

**Thérapeutique**

**Tolérance immunitaire spécifique par injection systémique d'antigène**

**A** côté des méthodes classiques de stimulation du système immunitaire pour induire une réponse immune spécifique contre des agents infectieux ou des antigènes tumoraux, l'induction de tolérance spécifique représente un enjeu majeur pour le traitement des maladies auto-immunes, des allergies ou des rejets de greffes. Il s'agit dans ces cas d'inhiber une réponse immune pathogène sans altérer autrement les fonctions du système immunitaire.

Plusieurs stratégies permettent d'induire une tolérance immunitaire spécifique d'antigène, définie comme une diminution des réponses immunes faisant suite à un contact avec l'antigène. Une de ces approches, « la tolérance haute dose », consiste à injecter par voie systémique, de fortes doses d'antigène soluble et, ainsi, utiliser la précision de la reconnaissance immune pour inhiber sélectivement les lymphocytes spécifiques d'un antigène donné (*m/s n° 5, vol. 10, p. 611*). Des résultats récents ont permis de mieux cerner les mécanismes qui régissent cette tolérance. Ainsi, plusieurs phénomènes non mutuellement exclusifs interviennent (*figure 1*): (1) une déléation spécifique des lymphocytes ciblés ; (2) une inactivation fonctionnelle sans destruction physique (anergie) des lymphocytes spécifiques; (3) une déviation immune, c'est-à-dire une modification du profil de sécrétion cytokinique des lymphocytes.

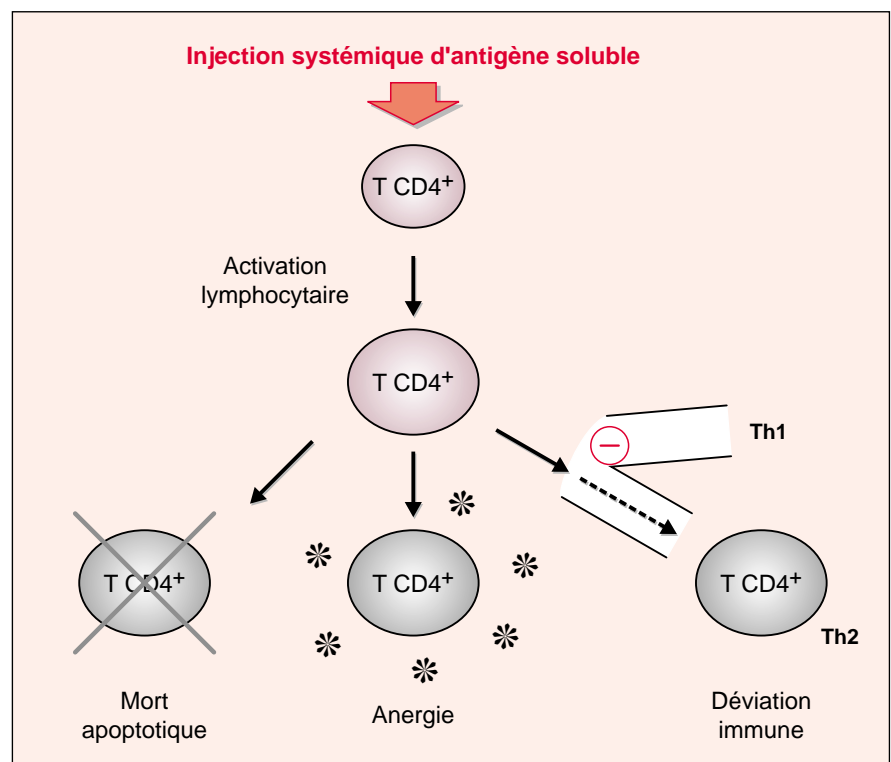
Nous détaillerons ici les données récentes concernant les mécanismes cellulaires et moléculaires de la « tolérance haute dose », envisagerons ses applications thérapeutiques potentielles sur la base de résultats obtenus dans des modèles animaux, et analyserons les étapes nécessaires à

l'utilisation de cette stratégie en thérapeutique humaine.

**Le phénomène de tolérance immunitaire induite par injection systémique d'antigène**

Des travaux déjà anciens ont montré que l'administration de fortes doses

d'un antigène inhibe spécifiquement la réponse immune vis-à-vis de cet antigène après immunisation conventionnelle. Dans ces modèles, cet état de « paralysie immunitaire » est cependant transitoire chez des animaux adultes, durant approximativement deux mois. Fait important pour une utilisation thérapeutique poten-



**Figure 1. Phénomènes d'induction de tolérance par administration systémique d'antigène soluble.** L'injection systémique d'un antigène soluble entraîne l'activation des lymphocytes T spécifiques de cet antigène, marquée par une augmentation de taille des cellules, ainsi que l'expression de marqueurs d'activation. Les lymphocytes T peuvent alors mourir par apoptose, devenir anergiques ou se différencier en lymphocytes T de type Th2. Ces trois phénomènes, non mutuellement exclusifs, sont responsables de l'établissement d'un état de tolérance spécifique de l'antigène injecté. Les paramètres qui orientent la réponse immune vers l'une ou l'autre de ces voies restent à déterminer.

tielle, il fut montré qu'une tolérance par injection systémique d'antigène peut également inhiber une réponse immunitaire en cours.

Dans ces premières études, les mécanismes d'induction de tolérance ne furent pas définis mais il apparut clairement que plusieurs paramètres interviennent pour conférer à un antigène un potentiel immunogène ou tolérogène, tout en sachant qu'il existe une très bonne corrélation entre le caractère immunodominant et le potentiel tolérogène d'un antigène. Ces paramètres sont: (1) la voie d'administration: la voie sous-cutanée favorise l'induction d'une immunité alors que les voies intrapéritonéale, intraveineuse, orale ou intranasale favorisent l'induction de tolérance; (2) la présence ou non d'adjuvant; (3) la dose d'antigène administrée: des fortes doses d'antigène sont habituellement nécessaires à l'induction d'un état de non-réponse; (4) la nature de l'antigène: des antigènes monomériques ou des peptides sont plus efficaces, alors que les protéines agrégées sont volontiers immunogènes. L'état de non-réponse suivant l'administration systémique d'antigène peut être induit tant pour les lymphocytes T que pour les lymphocytes B; cependant, ces derniers requièrent l'administration de quantités plus importantes d'antigène. L'utilisation de peptides synthétiques permet de restreindre l'induction de tolérance à un seul épitope au sein d'un antigène complexe.

Outre l'utilisation de peptides synthétiques, plusieurs stratégies récentes, d'importance pour l'utilisation thérapeutique potentielle d'une telle tolérance, sont, par ailleurs, à souligner: (1) l'utilisation de peptides analogues (APL) d'un épitope T connu dont un acide aminé entrant en contact avec le récepteur de l'antigène des lymphocytes T (TCR) a été substitué, conduisant à une diminution de l'affinité pour le TCR du complexe CMH:peptide et à un effet antagoniste sur le TCR [1]; (2) l'administration de complexes CMH:peptide solubles peut également délivrer un signal altéré aux lymphocytes T spécifiques aboutissant à leur inactivation.

### L'apoptose des lymphocytes T périphériques: mécanisme majeur de la tolérance haute dose

Les mécanismes d'induction de la tolérance par des hautes doses d'antigène ont été au mieux analysés dans des systèmes où une large fraction des lymphocytes T est spécifique de l'antigène injecté. Ainsi, deux modèles *in vivo* ont été à ce jour plus particulièrement étudiés: l'administration de superantigène à des souris conventionnelles ou l'injection d'antigène à des souris transgéniques pour un TCR spécifique de l'antigène injecté.

Des travaux récents mettent en évidence l'importance du phénomène de délétion des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ou CD8<sup>+</sup> mûrs après activation par injection systémique d'antigène. En effet, deux à six jours suivant l'injection de l'antigène, survient une élimination des lymphocytes T ciblés. Cette délétion peut, en théorie, résulter d'une redistribution des lymphocytes dans l'organisme ou d'une mort cellulaire. Plusieurs études ont suggéré le rôle dominant de l'induction d'une mort apoptotique. En utilisant un système de souris transgéniques pour un TCR antihémagglutinine (HA) du virus *influenza* (lignée *HNT-TCR*), restreint par la molécule de CMH de classe II I-A<sup>d</sup>, nous avons directement établi l'implication de l'apoptose dans la délétion des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et la tolérance induite par l'injection intraveineuse (i.v.) du peptide reconnu [2]. En effet, outre l'induction rapide et massive d'une apoptose thymocytaire, l'étude histochimique (réaction TUNEL) des organes lymphoïdes secondaires d'animaux transgéniques révèle une augmentation tout à fait significative du nombre de cellules apoptotiques après injection du peptide. Ces résultats indiquent que l'apoptose est au moins partiellement responsable de l'élimination des lymphocytes T mûrs et de l'induction de tolérance. Des résultats similaires ont été obtenus dans d'autres modèles.

Nous avons étudié les mécanismes moléculaires gouvernant l'apoptose des lymphocytes T et, en particulier, l'implication de deux membres de la famille des récepteurs du TNF: Fas

(CD95) et les récepteurs du TNF [3]. Chez des souris transgéniques *HNT-TCR*, présentant ou non une mutation du gène *Fas* (souris *lpr/lpr*), les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> des deux groupes d'animaux suivent la même cinétique d'activation et de délétion après injection i.v. du peptide reconnu, suggérant que la molécule *Fas* n'est pas indispensable à l'induction de mort cellulaire induite par l'activation (AICD). Un résultat similaire a été récemment publié concernant la délétion de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> induite par l'injection d'antigène [4]. Cependant, l'inhibition de la voie TNF/TNF-R par injection d'un anticorps monoclonal neutralisant anti-TNF $\alpha$  avant l'administration du peptide antigénique prévient l'AICD chez les souris *HNT-TCR* portant une mutation du gène *Fas* mais pas chez les souris *HNT-TCR* ne portant pas une telle mutation. Ces données montrent que les deux voies contribuent à l'AICD des lymphocytes T périphériques survenant après l'administration systémique d'antigène. Fait notable, les lymphocytes T qui échappent à l'apoptose induite par l'administration d'antigène à la suite de l'inhibition des voies *Fas/FasL* et *TNF/TNF-R* sont hyporéactifs *in vitro* indiquant que les voies d'induction d'anergie et d'apoptose peuvent être dissociées. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer le phénomène paradoxal d'induction d'apoptose par injection d'antigène. Tout d'abord, une stimulation répétée par le récepteur de l'antigène des lymphocytes T favorise l'expression simultanée de *Fas* et du ligand de *Fas* à la surface des cellules. La susceptibilité à la mort qui en résulte touche préférentiellement les lymphocytes T entrés dans le cycle cellulaire (phase S) mais la prolifération ne semble pas nécessaire pour que survienne la délétion. Selon le modèle de « danger immunitaire » proposé par Matzinger *et al.* (Bethesda, MD, USA) (*m/s n° 5, vol. 10, p. 611*) [5], l'absence d'inflammation lors de l'administration d'antigène par voie systémique pourrait être responsable de l'induction de tolérance. Les expériences de Vella *et al.* (Denver, CO, USA) ont, en particulier, montré qu'il était possible de blo-

quer la tolérance des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> par administration de lipopolysaccharide bactérien (LPS) en raison de la production de cytokines pro-inflammatoires qu'il induit [6].

### **Tolérance spécifique par inactivation fonctionnelle**

Il est habituel, à la suite de l'injection systémique d'antigène, que les lymphocytes T périphériques présentent un état d'activation mais soient réfractaires à toute re-stimulation *in vitro*, avant que ne survienne la déléation des lymphocytes T. Cependant, dans certains systèmes, l'induction d'une anergie peut survenir à la suite d'une injection i.v. d'antigène, en dehors de toute élimination ultérieure des cellules T [7].

Selon le modèle des « deux signaux » proposé par Schwartz *et al.* (Bethesda, MD, USA), l'anergie pourrait résulter d'un signal d'activation par le TCR, en l'absence de co-signaux d'activation [8]. Ainsi, un antigène administré en grande quantité peut favoriser la présentation d'antigène par des cellules, telles que les lymphocytes B, n'exprimant pas constitutivement de molécules de co-stimulation (B7.1 et B7.2). Cependant, plusieurs études récentes s'opposent à cette hypothèse: la tolérance peut être induite par des cellules dendritiques [9] ou en l'absence de lymphocytes B [10]. En fait, le type de récepteur (CD28 ou CTLA4) à la surface des lymphocytes T, engagé par les molécules B7.1 et B7.2, plus qu'un défaut de co-stimulation, semble contrôler l'induction d'une anergie ou d'une réponse immune [11].

L'induction d'une baisse du niveau d'expression du TCR et/ou du co-récepteur CD8 peut également être responsable de l'inactivation fonctionnelle des lymphocytes T secondaire à l'administration de fortes doses d'antigène [12]. Il a été suggéré que la diminution d'expression du CD8 pourrait être une première étape vers la mort cellulaire mais, en fait, les deux phénomènes ne sont pas toujours associés [13]. Ce mécanisme semble s'appliquer aux lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et non aux lymphocytes T CD4<sup>+</sup>. Ces deux sous-populations pourraient, ainsi, avoir des capacités intrinsèques différentes pour échapper à la déléation.

### **La déviation immune : la tolérance à l'échelle de la population lymphocytaire T**

L'injection systémique d'antigène peut induire une tolérance en favorisant une différenciation des lymphocytes T en cellules auxiliaires de type Th2 (sécrétant des cytokines telles que IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, inhibant ainsi l'activation macrophagique et favorisant la production de certains isotypes d'anticorps) au détriment des Th1 (sécrétant les cytokines pro-inflammatoires IL-2, INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) (*m/s n° 5, vol. 10, p. 610*). L'ensemble des résultats publiés indique que les Th1 sont plus sensibles à l'induction d'AICD [14]. Dans la plupart des modèles de tolérance par déviation immune, l'administration d'antigène induit sélectivement une activation des Th2 concomitante de l'inactivation des Th1 [15, 16]. Les lymphocytes T pathogènes au cours des maladies auto-immunes spécifiques d'organe (encéphalomyélite auto-immune expérimentale – EAE – ou diabète insulino-dépendant) ou des rejets de greffes sont généralement de type Th1 [17]. Ainsi, l'inhibition de ces Th1, associée à l'activation de Th2 peut inhiber une réponse immune pathogène (*m/s n° 7, vol. 11, p. 1051*). L'induction d'une déviation immune est favorisée par (1) le profil génétique de l'individu étudié; (2) la voie d'administration intrapéritonéale de l'antigène; (3) la présence d'adjuvant (alun ou adjuvant incomplet de Freund); (4) l'injection d'analogues du peptide immunogénique (APL). Ainsi, les modèles développés pour étudier la tolérance immune spécifique d'antigène ont permis de mettre en évidence la multiplicité des mécanismes impliqués. L'existence ou non d'un processus inflammatoire ainsi que la nature des cytokines produites ou déjà présentes lors de l'administration de l'antigène semblent jouer un rôle central dans l'induction de tolérance et la nature des mécanismes qui la régissent.

### **Application aux traitements des maladies auto-immunes**

L'administration systémique d'antigène permet de tirer profit de la spé-

cificité de la reconnaissance immunitaire pour inhiber sélectivement une réaction immune pathogène. Un des avantages majeurs de cette stratégie est la notion d'inactivation spécifique, permettant de ne pas compromettre la capacité de résistance aux agents infectieux [18].

Plusieurs exemples, tirés de la littérature, d'utilisation de cette stratégie dans le traitement des affections auto-immunes expérimentales sont résumés dans le *Tableau I*. La tolérance immunitaire spécifique est étudiée dans des modèles expérimentaux, spontanés ou induits, avec un souci de corrélation de l'efficacité du traitement au degré d'avancement dans la maladie. Ces études montrent que l'administration d'auto-antigène ou d'APL permet de prévenir la survenue de maladies auto-immunes.

Yu *et al.* (Cleveland, OH, USA) ont récemment rapporté les résultats d'une étude minutieuse portant sur l'identification des épitopes impliqués dans la diversification de la réponse auto-immune (*determinant spreading*) au cours de la progression de l'EAE chez la souris [19]. L'administration d'épitopes secondairement reconnus permet d'inhiber la progression de la maladie. Ainsi, malgré le caractère encore incomplet de l'identification des antigènes impliqués dans les maladies auto-immunes humaines, cette étude met clairement en évidence les potentialités d'application de cette stratégie même si l'affection n'est plus au stade initial. Bien que le groupe de Pircher (Zürich, Suisse) mette l'accent sur l'immunosuppression non spécifique induite par l'activation de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> mémoires à la suite d'injections d'antigène [20], de nombreux modèles montrent que l'administration systémique d'antigène permet d'inhiber efficacement une réponse immunitaire en cours (*Tableau I*).

Plusieurs interrogations doivent cependant être levées avant que la tolérance par injection systémique d'antigène puisse être appliquée à la médecine. En premier lieu, une meilleure connaissance des mécanismes effecteurs intervenant dans les affections auto-immunes spécifiques d'organe s'impose. En effet, on a

Tableau I				
EXEMPLES D'INDUCTION DE TOLÉRANCE PAR ADMINISTRATION SYSTÉMIQUE D'ANTIGÈNE DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES EXPÉRIMENTALES SPÉCIFIQUES D'ORGANE				
Maladies auto-immunes	Traitement	Chronologie du traitement	Mécanismes	Réf.
Diabète auto-immun Souris NOD (8 semaines)	GAD65 100 µg i.p. en IFA une injection	Après induction de la maladie auto-immune	Induction de lymphocytes T CD4 <sup>+</sup> régulateurs (Th2)	[23]
Encéphalomyélite auto-immune	MBP 400 µg i.v. 2 fois par jour, 3 fois en 5 jours	Après induction Après les premiers signes cliniques	Délétion des lymphocytes T périphériques	[24]
Orchite auto-immune	Antigène testiculaire 200 µg i.v. 5 fois en 8 jours	Avant induction	Induction de lymphocytes T CD8 <sup>+</sup> régulateurs	[25]
Arthrite induite par le collagène	Protéine ou peptide de collagène 330 µg i.v. Quotidiennement sur 3 jours	Avant induction	ND	[26]
Uvéite auto-immune	Peptide IRBP 660 µg i.v. 2 fois en 7 jours	Avant induction	ND	[27]
Thyroïdite	Thyroglobuline 200 µg i.v. 2 fois en 7 jours	Avant induction	Induction de lymphocytes T CD4 <sup>+</sup> régulateurs	[28]
Syndrome de Sjögren	α-Fodrine 25 µg i.v. une injection	Après induction	ND	[29]
Névrite auto-immune	Protéine myéline P2 100 µg i.v. 2 fois par jour sur 5 à 10 jours	Après induction Après les premiers signes cliniques	Délétion des lymphocytes T périphériques	[30]

*ip*: voie intrapéritonéale; *i.v.*: voie intraveineuse; *MBP*: protéine basique de la myéline; *ND*: non déterminé; *IRBP*: interphotoreceptor retinoid binding protein; *GAD*: glutamic acid decarboxylase.

récemment montré que l'administration orale d'un auto-antigène pouvait entraîner l'activation et la différenciation de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> autoréactifs en cellules effectrices cytotoxiques responsables de l'induction d'un diabète auto-immun [21]. En outre, une étude réalisée chez le primate a révélé que l'induction d'une réponse de type Th2 par injection systémique d'antigène dans un modèle d'EAE pouvait aggraver la maladie en favorisant la synthèse d'auto-anticorps démyélinisants [22]. Ainsi, bien que la dichotomie Th1/Th2 soit habituellement moins nette chez l'homme que chez la

souris, il semble raisonnable de privilégier un mécanisme de tolérance par délétion des lymphocytes T pathogènes plutôt que par activation de cellules dites « régulatrices », d'autant plus que le phénomène de déviation immunitaire reste soumis à un éventuel contrôle génétique. Cela soulève un point important relatif à la difficulté actuelle de prédire le mécanisme d'induction de tolérance dans bien des situations.

D'autre part, pour prétendre à des applications thérapeutiques, la « tolérance haute dose » doit être durable. Plusieurs études ont mis en évidence

le caractère réversible de la tolérance périphérique après clairance de l'antigène. La tolérance induite par l'administration unique d'antigène chez les souris adultes est réversible en 6 à 8 semaines. Dans le but d'induire une tolérance durable, plusieurs groupes, dont le nôtre, se sont attachés à mettre au point des protocoles permettant d'augmenter la durée de vie de l'antigène *in vivo* et d'induire ainsi une tolérance profonde et durable. Ainsi, chez les souris transgéniques *HNT-TCR*, nous avons récemment montré que des injections hebdomadaires de peptide permettaient de prolonger la tolé-



rance tant que duraient les injections (Bercovici *et al.*, soumis pour publication). Ainsi, un traitement par administrations répétées ou continues d'antigène sera sans doute nécessaire pour établir une tolérance spécifique et durable, sans qu'apparaisse de phénomène d'échappement.

La connaissance des mécanismes cellulaires et moléculaires ainsi que des modalités favorisant chacune des voies de tolérance devrait contribuer à la mise au point de stratégies d'immunothérapie spécifique d'antigène efficaces et sans danger ■

## RÉFÉRENCES.

- Sloan-Lancaster J, Allen PM. Altered peptide ligand-induced partial T cell activation: molecular mechanisms and role in T cell biology. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 1-27.
- Liblau RS, Tisch R, Shokat K, Yang XD, Dumont N, Goodnow CC, McDevitt HO. Intravenous injection of high-dose soluble antigen induces thymic and peripheral T cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3031-6.
- Sytwu H-K, Liblau RS, McDevitt HO. The roles of Fas/APO (CD95) and TNF in antigen-induced programmed cell death in T cell receptor transgenic mice. *Immunity* 1996; 5: 17-30.
- Zimmermann C, Rawiel M, Blaser C, Kaufmann M, Pircher H. Homeostatic regulation of CD8<sup>+</sup> T cells after antigen challenge in the absence of Fas (CD95). *Eur J Immunol* 1996; 26: 2903-10.
- Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 991-1045.
- Vella AT, McCormack JE, Linsley PS, Kappler JW, Marrack P. Lipopolysaccharide interferes with induction of peripheral T cell death. *Immunity* 1995; 2: 261-70.
- Falb D, Briner TJ, Sunshine GH, Bourque CR, Luqman M, Gefter ML, Kamradt T. Peripheral tolerance in T cell receptor-transgenic mice: evidence for T cell anergy. *Eur J Immunol* 1996; 26: 130-5.
- Schwartz RH. Co-stimulation of T lymphocytes: the role of CD28, CTLA-4, and B7/BB1 in interleukin-2 production and immunotherapy. *Cell* 1992; 71: 1065-8.
- Finkelman FD, Lees A, Birnbaum R, Gause WC, Morris SC. Dendritic cells can present antigen *in vivo* in a tolerogenic or immunogenic fashion. *J Immunol* 1996; 146:14.
- Vella AT, Scherer MT, Schultz L, Kappler JW, Marrack P. B cells are not essential for peripheral T-cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 951-5.
- Perez VL, Parijs LV, Biuckians A, Zheng XX, Strom TB, Abbas AK. Induction of peripheral T cell tolerance *in vivo* requires CTLA-4 engagement. *Immunity* 1997; 6: 411-7.
- Mamalaki C, Tanaka Y, Corbella P, Chandler P, Simpson E, Kioussis D. T cell deletion follows chronic antigen specific T cell activation *in vivo*. *Int Immunol* 1993; 5: 1285-92.
- Rocha B, Grandien A, Freitas AA. Anergy and exhaustion are independent mechanisms of peripheral T cell tolerance. *J Exp Med* 1995; 181: 993-1003.
- Zhang X, Brunner T, Carter L, Dutton RW, Rogers P, Bradley L, Sato T, Reed JC, Green D, Swain SL. Unequal death in T helper cell (Th)1 and Th2 effectors: Th1, but not Th2, effectors undergo rapid Fas/FasL-mediated apoptosis. *J Exp Med* 1997; 185: 1837-49.
- Burstein HJ, Abbas AK. *In vivo* role of interleukin 4 in T cell tolerance induced by aqueous protein antigen. *J Exp Med* 1993; 177: 457-63.
- Degermann S, Pria E, Adorini L. Soluble protein but not peptide administration diverts the immune response of a clonal CD4<sup>+</sup> T cell population to the T helper 2 cell pathway. *J Immunol* 1996; 157: 3260-9.
- Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4<sup>+</sup> T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995; 16: 34-8.
- Chatenoud L, Bach JF. Peut-on rétablir la tolérance au soi dans les maladies auto-immunes. *Med Sci* 1995; 11: 1557-65.
- Yu M, Johnson JM, Tuohy VK. A predictable sequential determinant spreading cascade invariably accompanies progression of experimental autoimmune encephalomyelitis: a basis for peptide-specific therapy after onset of clinical disease. *J Exp Med* 1996; 183: 1777-88.
- Aichele P, Brduscha-Riem K, Oehen S, Odermatt B, Zinkernagel RM, Hengartner H, Pircher H. Peptide antigen treatment of naive and virus-immune mice: antigen-specific tolerance versus immunopathology. *Immunity* 1997; 6: 519-29.
- Blanas E, Carbone FR, Allison J, Miller JFAP, Heath WR. Induction of autoimmune diabetes by oral administration of autoantigen. *Science* 1996; 274: 1707-9.
- Genain CP, Abel K, Belmar N, Villinger F, Rosenberg DP, Linington C, Raine CS, Hauser SL. Late complications of immune deviation therapy in a non human primate. *Science* 1996; 274: 2054-7.
- Tian J, Clare-Salzler M, Herschenfeld A, Middleton B, Newman D, Mueller R, Arita S, Evans C, Atkinson MA, Mullen Y, Sarvetnick N, Tobin AJ, Lehmann PV, Kaufman DL. Modulating autoimmune responses to GAD inhibits disease progression and prolongs islet graft survival in diabetes-prone mice. *Nat Med* 1996; 2: 1348-53.
- Racke MK, Critchfield JM, Quigley L, Cannella B, Raine CS, McFarland HF, Lenardo MJ. Intravenous antigen administration as a therapy for autoimmune demyelinating disease. *Ann Neurol* 1996; 39: 46-56.
- Mukasa A, Itoh M, Tokunaga Y, Hiramine C, Hojo K. Inhibition of a novel model of murine experimental autoimmune orchitis by intravenous administration with a soluble testicular antigen: participation of CD8<sup>+</sup> regulatory T cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 62: 210-9.
- Myers LK, Stuart JM, Seyer JM, Kang AH. Identification of an immunosuppressive epitope of type II collagen that confers protection against collagen-induced arthritis. *J Exp Med* 1989; 170: 1999-2010.
- Sasamoto Y, Kawano YI, Boulogny R, Wiggert B, Chader GJ, Gery I. Immunomodulation of experimental autoimmune uveoretinitis by intravenous injection of uveitogenic peptides. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2641-9.
- Fuller BE, Okayasu I, Simon LL, Giraldo AA, Kong YM. Characterization of resistance to murine experimental autoimmune thyroiditis: duration and afferent action of thyroglobulin- and TSH-induced suppression. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 69: 60-8.
- Haneji N, Nakamura T, Takio K, Yanagi K, Higashiyama H, Saito I, Noji S, Sugino H, Hayashi Y. Identification of  $\alpha$ -fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. *Science* 1997; 276: 604-7.
- Weishaupt A, Gold R, Gaupp S, Giege-rich G, Hartung HP, Toyka KV. Antigen therapy eliminates T cell inflammation by apoptosis: effective treatment of experimental autoimmune neuritis with recombinant myelin protein P2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1338-43.

**Nadège Bercovici**  
**Patrice Debré**  
**Roland Liblau**

*Laboratoire d'immunologie cellulaire et Inserm C/JF 96-08, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.*

TIRÉS À PART

N. Bercovici.