

TOLERANCE IMMUNITAIRE

SI est capable de faire la discrimination entre le soi et le non-soi grâce à la tolérance immunitaire.

- propriété essentielle du SI
- mécanismes permettant à l'organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient (le soi) et de reconnaître et de rejeter ce qui lui est étranger (le non soi)

Cgc

- **tolérance au soi** (nos $\varnothing$)
- **réponse immunitaire au non soi** :
 - élimination des pathogènes ($\varnothing$ infectées)
 - élimination des $\varnothing$ altérées (tumeurs)
 - rejet des greffes allogéniques
- en cas de rupture de la tolérance → **MAI**

Sélection dans les OLP des LT et LB de faible affinité pour les Ag du soi joue un rôle essentiel ds la tolérance centrale.

- S+ des LT ayant TCR restreint au CMH
- S- des LT ayant TCR autoréactif

En périph il y a des $\varnothing$ qui peuvent répondre aux Ag du soi → **échappement**. Donc, il y a la nécessité de ctrl en périph de l'activation des T et B → **tolérance périph**

CTRL EN PERIPH DES CLONES AUTO-REACTIVES

Ctrl des Δ étapes requises pour le déclenchement des réponses :

1. Atteindre le tissu cible (Ag+)
2. Percevoir le signal
3. Prolif et se dif
4. Atteindre le tissu cible

ÉTAPES LIMITANTES AU DECLENCHEMENT DES REPONSES

ACCES A L'AG

→ accès limité des LT naïfs aux tissus

LT exprime CCR7 et CD62Lhi. Ces molécules attirent LT aux OLS. LT auto-réactifs n'ont pas accès à l'Ag aux tissus, l'Ag lui est présenté dans les OLS.

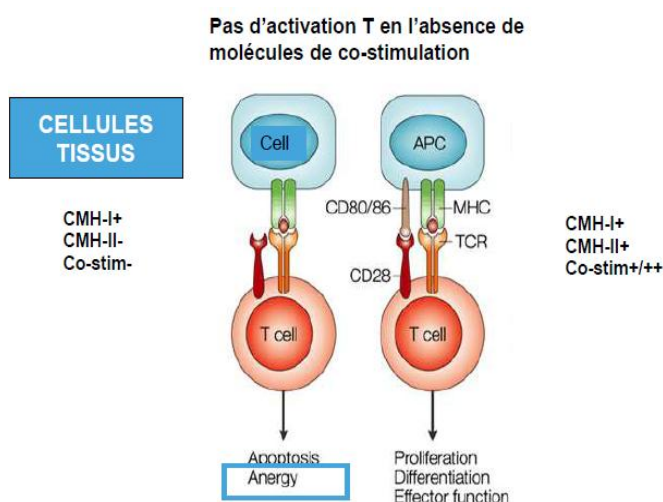
ABSENCE D'ACTIVATION

- anergie → pas d'activation T en l'absence de molécules de co-stimulation. Ag présentés par des $\varnothing$ autres

que APC n'ont pas de molécules de co-stimulation. LT reçoit le signal 1 sans percevoir le signal 2. Etat d'anergie est un état de non-réponse. LT est incapable de répondre à l'Ag ultérieurement.

- absence de signaux de danger → s'il n'y a pas de signal de danger DC n'active pas LT

- dendritiques tolérogènes → En conditions naturelles non-pathologiques (non-inflammatoire), la majorité de DC sont immatures (non activées). Par défaut DC dans les tissus expriment peu de CMH, peu/pas de molécules de co-stimulation.



Association MAI et infections

Pathogène à l'origine de l'initiation d'une réponse immunitaire qui peut s'accompagner d'une réponse contre Ag du soi

***Mie Theiler** : virus de Theiler infecte les oligodendrocytes (CNS) → réponse immunitaire = inflammation → DC présentent Ag du soi en même temps que l'Ag du virus = réponse auto-immunitaire contre gaine de myéline

*** Virus Coxsackie** → infection $\neq$ cardiaques → inflammation → réponse auto-immune contre cardiomyosine

***Polyarthrites rhumatoïdes** → des fragments de microbes ds le liquide synovial des articulations inflammées

POP SUPPRESSIVES/ CTRL DES REPONSES / AICD

LT supresseurs

+ieurs pop de T supresseurs qui sécrètent des cytokines immunosuppressives (IL-10, TGF β) en s'activant.

Treg

tTreg naturels/thymiques → - produits ds le thymus

- CD4+ CD25+ **Foxp3+**
- 5-10% des T périph
- spc des Ag du soi

Lors de sélection - certaines $\neq$ qui reconnaissent l'Ag du soi ne meurent pas par apoptose mais sont reprogrammées pour devenir des $\neq$ supresseurs. Elles sont essentielles pour prévenir les MAI.

Ils ont des **effets bénéfiques** puisqu'ils bloquent les **réponses auto-immunes** et **allergènes**. Ils ont aussi des **effet délétères** en réponses **allogéniques**, **anti-tumorales** et **anti-infectieuses**.

S'il y a bcp d'inflammation ça refreine les f^o suppressives des Treg.

Défaut en Treg (% ou f^o) ds certaines pathos auto-immunes.

Treg sont particulièrement intéressants pour l'immunothérapie. On peut les utiliser aussi bien pour l'immunosuppression que l'immunostimulation.

Immunosuppression : IL-2 peut agir sur Treg favorablement. CD25 c'est la chaîne α du récepteur à IL-2. Si on injecte IL-2 à faible dose aux patients avec vascularite, il y aura un $\uparrow$ Treg avec une bénéfice clinique.

Immunostimulation : en éliminant les Treg ou en bloquant leur f^o, il y a une réponse anti-tumorale qui s'exprime.

Autres T supresseurs

pTreg

- convertis à partir des CD4+ conv en présence de TGF β , RA en $\neq$ Foxp3+
- CD4+ CD25+ Foxp3+
- spc des Ag du non-soi
- rôle des DC tolérogène ds la conversion Teff→pTreg

Tr1 → CD4+ (Foxp3-) IL-10+

Th3 → CD4+ (Foxp3-) TGF β

Tolérance aux Ag alimentaires

SI ne reponde pas aux aliments car pas de danger et absorbé ds les muqueuses dig. Muqueuses dig ont un environnement riche en cytokines immunosuppresseurs (TGF β +++). TGF β favorise la dif en Th3 qui elles-mêmes sécrètent du TGF β . DC dig sont des DC tolérogènes. Treg sont aussi présents. → TOLERANCE

Cette propriété peut être utilisé en thérapie. Pour rendre une souris tolérante à Ag, on la fait manger l'Ag.
En clinique → immunothérapies sublinguales pour l'allergie

ACCES LIMITE AUX TISSUS DITS « IMMUNOPRIVILEGIES »

Interdire l'accès à LT activé. Ce sont des organes refractaires à l'activation de LT : oeil, cerveau (astrocytes), testicules, l'utérus et le placenta (rôle ds la tolérance du fœtus).

CONCLUSION

En l'absence de danger/inflammation → environnement pro-toléro-gène

Par défaut le SI est programmé pour tolérer. Dans des conditions d'homéostasie il n'y a pas de réponse immunitaire qui peut opérer. Treg joue un rôle de ctrl.

Si danger/inflammation → risque de rupture de la tolérance

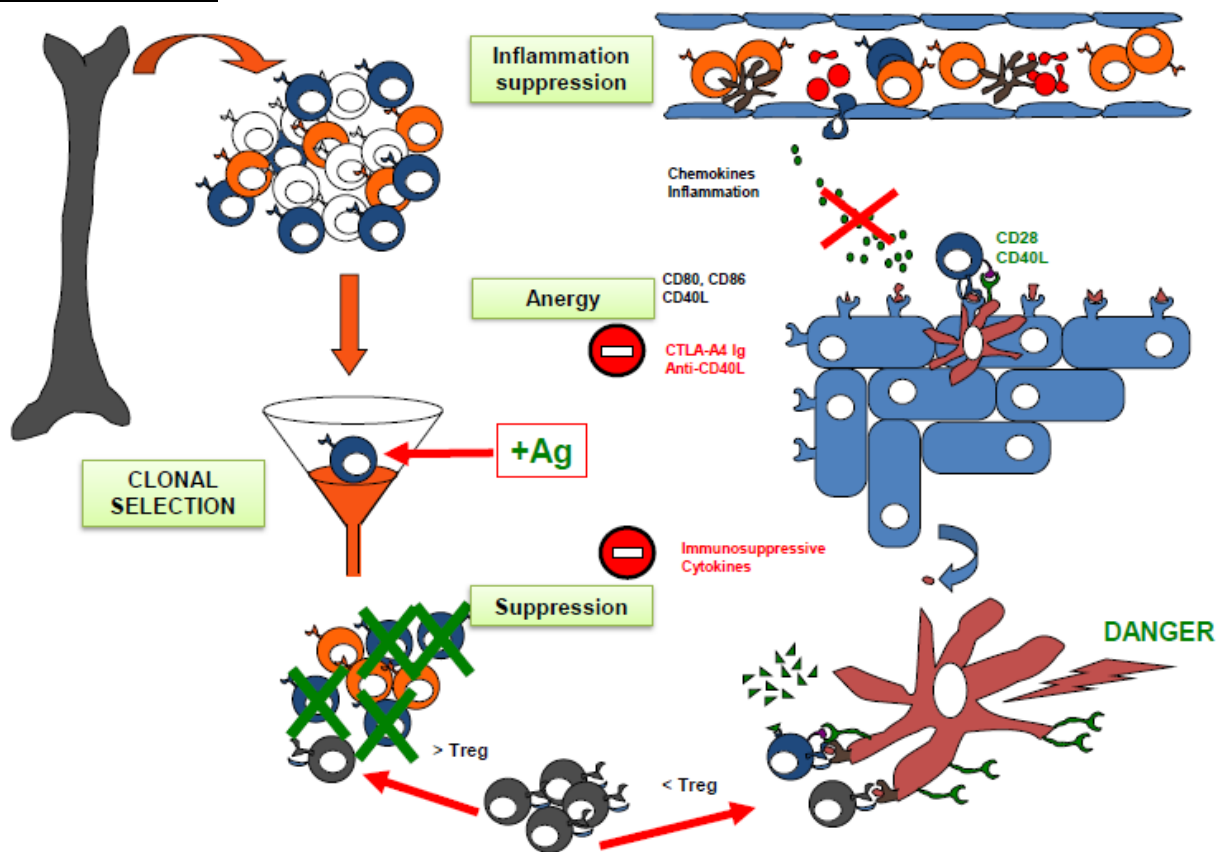
Les $\varnothing$ s'activent + cytokines + co-stimulation

Cette réponse est bénéfique. Le seul risque est la rupture de tolérance → prb auto-immunité.

Déclenchement de l'auto-immunité peut être associé aux evt infectieux et aussi un 2^e mécanisme :

mimétisme moléculaire → Ag communs entre l'Ag du soi et l'Ag du pathogène. LT reconnaît l'Ag qui lui est présenté est lutte contre le pathogène et le tissu du soi qui a cet Ag.

Immunothérapie



Notes :

- MAI systémique sont bcp associées aux Ac. Lorsque c'est associée aux LT, c'est plutôt organe spc.
- Ctrl la réactivité des LT permet aussi de ctrl la réactivité des LB puisque LB ont besoin de LT pour s'activer.
- Il existe des **Breg** aussi (plus complexe)