

Tolérance immunitaire : Mécanismes et pathologies dues à un défaut de tolérance

I Historique de la découverte de la tolérance immunitaire :

voir diapo à titre purement indicatif

II Mécanismes établis de la tolérance immunitaire :

A Rappels sur l'induction des réponses immunes spécifiques :

Lors d'un **premier contact avec un Ag**, la réponse immunitaire spécifique répond à la séquence suivante :

- **Arrivée des Ag** dans l'organisme
- **Reconnaissance des PAMP** des Ag par des **TLR** situés à la surface de cellules de l'immunité naturelle
- **Activation** des cellules de l'immunité naturelle →
 1. **Élimination** de certains Ag par opsonisation, phagocytose ...
 2. **Sécrétion de cytokines** et autres molécules telles que les **LPS** permettant *d'attirer les cellules de l'immunité spécifique*
- **Internalisation, processing et présentation** de l'Ag par les **CPAg**
- Retour des CPAg vers le **ganglion spécifique** de la région
- **Présentation** de l'Ag aux **LTCD4** spécifiques
- **Activation des LTCD4** spécifiques de l'Ag via l'interaction
 1. TCR-CMH II
 2. CD28-B7 (co signal)
- Activation de la réponse immunitaire différente en fonction de **l'environnement cytokinique** et du **type de pathogène** impliqué :
 1. **polarisation Th1** → Réponse cellulaire, défense contre les pathogènes intra cellulaires
 2. **polarisation Th2** → Réponse humorale, défense contre les parasites, responsable des phénomènes allergiques et asthmatiques
 3. **polarisation Th17** → défense contre les bactéries extracellulaires, responsable de cancer et de MAI
 4. **polarisation Treg immunosuppressive** → régulation de la RI
- Création de **lymphocytes mémoires** restant dans les ganglions
- Retour vers les sites effecteurs :
 1. des lymphocytes effecteurs : **LCT** ou **plasmocytes**
 2. des **lymphocytes T** ou **B mémoires périphériques**

Lors d'un **deuxième contact avec l'Ag**, les lymphocytes mémoires **périphériques** permettent une première vague de réponse spécifique rapide contre l'Ag, en attendant la stimulation du lymphocyte mémoire central ganglionnaire.

B Comment sont générés les LT capables de s'activer préférentielle contre un Ag ?

2 étapes permettent de générer des LT capables de s'activer préférentiellement contre des Ag étrangers potentiellement dangereux :

1. **La sélection thymique**, développée dans ce sous axe : Les lymphocytes sont restreints par le CMH. Les LT effecteurs sont dirigés contre des Ag étrangers, alors que les LT régulateurs sont dirigés contre des Ag du soi.
2. Les mécanismes de la **tolérance périphérique**, développés dans l'axe II

1) La sélection thymique :

Le récepteur T (TcR) reconnaît à la fois le **peptide antigénique** et la **molécule MHC** du soi. On dit que les molécules MHC **restreignent l'activation T**. Le réarrangement des gènes du récepteur des lymphocyte T (TCR) peut générer environ 10^{15} récepteurs différents :

- des **TCR incapables de reconnaître les molécules MHC**
- des **TCR réagissant avec haute affinité pour le soi**
- des **TCR capables de reconnaître les complexes molécules MHC et Ag du soi avec faible affinité**

Au niveau du thymus, existe une double sélection :

- **une sélection positive** : Les lymphocytes T sont sélectionnés **positivement** par leur capacité *d'interagir avec les molécules MHC*, les autres meurent par apoptose
- **une sélection négative** : Les lymphocytes T sont sélectionnés **négativement** par leur *capacité d'interagir avec les molécules du soi* : ceux qui interagissent avec trop forte affinité sont éliminés par apoptose.

Au sortir du thymus, les LT pourront alors réagir avec des **Ag exogènes** associés aux molécules **MHC** et se différencier en cellules **effectrices**. Néanmoins, ils ne sont pas capables de distinguer des Ag exogènes dangereux ou non. Ils ont normalement un **faible affinité pour le soi**, mais, dans certaines conditions peuvent réagir contre le soi.

2) Les LTreg :

Au sortir du thymus, des lymphocytes T possédant une **certaine affinité pour le soi** ne seront pas éliminés et se différencieront en **lymphocytes régulateurs**, lymphocytes exprimant le facteur de transcription **FOX P3** et le marqueur **CD25**. Ils représentent **5-10%** des lymphocytes circulants. On distingue en réalité 3 types de LTreg :

1. FOXP3
2. Tr1
3. Th3

Le rôle **régulateur** de ces LTreg peut être montré par une expérience visant à supprimer ces derniers. En effet, **en supprimant les 5-10%** de lymphocytes exprimant le CD25, il y a induction d'une MAI généralisée. Ces cellules ont donc bien un rôle régulateur. De même, si on réalise une **thymectomie** avant J3, il en résulte une absence de LTreg CD25+ en circulation et donc le développement de nombreuses **MAI**.

3) Pathologies immunitaires liées à un défaut thymique :

APECED syndrome :

AIRE (= auto immune regulation) est un facteur de transcription qui contrôle l'expression d'Ag du soi par les cellules épithéliales du thymus et de la médullaire thymique exprimé de manière ectopique. En cas de **mutation**, il en résultera un **déficit immunitaire** caractérisé par un **défaut de tolérance** et des **MAI** : **syndrome APECED**

Le syndrome de Di Georges :

Le syndrome de Di Georges est dû à la délétion d'une bande du K22. Il en résulte une **hypoplasie** ou **aplasie thymique** d'où :

- des **infections** ORL, pulmonaires
- un **faible taux de réponse T** aux mitogènes
- des **malformations cardiaques**
- une **hypoparathyroïdie**

Alopécie et absence de thymus :

Une mutation du gène facteur de transcription foxn1 impliqué dans le développement des cellules épithéliales thymiques et de la peau peut provoquer un **absence de thymus et une alopécie** :

1. Chez la souris, on parle de **souris nude** :
 - Absence de thymus
 - Absence de LTCD4
2. Chez l'homme, les conséquences de l'absence de thymus sont le développement :
 - d'un **syndrome de Di Georges** associé à un défaut de tolérance immunitaire
 - d'un **syndrome APECED**

IPEX syndrome :

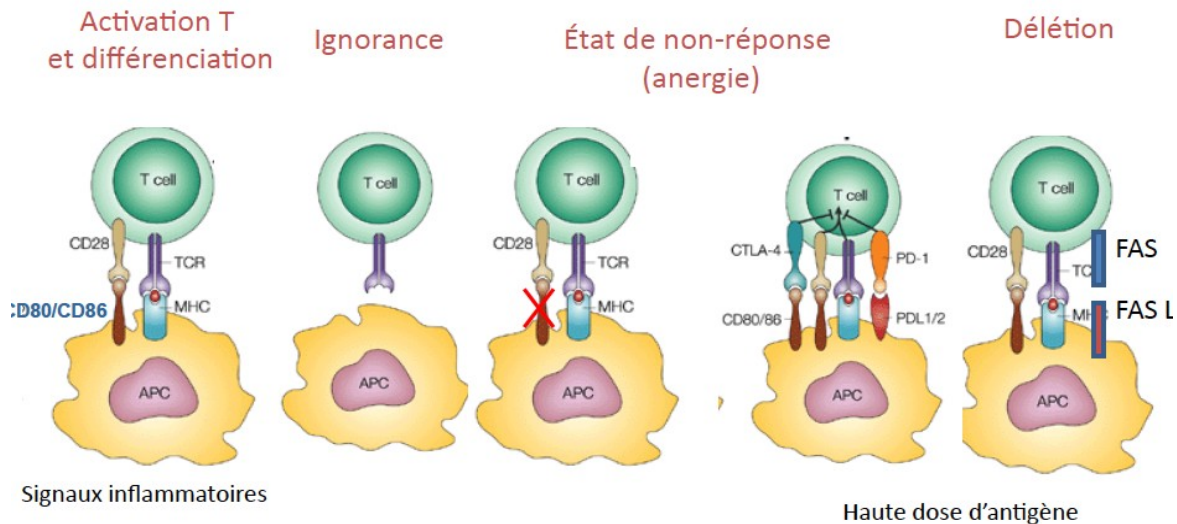
L'IPEX syndrome correspond à une dysrégulation immunitaire, une poly endocrinopathie et une entéropathie associées à une mutation du gène FOXP3 (scurfy chez la souris). En effet, le développement des LTreg dépend de l'expression de FOXP3. La mutation de ce dernier induit donc bien un **déficit en LTreg**.

On a ainsi montré que, dans le thymus, il y a un gène qui contrôle un FDR : FOXP2, permettant de synthétiser des LTreg.

NB : Les enfants athymiques à la naissance ont tendance à développer des MAI. Néanmoins, dans certains cas, le thymus peut être retiré. Il n'en résultera pas de MAI ou d'allergies plus élevées. Ainsi, le thymus est important in utero et en tout début de vie, mais il peut être ensuite retiré sans problème. Des mécanismes de tolérance périphérique prennent le relais.

II La tolérance périphérique :

A Mécanismes de la tolérance périphérique :



Les mécanismes de la tolérance périphérique

L'interaction entre une CPAg et un LT peut avoir diverses conséquences :

- Activation du LT et orientation vers une **réponse effectrice cytotoxique** par l'intermédiaire de l'interaction
 1. CMH II – TCR
 2. des molécules co stimulatrices CD28 – B7
- Non activation du LT, par les **mécanismes de tolérance périphérique** :
 1. ignorance : L'Ag est **séquestré physiquement**. Ainsi, la CPAg n'entrera jamais à son contact
 2. anergie : Il y a bien **interaction** entre le TCR et la CMHII + Ag, mais **les molécules costimulatrices et les signaux inflammatoires n'interviennent pas**. Le LT devient **anergique**.
 3. délétion : le système **Fas-FasL** permet d'induire l'**apoptose** du LTCD8 dans des circonstances inflammatoires de haut niveau.
 4. Suppression par les **LTreg**

NB : **L'ALPS** ou auto immune lymphoproliférative syndrome est du à une mutation dans les gènes codant pour des molécules inductrices de mort cellulaire (FAS ou FASL).

B Compléments sur la réponse Treg :

La réponse Treg est favorisée par :

- de **faibles doses d'Ag**
- l'environnement cytokinique : **IL10** +++
- le terrain : +/- atopie et allergie

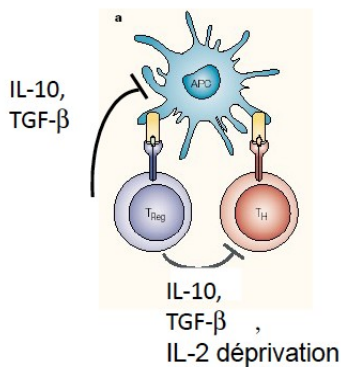
En effet, chez un sujet **non allergique**, suite à l'inhalation d'un allergène, la DC et le LTh sécrètent de **l'IL10**, cytokine immunosuppressive, à l'origine d'une **réponse régulatrice**. C'est ce qui se passe par exemple chez les **apiculteurs** : ces derniers sont exposés aux piqûres d'abeille. La RI n'est pas la même en fonction du **moment de la saison** :

1. En début de saison : on observe une réponse **Th1 violente**.
2. En fin de saison : on observe une réponse **régulatrice**. En effet, les piqûres répétées ont permis une sorte de désensibilisation.

Il existe **plusieurs voies de synthèse de cellules Treg** en périphérie :

1. **La voie thymique** : Comme déjà évoqué précédemment, 5-10% des LT sortant sur thymus sont des LTreg **FOXP3+**. Il s'agit de **LTreg naturels** dirigés contre le soi.
2. **La voie périphérique** : Les FOXP3 – sortant du thymus peuvent être destinés à :
 - devenir des **LT effecteurs périphériques** : Th1, Th2 ou Th17
 - se transformer en **LTreg +/- FOXP3 +** en fonction du contexte, dans certains tissus périphériques tels que **l'intestin**. Cette transformation s'observe surtout dans un **contexte non inflammatoire**, avec une **faible quantité d'Ag**. On parle de **LTreg induits**. Leur génération vise à diminuer la réponse contre les allergènes, les microbes ...

Dans la voie périphérique, le devenir des LT dépend de la **présentation de l'Ag** par la DC, des **cytokines**, etc.

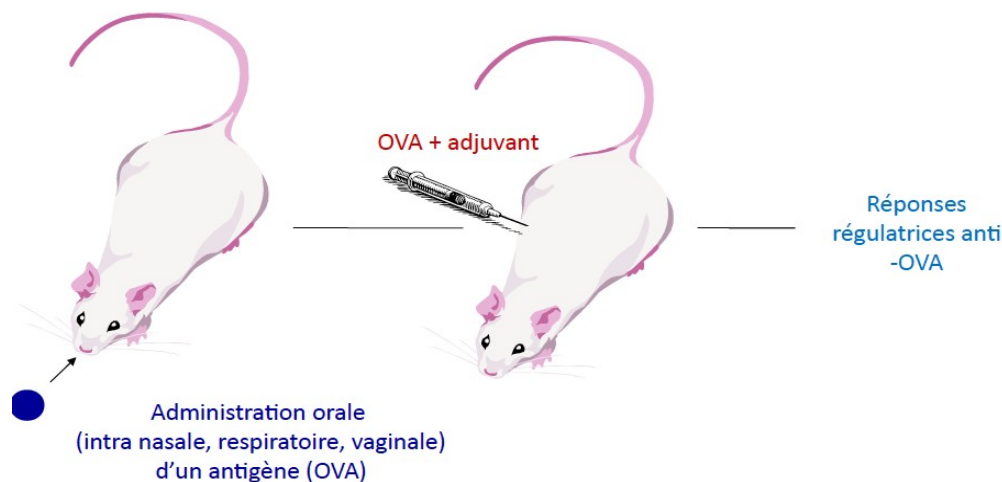


Certaines propriétés des LTreg sont encore aujourd'hui l'objet d'études. En effet, la CPAg interagissant à la fois avec le **LTreg** et le **LTh**, le LTreg pourrait alors **inhiber à la fois** :

- la **CPAg** par l'intermédiaire de **l'IL10, du TGFβ**
- le **LTh** par l'intermédiaire de **l'IL10, du TGFβ et de l'IL2 déprivation**, d'où la mort de la cellule effectrice

C Le rôle des muqueuses dans la génération de la tolérance orale :

1) Expérience :



Soit 2 souris :

- la 1ère reçoit de **l'OVA** par voie orale
- la 2ème ne reçoit **PAS d'OVA** par voie orale (= témoins)

Les 2 souris reçoivent ensuite un Ag : **l'OVA pas modifié**, c'est à dire conjugué avec un adjuvant. Ce dernier constitue un **signal activateur** (extrait de mycobactérie) permettant de stimuler le SI et donc d'induire la réponse à l'OVA.

On constate alors que chez la souris ayant reçu préalablement de l'OVA pas voie orale, il ne passe **cliniquement rien**. Néanmoins, on lorsqu'on regarde ce qu'il se passe au niveau sanguin, on observe, non pas une absence de réponse, mais une **réponse Treg**.

2) L'importance de la muqueuse intestinale :

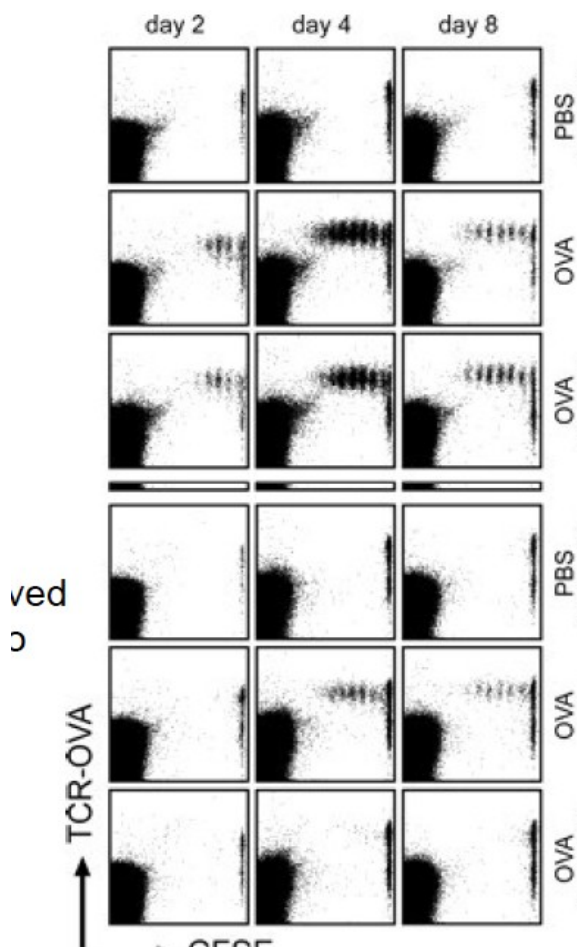
L'expérience suggère que l'administration par voie orale, et donc la muqueuse digestive joue un **rôle crucial dans le développement de la tolérance périphérique** à l'âge adulte.

Quelques rappels :

Dans l'intestin, se trouvent :

- les **plaques de Peyer**, sites d'*induction des RI*.
- des **bactéries commensales**, permettant l'*éducation du SI*, variables en fonction des individus. On peut identifier certaines bactéries ou certains **assemblages** de bactéries pouvant être **+/- protecteurs**, c'est à dire **+/- tolérogènes ou atolérogènes**. Des études de PCR permettent d'essayer de définir ces combinaisons. Des actions modulant cette flore sont envisagées dans le cadre de traitement de MAI.

Les **Ag** capturés par les **CPAg**, sont véhiculés par ces dernière jusque dans les **ganglions mésentériques**. De là, les **LT spécifiques** activés rejoignent le canal thoracique puis le sang, avant de retourner à la muqueuse digestive. Cette relocalisation dans le territoire primitif est permise par l'expression à la surface des CPAg de Rc à certaines chimiokines et molécules d'adhésion exprimées uniquement au niveau du TD. Par exemple, dans le ganglion mésentérique, il y a activation d'un LT exprimant le **CCR9 $\alpha 4\beta 7$** , Rc des chimiokines sécrétées au niveau du TD.



Expérience :

Soit une souris, on lui injecte :

- de l'OVA
- des **LT spécifiques de l'OVA**

Puis, on **bloque** ces LT dans les ganglions grâce à l'administration d'un *inhibiteur de la S1P*, habituellement donné dans les traitements des **MAI** et des **greffes**. Ainsi, les LT activés ne seront retrouvés que dans les ganglions mésentériques.

On représente les **divisions des LT**. On constate qu'en présence d'OVA et *après administration de l'inhibiteur*, les LT continuent de **se diviser dans les ganglions mésentériques** MAIS **pas dans les ganglions périphériques**.

Cette expérience a permis de montrer que **c'est bien dans le ganglions mésentérique que les LT s'activent et deviennent des LTreg**. Ceci s'explique par le fait que les **DCs des ganglions mésentériques** sont **différentes** des autres DCs. En effet les DCs de la peau par exemple produisent facilement de l'IL12 et de l'IL6 alors que les DCs mésentérique produisent préférentiellement des cytokines régulatrices ainsi que des métabolites de la vit A favorisant les réponse **régulatrices**.

3) L'induction de la tolérance orale :

Nous avons vu précédemment que l'administration préalable de l'Ag par voie orale favorisait l'induction d'une réponse T régulatrice. On parle de **tolérance orale**. Chez l'animal, la tolérance orale et l'induction de la réponse Treg en découlant permettraient de **traiter de nombreuses MAI**. Pour obtenir une bonne efficacité, il faut alors **administrer l'auto Ag par voie orale de façon préventive**. La souris sera alors protégée contre la maladie.

Ceci constitue une **ouverture** pour la traitement des MAI telles que le le DID, la PR ou la SEP chez l'homme. Des essais thérapeutiques sont en cours mais le résultat est **peu concluant**. En effet :

- d'une part, l'homme est traité **une fois déclaré malade**, alors que la souris, elle, était traitée préventivement. *L'homme possède donc déjà des cellules effectrices et ses cellules régulatrices ont déjà en minorité*. Le **contrôle** de la RI est donc bien **moindre**.
- D'autre part, il faudrait administrer **des doses colossales** pour obtenir un minimum d'efficacité.
- Enfin, il se pourrait que l'**auto Ag** soit **mal ciblé**.

Des essais thérapeutiques sont également en cours dans les **allergies**. **L'administration sublinguale d'allergène** permettrait de protéger ou de diminuer le seuil d'induction des réactions allergiques de manière assez **efficace**.

Au laboratoire, on essaie également aujourd'hui, d'induire la tolérance en tout début de vie afin de **prévenir MAI** et allergiques ainsi que d'**étudier si la tolérance orale peut être favorisée en début de vie**. En effet, le nouveau né réagit mal face aux allergènes sauf s'il est protégé par le lait maternel contenant des facteurs **pro tolérogènes** favorisant la tolérance orale

D Les autres modes d'inductions des LTreg chez l'homme :

Dans le cadre du **traitement du DID de type 1** récemment diagnostiqué, on peut essayer **d'induire les LTreg par l'utilisation d'Ac anti CD3**. Ce traitement semblerait permettre de préserver la fonction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Les sujets traités par ces Ac auraient un **taux de c-peptide plus élevé** et de **moindres doses d'insuline seraient nécessaires** par rapport aux sujets contrôles.

Le mécanisme mis en jeu par l'utilisation d'Ac anti CD3 est le suivant :

- à court terme : le blocage du CD3 induit **l'anergie** et/ou **l'apoptose des LT pathogéniques**
- à long terme : il y a **induction des LTreg FOXP3+**, effet inexplicé à ce jour

III Les maladies dues à un défaut de tolérance immunitaire : l'allergie

1) Rappels sur l'allergie :

Ces dernières années, il y a eu une véritable **recrudescence** des maladies allergiques. Bien que cette dernière se manifeste par des problèmes de physiologie respiratoire, la **physiopathologie** sous jacente est **immunologique**. Cliniquement, on observe :

- un bronchospasme ciblé du à la **dégranulation des mastocytes** → syndrome obstructif
- des difficultés respiratoires tardives dues à **l'inflammation du poumon**
- +/- une pathologie chronique due au **remodelage pulmonaire**

Pourquoi certains individus sont-ils allergiques et d'autres non ?

Prenons l'exemple du pollen. La **CPAg reconnaît l'Ag, l'internalise**, le **process**. Le complexe CMH + pollen est ensuite **présenté au LT** dans le ganglion. On distingue alors 2 situations :

- **sujet non allergique** → réponse immunitaire **régulatrice** avec sécrétion **d'IL10**
- **sujet allergique** → réponse immunitaire **Th2**

Dans les réaction allergiques, on distingue 3 phases :

1. La phase silencieuse : Bien en **amont de la phase symptomatique**, elle est **essentielle** au phénomène d'hypersensibilité de type I. Il s'agit d'un *phénomène de réponse immunitaire classique*. En effet, elle correspond à :
 - la **reconnaissance** des Ag par les LT, surtout **Th2**, et les **LB spécifiques**. Les LT activés étant surtout des LTh2, ils vont, via la synthèse **d'IL4 et 10** induire le **switch** des Ig sécrétées par les LB.
 - le switch des Ig M et donc la synthèse d'un grand nombre d'**IgE** spécifiques de l'Ag
 - à la fixation des IgE à la surface des mastocytes et basophiles.
2. La phase symptomatique immédiate, apparaissant après au moins **un second contact** avec l'Ag. Elle se caractérise par :
 - Une **activation des basophiles / mastocytes**
 - La libération de **médiateurs pré existants**
 - La **synthèse de novo** de médiateurs **chémiotactiques** et **pro inflammatoires**
 - **entraînant les manifestation allergiques de type bronchospasme et oedème**
3. En aval, la phase symptomatique semi retardée est caractérisée par le **recrutement de cellules inflammatoires** (PNE, lymphocytes ...)

2) Traitement et prévention de l'allergie :

« Guerrir c'est bien, mais prévenir c'est mieux » :

Pendant longtemps, on a pensé que pour prévenir l'allergie, une éviction complète des allergènes était nécessaire. Ceci s'avère **vrai** uniquement lorsque le sujet est déjà allergique. En revanche, sur un sujet non allergique, la prévention passe au contraire par une **exposition précoce à l'allergène** dans un *milieu favorable à la réponse Treg*.

La désensibilisation :

La désensibilisation repose sur l'administration répétée de petites doses d'un allergène par voie sous cutanée ou sublinguale. Une dose **croissante** est administrée pendant **plusieurs mois**. Les allergènes utilisés sont soit :

- des Ag **recombinants**
- des **peptides** contenant les **épitopes T**
- des **Ag couplés à des adjuvants** ...

Des **effets secondaires** sont possibles tels que des réactions allergiques locales voire systémiques.

Elle est surtout indiquée chez les **patients monosensibilisés** et permet de **prévenir de nouvelles sensibilisations**.

L'infection par des parasites :

Néanmoins, le meilleur traitement de l'allergie est **l'infection par des parasites**. En effet, ces derniers activent les PNE qui ont un rôle anti parasitaire mais aussi anti allergique. On essaie alors aujourd'hui de *trouver le composé des parasites permettant de générer les réponses Treg*.