



La notion de danger

**Jean Kanellopoulos
David M. Ojcius**

J. Kanellopoulos : Unité de biologie moléculaire du gène, Inserm U. 277, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France ; D.M. Ojcius : Unité de biologie des interactions cellulaires, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

► Pendant de nombreuses années, les recherches en immunologie ont été centrées sur la réponse immunitaire adaptative, et la plupart des immunologistes considéraient que sa fonction principale était de faire la distinction entre soi et non soi. Plus récemment, plusieurs équipes ont proposé que la fonction principale du système immunitaire est en réalité d'éliminer les agents pathogènes. Or, c'est le système immunitaire inné, longtemps négligé, qui joue un rôle essentiel dans l'induction d'une réponse contre les microorganismes. Ce système réagit précocement aux infections, voire instantanément, puis il induit et oriente la réponse du système adaptatif. Plusieurs théories ont été élaborées pour expliquer comment les systèmes inné et adaptatif collaborent dans la réponse immunitaire et la tolérance. ◀

Les vertébrés possèdent des systèmes de défense très sophistiqués contre les agents pathogènes. Deux systèmes de défenses immunitaires ont été identifiés : l'inné et l'adaptatif (*m/s 1999, n° 1, p. 5*). Les défenses immunes innées existent chez tous les organismes multicellulaires, alors que seuls les vertébrés sont capables d'avoir une réponse immunitaire adaptative. Au cours de l'évolution, un transposon s'est probablement introduit dans le génome d'un vertébré primitif et s'est intégré à l'intérieur d'un gène de récepteur de membrane [1]. Ce gène inactivé a ensuite subi de nombreuses duplications, qui ont permis l'apparition de plusieurs nouveaux loci. Les deux gènes du transposon à l'origine de ces phénomènes sont maintenant appelés RAG1 et RAG2 ; ils sont présents dans le génome de tous les vertébrés et jouent un rôle essentiel dans la recombinaison des segments de gènes codant pour les immunoglobulines (Ig) et pour les récepteurs pour l'antigène des lymphocytes T (TcR). L'émergence de l'immunité adaptative a permis aux vertébrés de dispo-

ser de lymphocytes porteurs d'un seul récepteur de surface pour l'antigène. Cependant, ces récepteurs, très différents d'une cellule à l'autre, sont produits par des mécanismes de recombinaison somatique et se répartissent de façon clonale sur deux types de lymphocytes distincts : les cellules T et B. Celles-ci sont capables de reconnaître de très nombreux antigènes avec une grande spécificité et de les éliminer.

Le système immunitaire inné, beaucoup plus ancien sur le plan évolutif, constitue une première barrière de défense contre les agents infectieux. Il fait appel à des mécanismes de défense qui sont activés en quelques secondes ou minutes. Parmi ceux-ci, la phagocytose de bactéries par les polynucléaires neutrophiles ou les macrophages, la libération d'enzymes hydrolytiques, de peptides antimicrobiens, d'intermédiaires oxydatifs par les phagocytes, l'activation du complément par la voie alterne ou par la protéine qui fixe le mannose, la cytotoxicité naturelle des cellules NK contre les cellules infectées [2, 3]. D'autres activités antimicrobiennes telles que la production

de NO (oxyde d'azote) nécessitent l'induction d'une synthèse protéique et n'agissent que dans un second temps. Le système adaptatif intervient, en général, plusieurs jours après l'infection, mais ses composants sont spécifiques et ont une forte affinité pour l'antigène. De plus, au cours de la réponse, les anticorps subissent plusieurs modifications: (1) dans les centres germinatifs, leur affinité augmente en raison de mutations somatiques dans leurs régions variables, (2) la commutation isotypique modifie les propriétés effectrices des Ig, car les divers fragments Fc ont des fonctions différentes. Un autre avantage important du système immunitaire adaptatif est la persistance d'une mémoire immunologique après stimulation antigénique. De ce fait, une rencontre ultérieure avec le même antigène entraîne une réponse beaucoup plus rapide car la fréquence des précurseurs T et B est plus importante qu'au cours de la réponse primaire.

L'apparition d'un système capable de produire des récepteurs spécifiques très divers procure aux vertébrés un système de défense adaptable, capable de les protéger pendant une longue période. Cependant, un tel système doit disposer de mécanismes le protégeant des récepteurs auto-réactifs qui apparaissent, en raison même de leur mode de production. En effet, plusieurs mécanismes contribuent à la diversification des récepteurs: (1) une première diversité combinatoire qui provient de la recombinaison au hasard de segments géniques (figure 1A); (2) une seconde, jonctionnelle, due à l'imprécision avec laquelle les segments de gènes se raccordent (figure 1B) [4]; (3) l'appariement stochastique de chaînes différentes; et (4) dans les lymphocytes B, un mécanisme supplémentaire lié à l'apparition, au cours de la réponse immunitaire, de nombreuses mutations somatiques dans les régions variables des chaînes des Ig. Ces mécanismes produisent un répertoire très diversifié de récepteurs pour l'antigène, qui proviennent de réarrangements et de combinaisons au hasard et sont distribués de façon clonale à la surface des lymphocytes

L'un des avantages importants d'un tel répertoire est que l'énorme infor-

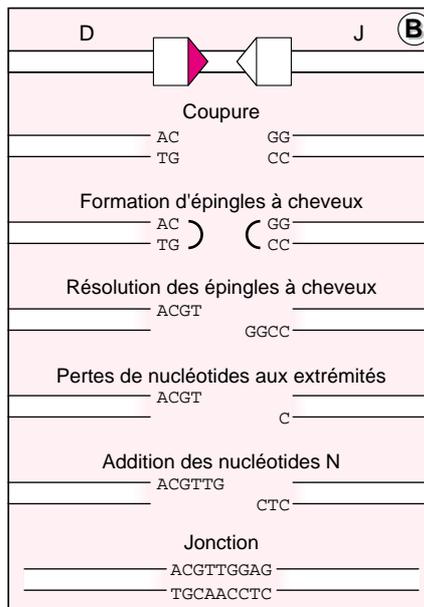
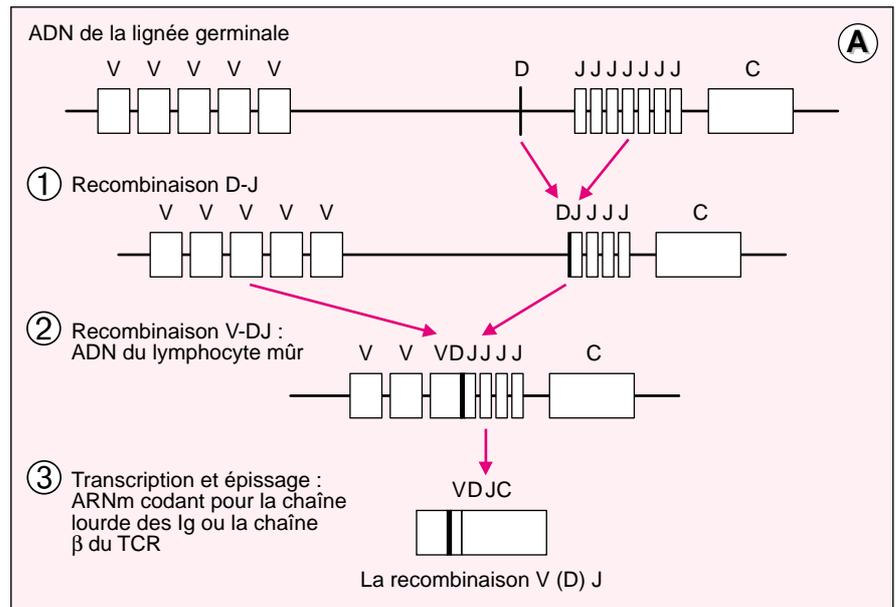


Figure 1. **Production de la diversité du répertoire des Ig et des TcR.** A. Un gène du TcR ou d'une Ig réarrangé est produit au cours de la maturation des lymphocytes par la recombinaison de segments géniques, V et J pour la chaîne légère des Ig et la chaîne α des TcR; V, D, J pour la chaîne lourde des Ig et la chaîne β des TcR. L'existence d'un grand nombre de segments V et J qui peuvent être recombinaisonnés est une première source de diversité, dite combinatoire. B. Une seconde source de diversité réside dans l'imprécision de ces réarrangements. La coupure initiale du double brin d'ADN a lieu en un site précis défini par des séquences signal de recombinaison. Il y a ensuite perte et gain de quelques nucléotides au niveau de la jonction. Un nombre variable de nucléotides est ajouté sous l'action de la terminal deoxynucléotidyl transferase.

mation potentielle qu'il porte n'est pas directement codée dans le génome. Grâce à ce répertoire, un organisme est capable de réagir contre pratiquement n'importe quelle structure antigénique portée par des agents pathogènes. Cependant, ce système très élaboré est incapable de faire la différence entre un antigène d'origine bactérienne, un antigène inoffensif et des constituants du soi. Comment le système immunitaire fait-il la différence entre les antigènes contre lesquels il doit réagir, et ceux qu'il doit tolérer, alors que les récep-

teurs pour l'antigène ne font pas eux-mêmes cette distinction ? Dans cette revue, nous analyserons trois points de vue différents, qui tentent chacun de résoudre ce paradoxe.

Le modèle du danger

Le modèle « du danger » a été développé par P. Matzinger pour rendre compte, selon une théorie cohérente, aussi bien des éléments qui déclenchent une réponse immunitaire que de ceux qui maintiennent un état de tolérance [5].

L'un des points essentiels de cette théorie soutient, à l'encontre de l'opinion majoritaire chez les immunologistes, que la fonction principale du système immunitaire n'est pas de faire la différence entre le soi et le non-soi. Selon P. Matzinger, la réponse immune est provoquée par tous les agents susceptibles d'entraîner des destructions tissulaires nécrotiques et inflammatoires. Ce n'est donc plus le caractère étranger d'un constituant qui déclenche la réponse immunitaire, mais sa capacité à provoquer une mort cellulaire anormale. En revanche, si les cellules meurent par apoptose et sont phagocytées par les macrophages, il n'y aura pas de réponse immune dirigée contre elles. Selon cette hypothèse, le système immunitaire réagit donc à ce qui est dangereux pour l'organisme. Il est certain que du point de vue évolutif, être capable d'identifier une agression dangereuse pour l'organisme est plus important que de faire la distinction entre le soi et le non-soi. Une réponse immune efficace, donc protectrice, implique qu'un lymphocyte T naïf reçoive deux signaux : le premier correspond à la reconnaissance du complexe peptide/molécule du CMH par son TCR, le second à l'interaction entre la molécule CD28 exprimée à sa surface et la molécule co-stimulatrice B7 de la cellule présentatrice de l'antigène (CPA). Au cours de la réponse primaire, la cellule dendritique est la meilleure CPA, et délivre efficacement le co-signal. Cette cellule ne possédant pas la capacité de faire la distinction entre le soi et le non-soi, elle doit être activée par un ou des signaux. Le caractère étranger d'un composant n'est pas suffisant pour stimuler une cellule dendritique, mais en revanche, elle peut détecter un signal de danger. Une fois activée par les signaux de danger, la cellule subit alors une maturation : elle dégrade les constituants des tissus détruits, et les peptides ainsi produits se fixent aux molécules de classe II du CMH qui migrent de l'intérieur de la cellule vers la membrane plasmique. La cellule dendritique mature se déplace vers les organes lymphoïdes où elle présente l'antigène et délivre des signaux de co-stimulation efficaces car elle sur-exprime les molécules B7.

Dans la théorie du danger, P. Matzinger

propose une synthèse de deux modèles à deux signaux énoncés d'une part par Bretscher et Cohn [6] pour expliquer la tolérance des lymphocytes B, et d'autre part par Lafferty et Cunningham [7] pour rendre compte de l'alloréactivité et de la restriction au CMH. Dans le modèle énoncé par P. Matzinger, le signal 1 (interaction du récepteur avec l'antigène) est un signal négatif : le lymphocyte T ou B qui le reçoit est inactif et meurt. Pour être activés, les lymphocytes doivent en plus recevoir un signal 2. Dans le cas du lymphocyte T naïf, ce second signal doit provenir d'une cellule capable de présenter l'antigène de façon « professionnelle » (*figure 2A*), alors que pour le lymphocyte B, il doit être fourni par une cellule T auxiliaire (Th), donc expérimentée (*figure 2B*). Les lymphocytes B ne sont pas de bonnes CPA pour les lymphocytes T naïfs parce qu'elles n'expriment pas à leur surface une lectine de type C, présente sur les cellules dendritiques, qui interagit avec la molécule ICAM-3 fortement exprimée sur les lymphocytes T naïfs. Cette lectine spécifique des cellules dendritiques a été appelée « DC-Sign » [8] ; elle se fixe à ICAM-3 avec une forte affinité et est responsable du contact initial entre la cellule dendritique et le lymphocyte T naïf. En revanche, pour les lymphocytes T activés, les interactions entre les molécules LFA-1/ICAM-1 et LFA-3/CD2 remplacent l'interaction DC-Sign/ICAM-3. Le lymphocyte B peut donc jouer le rôle de CPA pour les lymphocytes T expérimentés. Si les lymphocytes B interagissent spécifiquement avec l'antigène grâce à leur récepteur de surface, ils concentrent l'antigène, l'appâtent et le présentent de façon immunogène car ils expriment B7 à leur surface.

Du point de vue de la tolérance, les conséquences de ce modèle sont les suivantes : (1) les lymphocytes T doivent être tolérés dans le thymus par les composants des CPA afin d'empêcher une réponse auto-immune consécutive à la présentation d'antigènes étrangers par ces cellules. En revanche, les antigènes spécifiques de tissus, absents du thymus, sont présentés par des CPA non professionnelles qui tolèrent les lymphocytes T auto-réactifs en ne délivrant, que le signal 1. Parmi les antigènes

présentés par les CPA du thymus, se trouvent les constituants propres des CPA, mais aussi les substances circulantes qui atteignent cet organe (albumine, hémoglobine, etc). (2) Que se passe-t-il si les lymphocytes T rencontrent des CPA activées par un agent pathogène ayant entraîné des destructions tissulaires ? Les CPA sont capables de présenter à la fois les antigènes dérivés de l'organisme pathogène, et les composants des cellules lésées. Dans ce cas, une réponse immune se développe à la fois contre l'agent pathogène et contre les antigènes spécifiques de tissus. Dans le modèle du danger, la réponse contre le microorganisme pathogène se poursuit jusqu'à son élimination. En revanche, les cellules auto-réactives se trouvent confrontées aux constituants du soi, présentés à la fois par les CPA et par les autres cellules. En l'absence de co-signal, elles sont donc inactivées lorsqu'elles rencontrent les antigènes sur les cellules non professionnelles, plus nombreuses que les CPA. En outre, une fois l'agent pathogène éliminé, les CPA activées capables de stimuler les cellules auto-réactives disparaissent.

Quels sont les signaux de danger ?

Une version récente du modèle du danger attribue un rôle essentiel à l'immunité innée (*figure 3*) [9]. Elle suggère qu'une réponse innée « primitive », appartenant aux tissus, a précédé le système immunitaire inné et adaptatif et que, au cours de l'évolution, les tissus ont acquis la capacité d'envoyer des signaux de détresse s'ils sont gravement altérés. Ces derniers appartiennent à deux catégories : les signaux prêts à l'emploi et les signaux inductibles [9]. L'intérêt du premier groupe est de permettre à une cellule qui meurt d'envoyer instantanément un signal d'alarme. La seconde catégorie correspond à des substances synthétisées par les cellules soumises à des agressions (irradiation, chaleur, infection). Dans ce modèle, les signaux prêts à l'emploi correspondraient à des récepteurs cellulaires, définis par Janeway *et al.* [10, 11] comme capables de reconnaître des « motifs moléculaires associés à des agents pathogènes » (MAMP). Ces MAMP sont des structures moléculaires produites par des micro-organismes.

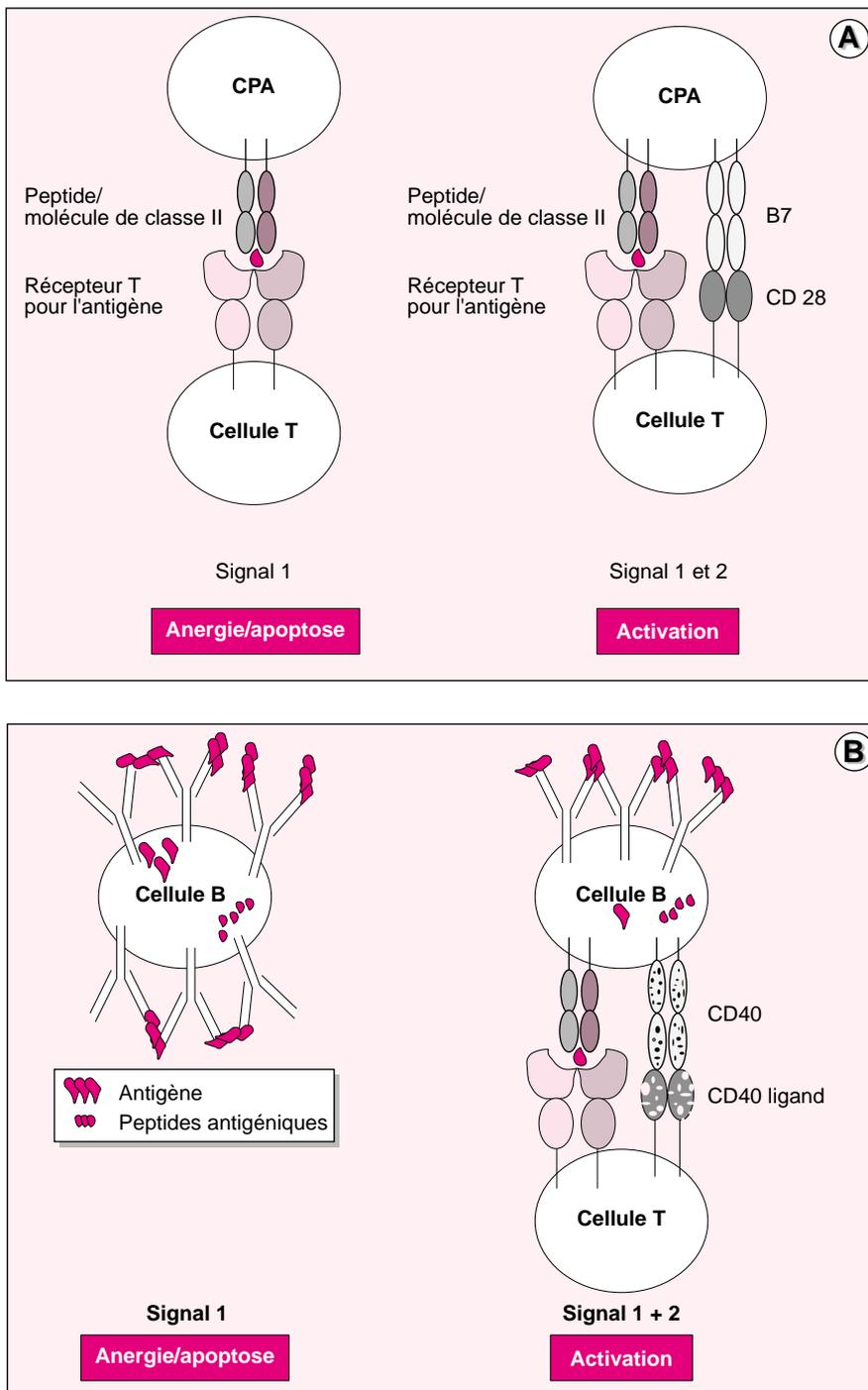


Figure 2. **Modèle à deux signaux de stimulation des lymphocytes.** A. Une CPA qui présente le peptide antigénique (étranger ou du soi) fixé à la molécule de classe II du CMH fournit un premier signal qui à lui seul inactive la cellule T naïve. L'expression de la molécule B7 sur la CPA fournit par l'intermédiaire de CD28 un second signal qui induit l'activation du lymphocyte T naïf. B. Les antigènes solubles sont reconnus spécifiquement par les Ig de surface du lymphocyte, et les agrègent. Ce premier signal, en absence de co-stimulation, inactive la cellule B. Les antigènes sont internalisés et dégradés en peptides par la cellule B, et présentés par les molécules de classe II du CMH. En présence de lymphocytes T activés spécifiques du complexe peptide/CMH, le lymphocyte T fournit un second signal au lymphocyte B par la molécule CD40L qui interagit avec la molécule CD40 du lymphocyte B. Ce second signal stimule la prolifération de la cellule B.

Le mannose pourrait également être l'un de ces signaux. Au cours de leur maturation, les glycoprotéines des eucaryotes perdent une grande partie de leurs mannoses, qui sont remplacés par du galactose et de l'acide sialique. Les cellules nécrotiques pourraient libérer des glycoprotéines qui seraient captées par les récepteurs pour le mannose des CPA. En fait, toutes les molécules trouvées à l'intérieur de cellules endommagées pourraient servir de message de danger, à condition que les CPA possèdent un récepteur spécifique pour ces molécules, et que celles-ci ne soient pas exposées à la surface de cellules normales ou en voie d'apoptose.

Parmi les signaux inductibles, les protéines de choc thermique sont capables de signaler que les cellules sont soumises à un stress thermique, bactérien ou viral.

Quelles sont les fonctions de la réponse innée « primitive » ?

Selon le modèle du danger, tous les tissus normaux possèdent, outre leurs fonctions propres, trois fonctions immunologiques [9].

- Induction de la réponse immune

nismes, mais pas par l'hôte. Ces structures, bien que caractéristiques d'une classe d'agents pathogènes, sont souvent partagées par un grand nombre de micro-organismes. Au cours de l'évolution, des récepteurs, distribués de façon non clonale, hétérogènes sur le plan structural et fonctionnel, sont apparus et permettent de reconnaître les MMAP. Ces récepteurs appartiennent à plusieurs familles de protéines: les lec-

tines de type C, les protéines riches en leucine, les pentraxines, les lipides transférasés et certaines intégrines. Certains récepteurs pourraient réagir à la fois contre les bactéries et contre des ligands endogènes. Ainsi les mitochondries, considérées comme des formes symbiotiques d'anciennes bactéries, pourraient constituer un signal de danger, si elles sont libérées de tissus nécrotiques.

production d'IgA et inhibe la réponse cellulaire T de type Th1.

Les organismes pathogènes constituent le danger

C. Janeway considère que la fonction principale du système immunitaire adaptatif est de reconnaître et d'éliminer les micro-organismes pathogènes [11, 14, 15]. En effet, les rejets de greffe, l'immunité antitumorale et les maladies auto-immunes ne sont apparus qu'au XX^e siècle et n'ont joué aucun rôle dans la sélection des réponses immunitaires.

Comme nous l'avons déjà vu, les lymphocytes T et B possèdent à leur surface un récepteur pour l'antigène de spécificité imprévisible, et produit de façon aléatoire. Ces récepteurs ne sont donc pas capables de faire la différence entre un antigène dérivé d'un agent pathogène ou d'un constituant du soi. A l'instar de P. Matzinger, C. Janeway et R. Medzhitov [11, 14, 15] considèrent que l'activation des lymphocytes nécessite deux signaux. Le signal 1, délivré par le récepteur pour l'antigène, ne suffit pas à activer les lymphocytes. Dans ce modèle, le deuxième signal de co-stimulation est induit par les micro-organismes pathogènes, et non pas par le danger. Selon C. Janeway et ses collègues, le système immunitaire inné réagit contre les agents pathogènes grâce aux récepteurs spécifiques des MMAP. Comme nous l'avons vu, ces récepteurs, répartis de façon non-clonale, ont la capacité de faire la différence entre les constituants du soi et les MMAP, qui ne sont jamais produits par l'hôte. Dès qu'un récepteur pour un MMAP est agrégé à la surface des CPA, celles-ci sont activées selon le processus suivant: (1) elles expriment les molécules B7; (2) elles produisent des cytokines pro-inflammatoires; (3) elles synthétisent différentes interleukines susceptibles de polariser la réponse T vers un phénotype Th1 ou Th2; (4) elles dégradent les antigènes d'origine bactérienne et les présentent efficacement aux cellules T. Dans ce modèle, c'est le système inné qui enclenche la réponse du système adaptatif.

La distinction entre soi et non-soi s'effectue à plusieurs niveaux: la cellule dendritique n'est activée que

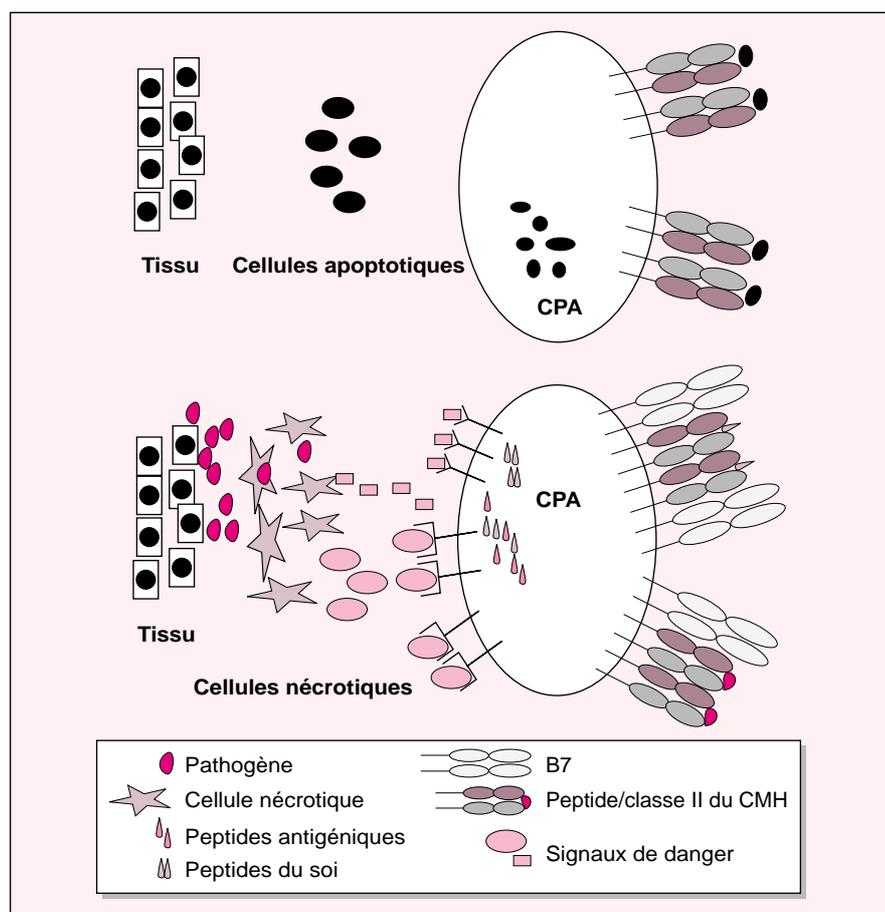


Figure 3. **Modèle du danger selon P. Matzinger.** Les tissus renouvelés normalement meurent par apoptose (sans signaux de détresse) et n'activent pas les CPA. Celles-ci présentent les composants du soi sans délivrer un second signal. Les tissus qui se nécrosent (suite à une infection ou à divers stress), libèrent des signaux de danger qui sont captés par la CPA. Celle-ci est activée et exprime les molécules co-stimulatrices B7 à sa surface. La CPA est maintenant capable de présenter les peptides antigéniques (du soi ou du non soi) et d'activer des lymphocytes T.

Toute cellule, lorsqu'elle est stressée ou qu'elle meurt de façon non-apoptotique, produit des signaux de danger qui activent les CPA.

• Fonction tolérogène

Les tissus présentent leurs propres composants, mais sont incapables de délivrer un signal de co-stimulation, et les lymphocytes T ou B qui reçoivent un signal 1 sans signal 2 sont inactivés et meurent. Les tissus peuvent également induire un état de tolérance si leurs composants sont captés par des CPA, et présentés, au niveau du ganglion, sans signaux de danger. Dans le modèle du danger, les cellules ont une fonction tolérogène passive. Il existe cependant, à notre

avis, un mécanisme plus dynamique d'induction de tolérance. En effet, il semble que les cellules libèrent des vésicules particulières appelées exosomes [12, 13]. Celles-ci pourraient permettre aux CPA de capter ces composants tissulaires et de les présenter aux lymphocytes des ganglions drainants, en l'absence de signaux de détresse.

• Orientation de la réponse immune

Les tissus peuvent polariser la réponse immunitaire vers le type d'effecteurs qui leur sont les plus favorables. Ainsi, dans l'œil et dans l'intestin, la sécrétion de TGF β oriente la réponse anticorps vers la

par un récepteur spécifiquement sélectionné pour reconnaître les MMAP, seuls les lymphocytes T reconnaissant spécifiquement les peptides bactériens présentés par les cellules dendritiques peuvent proliférer, et seuls les lymphocytes B spécifiques sont activés. En effet, les lymphocytes T CD4⁺ activés, spécifiques des peptides bactériens, expriment la molécule CD40L et envoient un signal mitogène aux lymphocytes B porteurs de la molécule de surface CD40. L'interaction entre les lymphocytes T CD4⁺ et B n'a lieu que si ces derniers présentent des molécules de classe II chargées par des peptides bactériens. Or, le chargement des lymphocytes B se fait essentiellement par capture de l'antigène par leurs Ig de surface. Par la reconnaissance des organismes pathogènes et l'expression des molécules co-stimulatrices, le système inné s'assure donc que seule l'expansion clonale des lymphocytes spécifiques des antigènes dérivés des micro-organismes pathogènes peut avoir lieu.

Cependant, les cellules dendritiques activées par les MMAP présentent à la fois les peptides bactériens et les peptides du soi (figure 4). Si elles sont susceptibles d'activer les lymphocytes reconnaissant spécifiquement des bactéries, elles devraient en faire de même avec les lymphocytes auto-réactifs. Or, ces derniers ont déjà été éliminés dans le thymus par les CPA provenant de la moelle osseuse. L'absence de lymphocytes T spécifiques de peptides présentés par les CPA renforce donc la distinction entre le soi et le non-soi faite par le système immunitaire inné.

En ce qui concerne les peptides exclusivement présents sur les tissus périphériques, ils sont présentés par les CPA sans qu'il y ait induction des molécules co-stimulatrices. Les lymphocytes T capables de reconnaître ces peptides n'ont pas été éliminés dans le thymus, et les CPA devraient stimuler ces lymphocytes T auto-réactifs au cours d'une infection. R. Medzhitov et C. Janeway suggèrent le mécanisme suivant: les cellules dendritiques, activées par des agents pathogènes, expriment les molécules B7 et arrêtent de capter les antigènes. Elles deviennent

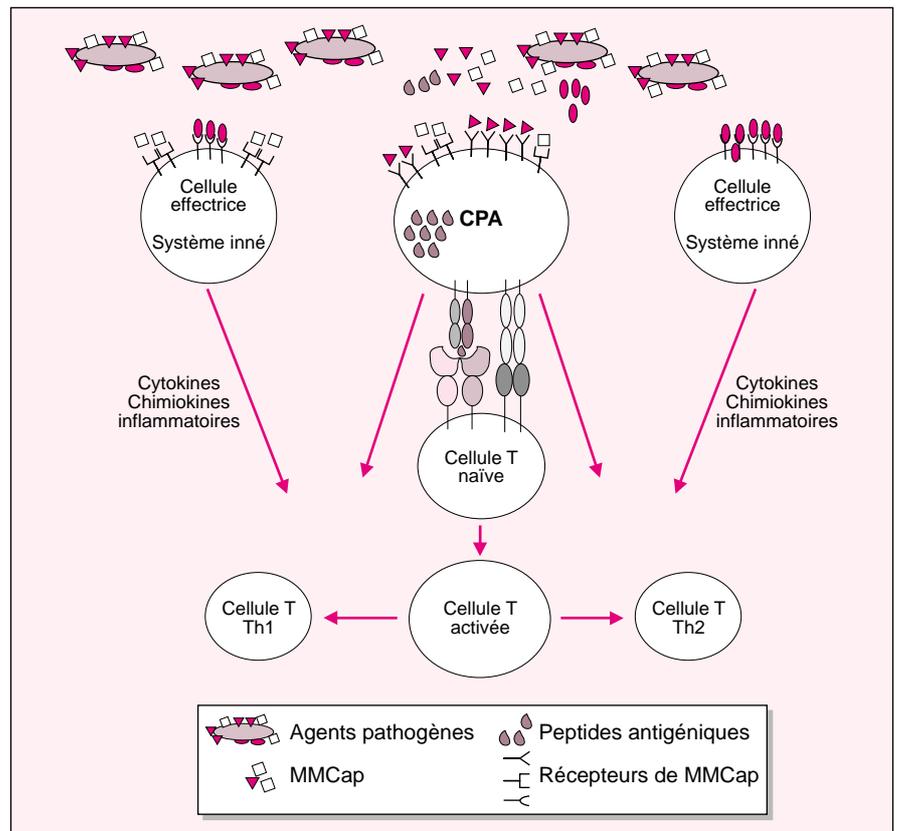


Figure 4. **Modèle de C. Janeway et R. Medzhitov.** Des récepteurs situés à la surface des cellules du système immunitaire inné reconnaissent les motifs moléculaires associés à des pathogènes (MMAP) et induisent des signaux capables de provoquer une réponse immune adaptative et de polariser la réponse des lymphocytes vers les phénotypes Th1 ou Th2. A la surface des CPA, les récepteurs de MMAP induisent l'expression des molécules B7 et signalent la présence d'agents pathogènes. Certains récepteurs de MMAP présents à la surface de cellules effectrices du système immunitaire inné provoquent la sécrétion de diverses cytokines qui agissent sur le système immunitaire adaptatif. La reconnaissance par les cellules T naïves des peptides bactériens formant des complexes avec les molécules du CMH et des molécules B7 active les lymphocytes T. Les cytokines sécrétées par les cellules activées par les agents pathogènes orientent la réponse des lymphocytes T activés vers la réponse Th1 (immunité cellulaire) ou Th2 (immunité humorale).

alors incapables de présenter des composants du soi qui ne participent pas à la délétion clonale dans le thymus [15].

Une vue géographique de la réponse immunitaire

R. Zinkernagel propose que la distribution de l'antigène dans l'organisme, sa dose, ainsi que le temps pendant lequel il est présent, sont les trois paramètres essentiels qui déterminent l'induction d'une

réponse immunitaire. Ce concept permet d'éliminer la nécessité d'une régulation négative et dispense le système immunitaire de faire la distinction entre soi et non-soi [16].

Les antigènes présents en permanence dans les organes lymphoïdes sont tolérogènes

Biologiquement, les interactions entre les différents acteurs de la réponse immunitaire ne sont efficaces que dans les structures lymphoïdes organisées. Ces interactions sont ordonnées dans l'espace et le temps, et elles ont lieu dans des structures dans

lesquelles l'antigène est concentré. Les ganglions lymphatiques et la rate sont les deux organes dans lesquels les conditions d'induction des réponses immunitaires sont optimales, en revanche les organes lymphoïdes primaires tels que le thymus et la moelle osseuse ne participent pas directement aux réponses immunitaires.

Les antigènes présents en permanence dans les organes lymphoïdes, ou ceux qui y sont constamment transportés, rendent les lymphocytes T et B tolérants. Ces phénomènes de délétion clonale surviennent dans les organes lymphoïdes primaires et secondaires suivant le stade de maturation des lymphocytes.

Les antigènes présents dans les tissus non-lymphoïdes sont ignorés par le système immunitaire

Les organes solides périphériques ne sont pas des organes lymphoïdes organisés et leurs cellules ne migrent pas vers les organes lymphoïdes secondaires. De ce fait, les lymphocytes T naifs qui ne circulent pas dans les tissus périphériques mais seulement dans le sang, les ganglions lymphatiques et la rate, ne rencontrent pas les antigènes tissulaires. Cependant, dans les organes solides, il existe des CPA qui ne font pas partie intégrante de ces organes [16] et qui peuvent, après activation, migrer vers les organes lymphoïdes secondaires et y présenter les composants du soi et les antigènes.

Si les antigènes tissulaires ne parviennent pas dans les organes lymphoïdes, ou y arrivent en quantité trop faible ou pendant un temps trop court, ils sont ignorés. C'est le cas des composants du soi (tumeurs épithéliales ou mésenchymateuses périphériques) mais aussi d'agents infectieux tels que les virus du papillome dans les kératinocytes et de la rage dans les neurones.

Quelles conditions doivent remplir les antigènes pour être immunogènes ?

Les antigènes doivent pénétrer dans les organes lymphoïdes secondaires et y persister pendant au moins 3 à 6 jours, à des doses adéquates. Les composants du soi, provenant

d'organes solides, normalement ignorés par le système immunitaire, peuvent devenir immunogènes comme les antigènes étrangers.

L'analyse de deux modèles de souris transgéniques illustre les arguments développés dans les deux paragraphes précédents [17, 18]. Des souris transgéniques exprimant une glycoprotéine (GP) du virus de la chorioméningite lymphocytaire (VCML) dans les îlots β du pancréas sont tolérantes et ne développent pas spontanément de diabète insulino-dépendant. Après infection par le VCML, les souris deviennent diabétiques car les îlots du pancréas sont détruits par des cellules T CD8+ cytotoxiques. Des lymphocytes T capables de réagir contre un constituant du soi peuvent donc co-exister avec un auto-antigène sans le détruire. Zinkernagel attribue ce résultat au fait que l'auto-antigène ne parvient pas aux tissus lymphoïdes en quantité suffisante ni suffisamment longtemps pour stimuler une réponse auto-immune. L'interprétation de ces résultats selon les modèles de Matzinger et Janeway est différente: les lymphocytes T autoréactifs ne reçoivent qu'un signal 1 provenant des cellules du pancréas ou des CPA ayant capté la GP du VCML et ne sont donc pas activés. Quant à la rupture de tolérance par le VCML, elle serait due à l'envoi des deux signaux aux cellules T, par les APC activées (par les signaux de danger, ou par l'agrégation de récepteurs de MMAP).

Quelles sont les différences entre le modèle géographique et ceux précédemment décrits ?

Selon R. Zinkernagel, l'élément déterminant dans la réponse immune *in vivo* est la distribution de l'antigène et non pas sa présentation, que celle-ci se fasse en présence ou en l'absence de co-stimulation [16]. Ce modèle présente quatre différences essentielles avec ceux précédemment décrits. (1) Le signal 2 n'est pas indispensable pour les réponses immunes protectrices, puisque les souris déficientes en CD28, B7-1, CD40, CD40L, présentent des anomalies (« décevantes » d'après Zin-

kernagel) de réponses contre les antigènes solubles qui mettent en jeu la collaboration T-B, mais pas les réponses T contre des agents infectieux intracellulaires. De plus, les cellules B de ces souris déficientes réagissent encore contre les antigènes à motifs répétitifs (ou « thymo-indépendants ») comme ceux des enveloppes virales. (2) Le signal 2 délivré à l'extérieur des organes lymphoïdes n'a pas de signification biologique. (3) L'induction d'une réponse immune ne dépend pas strictement d'un type cellulaire susceptible d'envoyer un signal 2. En effet, des fibroblastes sont capables d'activer des lymphocytes T à condition de présenter l'antigène dans des organes lymphoïdes [19]. (4) L'induction d'anergie n'est pas nécessaire pour le maintien de la tolérance périphérique, puisqu'un antigène présent à l'extérieur d'un organe lymphoïde est ignoré. D'après Zinkernagel [16], le signal 2 et les molécules accessoires sont nécessaires, mais se comportent comme des signaux de survie ou de différenciation; ils ne font pas la différence entre le soi et le non soi, et n'identifient pas « le danger ».

Les différents modèles dans les cas d'auto-immunité, de transplantation, et en cancérologie

Les rejets de greffe

Dans le modèle du danger, les CPA activées par les signaux délivrés par les cellules nécrotiques ou ischémiques, expriment la molécule B7 et délivrent le second signal. Il est plus difficile d'expliquer le rejet dans le modèle de Janeway car les transplants n'expriment pas de MMAP et sont dans l'impossibilité de stimuler les CPA. Dans le modèle de Zinkernagel, les cellules dendritiques du greffon migrent dans les organes lymphoïdes et présentent des antigènes en quantité adéquate et pendant la durée de prise de la greffe. Ainsi, une réponse allogénique efficace se développe.

Les tumeurs malignes

Dans le modèle du danger, les tumeurs échappent au rejet immuni-

taire parce que les cellules tumorales prolifèrent et meurent normalement par apoptose, sans envoyer de signaux de danger. Dans le modèle de Janeway, l'absence de MMAP sur les tumeurs ne permet pas l'activation du système immunitaire inné, et n'induit pas de réponse adaptative efficace. Dans le modèle géographique de Zinkernagel, les tumeurs solides épithéliales et mésenchymateuses, qui se développent à la périphérie, sont ignorées par le système immunitaire.

Les maladies auto-immunes

Pour Zinkernagel, celles-ci sont dues à des agents infectieux inconnus jusqu'à aujourd'hui, qui entraînent une réponse immunopathologique. Dans le modèle de Janeway, ces maladies ne peuvent être expliquées, sauf si l'on invoque là aussi une origine infectieuse. Matzinger suggère que la réponse immunitaire est normale chez les patients atteints de maladies auto-immunes, et que celles-ci proviennent de la présentation d'antigènes par des CPA activées. Il existerait plusieurs catégories des maladies auto-immunes : celles dues à une infection non-identifiée dans l'organe cible, celles provenant d'agents infectieux récurrents présentant une réaction croisée avec un composant du soi, et celles dues à une réponse immune produisant des cytokines auxquelles un tissu est très sensible. Enfin, P. Matzinger propose l'existence d'une classe originale de maladies auto-immunes, qui découle du modèle du danger : la mutation d'un gène impliqué dans les mécanismes d'apoptose physiologique pourrait entraîner une mort cellulaire anormale. Si celle-ci était accompagnée de signaux de danger, les CPA activées présenteraient les composants des tissus, qui mourraient de façon anormale et provoqueraient

une réponse auto-immune. Celle-ci se développerait en l'absence de tout agent pathogène et de stimulations externes.

Conclusions

Aucune des théories présentées ci-dessus ne parvient à rendre compte de la totalité des phénomènes immunologiques. Néanmoins, le modèle de Janeway présente, à notre avis, de nombreux avantages dans la mesure où il est fondé sur la pression sélective des agents infectieux dans l'évolution du système immunitaire, et où il attribue au système inné la capacité de faire la discrimination entre le soi et le non soi. Cependant, alors que Janeway considère que les agents infectieux jouent le rôle principal dans l'évolution du système immunitaire, il nous semble que d'autres pressions de sélection, tels les rejets de greffes, ont pu intervenir. En effet, avec l'apparition de la viviparité il y a 65 millions d'années [20], le fœtus (qui constitue une greffe semi-allogénique, puisque qu'elle est porteuse d'alloantigènes paternels) a pu influencer le système immunitaire maternel. La co-évolution du système immunitaire et du placenta ont alors probablement permis le succès de la viviparité et l'expansion des mammifères à placenta ■

RÉFÉRENCES

1. Agrawal A, Eastman QM, Schatz DG. Transposition mediated by RAG1 and RAG2 and its implications for the evolution of the immune system. *Nature* 1998; 394: 744-51.
2. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996; 272: 50-3.
3. Dempsey PW, Allison ME, Akkaraju S, Goodnow CC, Fearon DT. C3d of complement as a molecular adjuvant: bridging

innate and acquired immunity. *Science* 1996; 271: 348-50.

4. Bogue M, Roth DB. Mechanism of VDJ recombination. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 175-80.
5. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annual Review of Immunology* 1994; 12: 991-1045.
6. Bretscher P, Cohn M. A theory of self-nonself discrimination. *Science* 1970; 169: 1042-9.
7. Lafferty KJ, Cunningham AJ. A new analysis of allogeneic interactions. *Australian Journal of Experimental Biology & Medical Science* 1975; 53: 27-42.
8. Geijtenbeek TB, van Vliet TR, et al. Identification of DC-sign, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell* 2000; 100: 575-85.
9. Matzinger P. An innate sense of danger. *Seminars in Immunology* 1998; 10: 399-415.
10. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell* 1997; 91: 295-8.
11. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 4-9.
12. Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med* 1996; 183: 1161-72.
13. Thery C, Regnault A, Garin J, et al. Molecular characterization of dendritic cell-derived exosomes. Selective accumulation of the heat shock protein hsc73. *J Cell Biol* 1999; 147: 599-610.
14. Janeway CA Jr. Goodnow CC, Medzhitov R. Danger – pathogen on the premises: Immunological tolerance. *Curr Biol* 1996; 6: 519-22.
15. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immune recognition and control of adaptive immune responses. *Seminars in Immunology* 1998; 10: 351-3.
16. Zinkernagel RM, Ehl S, Aichele P, Oehen S, Kundig T, Hengartner H. Antigen localisation regulates immune responses in a dose- and time-dependent fashion: a geographical view of immune reactivity. *Immunological Reviews* 1997; 156: 199-209.

17. Ohashi PS, Oehen S, Buerki K, *et al.* Ablation of «tolerance» and induction of diabetes by virus infection in viral antigen transgenic mice. *Cell* 1991 ; 65 : 305-17.

m/s 2000

Summary

The notion of danger

Immunologists have traditionally focused on the adaptive immune response, and have considered that its main function is to distinguish between self (endogenous) and non-self (foreign) antigens. In contrast, a number of researchers have recently proposed that the main function of the immune system is to eliminate microbial pathogens. The innate immune system, largely neglected in the past, plays an essential role in initiating anti-microbial responses. This system reacts rapidly against infections, and in parallel, it activates and influences the adaptive system. Several theories have been proposed to explain how the innate and adaptive immune systems interact during the immune response and affect immune tolerance. According to the model of « immune danger », any agent capable of destroying tissue through necrosis and inflammation can trigger an immune response. The « danger model » has recently converged with a second one, which proposes that the innate system recognizes microorganisms mainly through specific structural motifs expressed by pathogens but not by the host. In contrast, a competing model claims that activation of the immune system is determined by the location and the dose of the antigen, and by the duration of antigen exposure. All three models often invoke microbial pathogens (known or still unknown) to account for autoimmune pathologies.

TIRÉS À PART

J. Kanellopoulos.