

## **La persistance virale : un agent étiologique possible pour les maladies auto-immunes**

Des résultats de plus en plus nombreux permettent d'impliquer la participation de virus présents à l'état persistant (virus à ARN ou à ADN) dans les maladies auto-immunes humaines. Établir une relation de causalité entre l'agent viral et le développement de telles affections est cependant particulièrement délicat car la persistance virale et les réponses immunitaires qu'elle engendre sont difficiles à mettre en évidence. Les maladies auto-immunes pourraient se développer selon trois grands types de mécanismes : le mimétisme moléculaire entre les protéines virales et les protéines cellulaires, l'expression pathologique par les cellules infectées d'antigènes membranaires cellulaires et, enfin, une altération de l'activité immunosuppressive entraînant une perte de la tolérance périphérique des lymphocytes T cytotoxiques vis-à-vis des antigènes du soi. Des modèles expérimentaux explorant ces différents mécanismes pourraient expliquer, en partie au moins, de nombreuses maladies auto-immunes dont l'étiologie est encore inconnue, tels la sclérose en plaques ou le diabète insulino-dépendant.

---

Steeves Borzakian

---

### ADRESSE

S. Borzakian : *chercheur post-doctoral, docteur ès sciences*. Unité de virologie médicale, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex, France.

m/s n° 8-9 vol. 9, août-septembre 93

**L**a virologie a longtemps été dominée par l'idée que l'infection par un virus pathogène dépourvu de pouvoir transformant conduisait inévitablement à la destruction de la cellule hôte. La destruction peut être provoquée directement par l'effet cytolytique du virus ou bien par les effecteurs cellulaires du système immunitaire (lymphocytes T cytotoxiques et cellules *natural killer* [NK]). Le concept d'infection virale est devenu

cependant plus complexe depuis la mise en évidence d'une alternative à la lyse cellulaire. En effet, certains virus, loin de détruire la cellule hôte, sont à l'origine d'une infection persistante. Les progrès considérables réalisés grâce à la culture cellulaire et aux méthodes de détection des acides nucléiques et/ou des antigènes viraux ont permis de mettre en évidence de nombreux virus ayant la propriété de persister *in vivo* et *in vitro* dans de nombreux types cellulaires. Ces virus

## RÉFÉRENCES

1. Lane DP, Hoeffler WK. SV40 large T antigen share an antigenic determinant with the cellular protein of molecular weight 68,000. *Nature* 1980 ; 288 : 167-70.
2. Waldmann H, Cobbold S, Benjamin R, Qin S. A theoretical framework for self-tolerance and its relevance to therapy of autoimmune disease. *J Autoimmun* 1988 ; 1 : 623-9.
3. Clayton JP, Gammon GM, Ando DG, Kono DH, Hood L, Sercarz EE. Peptide-specific prevention of experimental allergic encephalomyelitis : neonatal tolerance induced to the dominant T cell determinant of myelin basic protein. *J Exp Med* 1989 ; 169 : 1681-91.
4. Beisel KW, Srinivasappa J, Prabhakar BS. Identification of a putative shared epitope between coxsackievirus B4 and alpha cardiac myosin heavy chain. *Clin Exp Immunol* 1991 ; 86 : 49-55.
5. Fujinami RS, Oldstone MBA. Amino acid homology and immune responses between the encephalitogenic site and myelin basic protein and virus : a mechanism for autoimmunity. *Science* 1985 ; 230 : 1043-5.
6. Caforio ALP, Steward JT, Bonifacio E, Burke M, Davies MJ, McKenna WJ, et al. Inappropriate major histocompatibility complex expression on cardiac tissue in dilated cardiomyopathy. Relevance for autoimmunity ? *J Autoimmun* 1990 ; 3 : 187-200.
7. Sarvetnick N, Liggitt D, Pitts SL, Hansen SE, Stewart TA. Insulin dependent diabetes mellitus induced in transgenic mice by ectopic expression of MHC class II and interferon gamma. *Cell* 1988 ; 71 : 773-82.
8. Altmann DM, Hogg N, Trowsdale J, Wilkinson D. Cotransfection of ICAM-1 and HLA-DR reconstitutes human antigen-presenting cell function in mouse L cells. *Nature* 1989 ; 338 : 512-4.
9. Schmidt H, Gekeler V, Haas H, Engler-Blum H, Steiert G, Probst I, Müller CA. Differential regulation of HLA class I genes by interferon. *Immunogenetics* 1990 ; 31 : 245-52.
10. Bikoff EK, Jaffe L, Ribaldo RK, Otten GR, Germain RN, Robertson EJ. MHC class I surface expression in embryo-derived cell lines inducible with peptide or interferon. *Nature* 1991 ; 354 : 235-8.
11. Campbell IL, Harrison LC. A new view of the beta cell as an antigen-presenting cell and immunogenic target. *J Autoimmun* 1990 ; 3 : 53-62.

peuvent interférer avec certaines fonctions spécialisées de la cellule différenciée, sans en affecter la survie.

Des infections virales persistantes sont à l'origine de nombreuses maladies humaines, telles que des maladies dégénératives du système nerveux central. Ce type d'infections pourrait aussi être impliqué dans l'étiologie des maladies auto-immunes. L'étiologie de ces affections est multifactorielle. En effet, on a pu mettre en évidence la participation de facteurs liés au sexe, à l'âge, au patrimoine génétique et à l'environnement. Les maladies auto-immunes apparaissent lorsque les effecteurs du système immunitaire reconnaissent les constituants du soi comme non-soi. Elles peuvent être divisées en deux groupes. Les maladies spécifiques d'organes, auxquelles nous nous intéressons plus particulièrement, telles que le diabète insulino-dépendant ou la sclérose en plaques, et les maladies auto-immunes à expression clinique multifocale qui touchent plusieurs organes simultanément, comme le lupus érythémateux disséminé.

Les travaux permettant d'établir une relation entre la persistance virale et les maladies auto-immunes sont de plus en plus nombreux. Il nous a donc paru intéressant de faire le point sur ce sujet dont l'étude est indispensable à la détermination de l'étiologie des maladies auto-immunes. Pour ce faire, dans un premier temps, nous définirons le concept de persistance virale, puis, dans un deuxième temps, nous dégagerons les principaux mécanismes cités dans la littérature par lesquels la persistance d'un virus pourrait engendrer une maladie auto-immune. Ces mécanismes seront ensuite étayés de quelques exemples de maladies auto-immunes humaines faisant très probablement intervenir un agent viral persistant.

### Les infections virales persistantes

La persistance virale constitue à l'heure actuelle un des problèmes majeurs de la virologie médicale, citons comme exemples : les infections persistantes causées par le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus, les virus des hépatites B et C, et le virus humain de l'immunodéficience.

Le *Tableau I* rend compte des conséquences pathologiques que peuvent avoir certaines des infections persistantes chez l'homme.

*In vitro*, deux grands modèles permettent de classer les différents types d'infections persistantes. Le premier, connu sous le nom de *steady state* (ou infection stable), est une infection persistante au sens strict du terme, à savoir que toutes les cellules d'une lignée ou la majorité d'entre elles sont infectées par un virus non lytique. Les rhinovirus responsables du rhume dit « commun » appartenant à la famille des *Picornaviridae* sont capables d'établir une infection persistante stable dans les cellules HeLa. Le second modèle d'infection persistante est appelé *carrier state* (état porteur). Dans ce modèle, une faible proportion de la population cellulaire est permissive à un virus lytique. A chaque cycle, une minorité de cellules est infectée puis lysée. L'équilibre entre la lyse des cellules permissives et la multiplication des cellules résistantes permet d'établir l'infection persistante. Les coxsackievirus B (CVB), que l'on suppose responsables de graves affections humaines, telle la myocardiopathie dilatée, sont connus pour leurs capacités à produire *in vitro* des infections persistantes par état porteur sur un grand nombre de cellules humaines (cellules pancréatiques, lymphocytes, fibroblastes cardiaques). *In vivo*, les infections persistantes sont subdivisées en quatre types : les infections chroniques, les infections latentes, celles à virus lents conventionnels et celles faisant intervenir des agents infectieux non conventionnels.

- Lors de l'infection chronique, les particules virales sont produites de façon régulière et peuvent être mises en évidence sur de longues périodes de temps. Citons comme exemple le virus de l'hépatite B (HBV) appartenant à la famille des *Hepadnaviridae*, dont la cible principale est l'hépatocyte. L'infection chronique des hépatocytes par l'HBV peut se traduire par la production de particules virales et par la présence de protéines virales et d'ADN viral dans le sérum.

- Au cours de l'infection latente, les particules virales ne sont pas détectées, seules des molécules virales peuvent être mises en évidence dans la cellule (antigènes et/ou acides nucléi-

ques). Périodiquement, les fonctions virales sont réactivées, permettant ainsi la naissance d'un nouveau cycle lytique. Le virus de la varicelle et du zona, herpèsvirus qui persiste dans les neurones des ganglions sensitifs, est un exemple type de virus pouvant établir une infection latente. Lors de l'infection aiguë, le sujet développe la varicelle, puis, quelques dizaines d'années après, à la suite d'un léger traumatisme ou d'une immuno-dépression, le génome viral persistant

est réactivé et il y a récurrence de l'infection sous forme de zona. Certains agents infectieux provoquent des maladies dont le temps d'incubation est très long, ce sont les agents infectieux non conventionnels et les virus lents conventionnels.

• Parmi les agents infectieux non conventionnels nous pouvons citer les prions, dont la nature et le mode de persistance sont encore mal connus. Ces agents infectieux semblent responsables de certaines affections dégé-

neratives du système nerveux central, telles que la maladie de Creutzfeldt-Jakob (*m/s n°6, vol.8, p 584*).

• Les lentivirus, parmi lesquels figure le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), sont des exemples de virus lents conventionnels. Dans ce cas, le génome viral persiste sous forme de provirus en s'intégrant au génome cellulaire.

La persistance virale nécessite la survie d'un nombre critique de cellules infectées. Certains virus réalisent leur cycle de multiplication sans affecter la croissance de la cellule hôte. D'autres virus qui sont lytiques doivent soit moduler l'expression de leurs gènes cytotolytiques, soit engendrer des variants ayant un phénotype moins lytique et dont la croissance interfère avec celle du virus sauvage (particules défectueuses interférentes). Citons comme exemple le virus de l'*Herpes simplex*, qui établit une infection latente dans les neurones. Dans ces cellules l'expression du génome viral est très limitée ; en effet, seule une région du génome viral est transcrite et les ARNm produits ne semblent pas être traduits. La nature des cellules infectées et l'état de différenciation cellulaire peuvent également être déterminants pour l'expression des gènes viraux et, par conséquent, pour l'établissement de la persistance virale. Le virus de l'encéphalomyélite murine de Theiler appartenant à la famille des *Picornaviridae* permet d'illustrer ce phénomène. Ce virus infecte les neurones au cours de la phase aiguë de la maladie et persiste dans un autre type cellulaire du système nerveux central, les oligodendrocytes.

Le virus doit aussi échapper au système immunitaire, qui en principe conduit à l'élimination des agents pathogènes et assure une protection durable contre ceux-ci. Lors d'une infection virale, si la réponse immunitaire dirigée contre le virus ou contre la cellule infectée est insuffisante, car absente ou inappropriée, le virus peut être toléré par l'organisme et persister. De nombreux mécanismes peuvent être à l'origine d'une réponse immunitaire inefficace pour l'élimination de l'agent infectieux (*m/s n° 6-7, vol. 9, p. 772*) (*Tableau II*). Par conséquent, si, comme nous allons nous efforcer de le montrer dans la suite

**Tableau I**  
**CONSÉQUENCES DE QUELQUES INFECTIONS PERSISTANTES CHEZ L'HOMME**

Virus	Syndrome de la maladie aiguë	Cellules ou tissus sièges de la persistance	Syndrome de l'infection persistante ou de la récurrence
<i>Herpesviridae</i>			
- Virus de la varicelle	Varicelle	Neurones, ganglions sensitifs	Zona
- Virus de l' <i>Herpes simplex</i> (HSV1 et 2)	Lésions vésiculaires de la peau et des muqueuses. Encéphalites	Neurones	Lésions vésiculaires de la peau et des muqueuses, herpès labial ou génital
- Cytomégalo virus (CMV)	Pneumonie, encéphalite, rétinite, colite, mononucléose infectieuse	Reins et glandes salivaires, lymphocytes et monocytes	Pneumonie, encéphalite, rétinite, colite
<i>Hepadnaviridae</i>			
- Virus de l'hépatite B (HBV)	Hépatite aiguë	Hépatocytes	Hépatite chronique, Carcinome hépatocellulaire
<i>Papovaviridae</i>			
- Papillomavirus	Papillome	Peau	Carcinome, papillome
- Virus JC	néant	Reins, système nerveux central	Leuco-encéphalite multifocale progressive
<i>Paramyxoviridae</i>			
- Virus de la rougeole	Rougeole	Cerveau, neurones, autres cellules du cerveau	Panencéphalite sclérosante subaiguë
<i>Togaviridae</i>			
- Virus de la rubéole	Rubéole	Système nerveux central, cellules lymphoïdes	Panencéphalite progressive rubéolienne, arthrite juvénile
<i>Retroviridae</i>			
- Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	Syndrome pseudo-grippal	Lymphocytes CD4+, monocytes/macrophages, microglie	SIDA, démence associée au SIDA (ADC)
- Virus lymphotropiques humains de types 1 et 2 (HTLV 1 et 2)	Aucun signe	Lymphocytes T	Leucémie, myélopathie

## RÉFÉRENCES

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

13. Zamvil SS, Steinman L. The T lymphocyte in experimental allergic encephalomyelitis. *Annu Rev Immunol* 1990 ; 8 : 579-621.

14. Huber SA, Haisch C, Lodge PA. Coxsackievirus-induced myocarditis : model for picornavirus-induced autoimmunity. *Sem Virol* 1990 ; 1 : 289-95.

15. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, Paty DW, Warren S, Hader W, *et al.* A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 1638-42.

16. Kurtze JF, Hyllested K. Multiple sclerosis on the Färö island : clinical and epidemiological features. *Ann Neurol* 1979 ; 5 : 6-21.

17. Kurtze JF. Epidemiologic contributions to multiple sclerosis : an overview. *Neurology* 1980 ; 30 : 61-79.

18. Yamada M, Zurbriggen A, Fujinami RS. Monoclonal antibody to Theiler's murine encephalomyelitis virus defines a determinant on myelin and oligodendrocytes, and augments demyelination in experimental allergic encephalomyelitis. *J Exp Med* 1990 ; 171 : 1893-907.

19. Baig S, Olsson T, Olsson A, Löve A, Jeansson S, Link H. Cells producing antibody to measles and *Herpes simplex* virus in cerebrospinal fluid and blood of patients with multiple sclerosis and controls. *Clin Exp Immunol* 1989 ; 78 : 390-5.

20. Salmi A, Ziola B, Hovi T, Reunanen M. Antibodies to coronavirus OC43 and 229E in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1982 ; 32 : 292-5.

21. Ota K, Matsui M, Milford EL, Mackin GA, Weiner HI, Hafler DA. T-cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis. *Nature* 1990 ; 346 : 183-7.

22. Suzumara A, Lavi E, Weiss SR, Silberberg DH. Coronavirus infection induces H-2 antigen expression on oligodendrocytes and astrocytes. *Science* 1986 ; 232 : 991-3.

23. Turnley AM, Morahan G, Okano H, Bernard O, Mikoshiba K, Allison J, *et al.* Demyelination in transgenic mice resulting from expression of class I histocompatibility molecules in oligodendrocytes. *Nature* 1991 ; 353 : 566-9.

Tableau II

### LES PRINCIPAUX MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS L'ÉCHAPPEMENT D'UN VIRUS AU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Défaut	Effecteur	Mécanisme	Cible
- Défaut de l'immunité cellulaire	Lymphocytes T	- Perte des antigènes de classe I du CMH - Réduction de l'expression des molécules d'adhérence cellulaire	Cellule infectée
- Défaut de l'immunité humorale	Anticorps neutralisants ou cytotoxicité dépendante des anticorps	- Absence d'anticorps - Présence d'anticorps bloquants - Présence d'anticorps facilitateurs - Variation successive des motifs antigéniques viraux - perte des protéines virales de surface - Fixation des anticorps à des motifs antigéniques isolés	Virus libre ou cellule infectée
- Immunosuppression	Cellules du système immunitaire (NK, K, macrophages...)	- Infection de cellules de la lignée lymphoïde - Présence d'antigènes viraux solubles	Virus libre ou cellule infectée
- Infection d'organes peu accessibles au système immunitaire	Anticorps ou cellules immunitaires	- Infection persistante de virus dans le système nerveux central et dans certaines glandes (pancréas...)	Virus libre ou cellule infectée
- Restriction de la production virale	Anticorps ou cellules immunitaires	- Absence d'expression des antigènes viraux à la surface cellulaire	Cellule infectée

de cet article, la persistance virale est souvent à l'origine d'une réponse auto-immune, les maladies auto-immunes seraient issues d'un double mécanisme immunopathologique, à savoir : incapacité à éliminer l'agent infectieux et rupture de la tolérance vis-à-vis du soi.

### Les mécanismes par lesquels un virus persistant pourrait contribuer au développement de l'auto-immunité

Avant d'aborder les principaux mécanismes par lesquels un virus pourrait être impliqué dans les maladies auto-immunes, il est important de souligner le rôle joué par les facteurs

génétiques et en particulier par le système HLA. Il est établi que celui-ci intervient dans une quarantaine de maladies auto-immunes humaines (Tableau III).

Les trois types de mécanismes les plus cités dans la littérature permettant d'établir une relation de cause à effet entre la persistance virale et l'apparition de l'auto-immunité seront envisagés dans cet article. Ce sont le mimétisme moléculaire, l'expression inappropriée de protéines membranaires et la perte de la tolérance périphérique des lymphocytes T envers certains antigènes du soi.

#### Le mimétisme moléculaire

Le mimétisme moléculaire a été décrit pour la première fois en 1980

Tableau III	
ASSOCIATION ENTRE QUELQUES MALADIES AUTO-IMMUNES ET LES ANTIGÈNES DE CLASSE II DU SYSTÈME HLA	
Maladies auto-immunes	HLA
Sclérose en plaques Lupus érythémateux Diabète insulino-dépendant	D/DR2 D/DR3 D/DR3 D/DR4 D/DR3/4
Syndrome de Sjögren Myasthénie <i>gravis</i> Thyroïdite de Hashimoto Polyarthrite rhumatoïde <i>Pemphigus vulgaris</i>	D/DR3 D/DR3 D/DR5 D/DR4 D/DR4

Les antigènes de classe II du système HLA sont des facteurs génétiques fréquemment impliqués dans les affections de type auto-immun. L'expression membranaire de certains haplotypes est considérée dans certains cas comme un marqueur de l'auto-immunité.

Tableau IV		
EXEMPLES DE MIMÉTISME MOLÉCULAIRE ENTRE PROTÉINES CELLULAIRES ET PROTÉINES VIRALES		
Myosine CVB-4	138 152	<b>Y Q A F V K H I M S V</b> <b>Y Q A F I R K I R S V</b>
Insuline Papill-E2	66 76	<b>V Y G L E S L K D L</b> <b>V L H L E S L K D S</b>
Facteur XI Dengue	269 68	<b>I K K S K A L</b> <b>I K K S K A I</b>
PBM Corona-E229	104 103	<b>G L S L S R F</b> <b>D L S L S R K</b>

Les séquences d'acides aminés communes aux protéines virales et aux protéines cellulaires sont indiquées en gras. Ces séquences comptent en règle générale moins de dix acides aminés et forment selon les cas des épitopes linéaires ou conformationnels. PBM : protéine basique de la myéline ; CVB : coxsackievirus B ; Papill : papillomavirus ; Corona : coronavirus.

par Lane *et al.* à partir d'une étude montrant l'existence d'une réactivité immunologique croisée entre l'antigène T du virus SV40 et une protéine cellulaire [1]. Le terme de mimétisme moléculaire décrit les similitudes que peuvent présenter deux séquences peptidiques, l'une appartenant au virus et l'autre, à la cellule hôte. Le développement des techniques de biologie moléculaire et de génie génétique a permis l'identification de nombreuses séquences d'acides aminés communes aux protéines virales et cellulaires. Ces séquences sont courtes et comptent moins d'une dizaine d'acides aminés (Tableaux IV et V). Il semble que la

persistance d'un virus, dont l'une des protéines constitutives possède un ou plusieurs épitopes communs avec une protéine cellulaire, puisse être à l'origine d'une rupture de la tolérance au soi. Cependant, le (ou les) mécanisme(s) impliqué(s) dans la perte de la tolérance est (sont) encore indéterminé(s).

Le *secretary model* présenté par Waldmann *et al.* est un des modèles permettant d'apporter des éléments de réponse à ce problème complexe [2]. Rappelons tout d'abord que, selon la théorie de la sélection clonale, l'ontogenèse du système immunitaire se déroule dans le thymus pendant la vie fœtale. Les lymphocytes T se dif-

férencient dans cet organe où ils entrent en interaction avec les antigènes du soi associés aux protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface d'une population particulière de cellules thymiques (vraisemblablement les cellules dendritiques thymiques). Les clones de lymphocytes T dont les récepteurs reconnaissent un auto-antigène et qui risqueraient donc de provoquer une réaction auto-immune, après leur émergence du thymus, sont éliminés (délétion clonale) ou inactivés (anergie clonale). Seuls les auto-antigènes associés au CMH des cellules thymiques sont tolérés par le système immunitaire.

Le *secretary model* est fondé sur l'hypothèse selon laquelle la capacité d'association d'une molécule peptidique avec les antigènes de classe I ou de classe II du CMH est compétitive et, par conséquent, directement proportionnelle à sa concentration dans l'organisme. Les polypeptides circulants, présents en forte concentration (albumine, hémoglobine, récepteurs cellulaires, enzymes et hormones, par exemple), peuvent se lier avec les antigènes du CMH et sont définis comme des « peptides visibles » non immunogènes. Les autres peptides, dits « cryptiques », qui sont séquestrés et qui sont en grande majorité des peptides spécifiques de tissu, sont potentiellement immunogènes. En effet, les populations de lymphocytes T autoréactifs (cytotoxiques et auxiliaires), spécifiques des antigènes cryptiques ou de certains de leurs déterminants antigéniques n'ayant pas fait l'objet de la délétion clonale, sont toujours présents dans l'organisme. L'existence d'antigènes cryptiques semble confirmée par les travaux du groupe de Sercarz portant sur la prévention de l'encéphalomyélite allergique expérimentale murine [3]. Cette affection apparaît lors de l'immunisation de la souris avec des peptides synthétiques correspondant à différentes régions de la protéine basique de la myéline ou avec la protéine entière. Les auteurs ont induit la tolérance vis-à-vis de la protéine basique de la myéline chez des animaux au stade néonatal (entre 24 heures et 72 heures après la naissance) par injection intrapéritonéale d'un peptide synthétique de neuf aci-

## RÉFÉRENCES

24. Matteucci D, Paglianti M, Giangregorio AM, Capobianchi MR, Dianjani F, Bendinelli M. Group B coxsackievirus readily establish persistent infection in human lymphoid cell lines. *J Virol* 1985 ; 56 : 651-4.
25. Schnurr DP, Schmidt NJ. Coxsackievirus B3 persistence and myocarditis in NFR nu/nu and +/nu mice. *Med Microbiol Immunol* 1984 ; 173 : 1-7.
26. Foulis AK, Bottazzo GF. Insulitis in the human pancreas. In : Levebvre PH, Pipellers DG, eds. *The Pathology of the Endocrine Pancreas in Diabetes*. Berlin : Springer Verlag, 1988 : 41-52.
27. King ML, Bidwell D, Shaikh A, Bidwell D, Voller A, Banatvala JE. Coxsackie B virus specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset type I) diabetes mellitus. *Lancet* 1983 ; 1 : 1397-9.
28. Rubinstein P, Walker ME, Fedum B, Witt ME, Cooper LZ, Ginsberg-Fellner F. The HLA system in congenital rubella patient with and without diabetes. *Diabetes* 1982 ; 31 : 1088-91.
29. Leiter EH, Hamaguchi K. Viruses and diabetes : diabetogenic role for endogenous retroviruses in NOD mice ? *J Autoimmun* 1990 ; 3 : 31-40.
30. Onodera T, Tonioio A, Ray UR, Jensen AB, Knazek RA, Notkins AL. Virus-induced diabetes mellitus. XX. Polyendocrinopathy and autoimmunity. *J Exp Med* 1981 ; 153 : 1457-73.
31. Bach JF, Boitard C, Yasunami R, Dardenne M. Control of diabetes in NOD mice by suppressor cells. *J Autoimmun* 1990 ; 3 : 97-100.
32. Miller JF, Allison J, Morahan G. Tolerance and diabetes in transgenic mice overexpressing class I histocompatibility molecules in pancreatic  $\beta$  cells. *J Autoimmun* 1990 ; 3 : 87-90.
33. Palmiter RD, Brinster RL. Diabetes and tolerance in transgenic mice expressing MHC class II molecule in pancreatic beta cells. *Cell* 1988 ; 53 : 159-68.
34. Boitard C, Yasunami R, Dardenne M, Bach JF. T cell-mediated inhibition of the transfer of autoimmune diabetes in nod mice. *J Exp Med* 1989 ; 169 : 1669-80.
35. Topliss DH, How J, Lewis M, Row V, Volpe R. Evidence for cell-mediated immunity and specific suppressor T lymphocyte dysfunction in Graves' disease and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 ; 57 : 700-5.

Tableau V

LISTE NON EXHAUSTIVE DE PROTÉINES CELLULAIRES ET DE VIRUS IMPLIQUÉS DANS LE MIMÉTISME MOLÉCULAIRE

Virus	Protéine cellulaire
Rougeole	Kératine
<i>Herpes simplex</i>	Kératine
<i>Herpes simplex</i>	Récepteur acétylcholine
Vaccine	Vimentine
Epstein-Barr	HLA-B27
Epstein-Barr	Myéline
Hépatite B	Myéline
Adénovirus	Myéline
Polyomavirus	Myéline
Poliovirus	Myéline
Coronavirus	Myéline
Coxsackievirus B3	Myosine
Papillomavirus E2	Insuline
Dengue	Facteur XI

De nombreux virus pathogènes pour l'homme présentent parmi leurs protéines des séquences communes avec des protéines cellulaires. On peut noter le nombre important de virus dont les protéines « croisent » immunologiquement avec la myéline. Cela permet de supposer que certaines maladies auto-immunes démyélinisantes sont issues d'un phénomène de mimétisme moléculaire.

des aminés (1-9NAc). Par la suite, ils ont montré que ces souris ne développaient que très faiblement ou nullement une encéphalomyélite allergique expérimentale murine lors de l'immunisation avec le peptide 1-9NAc ou avec la protéine basique de la myéline entière. Il est probable que l'exposition néonatale des souris au peptide 1-9NAc permette l'association de ce peptide avec les antigènes membranaires du CMH au niveau des cellules dendritiques thymiques entraînant la délétion ou l'inactivation des lymphocytes T spécifiques de la protéine basique de la myéline. Par conséquent, ces résultats suggèrent que la protéine basique de la myéline, bien qu'étant un élément constitutif essentiel du système nerveux central, est un antigène cryptique probablement séquestré dans le système nerveux central.

Selon le modèle de Waldmann, un peptide cryptique séquestré devenant apparent au niveau de la surface cellulaire en association avec les antigènes de classe I ou de classe II du CMH, peut être à l'origine d'une réaction auto-immune. De même, lorsqu'un virus présentant une séquence commune avec une protéine cellulaire « cryptique » pénètre dans l'organisme, la réponse immunitaire, dirigée contre le virus ou contre les

fragments d'antigènes viraux présentés en association avec les antigènes de classe I ou de classe II du CMH à la surface des cellules infectées ou des cellules présentatrices d'antigènes, engendre également la reconnaissance de l'auto-épitope et, dans certains cas, une réponse auto-immune. Les deux exemples suivants semblent en accord avec l'hypothèse du mimétisme moléculaire.

- Au cours des maladies inflammatoires humaines du myocarde probablement liées à la persistance du coxsackievirus B4, une séquence commune a été retrouvée entre la protéine structurale virale VP1 et la chaîne lourde de la myosine cardiaque. Il a été montré que les lésions du myocarde sont dues en majeure partie à la présence d'anticorps dirigés contre la chaîne lourde de la myosine [4].

- Le même mécanisme a pu être mis en évidence au cours d'une encéphalite expérimentale provoquée chez le lapin par l'inoculation de la polymérase du virus de l'hépatite B. Cette enzyme possède une séquence commune de six acides aminés avec la myéline. La réaction inflammatoire périvasculaire responsable des lésions est associée à la présence de lymphocytes T cytotoxiques (Tc) et d'anticorps spécifiques de la myéline [5].

Ces exemples illustrent le fait qu'une infection virale persistante aussi bien qu'une infection aiguë peut, par mimétisme moléculaire, conduire à l'agression auto-immune. Cependant, dans la majeure partie des maladies auto-immunes spécifiques d'organes, la phase clinique apparaît lorsque la majorité des cellules composant l'organe cible est détruite. Cette destruction progressive se déroule généralement sur plusieurs années et semble être en accord avec l'hypothèse d'une infection virale persistante, éliminant la participation des infections virales aiguës, dans la pathogénie d'une partie des maladies auto-immunes spécifiques d'organes.

### **Expression inappropriée des antigènes du CMH et de la molécule d'adhérence intercellulaire ICAM-1**

Dans le cas de certaines affections auto-immunes, l'événement initial pourrait être l'induction par des lymphokines de l'expression d'antigènes de surface cellulaire consécutive à une infection virale. L'expression inappropriée de ces antigènes, en modifiant l'équilibre immunologique présent dans l'organisme, pourrait déclencher une réponse auto-immune. Parmi ces antigènes, on peut distinguer les antigènes de classes I et II du CMH et les molécules d'adhérence intercellulaire, parmi lesquelles la molécule ICAM-1.

Les antigènes de classe I du CMH sont exprimés par la grande majorité des cellules de l'organisme, hormis quelques types cellulaires (cellules nerveuses, cellules immunitaires, cellules endocrines) où leur expression est très faible ou nulle. Les antigènes de classe II du CMH sont essentiellement présentés à la surface des lymphocytes B, des macrophages et des monocytes. La molécule ICAM-1, localisée à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, intervient dans l'interaction avec le récepteur LFA-1 des lymphocytes T auxiliaires (Th). L'expression inappropriée des antigènes de classe II et des molécules ICAM-1 ainsi que la surexpression des antigènes de classe I sur des cellules cibles de l'auto-immunité a permis d'impliquer ces

molécules dans le développement des maladies auto-immunes [6, 7].

Les mécanismes par lesquels ces modifications conduisent au développement de la réponse immunopathologique sont mal connus, mais il est probable que la fonction immunologique de la surexpression ou de l'expression inappropriée des antigènes cités précédemment joue un rôle primordial. En effet, les antigènes de classes I et II du CMH ainsi que la molécule ICAM-1 occupent une place de première importance dans la fonction de présentation des antigènes aux cellules T. L'acquisition par une cellule d'un phénotype et d'une fonction proche de celle des cellules présentatrices d'antigènes perturbe l'équilibre du système immunitaire. Cette hypothèse est confirmée par une étude de Wilkinson *et al.* montrant que, *in vitro*, des cellules L de souris initialement dépourvues de la fonction de présentation de l'antigène et exprimant les gènes humains HLA-DR (qui codent pour les antigènes de classe II du CMH) et ICAM-1 conduisent à l'activation allogénique de lymphocytes T humains [8].

Les arguments permettant d'impliquer la participation d'agents viraux dans l'expression pathologique d'antigènes membranaires sont de plus en plus nombreux. Des travaux récents ont montré que l'expression inappropriée des antigènes du CMH et des molécules ICAM-1 pouvait être associée à la synthèse d'interféron qui est consécutive à une infection virale aiguë ou persistante [9]. En effet, une exposition de 72 heures à l'interféron  $\gamma$  de cellules  $\beta$  isolées de pancréas humain permet l'induction de l'exposition à la surface cellulaire des molécules ICAM-1 et des antigènes de classe I [10]. Par ailleurs, une étude réalisée sur la pancréatite post-infectieuse à coxsackievirus B4 a permis d'établir une relation causale entre infection virale persistante, expression inappropriée d'antigènes membranaires et réaction auto-immune. Parmi les cellules pancréatiques dans lesquelles le virus persiste, on peut mettre en évidence la présence inappropriée des antigènes de classe II du CMH associée à de fortes concentrations d'interféron. Il a été montré que la destruction des cel-

lules est strictement associée à un mécanisme immunologique [11].

### **Perte de la tolérance périphérique**

Le dernier des mécanismes que nous envisagerons dans cet article est lié à la perte de la tolérance périphérique à laquelle sont probablement soumis les lymphocytes T autoréactifs n'ayant pas fait l'objet de la délétion clonale thymique. Les travaux du groupe de Zinkernagel ont permis de confirmer l'existence du phénomène de tolérance périphérique et d'en impliquer la disparition dans la genèse des affections auto-immunes [12]. En effet, ce groupe a montré que des souris doubles transgéniques, exprimant à la surface des cellules  $\beta$  du pancréas endocrine la glycoprotéine p32-42 du virus de la chorioméningite lymphocytaire, et à la surface des lymphocytes T le récepteur spécifique de cet antigène viral, ne montraient aucun signe pathologique. Cependant, l'infection de ces animaux par une souche de virus de la chorioméningite lymphocytaire, dont la glycoprotéine p32-42 est identique à celle exprimée par les cellules  $\beta$ , abroge la tolérance des lymphocytes Tc\* vis-à-vis de la glycoprotéine virale et entraîne la destruction des cellules  $\beta$ , provoquant l'apparition d'un diabète de type I. Ces résultats, confirmés par d'autres auteurs avec le modèle de l'encéphalomyélite allergique expérimentale murine [13], démontrent clairement l'existence de lymphocytes Tc potentiellement autoréactifs qui, à la suite d'un signal activateur ou de la disparition d'un signal inhibiteur, vont être réactivés.

L'étude du groupe de Zinkernagel suggère qu'une infection virale persistante ou aiguë peut entraîner une rupture des équilibres et des réseaux qui interviennent dans le maintien de la tolérance périphérique, et conduire à l'activation de clones de lymphocytes Tc autoréactifs. Par ailleurs, au cours de la myocardite post-infectieuse consécutive à l'infection persistante par le coxsackievirus B4, une perte de la fonction suppressive entraînant l'activation de lymphocytes Tc dirigés contre la myosine

\* Lymphocyte Tc : lymphocyte T cytotoxique.

cardiaque a été mise en évidence [14]. Les mêmes observations ont été faites pour le syndrome de Sjögren, maladie auto-immune touchant les glandes exocrines, dans lequel la persistance du virus d'Épstein-Barr est probablement impliquée.

### **Exemples de maladies auto-immunes pour lesquels une étiologie virale est supposée**

Afin de replacer dans leur contexte les différents types de mécanismes que nous venons de détailler, il est nécessaire d'illustrer leur implication possible dans quelques exemples de maladies auto-immunes humaines. La sclérose en plaques et le diabète insulino-dépendant, maladies auto-immunes graves dont la prévalence est importante, seront analysés. Rappelons que la sclérose en plaques est la maladie dégénérative du système nerveux la plus répandue dans le monde occidental et que le diabète de type I est une cause très importante de cécité.

#### **La sclérose en plaques**

La sclérose en plaques est une maladie atteignant le système nerveux central. Celui-ci, de par sa localisation, le confinement dans lequel il se trouve, les caractéristiques des cellules qui le composent (le caractère post-mitotique de la population neuronale, le métabolisme particulier des cellules d'origine ectodermique, l'absence ou la faible expression des antigènes de classe I du CMH à la surface des neurones) et son statut immunitaire, est une cible idéale pour l'établissement d'une infection virale persistante.

La sclérose en plaques, décrite pour la première fois par Charcot en 1868, est une neuropathie inflammatoire démyélinisante. On observe une destruction en foyers ou en plaques des gaines de myéline entourant les prolongements axonaux des neurones. La sclérose en plaques est accompagnée d'une forte réaction inflammatoire et les lésions actives se caractérisent par une accumulation de macrophages et de lymphocytes Tc au niveau des lésions. L'importance

de l'infiltration lymphocytaire a pu être corrélée à la gravité de la maladie. Les lymphocytes Tc semblent principalement responsables des lésions, bien que l'immunité humorale joue un rôle non négligeable.

Les causes exactes de la sclérose en plaques sont à l'heure actuelle inconnues. Les facteurs génétiques (système HLA, récepteurs des lymphocytes T), s'ils jouent un rôle important, ne peuvent à eux seuls expliquer l'apparition de la maladie. Des études faites sur des jumeaux homozygotes montrent que le taux de concordance pour la sclérose en plaques est seulement de 30 % [15]. Par conséquent, la participation de facteurs de l'environnement et en particulier celle de facteurs viraux est probable. Les premiers arguments que nous exposerons en faveur de cette hypothèse sont d'ordre épidémiologique et peuvent être fournis par les études réalisées sur différentes populations migratrices qui sont passées de zones de haute prévalence de sclérose en plaques à des zones de basse prévalence. L'étude réalisée par Kurtze sur l'épidémie de sclérose en plaques qui a touché la population des îles Féroé au lendemain de l'occupation anglaise, lors de la dernière guerre mondiale, est à ce titre exemplaire. Avant le conflit, aucun cas de sclérose en plaques n'avait été signalé ; dans les années 1930, le taux de prévalence était nul, puis ce taux a augmenté régulièrement à partir de 1941 jusqu'à un maximum de 64 pour 100 000 habitants en 1961. Il est, par conséquent, probable que les troupes britanniques ont introduit dans ces archipels un agent infectieux provoquant la maladie [16]. L'absence d'une phase clinique aiguë lors de l'invasion anglaise et l'apparition tardive de la phase de démyélinisation est un argument en faveur de la présence d'un agent infectieux persistant. Un autre argument en faveur de l'origine infectieuse de la maladie est le fait qu'elle atteint essentiellement les individus résidant dans le nord de l'Europe, des États-Unis et de l'Australie. De nombreuses études ont montré que la sclérose en plaques était répartie suivant un gradient nord-sud, le taux de prévalence de la maladie variant considérablement en fonction de la localisa-

tion géographique. La présence d'un facteur infectieux dont la densité de probabilité suivrait un gradient nord-sud pourrait être compatible avec les observations précédentes [17].

L'utilisation de modèles animaux a permis une avancée considérable dans la compréhension de la pathogénie de la sclérose en plaques. L'encéphalomyélite murine de Theiler est un modèle précieux pour l'étude des maladies infectieuses démyélinisantes humaines. Le virus de Theiler appartient à la famille des *Picornaviridae*. Au cours de la phase aiguë de l'infection, le virus infecte les neurones du cerveau. L'infection persistante du virus de Theiler dans les oligodendrocytes de la moelle épinière est à l'origine de la phase secondaire chronique démyélinisante survenant chez les animaux ayant survécu à l'infection aiguë. La démyélinisation est liée à la présence d'une forte réaction inflammatoire présentant de nombreux points communs avec celle rencontrée chez l'homme dans les cas de sclérose en plaques. On a pu mettre en évidence chez les souris infectées la présence d'anticorps et de lymphocytes Tc dirigés contre la myéline. Un traitement par un immunosuppresseur, tel que le cyclophosphamide, réduit de façon drastique la démyélinisation et établit la participation du système immunitaire dans ce phénomène. L'hypothèse majeure permettant d'expliquer la phase de démyélinisation chronique induite par la persistance du virus de Theiler dans les oligodendrocytes est donnée par l'existence d'un mimétisme moléculaire entre la protéine virale structurale de capside VP1 et la protéine basique de la myéline [5, 18].

La similitude des symptômes observés entre la phase secondaire de l'encéphalomyélite murine et la sclérose en plaques suggère que le même type de mécanisme pourrait être impliqué chez l'homme. Des études faites sur des malades ont permis de mettre en évidence dans le liquide céphalorachidien des titres élevés d'anticorps dirigés contre de nombreux virus persistants et essentiellement contre le virus de la rougeole, le virus *Herpes simplex* et le *coronavirus* E229 [19, 20]. Parmi ces virus, certains présentent une séquence d'aci-



des aminés commune avec la protéine basique de la myéline (*Tableau IV*). En outre, des travaux récents ont montré que, chez certains malades, on détecte des lymphocytes Tc spécifiques d'un épitope commun entre la myéline et une protéine virale de *coronavirus* [21]. Bien que, jusqu'à ce jour, aucun virus n'ait pu être mis en évidence dans le système nerveux central humain, un virus ayant préalablement séjourné dans les oligodendrocytes pourrait être à l'origine d'une réponse auto-immune dont la phase clinique n'apparaîtrait qu'après la disparition de l'infection.

Une deuxième hypothèse, suggérée par des travaux récents, permet d'impliquer la surexpression des antigènes de classe I du CMH à la surface des oligodendrocytes. Suzumara *et al.* ont montré que, lors de l'encéphalomyélite murine auto-immune à *coronavirus*, maladie dont la phase secondaire est proche de la sclérose en plaques, les oligodendrocytes infectés et détruits exprimaient de façon inappropriée à leur surface les antigènes de classe I du CMH. Les auteurs ont mis en évidence la responsabilité directe du virus dans l'expression des antigènes du CMH [22]. Par ailleurs, une autre étude a montré que des souris transgéniques surexprimant à la surface des oligodendrocytes les antigènes de classe I du CMH souffrent d'une importante démyélinisation accompagnée d'une diminution de 30 à 40 % du nombre des oligodendrocytes. Cela a pour effet d'entraîner la mort des animaux au bout de deux ou trois semaines [23]. Au cours de cette étude les lésions n'ont pu être associées à une attaque auto-immune, mais il est probable que la suite de l'étude s'orientera dans cette voie.

### Le diabète insulino-dépendant

Si le système nerveux central est un organe privilégié dans les phénomènes de persistance virale, d'autres organes abritent de façon prolongée des virus pouvant entraîner le développement de maladies auto-immunes. Le diabète insulino-dépendant ou diabète de type I est la plus fréquente des maladies métaboliques sévères chez l'homme. La maladie est caractérisée par une nécrose progressive du tissu pancréatique endocrine

qui atteint la cellule  $\beta$ , constituant principal des îlots de Langerhans. Il a été montré que les lésions sont dues à des mécanismes auto-immuns. En effet, les îlots de Langerhans sont infiltrés par des lymphocytes Tc et B, et l'on peut mettre en évidence la présence d'auto-anticorps dirigés contre certains épitopes membranaires. Il semble que l'immunité cellulaire soit responsable de la majeure partie des lésions observées.

De même que pour la sclérose en plaques et pour la plupart des autres maladies auto-immunes, il est certain que des facteurs génétiques participent à la pathogénie de la maladie (30 % des diabétiques présentent l'haplotype HLA DR3/DR4 contre 1 % dans la population globale). Il est probable que le diabète insulino-dépendant résulte de l'action conjuguée d'un agent infectieux et de différents facteurs génétiques.

L'association entre certains cas de diabète insulino-dépendant et la présence de virus persistants est maintenant établie. Chez l'homme, les coxsackievirus B (CVB) sont considérés comme des virus diabétogènes (CVB4 et CVB5). Les coxsackievirus, qui sont connus pour leur capacité à produire des infections persistantes *in vitro* dans différents types de cellules humaines [24] et *in vivo* chez la souris [25], sont impliqués dans une grande variété d'affections auto-immunes à médiation cellulaire, parmi lesquelles la myocardiopathie dilatée, la dermatomyosite et certaines encéphalites. Une étude séro-épidémiologique a permis de montrer que, chez 30 % des sujets souffrant d'un diabète insulino-dépendant, on pouvait détecter des molécules d'IgM anti-coxsackievirus B4 et B5, contre 5 % seulement dans le groupe témoin [26]. Des biopsies de pancréas effectuées chez certains sujets diabétiques font état de la présence de séquences d'ARN spécifiques du virus dans les cellules  $\beta$  [26]. En outre, chez les enfants souffrant d'infection à coxsackievirus B4, on observe la présence de fortes réactions inflammatoires au niveau des îlots de Langerhans [27]. Les coxsackievirus B ne sont pas les seuls virus pouvant être impliqués dans l'étiologie de la maladie ; le virus de la rubéole transmis par la mère *in utero* peut entraî-

ner une infection persistante chronique chez le nouveau-né et induire des troubles de la glycémie. Une étude réalisée aux États-Unis a permis de montrer que sur 150 sujets atteints de rubéole congénitale, 12 % développent une tolérance anormale au glucose ou un diabète insulino-dépendant quelques années après la naissance [28]. L'utilisation de modèles animaux, tels que la souris, confirme l'hypothèse infectieuse. L'inoculation d'une souche de coxsackievirus B diabétogène isolée du pancréas humain et adaptée à la souris SJL/J provoque une nécrose tissulaire du pancréas associée à une infiltration de lymphocytes [29]. Par ailleurs, le réovirus murin de type I induit une pathologie auto-immune poly-endocrine caractérisée, entre autres, par la présence d'un diabète insulino-dépendant associé à la présence d'anticorps anti-insuline ou d'anticorps anti-îlots de Langerhans [30].

Deux mécanismes, non exclusifs, semblent impliqués directement dans la pathogénie du diabète insulino-dépendant : l'expression pathologique par la cellule  $\beta$  des antigènes du CMH et/ou des molécules ICAM-1 suite à une infection virale, et une altération de l'activité immunosuppressive entraînant la disparition de la tolérance périphérique de certaines populations de lymphocytes Tc spécifiques d'antigènes constitutifs des cellules  $\beta$  [11, 31-33]. La première hypothèse semble être confirmée par une étude de Miller *et al.* effectuée sur des souris transgéniques exprimant les gènes de classe I du CMH sous la dépendance du promoteur du gène de l'insuline. En effet, les souris exprimant les antigènes de classe I du CMH sur les cellules  $\beta$  développent une nécrose pancréatique entraînant un diabète insulino-dépendant [32]. Pour vérifier l'étiologie infectieuse de l'expression pathologique de ces antigènes, il serait nécessaire de réaliser, comme Wilkinson *et al.*, une expérience de stimulation *in vitro* de lymphocytes Tc par des cellules  $\beta$  infectées par un virus diabétogène persistant. Si, effectivement, le virus était responsable de la présentation inappropriée des antigènes du CMH et des molécules d'adhérence, il devrait en résulter une stimulation des lymphocytes Tc.

La deuxième hypothèse est corroborée par différentes études montrant que l'inhibition sélective de l'activité immunosuppressive (drogues, irradiation, thymectomie), responsable de la réactivation de certains lymphocytes Tc autoréactifs, peut provoquer l'apparition d'un diabète chez la souris NOD. Par ailleurs, des expériences de transfert de cellules spléniques, à partir de souris saines ou malades, sur des souris NOD irradiées montrent le rôle d'une perte de l'activité immunosuppressive dans le développement du diabète insulino-dépendant [34, 35] (figure 1).

## Conclusion

Établir une relation entre la persistance virale et les maladies auto-immunes est un problème complexe car les données sont fréquemment contradictoires et, dans la plupart des cas, la nature de l'agent viral, la cible initiale du processus auto-immun ainsi que le mécanisme du déclenchement sont incertains. Cependant, de nombreuses données immunologiques et virologiques suggèrent fortement que des infections virales persistantes pourraient être à l'origine d'affections auto-immunes chez l'homme. Dans certaines maladies auto-immunes telles que le diabète insulino-dépendant, il est probable que des virus tels que les coxsackievirus B puissent jouer un rôle ; aucune corrélation systématique ne peut cependant être établie. A ce jour, pour la sclérose en plaques, aucun agent infectieux n'a pu être mis en évidence, la caractérisation d'un agent infectieux étant dans ce cas grandement compliquée par l'impossibilité de pratiquer des biopsies. L'implication possible de la persistance virale dans les maladies auto-immunes ne se limite pas à ces deux exemples. Parmi les autres affections auto-immunes nous pouvons citer : le syndrome post-poliomyélite, maladie du système neuro-musculaire touchant les individus ayant contracté la poliomyélite une trentaine d'années auparavant, la polyarthrite rhumatoïde, au cours de laquelle on observe la destruction des cartilages, ou encore le syndrome de Sjögren. Dans ces trois types de maladies auto-immunes pourraient respectivement être impliqués le poliovirus,

l'*Herpes simplex* et le virus d'Epstein-Barr.

L'une des difficultés majeures pour la mise en évidence d'un agent infectieux persistant au cours d'une maladie est la sensibilité de la méthode de détection, car les virus (ou les molécules virales), s'ils sont présents dans la cellule, le sont en très faible quantité. Les outils de plus en plus performants mis à notre disposition par la biologie moléculaire permettront sans doute dans un proche avenir d'améliorer considérablement la sensibilité des tests de détection, permettant probablement la mise en évidence de particules virales ou de molécules d'acides nucléiques dans les cellules cibles des maladies auto-immunes ■

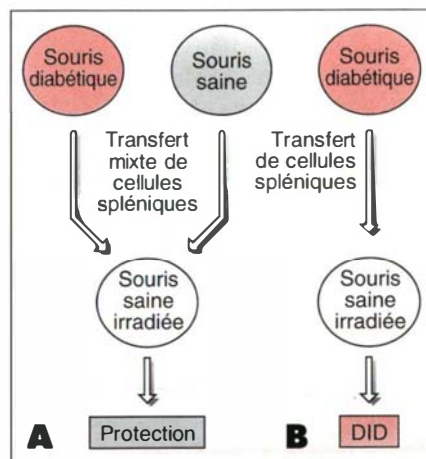


Figure 1. **Transfert de cellules spléniques de souris NOD à souris NOD irradiées.** Le transfert mixte de cellules spléniques issues de souris saines et de souris diabétiques procure au receveur une protection contre le diabète insulino-dépendant (DID) (A). En revanche, les souris saines irradiées développent un diabète insulino-dépendant après un transfert de cellules spléniques provenant d'animaux diabétiques (B). Ces observations confirment le rôle primordial joué par l'activité immunosuppressive dans l'étiologie de certains diabètes insulino-dépendants.

## Summary

### Persistent virus : possible etiological agents for autoimmune diseases

There is increasing evidence that persistent viruses may be at the root of at least some human autoimmune diseases. It is difficult to establish a relationship between viral persistence and autoimmune disease, because neither viral persistence nor the immune response it generates can easily be demonstrated. Three mechanisms have been suggested as being implicated in the development of autoimmune diseases : molecular mimicry of cellular proteins by viral proteins, pathologically altered expression of cell membrane antigens by infected cells, and finally, the alteration of the immunosuppressive activity leading to loss of peripheral tolerance of self-reactive cytotoxic T cells. Experimental models are developed to explore these different mechanisms, which may be responsible, at least in part, for many autoimmune pathologies whose etiology is still unknown, such as multiple sclerosis or insulin-dependent diabetes.

## Remerciements

Je suis reconnaissant au Dr Thérèse Couderc, au Dr Bruno Blondel, au Dr Florence Colbère-Garapin et au Dr Francis Delpyroux pour leurs commentaires sur le manuscrit et leur aide. J'exprime ma gratitude à la Fondation Marcel-Mérieux pour l'allocation de recherche qui m'a été attribuée.

## TIRÉS A PART

S. Borzakian.