

Tolérance immunitaire et auto-immunité

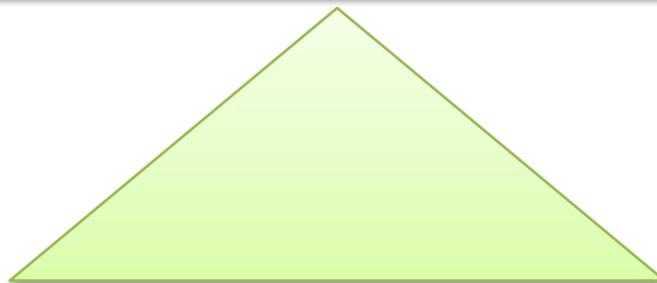
Adrian Duval
Adrian.Duval@unil.ch



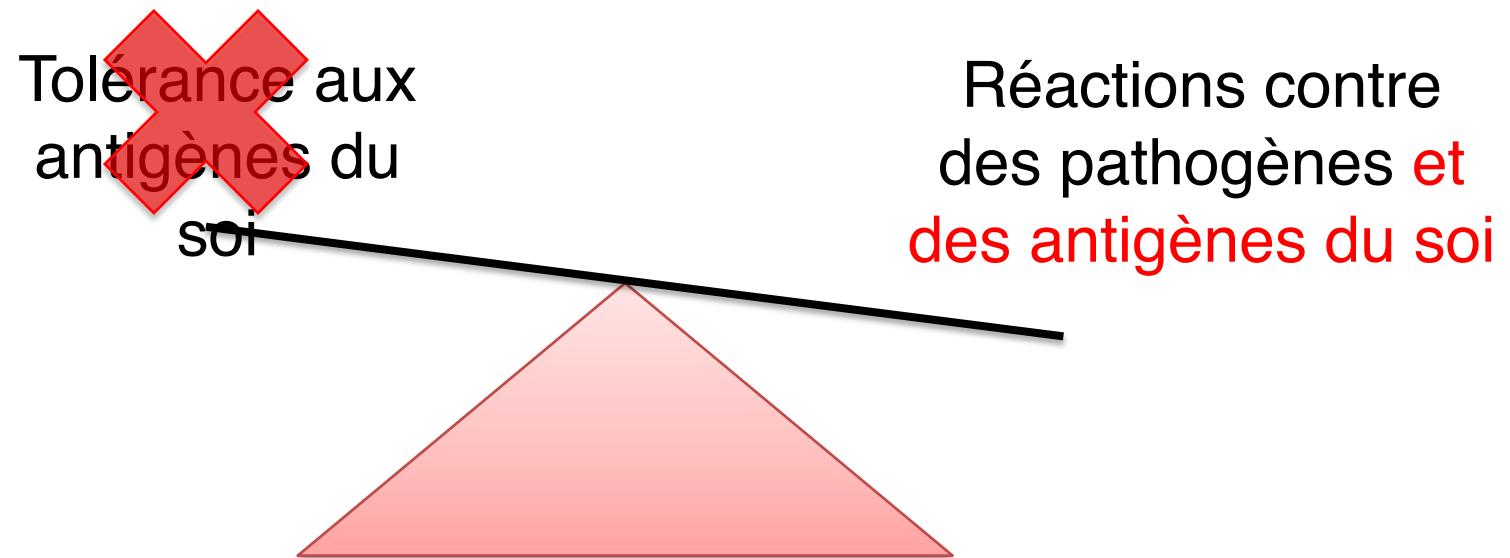
Tolérance et auto-immunité

Tolérance aux
antigènes du
soi

Réaction
contre des
pathogènes



Tolérance et auto-immunité



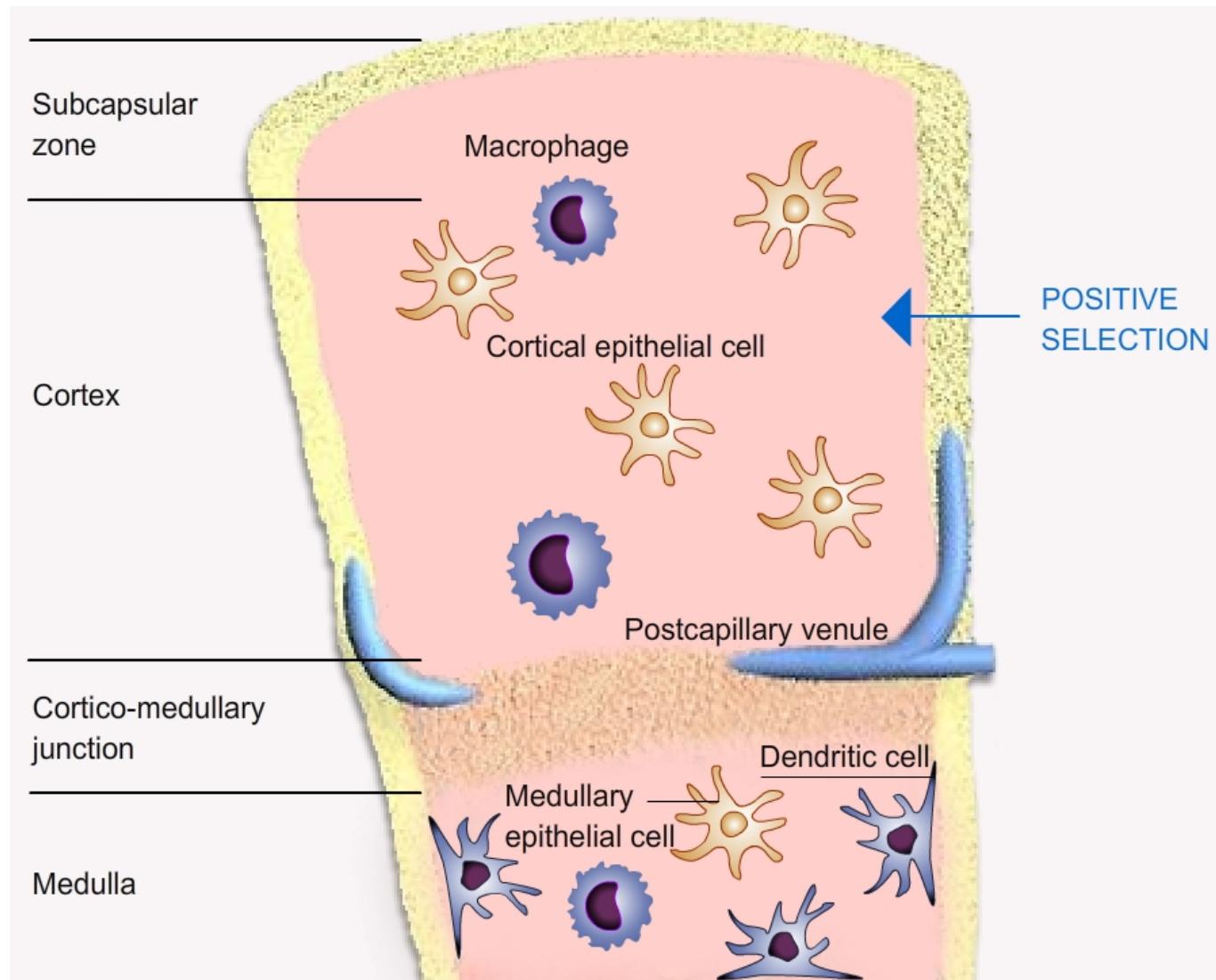
Tolérance

- **La tolérance immunitaire** est le phénomène de non-réponse à un antigène induite par l'exposition de lymphocytes à cet antigène.
- **L'auto-tolérance** se réfère à l'absence de réponse dirigée contre les antigènes propres à soi-même (= auto-antigènes), ce mécanisme permet de vivre en harmonie avec nos cellules et tissus.
- Les récepteur antigéniques des lymphocytes sont générés par recombinaison de gènes de manière **aléatoire**, nous générerons donc constamment des lymphocytes avec des récepteurs capables de reconnaître des auto-antigènes.
- Ces cellules doivent être **éliminées ou inactivées** aussitôt qu'elles reconnaissent des auto-antigènes, pour prévenir des dégâts qu'elles pourraient causer.

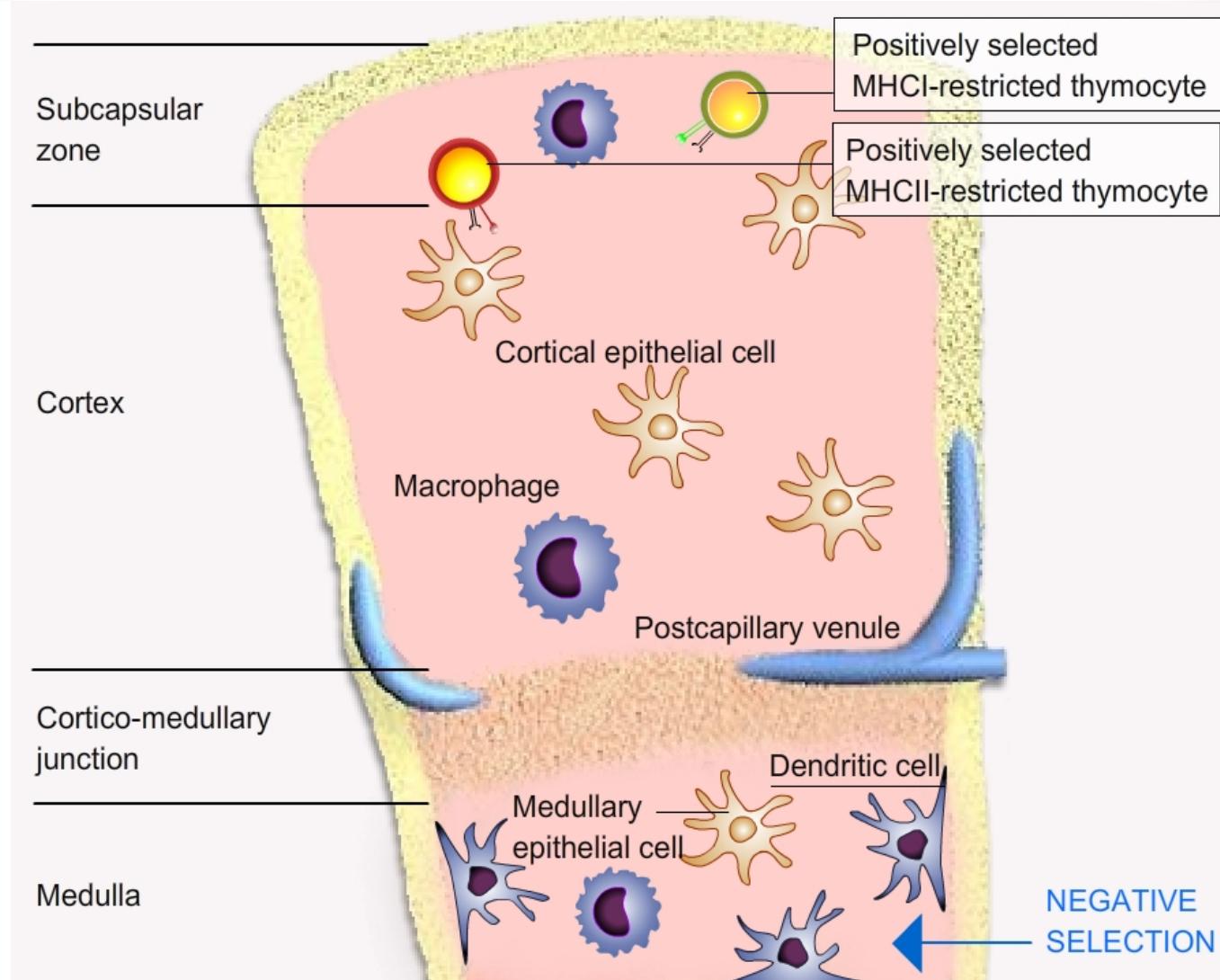
Tolérance

Centrale	Péripérique
Lymphocytes T/B immatures	Lymphocytes T/B matures
Organes lymphoïdes centraux (thymus/moelle osseuse)	Tissus périphériques
Imparfaite !	

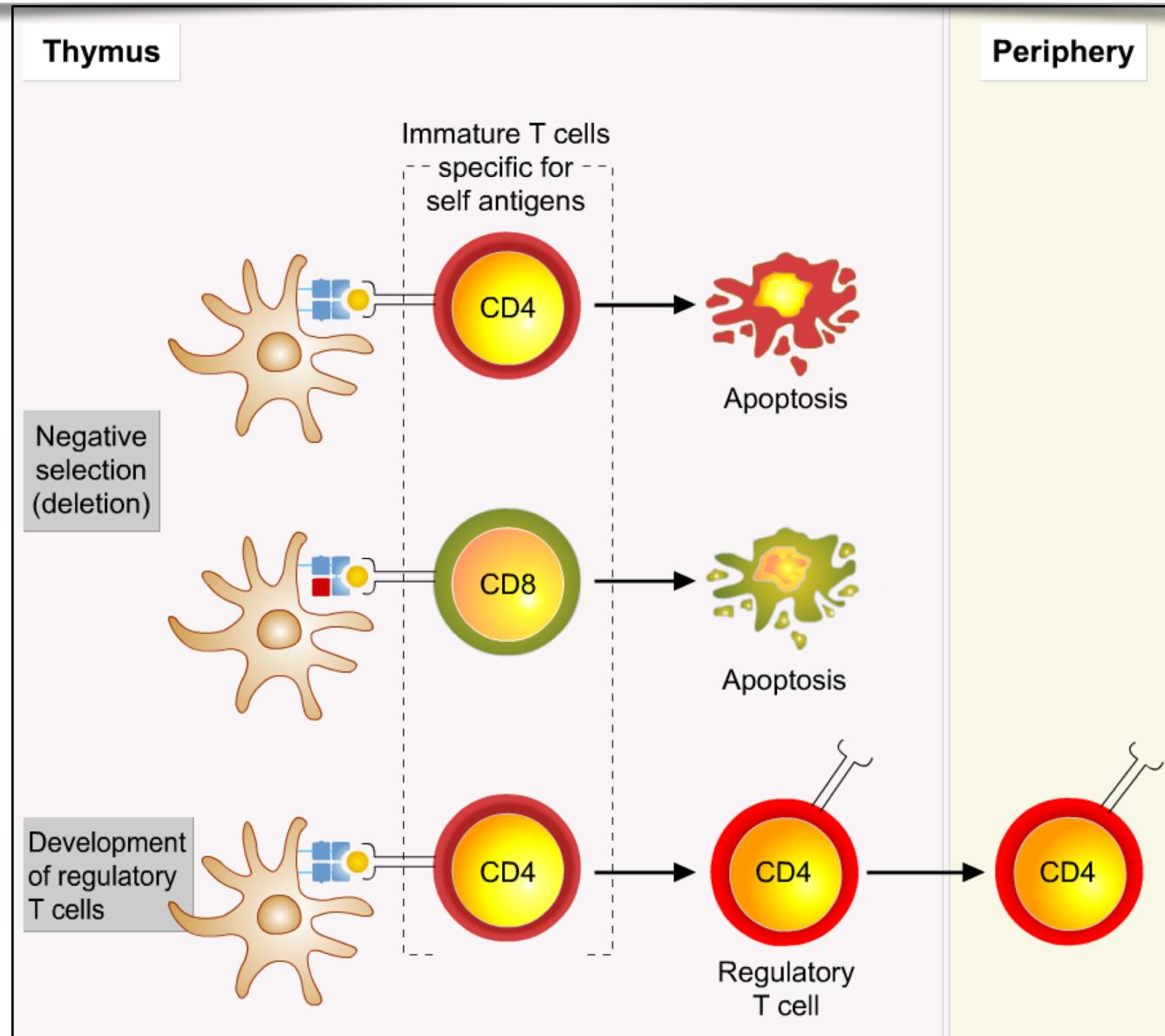
Tolérance T centrale – sélection positive



Tolérance T centrale – sélection négative



Tolérance T centrale – sélection négative



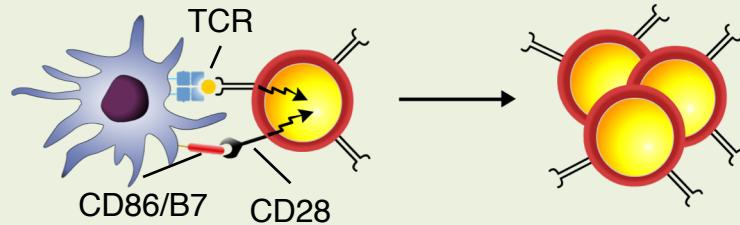
Echec de tolérance T centrale

Polyendocrinopathie auto-immune de type I (APS-1)

- Mutation du gène humain **AIRE** (transmission autosomale récessive)
- **Sélection négative défectueuse** des lymphocytes T auto-réactifs
- Maladie auto-immune pouvant affecter :
 - Glandes parathyroïdes
 - Glandes surrénales
 - Peau
 - Intestins
 - ...

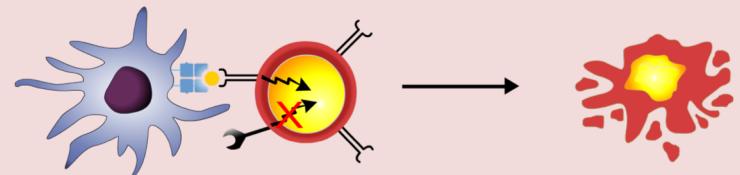
Tolérance T périphérique

Réponse normale des LT



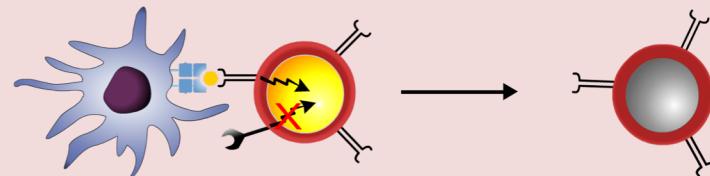
LT effecteurs et mémoire

Suppression



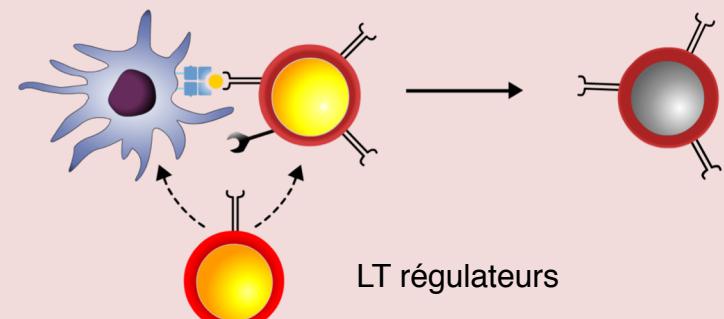
Apoptose

Anergie



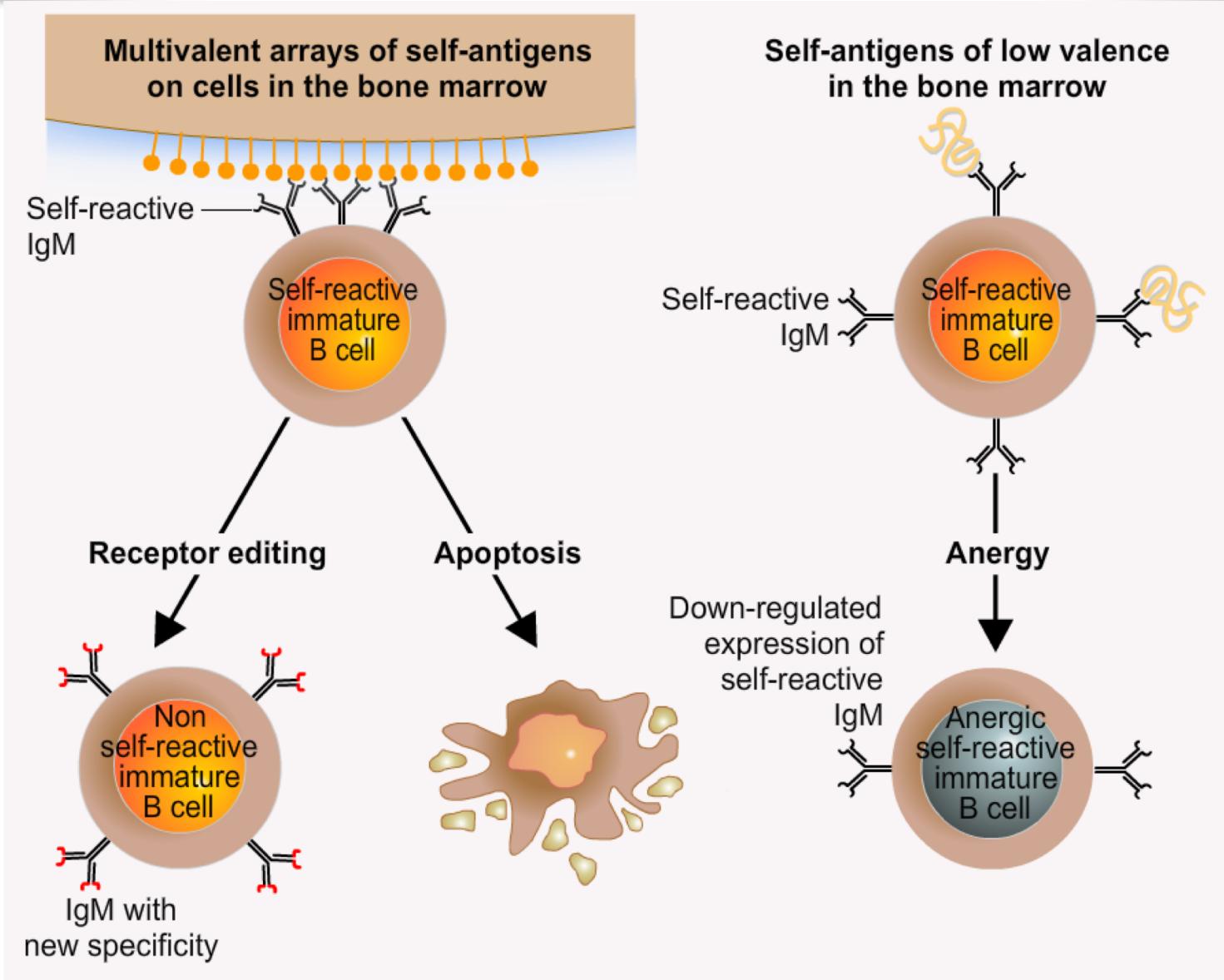
Absence d'activité

Suppression

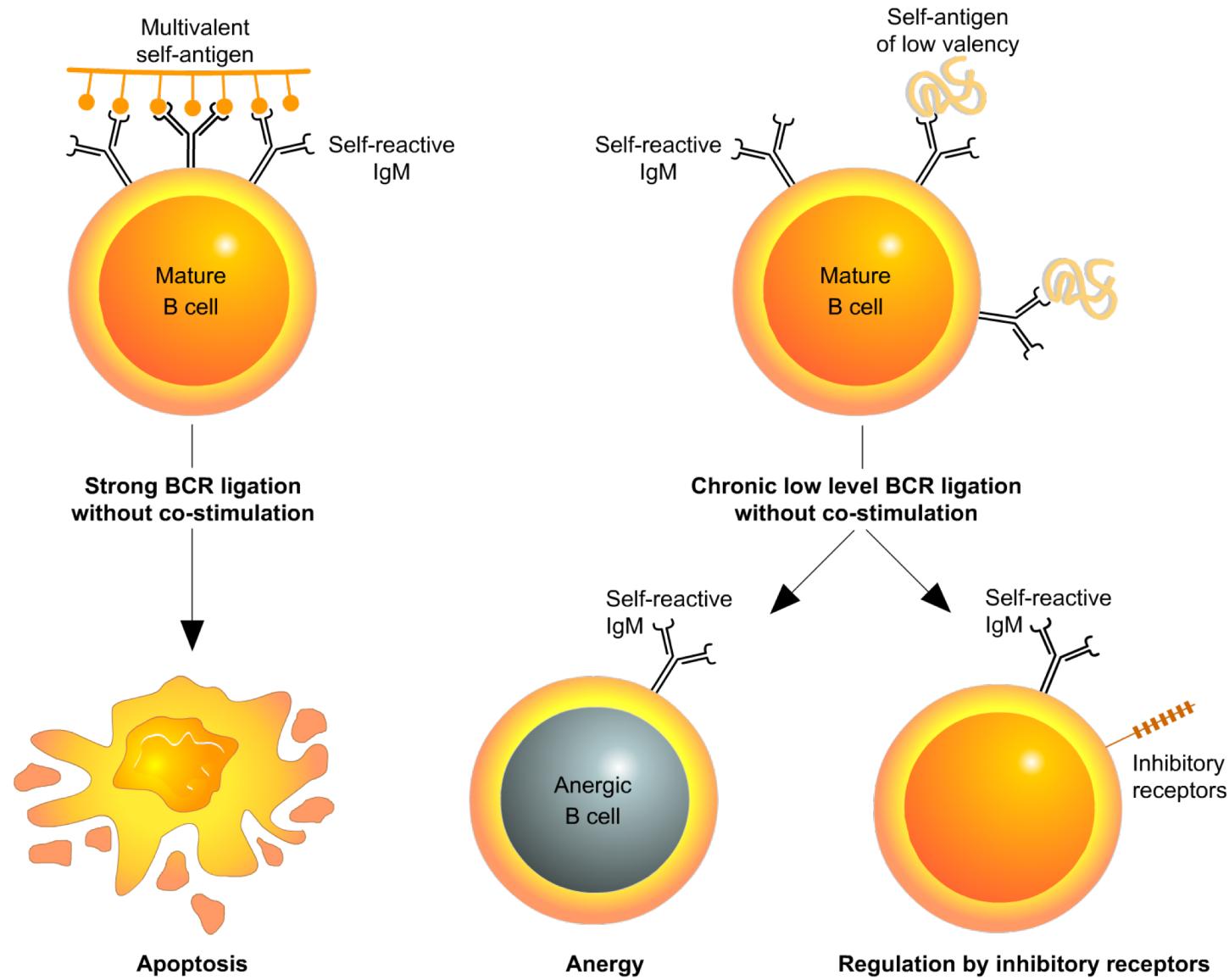


Bloc de l'activation

Tolérance B centrale

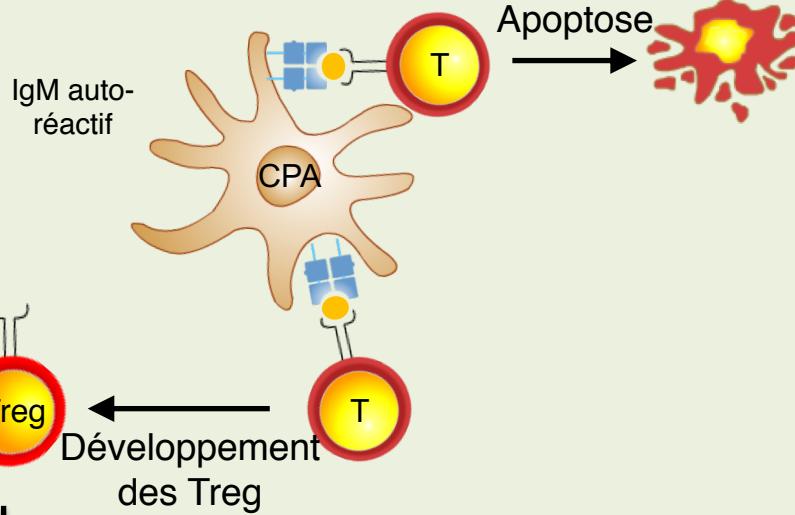


Tolérance B périphérique

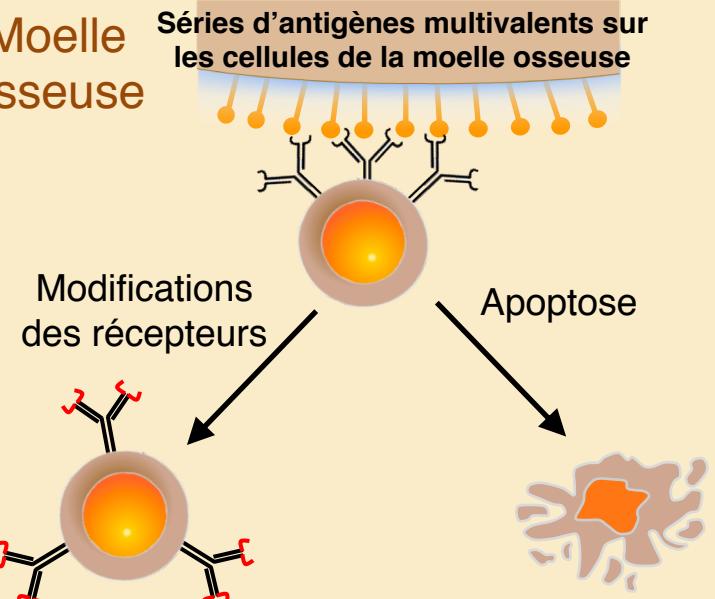


TOLERANCE CENTRALE

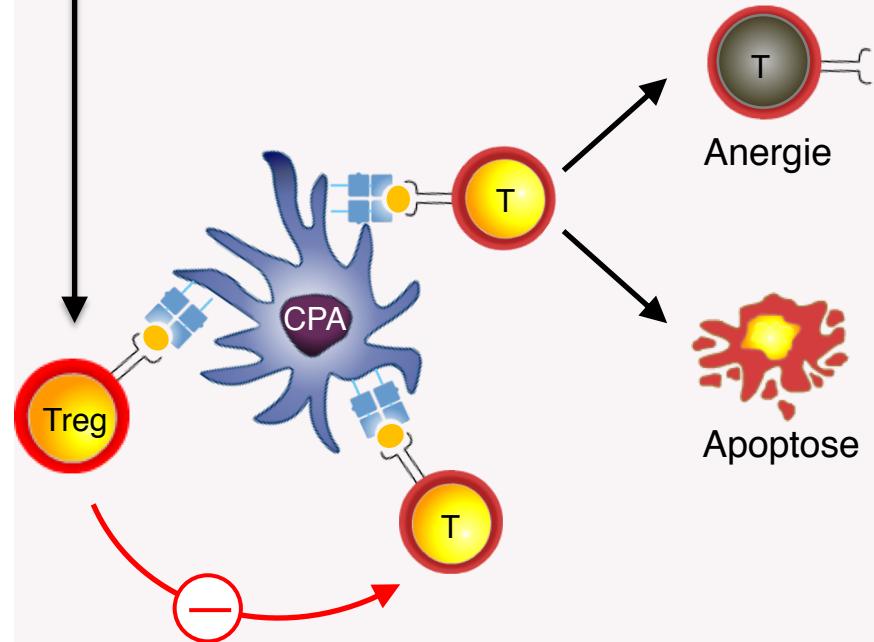
Thymus



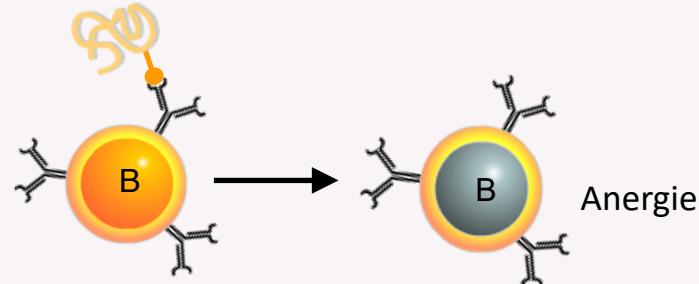
Moelle osseuse



TOLERANCE PERIPHERIQUE



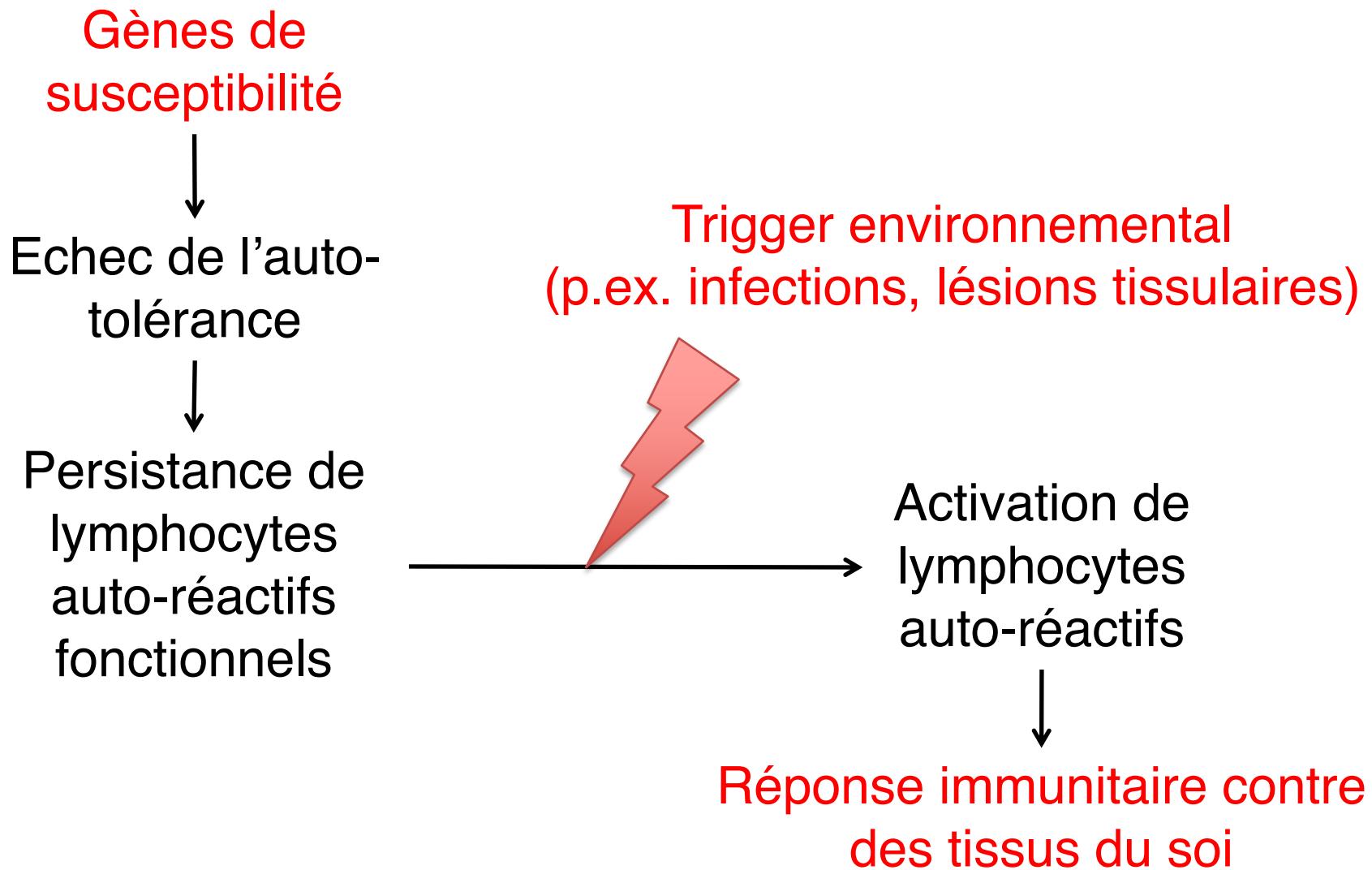
Péphérie



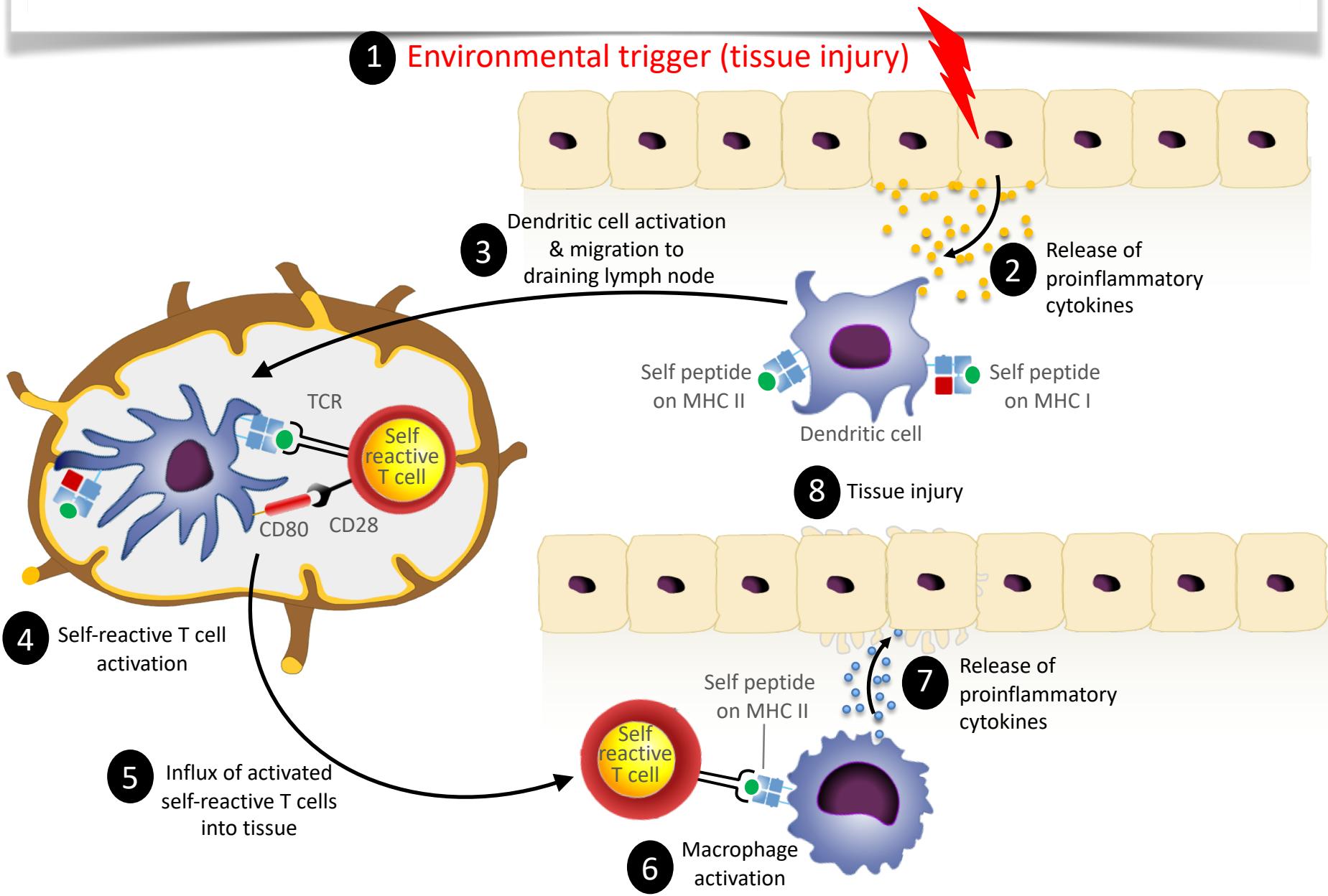
Auto-immunité

- La cause sous-jacente des maladies auto-immunes est **l'échec de la tolérance**, qui permet de développer une réponse immunitaire contre des auto-antigènes.
- L'auto-immunité survient quand une personne hérite d'une combinaison de **gènes de susceptibilité**, qui peuvent contribuer à la malfonction de l'auto-tolérance, ainsi que des “triggers” (= déclencheurs) environnementaux, comme les infections ou lésions tissulaires, qui promeuvent l'activation de lymphocytes auto-réactifs.

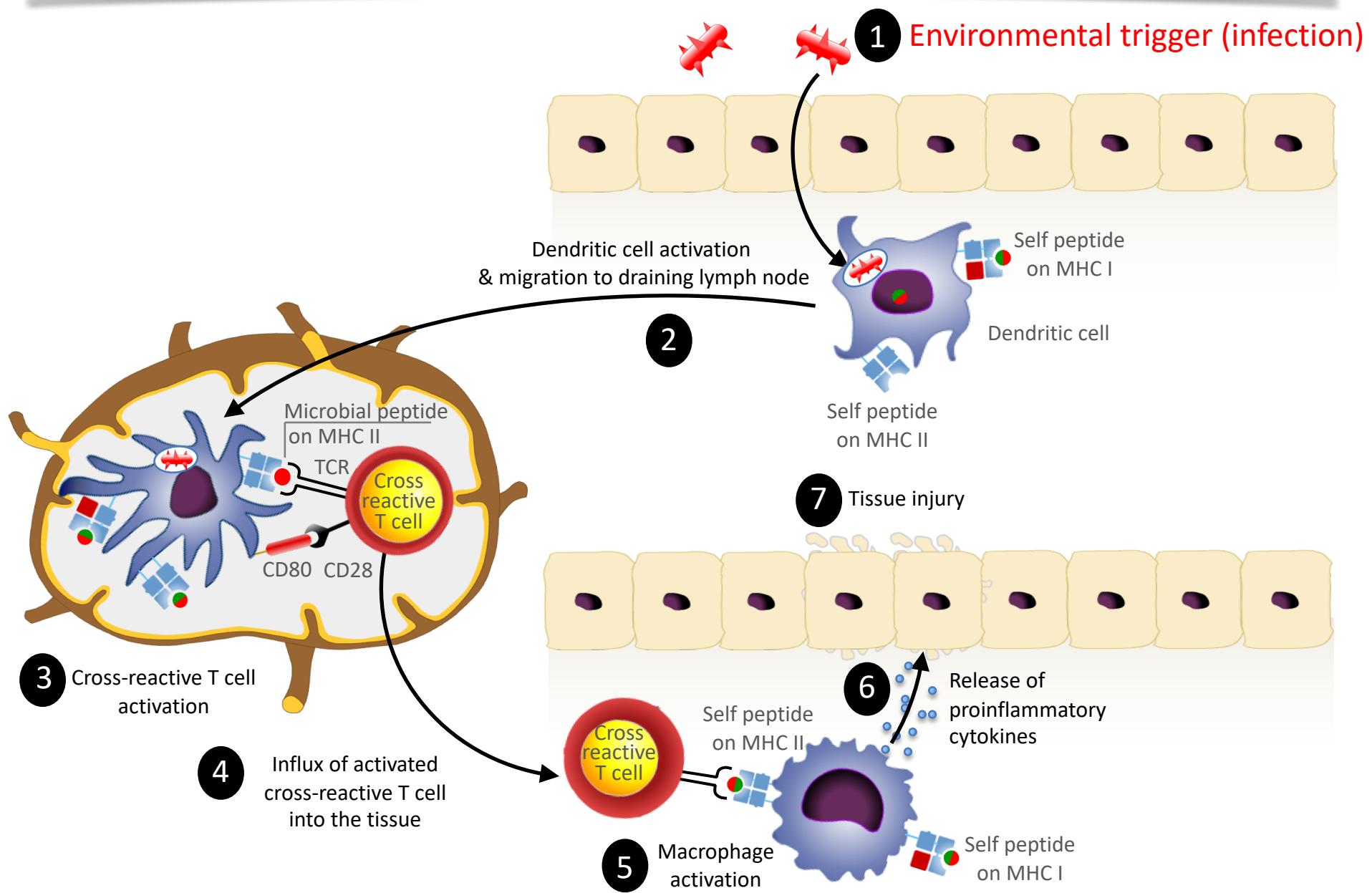
Pathogénèse de l'auto-immunité



Trigger environnemental (lésion tissulaire)



Trigger environnemental (infection)

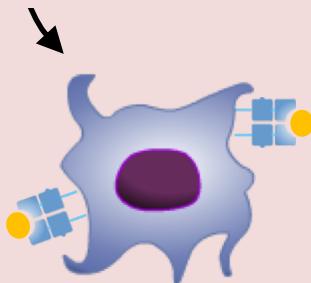


Pathogénèse de l'auto-immunité

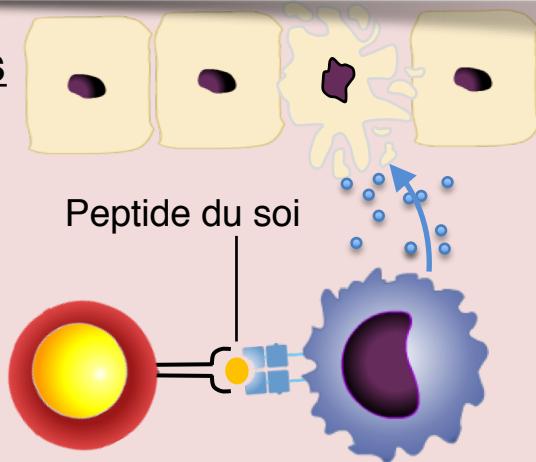
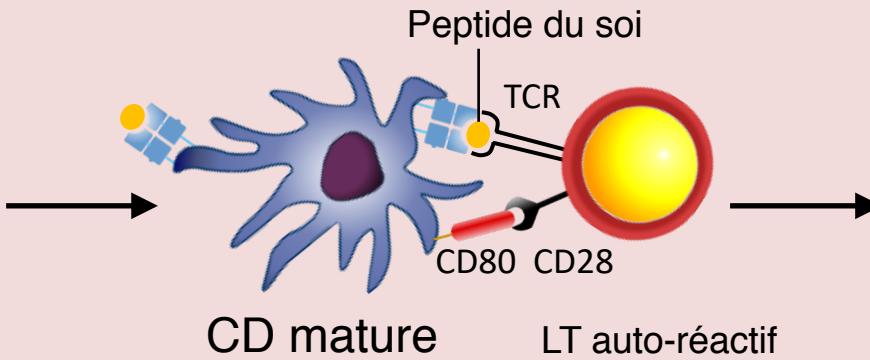


Induction de co-stimulateurs sur les CPAs

Exposition à des microbes ou des médiateurs de l'inflammation

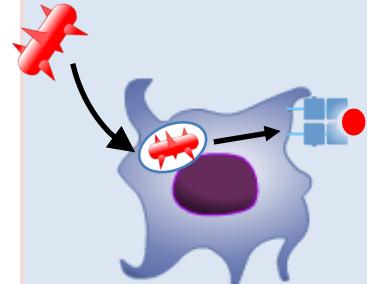


CD immature

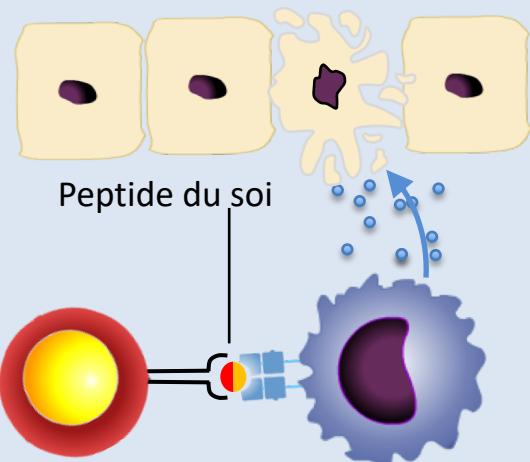
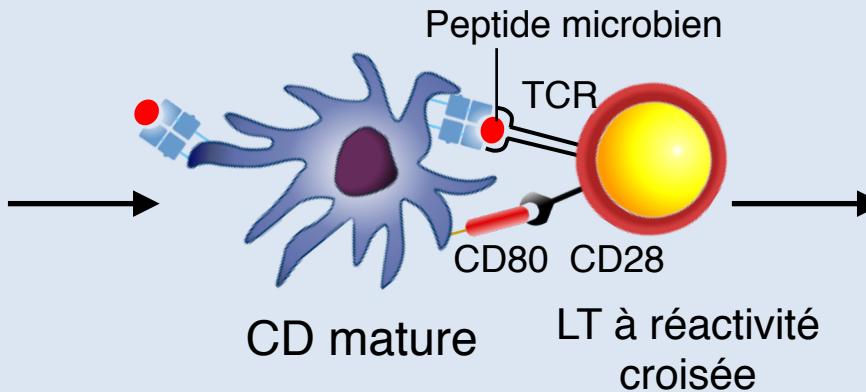


Lésions tissulaires auto-immunes

Mimiquerie moléculaire



CD immature



Lésions tissulaires auto-immunes

Rôle de la génétique

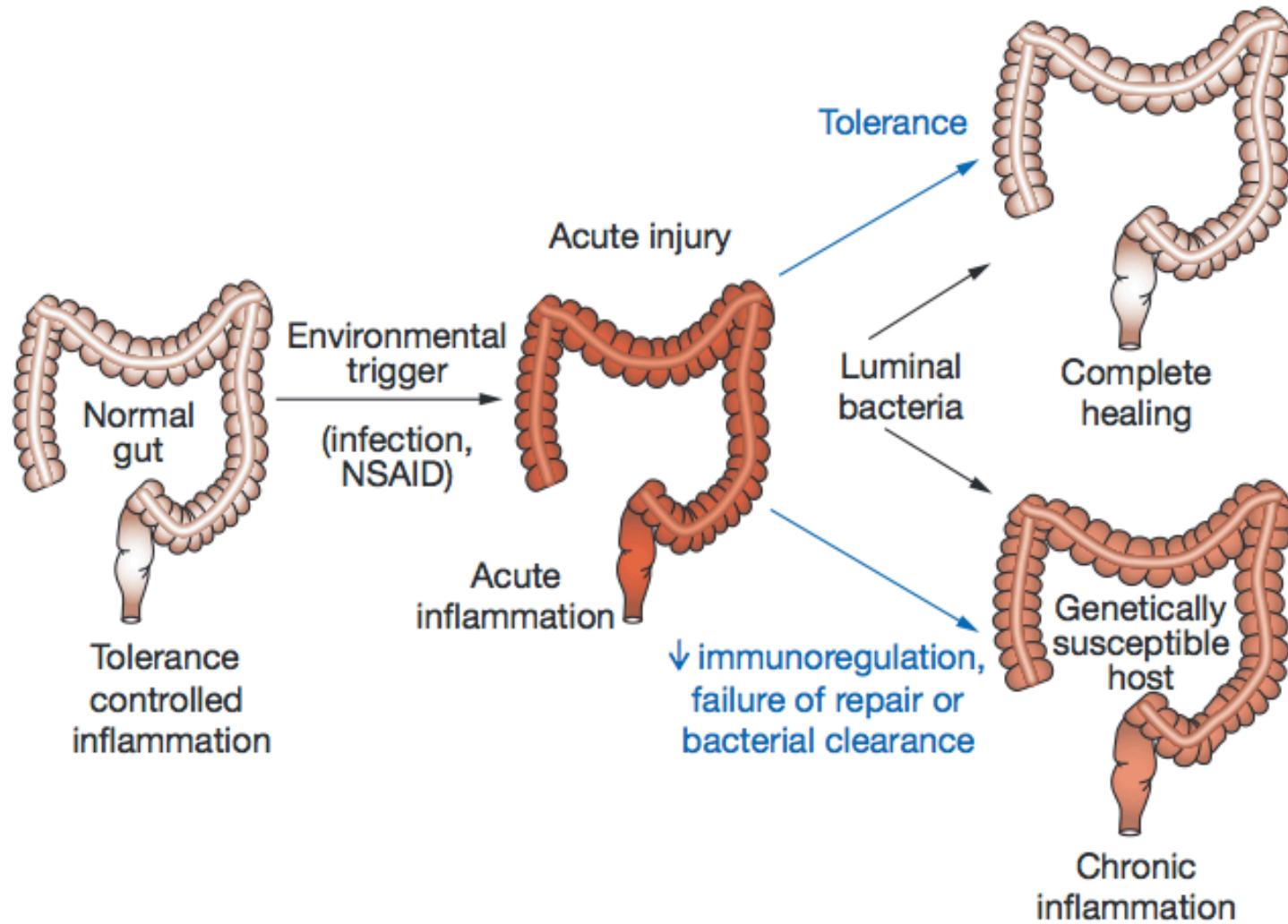
- **Maladies auto-immunes** : sont pour la plupart d'origine polygénique et associées à de multiples loci
- **Gènes CMH (= HLA pour les humains)**: beaucoup de maladies auto-immunes sont liées à des allèles HLA particulières
- Plusieurs gènes non-HLA sont aussi associés aux maladies auto-immunes, comme NOD-2, un gène impliqué dans la maladie de Crohn
- Beaucoup de maladies dites “auto-immunes” ont des caractéristiques plutôt “hyperimmunes”, sans évidence de réactivité contre les auto-antigènes.

Exemple clinique: maladie de Crohn



D.C. Baumgart, W.J. Sandborn
Crohn's disease, Lancet, 380 (2012), pp. 1590–1605

Déclenchement de la maladie de Crohn



Tolérance immunitaire et auto-immunité

- La tolérance aux antigènes du soi (= auto-tolérance) est une propriété fondamentale du système immunitaire. Un échec de la tolérance est la base des maladies auto-immunes.
- **Tolérance centrale:** les lymphocytes immatures qui reconnaissent des auto-antigènes dans les organes lymphoïdes centraux sont tués par apoptose; pour les LB, certains lymphocytes auto-réactifs modifient leur récepteur à antigène afin de perdre l'auto-réactivité.
- **Tolérance périphérique:** les lymphocytes matures qui reconnaissent des auto-antigènes perdent leur fonctionnalité (anergie), sont suppressées par les lymphocytes T régulateurs ou meurent par apoptose.
- Les facteurs entraînant l'échec de l'auto-tolérance et le développement de l'auto-immunité incluent (1) l'héritage de gènes de susceptibilité qui disruptent les mécanismes de tolérance, et (2) des triggers environnementaux comme les infections et les lésions tissulaires qui peuvent exposer des auto-antigènes et activer les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes tissulaires.
- Les maladies auto-immunes sont généralement chroniques et progressives, et le type de lésion est déterminé par la nature de la réponse immunitaire dominante.