



UE : Immunopathologie - Immune-Intervention

ENSEIGNANT : Christophe JAMIN

DATE : 24/01/24

GROUPE : Audrey Struillou, Esther Daniel-Simon

REMARQUES : Nouveau cours inspiré d'UE master, bon courage !!

Mécanisme de tolérance et sa rupture

Table des matières

I) Introduction	2
A) La tolérance immunologique	2
B) L'auto-immunité	2
II) La tolérance dans les organes lymphoïdes primaires (Thymus, MO)	3
A) Principes généraux	3
B) Tolérance dans le Thymus	5
C) Tolérance dans la MO	6
III) La tolérance dans les organes lymphoïdes secondaires	8
A) Principes généraux	8
B) Tolérance des LT	8
1) L'anergie	9
2) L'AICD (Activation Induced Cell Death)	9
3) Les lymphocytes Treg	10
C) Tolérance des LB	11
IV) La pathogenèse de l'auto-immunité	12
A) Rappels	12
B) Les causes possibles	13
1) Les mutations génétiques	13
2) Les infections	14
3) Les conséquences	15
C) Quelles thérapeutiques ?	15
1) La tolérance centrale	15
2) La tolérance périphérique	16
3) Quelle innovation thérapeutique	17

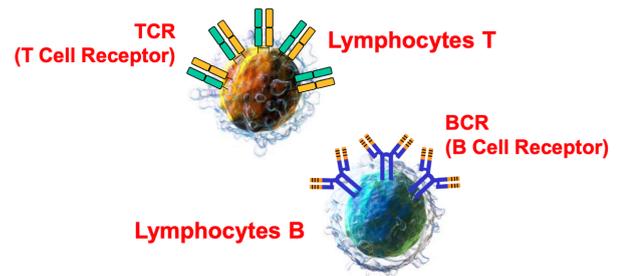
I) Introduction

Toutes les cellules, tissus, barrières qui vont participer à la protection de l'organisme vis-à-vis d'agresseurs = le NON-SOI; en opposition à nos cellules et tissus = le SOI.

Le système immunitaire (SI) a un double objectif :

- Reconnaître le SOI et l'accepter, ne pas déclencher de réponse immunitaire contre ses propres cellules.
- Reconnaître le NON-SOI et de l'éliminer.

Le SI repose sur l'intervention de cellules spécialisées, les lymphocytes T et les lymphocytes B, qui expriment des récepteurs d'antigène à leur surface (TCR, BCR). TCR et BCR sont capables de reconnaître un épitope d'un antigène (spécificité). Les Lymphocytes sont à la base de la mise en place de **l'acceptation du SOI**, donc de la tolérance du SOI et ils contribuent à **l'élimination du NON-SOI**, à la reconnaissance des agresseurs et à leur destruction.



A) La tolérance immunologique

C'est la **non-réponse** spécifique vis à vis d'un antigène, qui est induite par l'exposition des lymphocytes à cet antigène

Un antigène tolérogène n'active pas de lymphocytes, il n'y a pas de production d'anticorps; ce qui l'oppose à un antigène immunogène qui lui est capable d'activer des lymphocytes, entraînant la production d'anticorps et qui peut être reconnu par ces anticorps.

En conditions normales, notre SI est tolérant vis-à-vis de nos propres antigènes = **Auto-tolérance**.

Lorsque cette tolérance ne fonctionne pas (pathologique), on parle **d'auto-immunité**, de réponse immunitaire vis-à-vis de nos propres composants.

Comprendre les mécanismes de tolérance :

- Permet la mise en place de thérapeutiques, par exemple pour éviter les rejets de greffe, il faut laisser au repos le SI pour accepter l'organe greffé.
- Permet de mieux traiter les maladies auto-immunes : empêcher les cellules du SI à ne pas réagir contre le SOI.
- Idem pour les problèmes d'hypersensibilités.
- Enjeu dans les thérapies géniques, mettre le SI au repos pour accepter les vecteurs.

B) L'auto-immunité

C'est une réponse immunitaire contre un auto-antigène (self-antigène), qui est par définition **pathologique**.

Ce sont des maladies classées parmi les “désordres inflammatoires médiés par l’immunité”, qui sont dues à une susceptibilité génétique combinée à des facteurs environnementaux, ces derniers favorisent la stimulation du SI et l’apparition de ces pathologies.

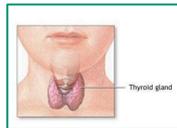
Ces maladies auto-immunes sont classées en 2 catégories :

- Spécifiques d’organes : touche un type de cellule/organe.
ex : Diabète auto-immun ou DT1 (affecte uniquement les cellules β des îlots de Langerhans); Thyroïdite (affecte uniquement la thyroïde).
- Systémiques : rupture de tolérance qui affecte plusieurs cellules/organes.
ex : Lupus érythémateux disséminé (affectent les cellules du rein, du coeur, des poumons et des vaisseaux); Syndrome de Gougerot-Sjögren (affectent les glandes exocrines : lacrymales, salivaires, sudoripares... se traduit par un syndrome dit “sec”).

spécifique d’organe

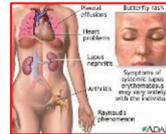


Diabète autoimmun
(les cellules β
des îlots de Langerhans)



Thyroïdite
(thyroïde)

systémique



Lupus
Erythémateux
Disséminé
(rein, cœur,
poumon,
vaisseaux)



Syndrome de
Gougerot-Sjögren
(glandes exocrines)

Les problèmes qui se posent :

- Difficultés à identifier les gènes cibles (très rare qu’on connaisse le gène responsable de la rupture de tolérance); génère des soucis de prise en charge thérapeutique.
- Difficultés à identifier les lymphocytes auto-réactifs : LT et LB.
- Être face à des manifestations cliniques et biologiques hétérogènes : qui se ressemblent d’une pathologie à l’autre.
- Apparition de la maladie et ses symptômes parfois très longtemps après l’initiation.
Étude datant d’une vingtaine d’années sur des soldats américains. Une fois entrés dans l’armée, ils avaient des prélèvements sanguins annuels. Lorsque certains arrivent à la retraite et développent des maladies auto-immunes, en regardant les prélèvements sanguins de leur carrière, certains présentaient déjà des auto-anticorps alors qu’ils étaient en pleine forme à l’époque.

II) La tolérance dans les organes lymphoïdes primaires (Thymus, MO)

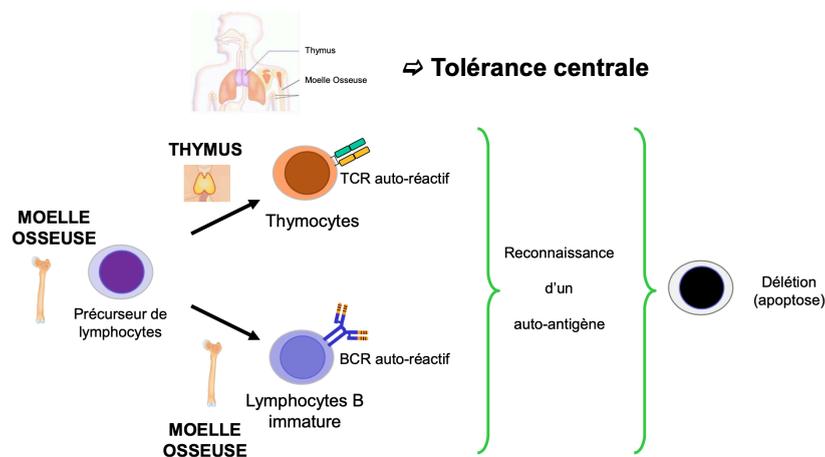
A) Principes généraux

On considère que le devenir principal des lymphocytes qui reconnaissent un auto AG dans les OL primaires (thymus, MO) est la **délétion**.

Au cours de son ontogenèse, un lymphocyte exprime un TCR ou un BCR. Si le TCR ou BCR reconnaît un auto-antigène, il faut l'éliminer, l'empêcher de gagner les OL secondaires et la circulation pour éviter qu'il rencontre son auto-antigène. C'est la tolérance centrale dans les OL primaires. Il s'agit du mécanisme de la délétion, donc de l'élimination des lymphocytes auto-réactifs.

Dans le Thymus, lorsque les thymocytes sont fabriqués et que le TCR apparaît à sa surface, s'il reconnaît un auto-antigène, on pense qu'il est éliminé par délétion.

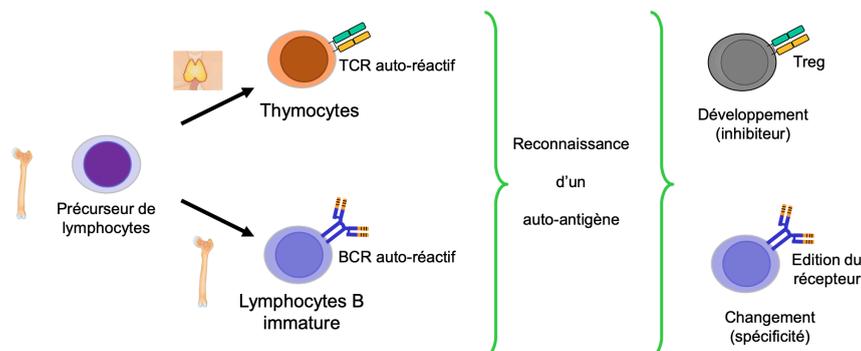
Dans la MO, quand les LB sont fabriqués (au stade immature), s'il exprime un BCR auto-réactif et reconnaît un autre antigène, on pensait que la reconnaissance de l'auto-antigène entraînait l'élimination par apoptose.



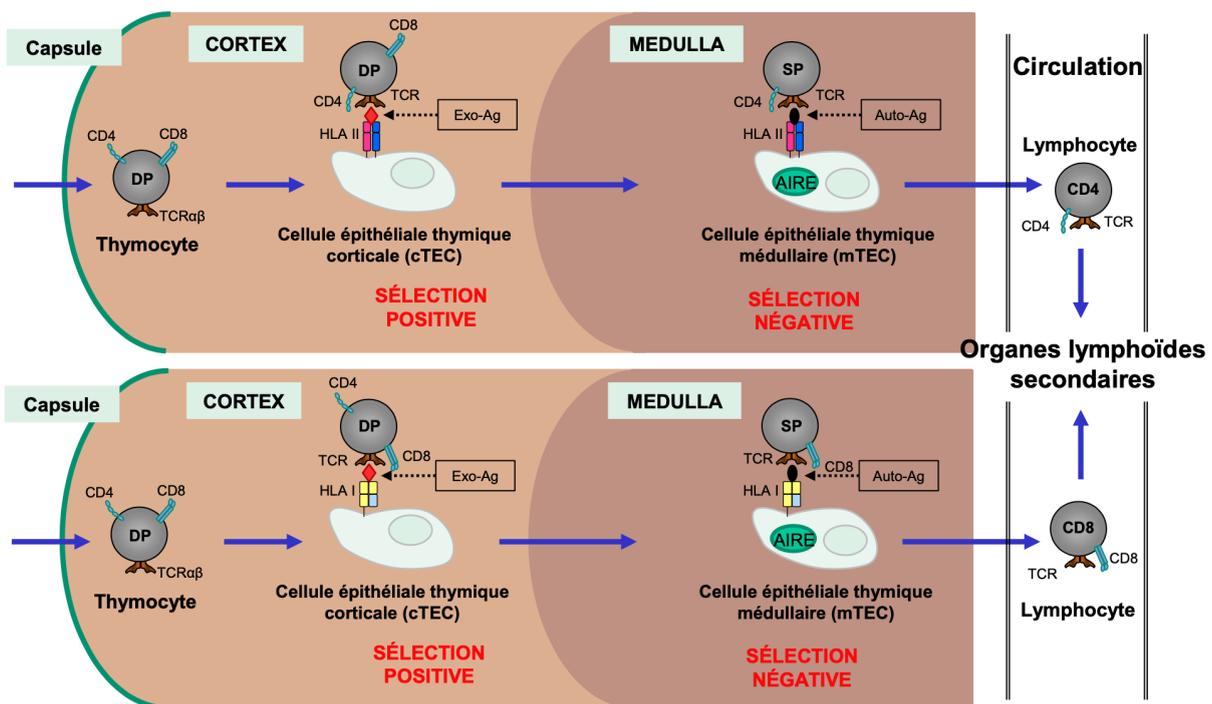
MAIS, le processus de tolérance centrale est beaucoup plus complexe !!!

Des LT CD4 qui expriment des TCR auto-réactifs ne sont pas éliminés mais peuvent se différencier en une sous-population particulière de lymphocytes : Lymphocytes T régulateurs (**Tregs**) qui ont une fonction particulière dans les OL secondaires (inhibiteurs sur d'autres lymphocytes).

Chez les LB dans la MO, le mécanisme de synthèse des Ig peut être réactivé pour générer **l'édition du récepteur** c'est-à-dire la capacité à changer la spécificité de reconnaissance. On passe d'un BCR qui reconnaît un auto-antigène à un BCR qui ne le reconnaît plus et qui reconnaît autre chose. C'est plus économique pour la cellule, elle n'a pas besoin d'être éliminée.



B) Tolérance dans le Thymus



Thymus = lieu d'ontogenèse des LT. Les précurseurs sont fabriqués dans la MO, en sortent et vont dans le thymus. Une fois dans le thymus, ce sont des **thymocytes**, ils sont doubles positifs car ils expriment CD4 et CD8.

Dans la zone corticale :

Les thymocytes rencontrent des antigènes présentés par des cellules épithéliales thymiques corticales (cTEC). Ces cTEC sont capables de présenter des exo-antigènes par leur molécules HLA II. La stimulation d'un TCR par la reconnaissance d'un exo-antigène présenté par les molécules HLA II, fait en sorte que la molécule CD4 interagit. Il y a une sélection positive de ce thymocyte qui peut reconnaître un exo-antigène.

Parallèlement, les cTEC peuvent présenter par leur molécules HLA I des exo-antigènes, et c'est la molécule CD8 qui intervient, générant un LT CD8.

Récap : **HLA I -> CD8** et **HLA II -> CD4**

Dans la zone médullaire :

Les thymocytes rencontrent des cellules épithéliales thymiques médullaires (mTEC) dont la particularité est qu'elles peuvent présenter des auto-antigènes.

Si une molécule HLA II qui présente un auto-antigène est reconnue par un thymocyte simple positif CD4. Ce thymocyte exprime un TCR potentiellement dangereux s'il se retrouve dans la périphérie, il risque de déclencher une réponse contre cet auto-antigène. Un mécanisme empêche de thymocyte de sortir du thymus = la **sélection négative**.

Pour les thymocytes simples positifs CD8, ceux qui possèdent un TCR capable de reconnaître un auto-antigène présenté par les molécules HLA I, seront négativement sélectionnés pour les empêcher de sortir du thymus.

Uniquement les lymphocytes simples positifs CD4 ou simples positifs CD8, qui possèdent un TCR capable de reconnaître un exo-antigène +++, pourront sortir du thymus.

C'est dû au facteur de transcription "AIRE", exprimé par les mTEC. Ce facteur octroie la capacité à ces cellules de présenter des auto-antigènes.

La présentation des auto-antigènes va générer un devenir différent selon la force d'affinité du TCR pour l'auto-antigène présenté par les molécules HLA II.

Si forte affinité : le TCR reconnaît très efficacement l'auto-antigène. C'est potentiellement dangereux et un processus **d'apoptose** est déclenché. Cette sélection négative aboutit à la délétion de ce clone T qui reconnaît très fortement un auto-antigène.

Si faible affinité : Le clone ne va pas être éliminé par apoptose même s'il est auto-réactif. Il perçoit des signaux qui favorisent sa différenciation en cellule **Treg** et peut rejoindre la périphérie. C'est un lymphocyte T de faible affinité qui est généré, donc reconnaissant faiblement l'auto-antigène, ce qui n'est pas suffisant pour déclencher une réponse immunitaire.

"AIRE" = facteur de transcription qui favorise la présentation des auto-antigènes, mis en évidence chez la souris. Une mutation AIRE se traduit par une maladie auto-immune, il suffit d'un seul gène muté.

Chez les souris qui n'ont plus ce facteur de transcription, il y a un défaut d'expression des auto-antigènes dans le thymus et un défaut du processus de sélection négatif, c'est-à-dire que tous les thymocytes qui possèdent un TCR auto-réactif survivent et peuvent gagner la périphérie. On trouve aussi la présence d'auto-anticorps contre de multiples organes endocriniens et contre la rétine.

Chez l'homme : APS1 (autoimmune Polyendocrine Syndrome)

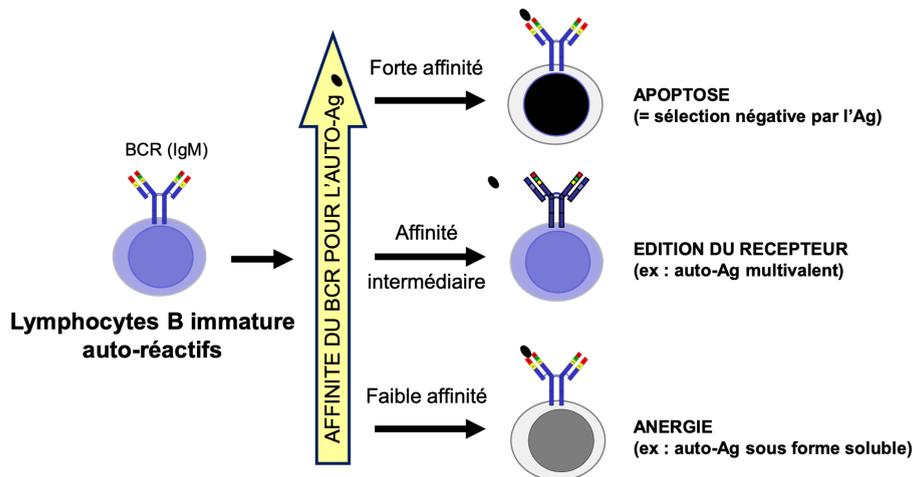
On trouve une mutation sur le gène qui code pour ce facteur de transcription (AIRE) et qui se manifeste par une polyendocrinopathie auto-immune accompagnée de candidose et dysplasie ectodermique (APECED, Autoimmune Poly....).

C) Tolérance dans la MO

La MO est le siège de l'ontogenèse des LB. Lors de leur développement, la synthèse des Ig se met en place progressivement, aboutissant aux LB immatures qui expriment un BCR.

Les réarrangements des chaînes d'Ig se font au hasard sous l'action des enzymes RAG1 et RAG2 (coupent les gènes VDJ, cf TSS), et il est possible que cela forme un BCR auto-réactif capable de reconnaître un auto-Ag.

Le devenir du LB immature dépend de l'affinité de son paratope (BCR) pour l'épitope de l'auto-Ag.

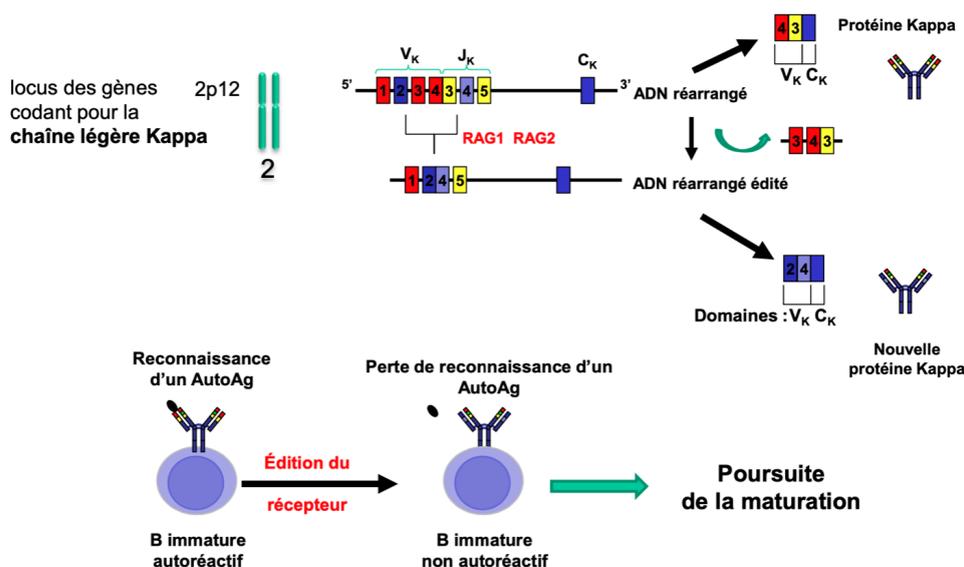


Pour les clones auto-réactifs qui expriment un BCR de faible affinité (faible reconnaissance de l'Ag), cela empêche l'activation du lymphocyte qui entre dans un état de non réponse = **État d'anergie**. Le LB pourra sortir de la MO mais s'il rencontre son auto-Ag en périphérie, il ne pourra pas être stimulé. Ex : Auto-Ag sous forme soluble.

Si expression d'un BCR de forte affinité, les LB perçoivent des signaux qui déclenchent la mort de la cellule par apoptose = **Sélection négative**.

Si l'affinité est intermédiaire (majorité des LB immatures autoréactifs), les lymphocytes subissent le processus **d'édition du récepteur**. Ce processus permet la synthèse d'une nouvelle chaîne légère, modifiant le paratope donc la spécificité de reconnaissance.

L'**édition du récepteur** est le principal mécanisme mis en jeu dans la tolérance centrale : les enzymes RAG1 et RAG2 permettent un nouveau réarrangement au sein de l'ADN en le coupant au niveau d'un gène V en 5' des gènes réarrangés et un gène J en 3' des gènes réarrangés, puis excision entre ces 2 gènes. Le nouvel accollement permet la synthèse d'un nouveau BCR auto-réactif, donc la perte de reconnaissance de l'auto-Ag.



Le LB immature perd la capacité de reconnaissance de l'auto-Ag après l'édition du récepteur, il peut poursuivre sa maturation, sortir de la MO et gagner les OL secondaires.

La délétion par apoptose est un mécanisme minoritaire contrairement à ce qui était pensé, il est observé uniquement lorsque l'édition du récepteur ne fonctionne pas bien. Le mécanisme majoritaire est l'édition du récepteur +++.

La mise en place de la tolérance centrale : faire en sorte que LB et LT expriment un BCR ou TCR qui ne reconnaissent pas un auto-Ag.

III) La tolérance dans les organes lymphoïdes secondaires

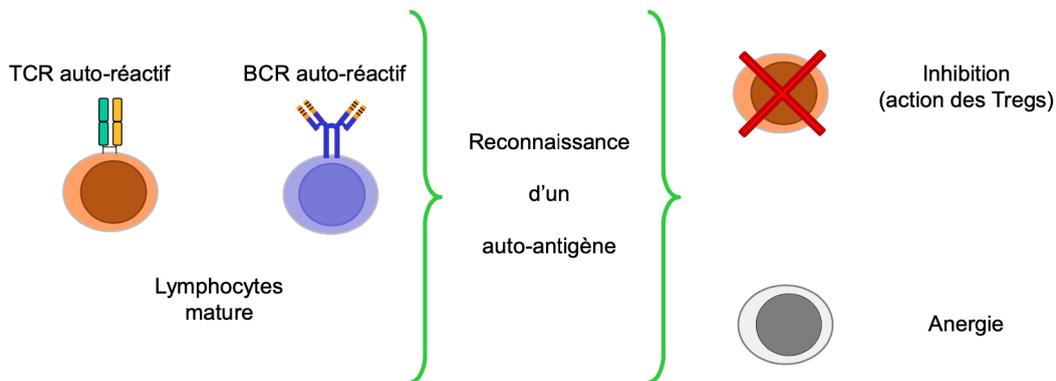
A) Principes généraux

La tolérance dans les OL secondaires correspond à la tolérance périphérique, c'est là que se développe la réponse immunitaire. En situation physiologique, on n'y trouve pas de LB ni de LT.

Même si les systèmes de tolérance fonctionnent normalement au niveau central, on a tous des lymphocytes auto-réactifs. Il y a des mécanismes en périphérie qui vont freiner l'activation de ces lymphocytes. On parle de lymphocytes matures exprimant des TCR ou BCR auto-réactifs.

A nouveau, il était pensé que le principal mécanisme était l'élimination par apoptose. Finalement, le mécanisme de tolérance périphérique est plus complexe :

- Les LT CD4 auto-réactifs peuvent être inhibés par l'action des Tregs générés dans le thymus.
- Les LB en périphérie peuvent aussi entrer en anergie (état de non réponse).



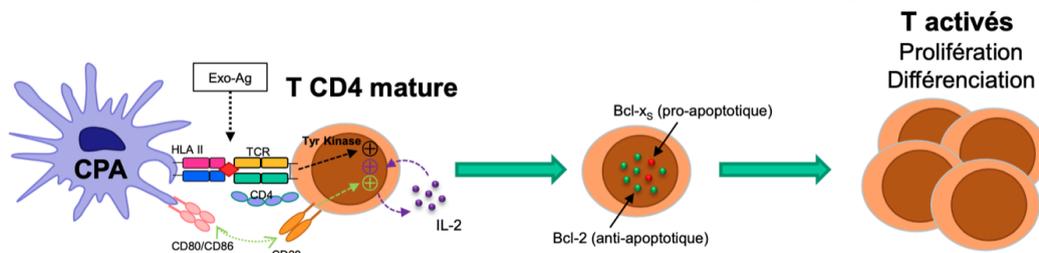
B) Tolérance des LT

Rappels sur le déroulement d'une réponse immunitaire (RI) normale vis-à-vis d'un **exo-Ag** : Une CPA capte un Ag (virus, bactérie,...), il y a endocytose, puis le "processing" donc le découpage en peptides pour associer dans des vésicules un épitope avec des molécules HLA II, qui viennent s'exprimer à la surface de la cellule dendritique et peuvent être présentées aux LT CD4 en circulation. Un LT CD4 mature qui rencontre une CPA s'arrête de circuler car

son TCR est spécifique de l'exo-Ag. L'interaction entre le LT CD4 et la CPA crée des signaux d'activation :

- Activation de tyrosines kinases qui déclenchent les voies d'activation intracellulaire.
- Les molécules de co-activation mettent en jeu des récepteurs activateurs (CD28).
- Production d'IL-2 (autocrine) : prolifération clone T. qui agit autocrine permettant prolifération de ce clone T possible car ensemble des signaux aboutit production molécules de survie surtout anti-apoptotique.
- Expression de protéines de survie anti-apoptotiques : Bcl-2 et Bcl-Xs.
- Prolifération clonale.

LT CD4 survie, prolifère et se différencie en TH1 ou TH2 selon l'Ag à l'origine de l'activation.



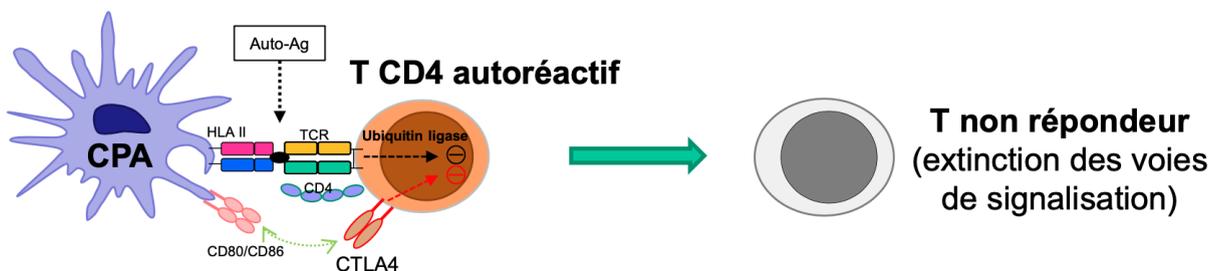
En cas de stimulation par un auto-Ag, 3 réponses sont possibles :

- L'anergie
- L'AICD (Activation Induced Cell Death)
- Les lymphocytes Tregs

1) L'anergie

- les signaux du TCR activent une **ubiquitine ligase** qui dégrade les protéines intra-cellulaires normalement impliquées dans les voies d'activation.
- Les molécules de co-activation mettent en jeu des récepteurs inhibiteurs (CTLA-4), ce qui déclenche des signaux négatifs, et freine l'activation du LT.

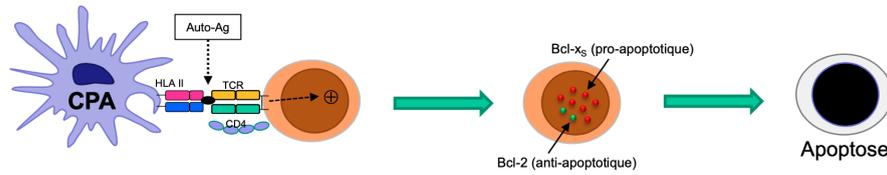
L'absence de signaux d'activation empêche la production d'IL-2, la perception du 3e signal d'activation, donc le LT est non-répondeur. Les voies de signalisation éteintes, sont incapables de répondre aux stimulations de l'Ag. Le LT entre dans un état de non réponse = **État d'anergie**.



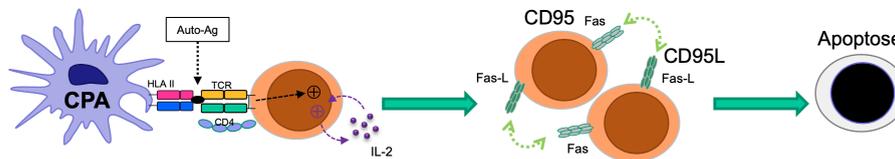
2) L'AICD (Activation Induced Cell Death)

Causé par des signaux de signalisation incomplets :

- Le signal IL-2 de survie est absent : modifie la balance entre protéines anti et pro-apoptotiques => déclenchement de la mort par apoptose. (surproduction de molécules pro-apoptotiques).

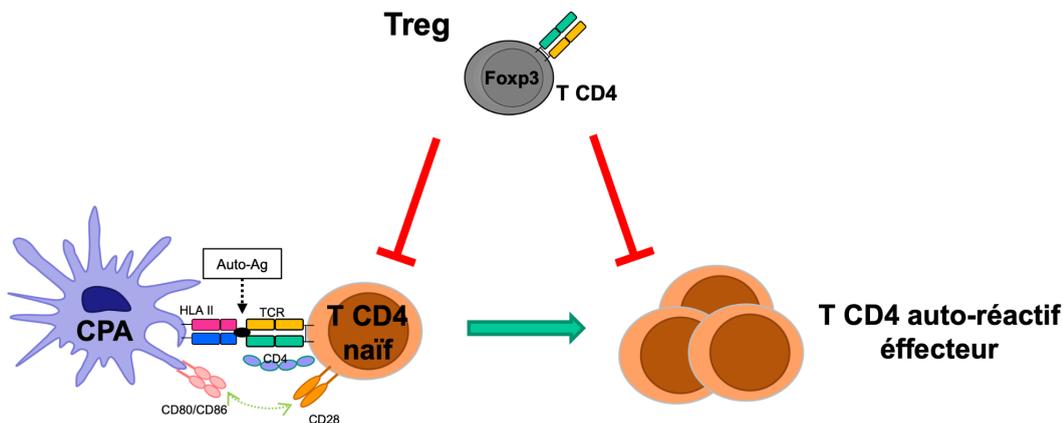


- Le signal de co-stimulation est absent : augmentation de Fas et de son ligand (Fas-L). L'absence de molécules de co-activation, entraîne une augmentation d'expression CD95 (=Fas) et CD95L. Elles sont exprimées à la surface du LT. L'interaction entre les 2 déclenche un processus apoptotique. Les clones auto-réactifs sont éliminés par surexpression CD95 et CD95-L.



Gène Fas muté (Fas non fonctionnel) = les signaux pro-apoptotiques ne peuvent pas se mettre en place et la cellule auto-réactive survie. Génère des manifestations auto-immunes : hyperplasie, protéinurie, Gnéphrite, Auto-Ac, Lymphocytose B.

3) Les lymphocytes Treg



Ils sont reconnaissables grâce à leur facteur de transcription particulier : Foxp3. Ces cellules régulatrices sont capables de freiner la réponse des TCD4 autoréactifs qui seraient stimulés par des cellules présentatrices d'Ag.

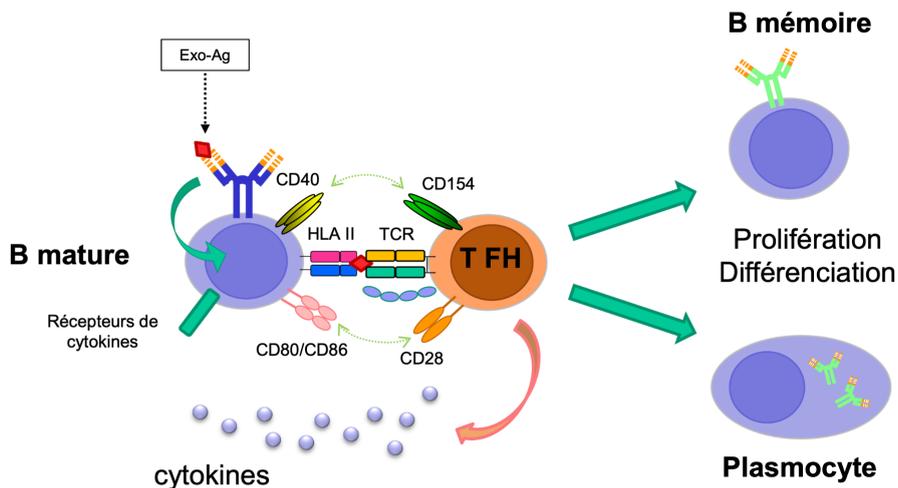
Il y a deux niveaux d'action :

- Ils freinent l'activation du lymphocyte T autoréactif (freine la perception des signaux d'activation), empêchant la poursuite de sa différenciation.

- Lorsque qu'il y a quand même prolifération, les Treg freinent l'action de TH1 ou de TH2 de ce lymphocyte T autoréactif. Ils favorisent ainsi la tolérance périphérique.

Si mutation de Foxp3, on retrouve des manifestations auto-immunes.

C) Tolérance des LB



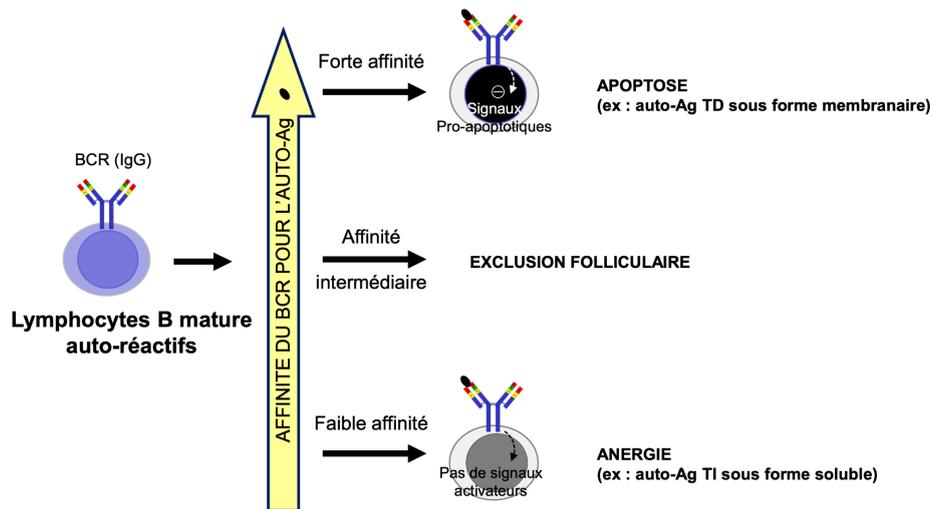
Un lymphocyte B possède un BCR capable de reconnaître un exo-ag (son paratope reconnaît l'épitope), il y a internalisation, "processing", pour que dans des vésicules, les molécules HLA II puissent prendre en charge l'épitope et le présenter. Cela se passe dans les OL secondaires et en particulier dans les centres germinatifs des follicules.

Lorsque ces lymphocytes B matures rencontrent le lymphocyte T circulant qui possède le TCR spécifique, il y a interaction entre les deux cellules. Elles perçoivent des signaux entraînant une augmentation des molécules de coordination afin de stabiliser l'interaction : CD28 (LT) et CD80, CD86 à la surface du lymphocyte B et CD40 (LB) qui interagit avec son ligand CD154 (LT).

Les LB expriment des récepteurs aux cytokines et les LT fabriquent les cytokines qui s'y fixeront. Tous ces signaux permettent la différenciation terminale du lymphocyte B soit en B mémoire, soit en plasmocyte. Ce lymphocyte T est appelé T FH (=follicular helper) parce qu'il apporte des signaux d'aide à la réponse du lymphocyte T au sein du follicule.

Si le lymphocyte B exprime un BCR auto-réactif, son devenir dépend de l'affinité pour cet auto-ag, de la force d'interaction entre cet auto-ag et son BCR :

- Forte affinité : génère des signaux pro-apoptotique et le clone meurt par **apoptose**.
- Affinité intermédiaire (la majorité) : exclusion folliculaire, suffisamment de signaux pour éviter l'anergie mais pas assez pour apoptose.
- Faible affinité : pas de signaux activateur -> **anergie**.



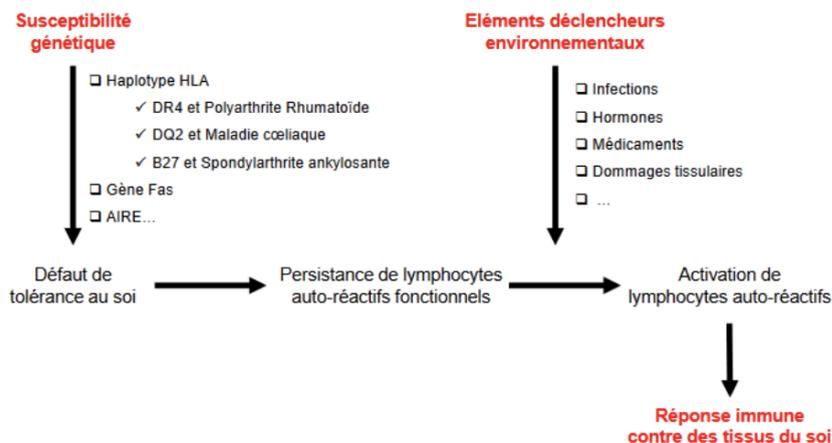
L'exclusion folliculaire = empêcher de rentrer dans les centres germinatifs, se retrouver en périphérie de ceux-ci. Ce lymphocyte sorti de la MO et en transition vers les OL secondaires pourra exprimer la molécule CD5, qui lorsqu'elle est stimulée, active une tyrosine phosphatase, déphosphoryle et donc freine les voies d'activation. Le lymphocyte B migre alors vers le manteau, autour du centre germinatif, il ne rencontre pas son auto-ag. Ils s'appellent les lymphocytes B1A, et lorsqu'ils prolifèrent de manière anormale, ils sont à l'origine de certains lymphomes. Certains ne migrent pas dans le manteau mais dans la zone marginale.

IV) La pathogenèse de l'auto-immunité

A) Rappels

> Plusieurs facteurs différents doivent se trouver associés pour qu'une auto-immunité apparaisse

> MALADIE MULTIFACTORIELLE



Le plus souvent, une association de facteurs est nécessaire pour entraîner une maladie auto-immune. Il y a souvent une susceptibilité génétique, qui peut entraîner l'expression de

certaines protéines, cause de certaines pathologies. On a donc une activation par une combinaison de facteurs. Les plus dangereux restent ceux avec une affinité intermédiaire mais assez élevé.

B) Les causes possibles

1) Les mutations génétiques

Molécules cibles	Défaut associé	Pathologies associées
AIRE	Défaut de tolérance centrale	Polyendocrinopathie Autoimmune type 1 (APECED)
CTLA-4	Défaut d'anergie des T CD4+ Fonction défectueuse des Tregs	Cytopénie autoimmune, Entéropathie, Maladie pulmonaire interstitielle, Infections récurrentes
Fas / Fas L	Défaut de délétion par apoptose des T CD4+ mature, des B auto-réactifs	Splénomégalie, Adénopathies, Cytopénies auto-immunes, Lupus
Foxp3	Déficience des Tregs	Entéropathie auto-immune de type 1 (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked, IPEX)
IL-2 / IL-2R	Défaut de développement, de survie ou de fonction des Tregs	Lymphoprolifération, Autoimmunité, Prolifération T altérée
SHP1	Défaut de régulation négative des B, Hyperactivation T et B	Maladie inflammatoire, Autoimmunité

Chez l'Homme, la tolérance par les Tregs peut être inefficace pour diverses raisons.

- Déficit en Tregs (diabète auto-immune et Thyroïdite) -> la tolérance périphérique ne peut pas se mettre en place.
- Déficience de la fonction (Sclérose en plaque) -> Présence de LB régulateurs mais la capacité de freiner l'activation des LT est défectueuse = pb de fonction.
- Altération des fonctions par des virus ? ex HTLV-1 (human T-lymphotropic virus type 1) (Polyarthrite rhumatoïde et Syndrome de Gougerot-Sjogren).
- Diminution du nombre : par TTT à la cyclosporine (agent immunosuppresseur).

□ Déficit en Tregs :

Diabète autoimmun



Thyroïdite



□ Déficience de la fonction :

Sclérose en plaque



□ Altération des fonctions par des virus ? Ex: HTLV-1 (Human T-lymphotropic virus type 1) :

Polyarthrite rhumatoïde



Syndrome de Gougerot-Sjögren



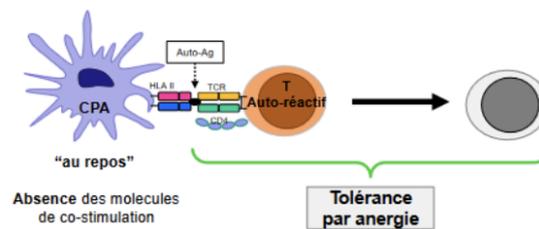
□ Diminution du nombre : par traitement à la cyclosporine (agent immunosuppresseur).

2) Les infections

Les infections ne déclenchent pas une maladie auto-immune mais en favorisent l'émergence. D'autres hypothèses sont que certaines infections pourraient protéger contre certaines maladies auto-immunes, car elles stimulent des agents auto-infectieux avec en parallèle des PNN qui élimine des clones auto-réactifs.

Si un individu est infecté, le microorganisme introduit dans l'organisme est pris en charge par une CPA, elle va être activée et exprimer des molécules de co-activation donc des signaux de co-activation nécessaires à l'activation du clone auto-réactif.

➤ Une infection pourra **précipiter** une maladie auto-immune, mais n'en sera pas la cause directe du déclenchement.



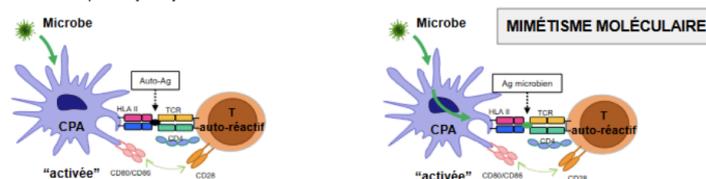
? Des maladies auto-immunes pourraient même être prévenues par des infections...

➤ Hypothèse de l'hygiène

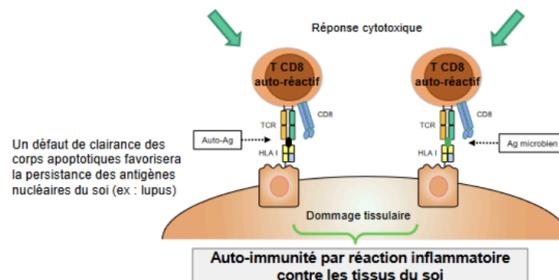
- Diabète de type 1
- Sclérose en plaque



➤ Une infection pourra **précipiter** une maladie auto-immune.



- Activation par le microbe de la CPA qui présente un auto-Ag
- Induction des molécules de co-stimulation
- Présentation d'un épitope microbien par la CPA
- Induction des molécules de co-stimulation



Mimétisme moléculaire : il n'y a pas de présentation d'auto-Ag, mais quand il y a une infection par un microorganisme, il est pris en charge par une CPA, elle présente des peptides microbiens par ses molécules HLA II et il peut se trouver que la structure des épitopes microbiens ressemble à un auto-Ag. C'est un LT auto-réactif qui va être activé et interagir avec cette CPA. Mais par mimétisme moléculaire, il y a un deuxième clone, auto-réactif, qui possède un TCR dirigé contre un auto-ag dont la structure moléculaire ressemble à l'Ag microbien.

Observé dans le diabète auto-immun.

3) Les conséquences

Ces réponses inflammatoires se déclenchent :

- Il y a un défaut associé du contrôle normal des réponses immunes.
- Souvent ces maladies s'auto-perpétuent, même si pas de stimulation continue par un virus par exemple.
- Le type de maladies dépend de la nature de la réponse immune (du tissu qui en devient la cible).

La maladie devient chronique, et s'auto-perpétue car :

- Le déclencheur initial ne peut pas être éliminé (auto-antigène, microbe commensal).
- Le système immunitaire contient de nombreux mécanismes d'amplification dont la fonction normale est d'optimiser notre capacité à combattre les infections, ex : la flore commensale.
- La notion complexe d'épitope "spreading" : changement de conformation dans une protéine mutées, mais il fait apparaître des épitopes qui n'existaient pas avant. Les épitopes vont être retrouvés partout où cette protéine est exprimée, comme si on avait une propagation.

La nature de la maladie est déterminée par le type de réponse immune dominante

- Si réponse Th1 : inflammation destructrice (probablement la plupart des maladies auto-immunes).
- Si réponse Th2 : IgE avec inflammation médiée par les éosinophiles (réactions allergiques).
- Si réponse Th17 : inflammation aigüe (polyarthrite rhumatoïde), réponse très efficace.

C) Quelles thérapeutiques ?

1) La tolérance centrale

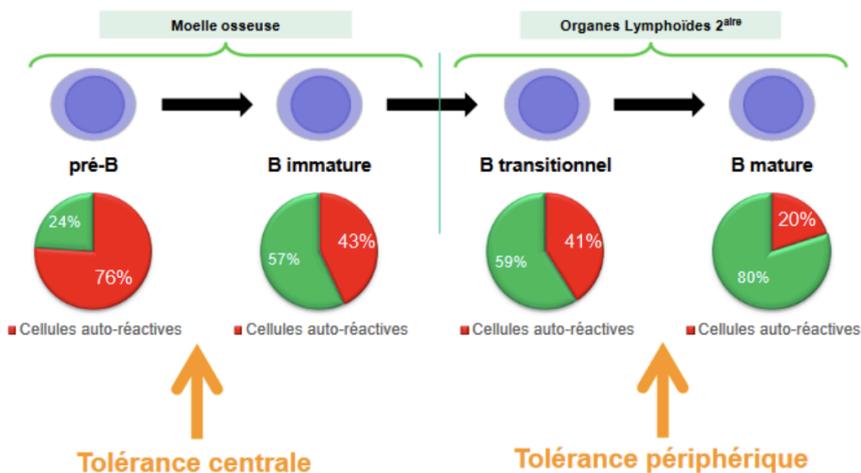
Pour les LT

Les LT qui rencontrent un auto-Ag dans le thymus sont éliminés (si forte affinité) ou bien rendus inoffensifs (anergique) avant de devenir matures. Or, cette production se fait probablement tout le long de la vie à partir des cellules souches de la MO. Il apparaît difficile

de manipuler ces processus pour envisager une thérapeutique qui les ciblerait. Donc pas possible.

Pour les LB

Une tolérance centrale peut être mise en cause ou non, selon les patients dans la persistance de cellules auto-réactives. Il apparaît difficile de manipuler ces processus d'anergie, d'édition du récepteur ou d'apoptose pour envisager une thérapie. Cela demanderait une méthode personnalisé à chacun en fonction des ses réactions ou pas, donc très lourd d'un point de vue clinique. Tous les patients n'ont pas la même efficacité de la tolérance centrale. Donc pas possible.



2) La tolérance périphérique

Pour les LT

L'anergie est un processus mis en évidence seulement dans des modèles de souris transgéniques (non naturelles). Il apparaît difficile de manipuler ce processus pour envisager une thérapeutique nouvelle ciblant l'anergie, car difficile à trouver chez l'homme. L'AICD pourrait être une cible thérapeutique en modulant l'expression de Fas et Fas-L, ou la balance entre protéines anti- et pro-apoptotique. Mais on ne sait pas faire. L'expansion des Tregs ou l'induction sélective de Tregs reste une perspective séduisante mais vaine. Donc pas possible.

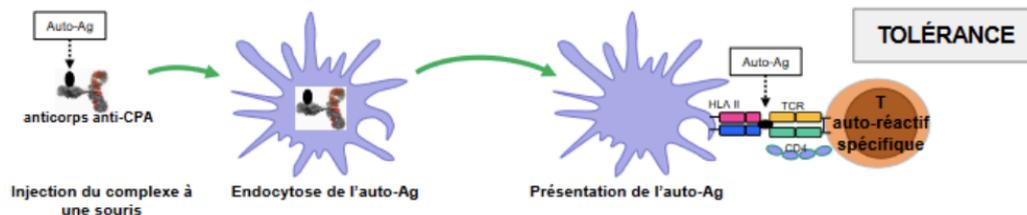
Pour les LB

Vu les mécanismes de contrôles variés, il apparaît difficile de savoir lequel est défaillant et donc de pouvoir envisager une thérapie. Donc pas possible.

3) Quelle innovation thérapeutique

➤ **Induction de tolérance** en obligeant les cellules dendritiques (CPA) à présenter un antigène in vivo :

➤ Expérience réalisée chez la souris



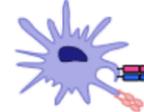
➤ Les cellules dendritiques non activées peuvent être tolérogéniques.



➤ Les cellules **dendritiques immatures** expriment faiblement les molécules HLA II, CD80, CD86 et secrètent peu de cytokines. Elles sont donc des CPA peu efficace, donc **tolérogéniques**, favorable à une non réponse des lymphocytes T.

➤ Les cellules **dendritiques matures** expriment fortement les molécules HLA II, CD80, CD86 et secrètent des cytokines.

Elles sont **immunogéniques** et favorisent donc la réponse immunitaire (type inflammatoire).



➤ **Comment rendre les cellules dendritiques tolérogéniques ?**

➤ Induire l'expression de récepteurs antagonistes (interaction avec CTLA-4)

➤ Les mettre sous l'influence de cellules régulatrices (Treg, Breg).

On cherche à garder les CPA immatures qui ne sont pas capables de déclencher une réponse immunitaire.