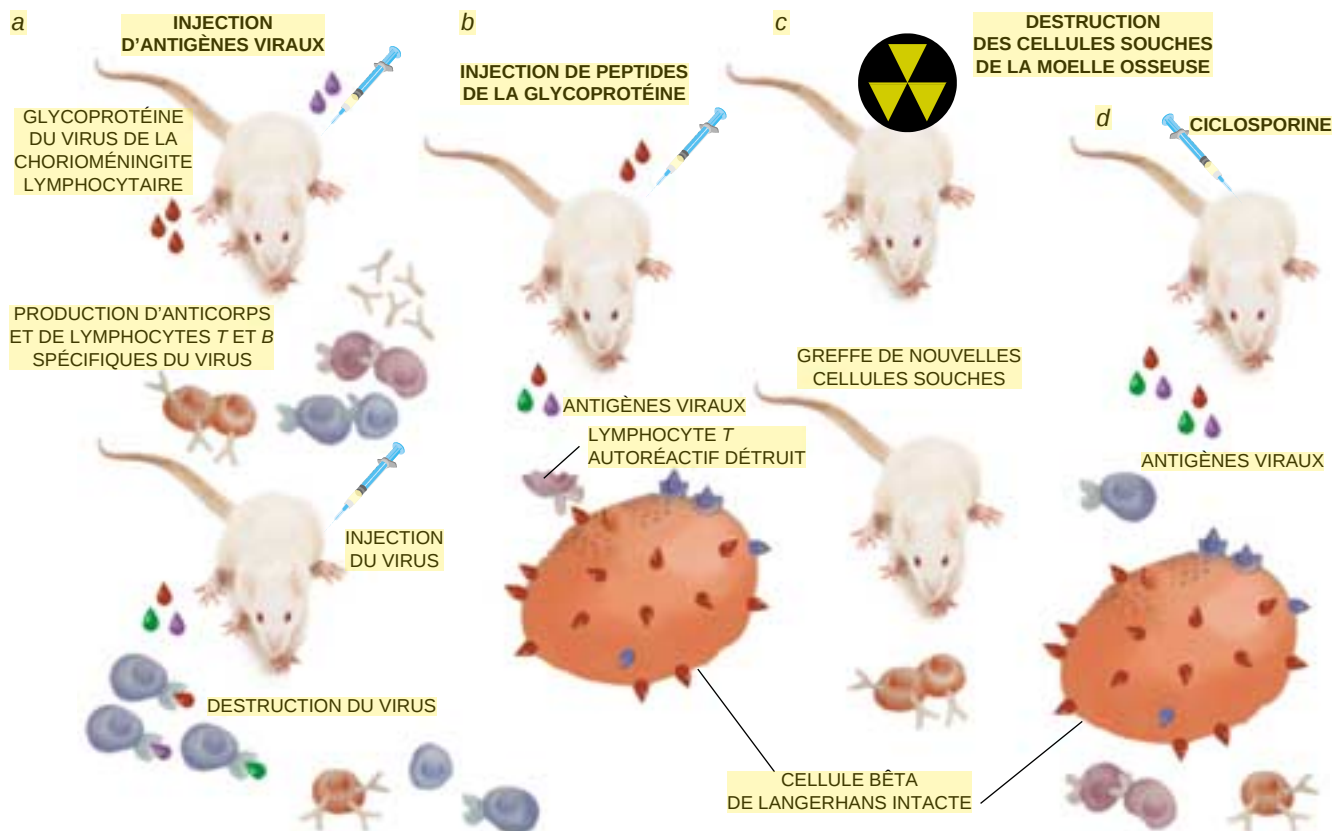
Nous avons aussi examiné si l'on pouvait rendre tolérants des lymphocytes *T* autoréactifs et, par là même, prévenir le diabète chez ces souris transgéniques. Nous leur avons administré trois fois un peptide issu de la glycoprotéine, le principal peptide reconnu par les lymphocytes *T* autoréactifs de 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 préservées, 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.



6. LE DÉCLENCHEMENT des maladies auto-immunes pourrait être évité de diverses façons. Avec la souris transgénique qui exprime la glycoprotéine du virus de la chorioméningite lymphocytaire, diverses méthodes ont été testées. L'injection d'antigènes de ce virus (différents de la glycoprotéine) déclenche la fabrication d'anticorps. Lorsqu'on injecte le virus à la souris vaccinée, le système immunitaire le détruit avant que la réaction auto-immune aboutissant au diabète ne se déclenche : les souris ne deviennent pas diabétiques (a). L'injection d'une grande quantité de peptides de la glycoprotéine peut aussi rendre tolérants les lymphocytes T cytotoxiques, ce qui évite le déclenchement des mécanismes immunopathologiques : les souris ne deviennent pas dia-

bétiques quand elles sont infectées par le virus (b). Une troisième stratégie consiste à irradier les souris pour éliminer les cellules souches et les lymphocytes T potentiellement autoréactifs, puis à greffer de nouvelles cellules souches qui expriment la glycoprotéine ; cette dernière est présentée dans le thymus, de sorte que les lymphocytes T spécifiques de la glycoprotéine sont éliminés. Les souris qui n'ont plus de lymphocytes susceptibles d'attaquer la glycoprotéine des cellules bêta ne deviennent pas diabétiques après injection du virus (c). Enfin, un traitement par un agent immunosuppresseur, telle la ciclosporine, inhibe le système immunitaire. Après injection du virus, la souris ne devient pas diabétique, mais le virus persiste (d).

leur injecte, en même temps que le virus de la chorioméningite lymphocytaire, un traitement immunosuppresseur : la ciclosporine. On obtient une immunosuppression générale qui prévient la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans ; en revanche, le virus persiste. L'inhibition des lymphocytes T autoréactifs spécifiques d'un antigène pourrait prévenir, voire guérir les maladies auto-immunes. Des expériences complémentaires ont été menées par d'autres équipes avec divers virus et un autre autoantigène du cerveau, la protéine basique de la myéline. Les résultats obtenus avec cet autoantigène ont confirmé nos conclusions tirées des expériences faites avec la glycoprotéine.

Certains virus participent aux phénomènes auto-immuns, mais, si les mécanismes se précisent, diverses questions restent ouvertes : quelles sont les maladies que l'on qualifie aujourd'hui de maladies auto-immunes et qui

sont en réalité des immunopathologies déclenchées par des agents pathogènes ? Comment différencier les réactions immunopathologiques et les réactions auto-immunes dues à des virus qui sont très banals ou qui n'ont pas encore été identifiés ? Comment identifier les virus qui engendrent les réactions autoagressives ? Quels sont les « seuils » – quantitatifs et qualitatifs – nécessaires à l'activation des lymphocytes T et B autoréactifs ?

Étant donné le nombre des autoantigènes exprimés dans les tissus périphériques, les maladies auto-immunes sont relativement rares : elles ne touchent que cinq à dix pour cent de la population et ne se déclenchent généralement qu'à un âge avancé. Les conditions que doivent remplir les antigènes du soi pour activer le système immunitaire sont donc très efficaces. Toutefois, les remparts de la protection

sont parfois franchis. Si l'on admet que des infections virales, bactériennes ou parasitaires sont à l'origine de beaucoup de maladies auto-immunes, la prévention par l'hygiène ou par la vaccination, ou le traitement par des antibiotiques, des agents antiviraux et des immunosuppresseurs pourraient inhiber les mécanismes auto-immuns.

R. ZINKERNAGEL, *Immunology Taught by Viruses*, in *Science*, vol. 271, pp. 173-178, 12 janvier 1996.

P. AICHELE, M. BACHMANN, H. HENGARTNER, R. ZINKERNAGEL, *Immunopathology or Organ-Specific Autoimmunity as a Consequence of Virus Infection*, in *Immunological Reviews*, n° 152, 1996.

M. BACHMANN, R. ZINKERNAGEL, *The Influence of Virus Structure on Antibody Response and Virus Serotype Formation*, in *Immunology Today*, vol. 17, n° 12, pp. 553-558, 1996.