Tolérance immunitaire

Le système immunitaire est **contradictoire**. Il met en place des activités de **défense effectrices** tout en ayant des activités de **tolérance**. La tolérance est un **processus actif** empêchant de conduire à des symptômes. Déficit de la tolérance est à l'origine de maladies auto-immunes, de maladies allergiques et de maladies inflammatoire (MICI).

Bien distinguer :

- **Induction** de la tolérance immunitaire, au début de la vie.
- **Rétablissement** de la tolérance immunitaire, chez l'adulte

I- La tolérance centrale (en début de vie)

But : Permet la sortie de LT ayant une activité modérée voire faible contre le soi mais bonne contre le non soi.

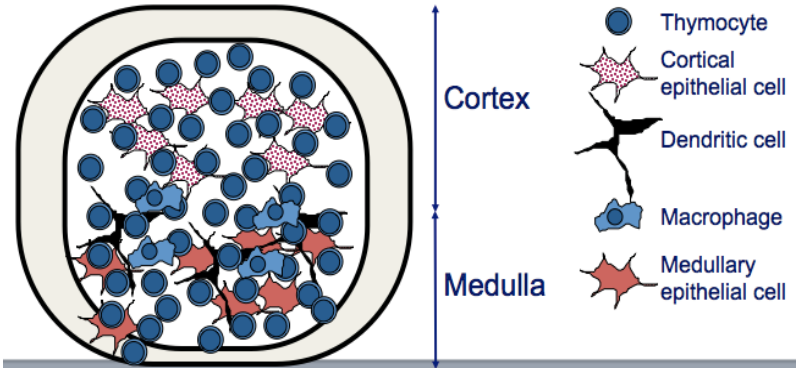
Principe

L'éducation des lymphocytes T se fait au niveau du **Thymus**. Selon 2 mécanismes :
1) La sélection positive : les LT sont sélectionnés positivement par leur capacité d'interagir avec les molécules MHC, les autres meurent par apoptose.
2) La sélection négative : Les LT sont sélectionnés négativement par leur capacité d'interagir avec les molécules du soi. Les LT qui réagissent avec une trop forte affinité sont éliminés par apoptose.

→ Seulement **1%** des LT seront éduqués

Exception *: les LT avec une affinité pour le soi qui ne sont pas éliminés se différencient en* ***lymphocytes régulateurs*** *exprimant le facteur de transcription FOXP3 et CD25.*

Mécanisme



Ce sont les **cellules épithéliales médullaires (MEC)** sont essentielles pour la présentation des antigènes et la sélection thymique

Le contrôle génétique

Le gène **AIRE** est impliqué dans différentes étapes de la transcription afin de favoriser l'expression des gènes ectopiques des MEC et des cellules épithéliales périphériques.

Les pathologies liées à un défaut thymique

Syndrome de Di georges	Délétion d'une bande du K22 Hypoplasie ou aplasie thymique (sensible aux infections + MAI)
Alopécie et absence de thymus	Mutation du gène du facteur de transcription Foxn1 Foxn1 = facteur de transcription impliqué dans le développement des cellules épithéliales thymiques et de la peau.
Syndrome APECES (Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy)	Mutation du gène AIRE engendre des maladies auto-immunes multi-organes.

A la sortie du thymus

Les LT :

- Pourront réagir avec des **antigènes exogènes** associés aux molécules MHC et se différencier en **cellules effectrices**
- 5 à 10% réguleront les **réponses contre le soi**
- Ont une faible affinité pour le soi et dans certains cas peuvent réagir contre le soi

Transition : les LT à la sortir du thymus sont incapable de distinguer les **antigènes exogènes dangereux ou non** → tolérance périphérique

II- La Tolérance périphérique

Activation de la réponse immunitaire différente en fonction de l'environnement cytokinique et du type de pathogène

1) Entré de l'agent infectieux dans l'organisme
2) Captation de l'agent par les macrophages et les cellules dendritiques
3) Les CDs migrent vers le ganglion lymphatique (Chimiokines)
4) Présentation de l'antigène aux LT
5) les LT prolifèrent (ils se clonent) et choisissent une orientation

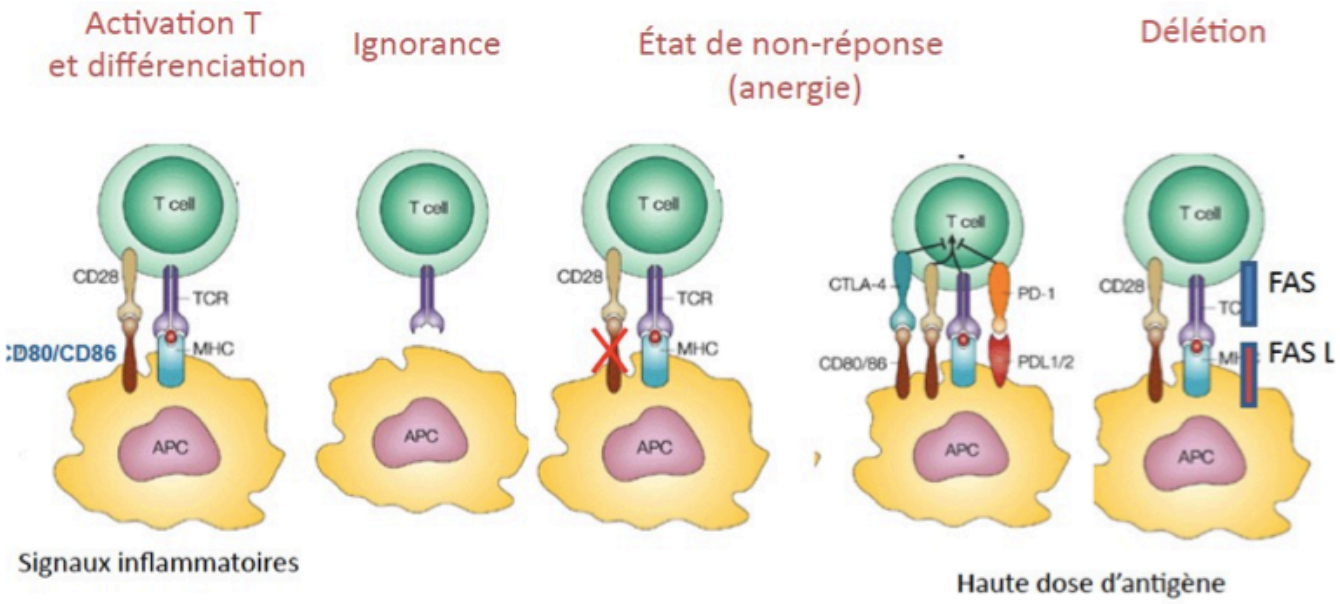
Les différentes orientations du LT naïf
Th1 = Réponse cellulaire, défense contre les pathogènes intracellulaires. Les LTh1 sont sécréteurs INFγ → Activation des macrophages et des cellules NK

Th2 = Réponse humorale, défense anti-parasitaires. Les LTh2 sont sécréteurs d'IL4, IL5 et IL13

Th17 = Défense contre les bactéries extracellulaire, responsable de cancer et de MAI. Les LTh17 sécrètent de l'IL17.

Treg = immunosuppresseur → régulateur de la réponse immunitaire. On en décrit 3 types :
- FOXP3
- Tr1
- Th3

Mécanisme de la tolérance immunitaire périphérique



L'interaction entre la CPA et un LT peut avoir diverses conséquences :

- **Activation du LT** (Cf ci dessus) et oriente vers une réponse effectrice par l'intermédiaire :
  - CMH II (CPA) – TCR (LT)
  - molécules co stimulatrices CD28-B7
- **Non activation du LT** par les mécanismes de **tolérance périphérique** :

  1- Ignorance : l'antigène est **séquestré physiquement**. La CPA n'entre pas à son contact (ex : barrière hémato-encéphalique)

  2- Anergie : Interaction entre TCR et CMH II + Ag mais sans intervention des molécules costimulatrices. Le LT devient **anergique**

  3- Délétion : système **Fas-FasL**, induit l'**apoptose** du LT CD8+ dans les circonstances inflammatoires de haut niveau

  4- Suppression par les **Treg**

La voie de tolérance orale périphérique (le Tube digestif, organe immunologiquement actif)

La **voie orale** (muqueuses en générale) est une zone d'induction de **tolérance** très efficace.
Les antigènes ingérés au niveau du duodénum et du jéjunum sont captés par les **CD** qui migrent dans les **ganglions mésentériques**. Ces CD activent et génèrent des **LTreg** qui retournent vers la muqueuse grâce à des récepteurs de localisation.