LA TOLERANCE IMMUNITAIRE

Pr Hatem MASMOUDI

I) Introduction, définition et historique :

L'une des caractéristiques les plus remarquables du système immunitaire normal est sa capacité de répondre et de s'attaquer à une variété considérable d'antigènes (Ag) étrangers (microbiens, tumoraux, greffes) tout en préservant les propres Ag de l'individu. Cette absence de réponse aux Ag du soi est désignée tolérance immunitaire.

La tolérance immunitaire est définie comme un état de non-réponse, spécifique et durable du système immunitaire à un Ag, induit par un premier contact avec cet Ag.

La distinction entre le soi et le non soi et les mécanismes de mise en place de la tolérance au soi représentent une question fondamentale en Immunologie avec des applications directes en Immunopathologie notamment dans les stratégies de greffes d'organes et le traitement des maladies auto-immunes et allergiques. Au début du 20ème siècle et après des expériences d'immunisation de chèvres avec des GR homologues (production d'Ac anti-GR) et autologues (pas de réponse), Ehrlich a émis le concept d'horror autotoxicus que la découverte des groupes sanguins ABO par Landsteiner n'a fait que conforter (les sujets de groupe A ont des Ac naturels anti-B et vice-versa).

En 1938 et avec des expériences d'inoculation du virus de la chorioméningite lymphocytaire à des souris, TRAUB montre que l'injection à des souris adultes se traduit par la production d'Ac neutralisant tandis que l'inoculation in-utéro reste sans réponse et les souris deviennent porteuses chronique toute leur vie.

En 1945, Owen analyse les résultats d'une expérience de la nature : 2 veaux jumeaux dizygotes. L'échange des cellules sanguines pendant la vie fœtale (placenta fusionné) fait d'eux 2 animaux chimères toute leur vie : chacun d'eux ne produit pas d'allo-Ac anti-GR et ne rejette pas les greffes de tissu provenant de son jumeau. La tolérance n'est donc pas un phénomène inné.

En 1949, Burnet et Fenner émettent l'hypothèse que l'acquisition de la tolérance se fait au cours de la vie embryonnaire ; l'immaturité du système immunitaire fait que tout Ag rencontré à ce stade du développement de l'organisme est considéré comme un Ag du soi et donc induit un état de tolérance.

La démonstration expérimentale de cette hypothèse fût apportée par Medawar et coll. en 1953 avec des expériences de greffes de peau à des souris adultes (de souche A) auxquelles des cellules spléniques allogéniques (de souche B) ont été injectées à la naissance, les souris A ainsi traitées deviennent tolérantes aux greffes de peau B.

En 1957, Mac Furlan Burnet a présenté sa théorie de la sélection clonale, une théorie holistique qui permet d'intégrer les phénomènes de tolérance et d'auto-immunité tout en donnant une vision globale du fonctionnement du système immunitaire.

Pour Burnet, chaque lymphocyte exprime plusieurs copies d'un et un seul récepteur reconnaissant une seule et même spécificité antigénique ; la diversité (la variation) s'exprime d'un lymphocyte à l'autre. Pour chaque Ag, c'est le lymphocyte exprimant le récepteur spécifique qui va être activé, et proliférer pour donner lieu à un clone de lymphocytes effecteurs et mémoires spécifiques de l'Ag immunisant.

Selon Burnet, la tolérance au soi est mise en place au cours de l'embryogénèse ; les clones auto-réactifs (dirigés contre des Ag du soi) ou clones interdits sont éliminés par délétion clonale ; seuls échappent les clones reconnaissant des Ag séquestrés non accessibles aux lymphocytes circulants (spermatozoïdes, cristallin…).

En 1959, et avec l'accumulation de données montrant que le système immunitaire n'est pas constitué une fois pour toutes à la naissance et que les lymphocytes se renouvellent continuellement tous les jours, Lederberg propose de lier la tolérance non plus au stade de développement de l'organisme (embryogénèse) mais celui des lymphocytes (immaturité). Ainsi la reconnaissance de l'Ag spécifique par un lymphocyte mature se traduit par son activation tandis que l'interaction avec un lymphocyte immature entraîne son élimination par délétion clonale. Il a fallu attendre 1987 pour avoir la démonstration expérimentale (Kappler et Marrack) de ce mécanisme de sélection du répertoire T. La tolérance est donc bien un phénomène acquis et non inné, un apprentissage continu tout au long de la vie.

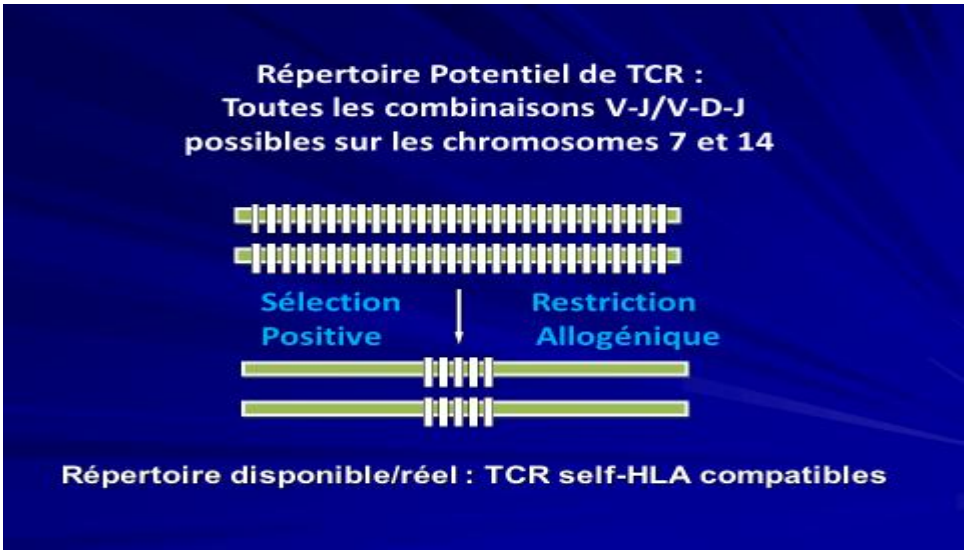
II) Mécanismes de la tolérance immunitaire

La redondance est une caractéristique constante et essentielle du fonctionnement du système immunitaire, plusieurs mécanismes concourent ainsi à la mise en place de la tolérance au soi. La tolérance immunitaire à différents Ag du soi peut être induite lorsque les lymphocytes immatures rencontrent ces Ag au cours de leur développement dans les organes lymphoïdes primaires (tolérance centrale) ou lorsque les lymphocytes matures rencontrent les Ag du soi dans les tissus périphériques (tolérance périphérique).

1) Tolérance centrale des lymphocytes T

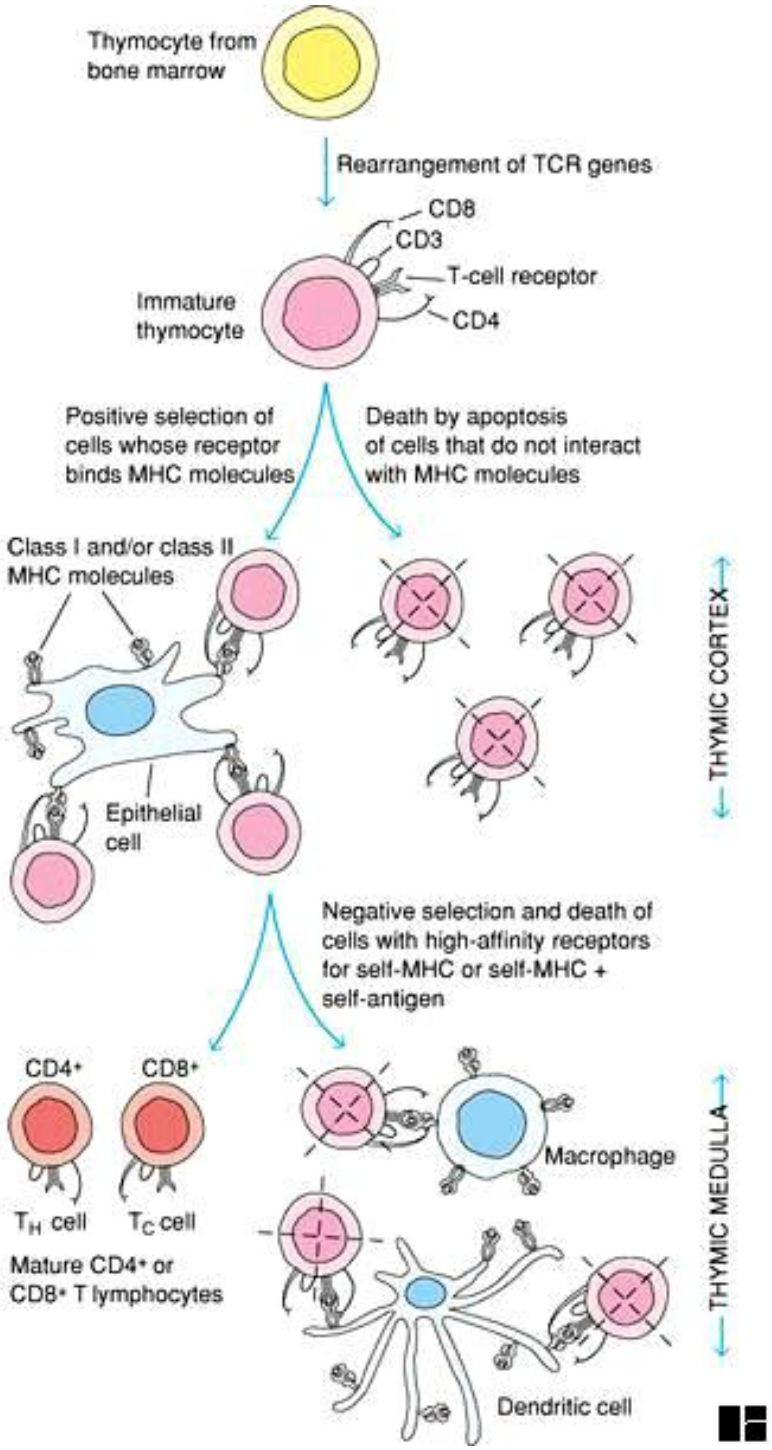
Les lymphocytes T sont produits dans le thymus à partir de cellules souches lymphoïdes provenant de la moelle osseuse. Les thymocytes ayant réussi le réarrangement des gènes du TCR et qui parviennent ainsi à exprimer à leur surface un TCR fonctionnel, subissent dans le thymus 2 mécanismes successifs de sélection du répertoire T :

- la sélection positive qui, parmi tous les thymocytes produits, ne va retenir que ceux dont le TCR interagit d'une façon ou d'une autre avec l'une ou l'autre des diverses molécules HLA classe I et/ou classe II de l'individu permettant ainsi d'adapter le répertoire de TCR de chaque individu à son propre haplotype HLA et la mise en place de la restriction allogénique ;



- la sélection négative qui, parmi les thymocytes ou lymphocytes T immatures retenus par la sélection positive, va éliminer tous ceux dont le TCR interagit avec une forte

affinité avec les Ag du soi et/ou les molécules HLA (classe I ou classe II) qui les présentent, ainsi lymphocytes T $CD4^+$ et T $CD8^+$ auto-réactifs (vis-à-vis d'auto-Ag exprimés dans le thymus) meurent par apoptose, c'est la délétion clonale qui constitue le principal mécanisme de tolérance centrale des lymphocytes T.

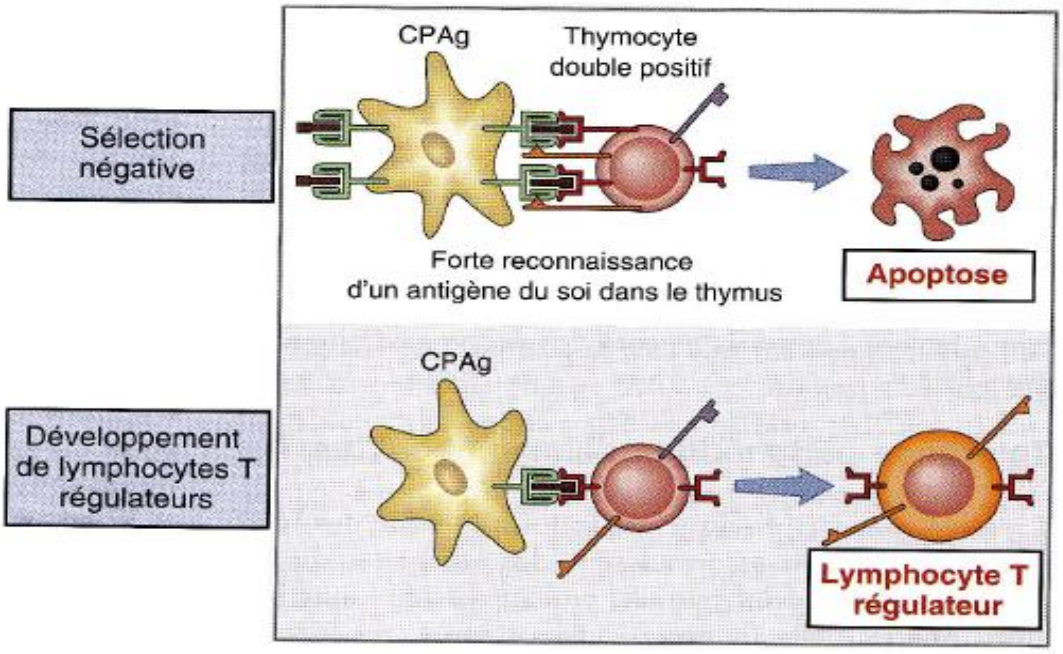


Les Ag qui induisent une sélection négative tendent à être présents dans le thymus à des concentrations plus élevées que ceux qui induisent une sélection positive.

Ces Ag correspondent à des protéines abondantes dans l'organisme (par exemple des protéines plasmatiques et des protéines cellulaires courantes).

Un grand nombre de protéines du soi qui semblaient être exprimées principalement, voire exclusivement, dans les tissus périphériques sont en fait exprimées aussi dans le thymus. Les lymphocytes T en cours de développement qui rencontrent ces protéines dans le thymus y sont éliminés, empêchant ainsi les réactions contre ces Ag du soi en périphérie. Le facteur de transcription AIRE ("auto-immune regulator") est responsable de l'expression thymique de ce type de protéines, le gène AIRE permet ainsi d'élargir l'éventail d'auto-Ag rencontrés par les lymphocytes T immatures dans le thymus. Des mutations du gène *aire* sont à l'origine d'un syndrome auto-immun rare portant le nom de polyendocrinopathie autoimmune de type 1 ou syndrome APECED ("Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dysplasia").

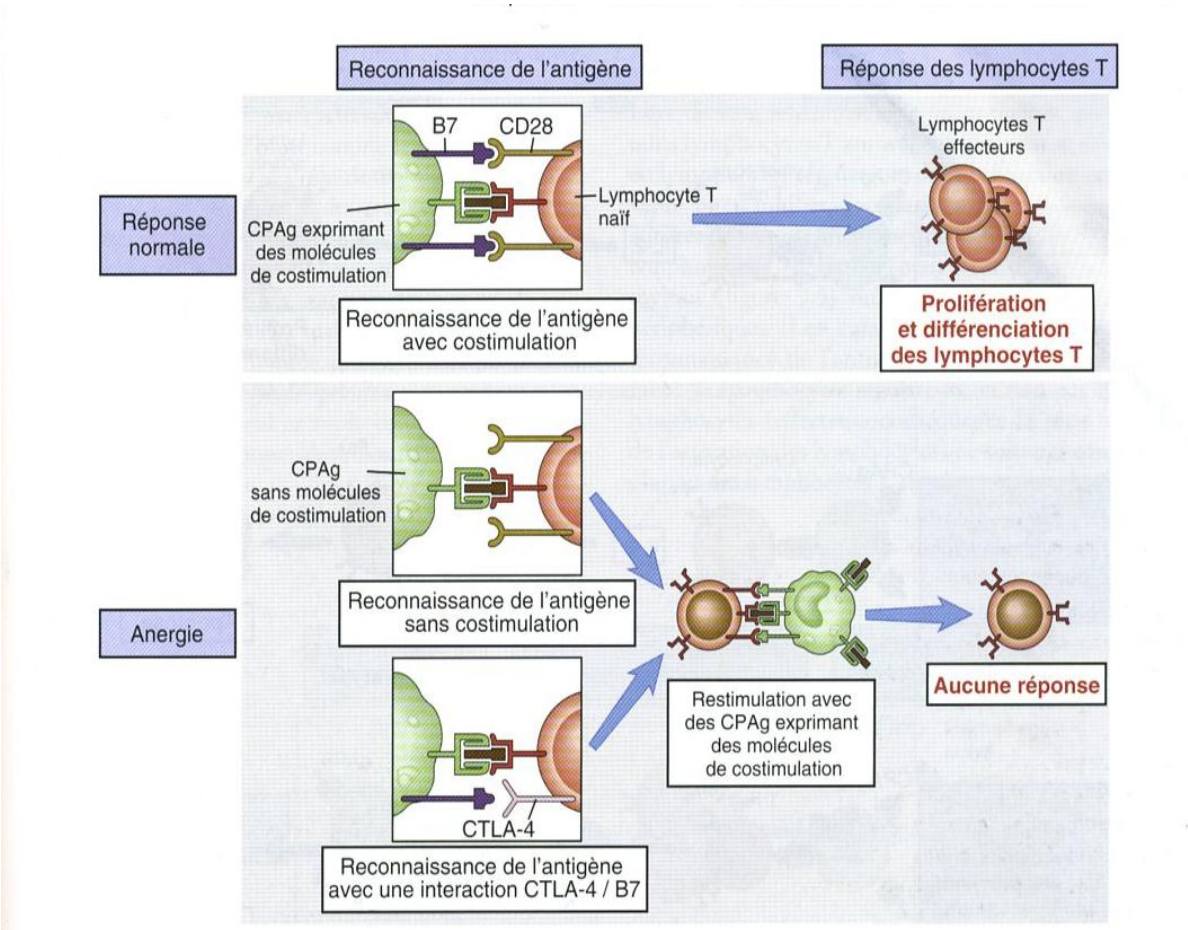
Certains lymphocytes T immatures qui reconnaissent les Ag du soi dans le thymus avec une forte affinité se transforment en lymphocytes T régulateurs (ou Treg) $CD25^+/FoxP3^+$ et migrent dans les tissus périphériques où ils exercent un effet suppresseur sur les cellules T et B auto-réactives.



2) <u>Tolérance périphérique des lymphocytes T</u>

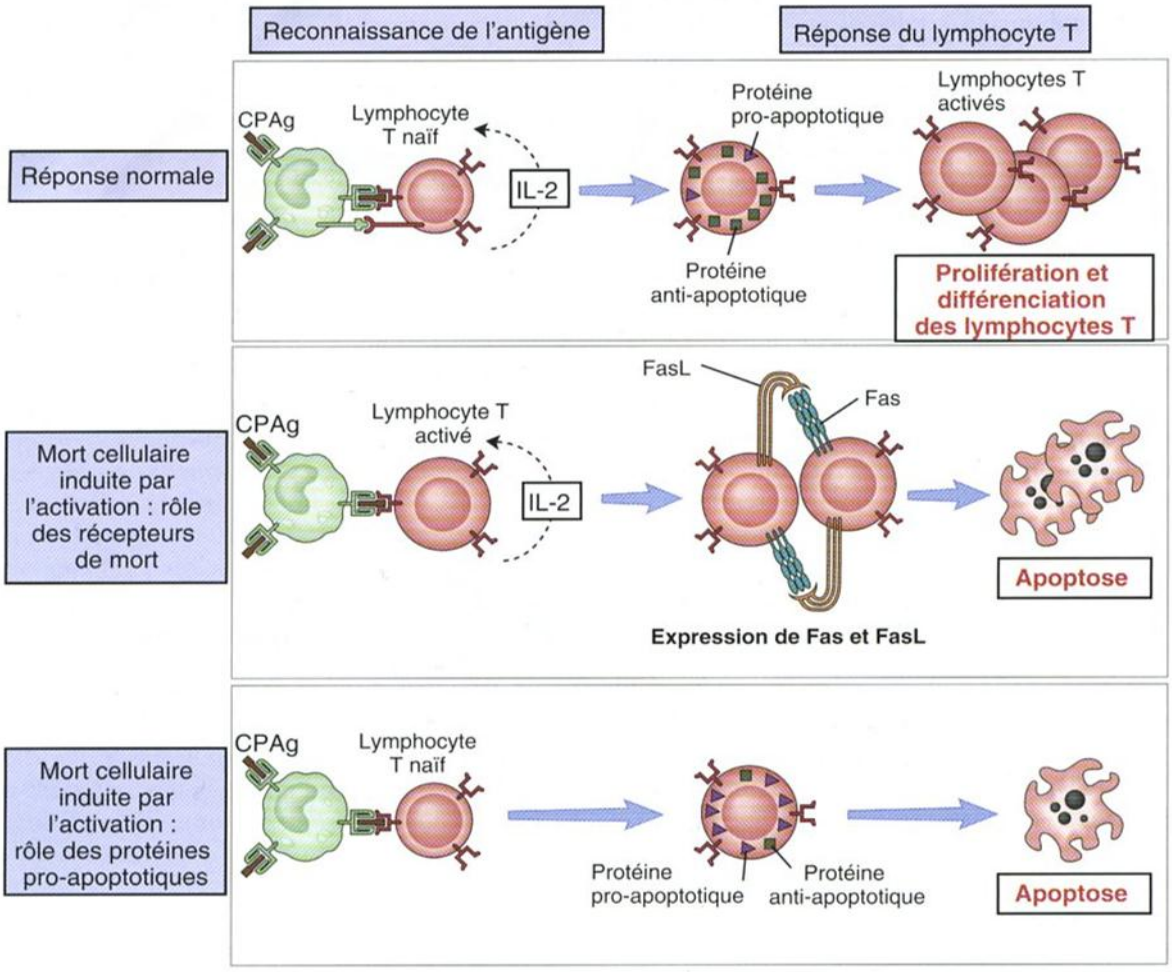
La tolérance périphérique est induite lorsque des lymphocytes matures reconnaissent des Ag du soi dans les tissus périphériques entraînant leur inactivation fonctionnelle (anergie) ou leur mort, ou lorsque les lymphocytes auto-réactifs sont contrôlés par des lymphocytes T régulateurs (suppresseurs).

a- L'anergie : est définie comme un état d'inactivation fonctionnelle permanente des lymphocytes T auto-réactifs qui survient lorsque ces cellules reconnaissent des Ag du soi en l'absence des molécules de costimulation (seconds signaux) nécessaires à une activation complète des lymphocytes T. Normalement, les cellules du soi et les cellules présentatrices d'Ag (CPA) présentes dans les tissus ou les ganglions lymphatiques sont dans un état quiescent et expriment très peu ou pas de molécules de costimulation telles que les protéines B7.1 et B7.2 (CD80C et CD86). L'interaction des lymphocytes T auto-réactifs avec les auto-Ag spécifiques exprimés à la surface de ces cellules en l'absence de molécules de costimulation entraîne l'anergie ou la mort de ces lymphocytes T auto-réactifs.



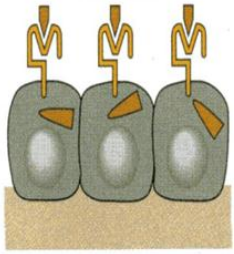
Dans certains cas, l'anergie survient suite à l'interaction de CPA professionnelles avec des lymphocytes T auto-réactifs exprimant des molécules inhibitrices telles que CTLA4 : l'interaction de la molécule B7 sur la CPA avec son ligand inhibiteur CTLA4 (Cytotoxic T lymphocyte Associated protein 4) sur le lymphocyte T, entraîne l'anergie du lymphocyte T spécifique de l'Ag du soi. Un lymphocyte T anergique ne va plus répondre à son Ag spécifique même si ultérieurement l'Ag est présenté par des CPA exprimant des molécules de costimulation.

b- L'élimination ou mort cellulaire induite par l'activation : L'activation répétée des lymphocytes T matures par des antigènes du soi, ou la reconnaissance des Ag du soi sans costimulation, déclenche des voies d'apoptose (mort cellulaire programmée) ayant pour conséquence l'élimination des lymphocytes auto-réactifs. Ce processus est appelé mort cellulaire induite par l'activation (AICD : "activation-induced cell death ") et met en jeu 2 types de mécanisme :



1- la coexpression de récepteurs à domaine de mort tels que Fas (CD95) et de son ligand (Fas-L). FasL se lie au récepteur Fas sur la même cellule ou sur une cellule voisine et déclenche des signaux qui culminent avec l'activation des caspases, enzymes cytosoliques induisant l'apoptose. Les souris présentant des mutations des gènes *fas* ou *fas-l* ainsi que les enfants présentant des mutations du gène *fas* développent des maladies auto-immunes avec accumulation de lymphocytes et regroupées sous le terme de syndrome lymphoprolifératif auto-immun ou ALPS ("auto-immune lymphoproliferative syndrome").

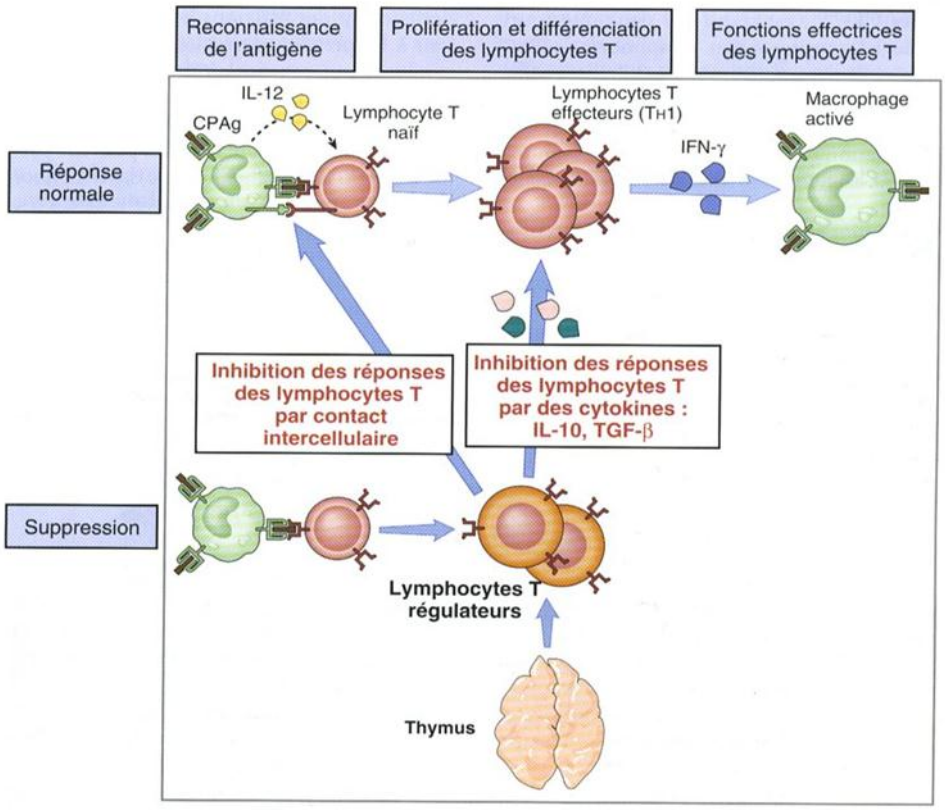
2- l'expression des protéines pro-apoptotiques conduisant à la mort cellulaire suite à l'activation des lymphocytes T en l'absence de molécules de costimulation ou en l'absence de signaux délivrés par l'immunité innée. Dans la réponse immune contre les microbes, l'action de ces protéines pro-apoptotiques est contrecarrée par celle des protéines anti-apoptotiques induites par la costimulation et par d'autres seconds signaux élaborés au cours des réponses immunitaires innées.

Caractéristique de l'antigène	Antigènes du soi tolérogènes	Antigènes étrangers immunogènes
		
Présence dans les organes centraux	Oui (certains antigènes du soi) : des concentrations élevées induisent une sélection négative et des lymphocytes T régulateurs (tolérance centrale)	Non : les antigènes microbiens sont concentrés dans les organes lymphoïdes périphériques
Présentation avec des seconds signaux (immunité innée)	Non : le déficit en seconds signaux peut conduire à une anergie ou une apoptose des lymphocytes T	Oui : typiquement observée avec les microbes ; les seconds signaux favorisent la survie et l'activation des lymphocytes
Persistance de l'antigène	Présent pendant toute la vie ; l'activation répétée des lymphocytes T induit l'apoptose	Généralement à durée de vie brève ; la réponse immunitaire élimine l'antigène

L'AICD constitue en fait un des mécanismes physiologiques de régulation des réponses immunitaires : lorsque la réponse immunitaire (activation et prolifération

clonales de lymphocytes T et B) se prolonge beaucoup trop inutilement (ne parvient pas à éliminer l'Ag), la mort cellulaire des cellules activées est enclenchée et le système revient à son état de repos (stand by). Or, telle est exactement la situation pour les auto-Ag dont la présence est permanente et que les lymphocytes T auto-réactifs ne peuvent éliminer.

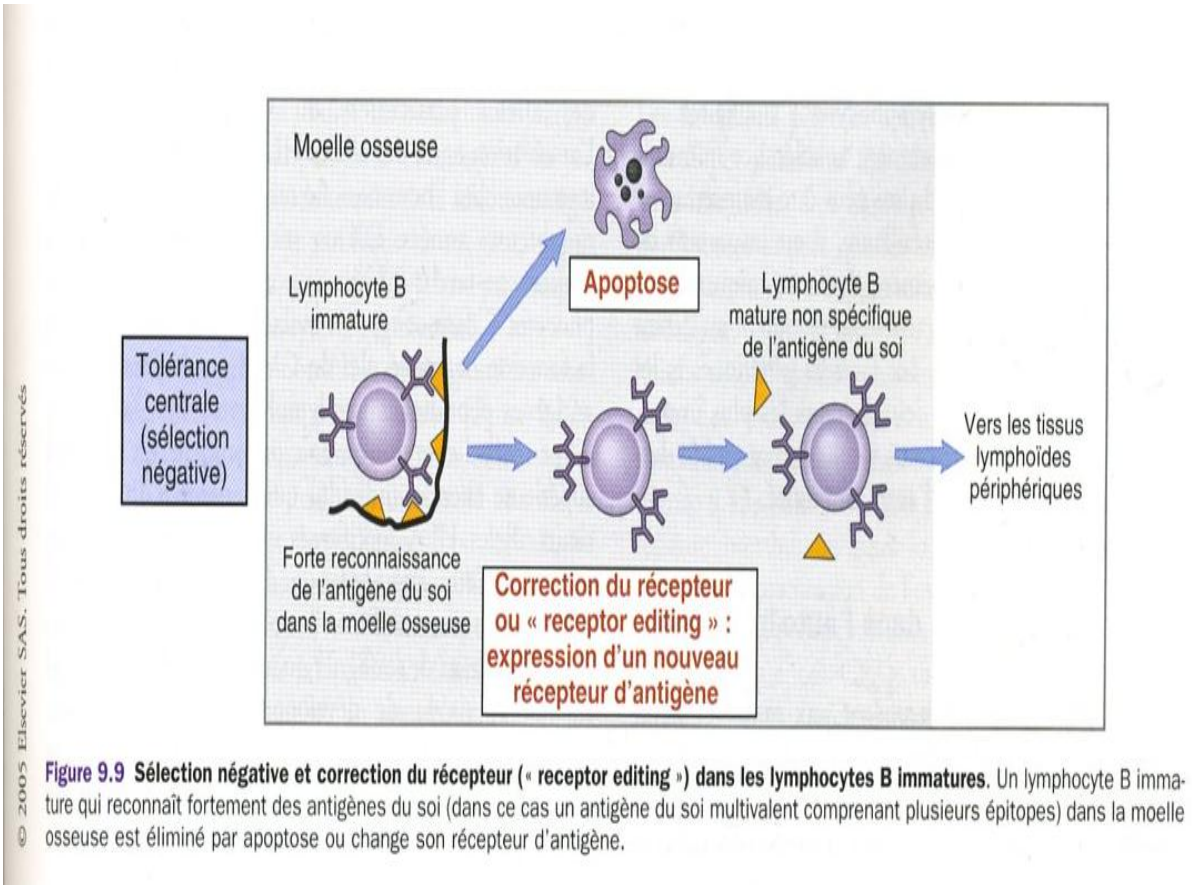
c- La suppression immunitaire : Les lymphocytes T suppresseurs qui inhibent et empêchent l'activation, la prolifération et les fonctions effectrices des lymphocytes T et B auto-réactifs sont produits dans le thymus (Treg naturels) ou induits en périphérie (Treg induits); ce sont généralement des lymphocytes T $CD4^+$ $CD25^+/FOXP3^+$ qui peuvent exercer leur effets directement par contact cellulaire, ou indirectement par l'intermédiaire de cytokines suppressives telles que le TGFβ (Transforming Growth Factor β) et l'IL10 (cf : cours régulation des réponses immunitaires). Les hommes et les souris déficients en *Foxp3*, n'ont pas cette population de lymphocytes T reg et développent un syndrome lymphoprolifératif avec polyendocrinopathie nommé IPEX pour "*Immune dysregulation polyendocrinopathy, enteropathy X linked syndrome*".



Avec l'anergie et l'élimination (AICD), la suppression constitue un verrou supplémentaire en périphérie permettant de contrôler l'action des lymphocytes T auto-réactifs ayant échappé à la délétion clonale dans le thymus.

3) <u>Tolérance des lymphocytes B</u>

Au cours du développement des cellules B dans la moelle osseuse, le répertoire constitué de manière aléatoire comporte des récepteurs dirigés contre les molécules du soi. Si une molécule du soi s'exprime sous une forme appropriée dans la moelle osseuse, les cellules B auto-réactives spécifiques seront éliminées par délétion clonale ou révision de récepteur : c'est la tolérance centrale des lymphocytes B. Cependant, de nombreuses molécules du soi ne sont présentes qu'en périphérie et exprimées que dans certains organes ; des mécanismes supplémentaires interviennent alors pour contrôler ces lymphocytes B auto-réactifs (c'est la tolérance périphérique).



© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés

Figure 9.9 Sélection négative et correction du récepteur (« receptor editing ») dans les lymphocytes B immatures. Un lymphocyte B immature qui reconnaît fortement des antigènes du soi (dans ce cas un antigène du soi multivalent comprenant plusieurs épitopes) dans la moelle osseuse est éliminé par apoptose ou change son récepteur d'antigène.

a- Tolérance centrale des lymphocytes B : lorsque les lymphocytes B immatures interagissent fortement avec des antigènes du soi dans la moelle osseuse et à moins de changer la spécificité de leur récepteur, ils sont tués. Le processus d'élimination est très similaire à la sélection négative subie par les lymphocytes T

immatures dans le thymus. Les lymphocytes B qui présentent des récepteurs (IgM membranaires) de haute affinité pour les molécules du soi (membranaires ou solubles) abondantes et largement exprimées dans la moelle osseuse, seront éliminés par apoptose. Le 2ème mécanisme de tolérance centrale (particulier aux lymphocytes B) est la correction du récepteur ou "receptor editing" : les lymphocytes B auto-réactifs peuvent échapper à la délétion clonale en réactivant leur machinerie de recombinaison des gènes codant pour les Ig : le lymphocyte B refait un nouveau réarrangement V-J sur les gènes κ ou λ et exprime une nouvelle chaîne légère d'Ig (κ ou λ) qui s'associe à la chaîne lourde existante produisant ainsi un nouveau récepteur d'Ag qui ne reconnaît plus l'Ag du soi (le site Ac étant un site partagé, la spécificité dépend de la combinaison des 2 régions VH et VL) .

b- Tolérance périphérique des lymphocytes B :

Il existe 4 mécanismes de tolérance périphérique pour les lymphocytes B.

1- Dans les tissus lymphoïdes périphériques, les lymphocytes B auto-réactifs échouent dans la compétition pour l'entrée dans les follicules lymphoïdes primaires et restent piégés dans la zone T. En l'absence d'interaction avec les cellules T $CD4^+$ auxiliaires (qui n'existent normalement pas dans le cas des Ag du soi), les lymphocytes B auto-réactifs ne migrent pas vers le follicule et entrent en apoptose.

2- Le second mécanisme de tolérance périphérique des lymphocytes B est l'induction de l'anergie qui se caractérise par la diminution de l'expression des IgM de surface et l'inhibition partielle des voies de signalisation correspondantes. L'anergie des lymphocytes B peut être déclenchée lors de leur exposition à l'Ag soluble circulant.

3- Le 3ème mécanisme dépend de la présence de cellules T spécifiques de l'auto-Ag et qui expriment le ligand de Fas (Fas-L). En l'absence des voies normales de costimulation (CD40 − CD40-Ligand…), les lymphocytes B anergisés qui ont été exposés de façon chronique aux auto-Ag sont plus sensibles à l'apoptose induite par l'interaction de Fas avec son ligand sur les lymphocytes T.

4- Enfin, les cellules B activées par l'Ag et devenues auto-réactives suite à l'hyper-mutation somatique qui a lieu dans les centres germinatifs seront éliminées. Le pontage des récepteurs du lymphocyte B par un auto-Ag soluble déclenche l'apoptose de la cellule B auto-réactive suite à un signal transmis par le récepteur en l'absence de cellules T auxiliaires.

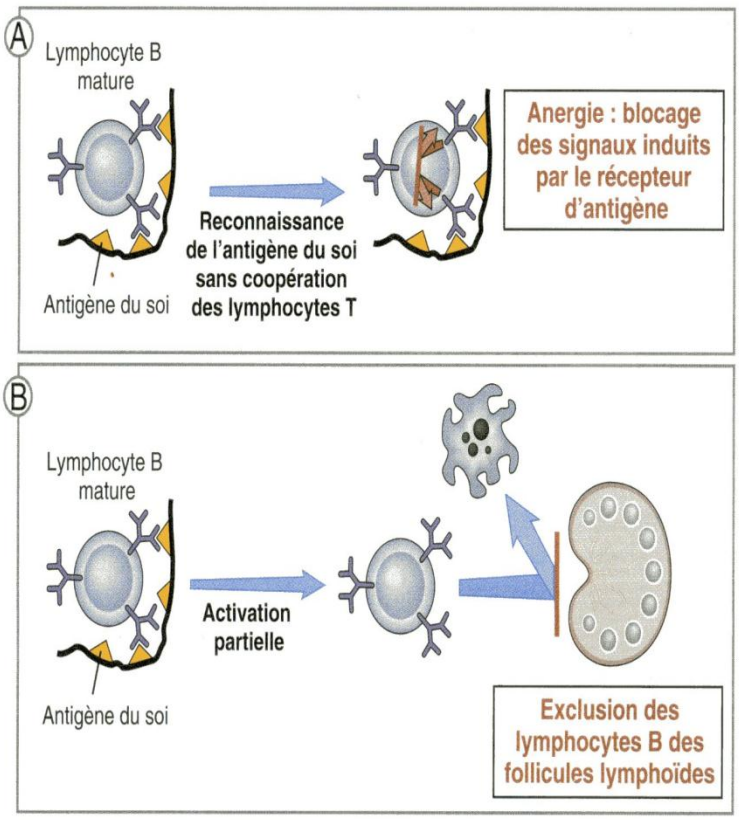


Figure 9.10 Tolérance périphérique des lymphocytes B. A. Un lymphocyte B mature qui reconnaît un antigène du soi sans coopération des lymphocytes T est fonctionnellement inactivé et devient incapable de répondre à cet antigène. B. Les lymphocytes B qui sont partiellement activés par la reconnaissance d'antigènes du soi sans l'aide des lymphocytes T peuvent être exclus des follicules lymphoïdes, et peuvent être éliminés par apoptose suite à une privation de stimuli de survie.

III) Conséquences de la rupture de tolérance

La rupture de tolérance aboutit à 3 grands phénomènes pathologiques en fonction de la nature des Ag devenus immunogènes. La réponse immune contre les Ag du soi aboutit à des maladies auto-immunes. La rupture de tolérance vis-à-vis des antigènes normalement non immunogènes rencontrés dans les aliments, l'air respiré ou les produits en contact avec la peau entraîne des maladies immuno-allergiques tels que l'urticaire, l'asthme et l'eczéma. La rupture de tolérance envers les germes saprophytes entraîne des maladies inflammatoires chroniques telles que la maladie de Crohn.

IV) Conclusion

La tolérance immunitaire est un phénomène actif. Les mécanismes de tolérance périphérique sont multiples et redondants. Ils permettent de rattraper et de contrôler les lymphocytes auto-réactifs ayant échappé à la sélection négative dans les organes lymphoïdes centraux.

La compréhension et la maîtrise des mécanismes de la tolérance et de l'immuno-modulation devraient permettre le traitement et la prévention de la majorité des maladies auto-immunes et immuno-allergiques ainsi qu'une meilleure prise des greffes d'organes.

Références

1- Immunology IV : Clinical Applications in Health and Diseases. Joseph A. Bellanti. I Care Press, 2012.

2- Immunobiologie. Charles A. *Janeway, Kenneth Murphy, Paul Travers, Marc Walport, 3ème édition française, traduction de la 7ème édition anglaise par Pierre L. Masson.* De Boeck, 2009.

3- Fondements de l'Immunologie. Peter J. *Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton, Ivan M. Roitt, traduction de la 7ème édition anglaise par Pierre Masson*. De Boeck, 2008.

4- Atlas de Poche d'Immunologie. *G. Burmester, A. Pezzutto*. Traduction française par P. V. Endert, 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2005.

5- Immunologie. Collection de la biologie à la clinique. Jean François Bach et L. Chatenoud, 4ème édition. Flammarion Médecine Sciences, 2005.

6- Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. *Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman*. Traduction de la 2ème édition anglaise. Elsevier, 2005.

7- Immunologie. Aide-mémoire illustré. David Male. Traduction de la 4ème édition anglaise par *Paul Fonteneau*. De Boeck, 2002.

8- Immunologie. Jean Pierre *Revillard avec la collaboration de l'Association des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue Française (ASSIM).* De Boeck, 2001.

9- Immunologie. Le cours de Janis Kuby. Avec questions de révision. *Richard A. Goldsby, Thomas J. Kindt, Barbara A. Osborne. Traduction de la 4ème édition anglaise par Serge Weinman.* Dunod, 2001.

10- Immunologie Fondamentale. *Hatem Masmoudi et Amel Ben Ammar El-Gaaied.* Centre de Publication Universitaire, Tunis. 2000.

11- Immunologie. *I.M Roitt, J. Brostoff, D.K Male*. De Boek Université, 1994.

10- Immunologie clinique. J. *Brostoff, G.K Scadding, D. Male, I.M Roitt*. De Boek Université, 1993.

11- Les cytokines. *Jean Marc Cavaillon*. Masson, 1996.

12- HLA, Fonctions immunitaires et applications médicales. *Jacques Colombani*. John Libbey Eurotext, 1993.

13- Traité d'Immunologie. *Jean François Bach*. Flammarion Médecine Sciences, 1993.

14- Cours annuel de la Société Française d'Immunologie (SFI)
1991-1996, 2003.
15- Immunologie clinique ASSIM. *Medsi/Mc Graw-Hill*, 1990.
16- Immunologie générale ASSIM. *Medsi/Mc Graw-Hill*, 1990.
17- Méthodes en Immunologie. ASSIM. *Medsi/Mc Graw-Hill*, 1990
18- Cours d'Immunologie générale de l'Institut Pasteur de Paris. 1989, 1993.
19- Cours d'Immunopathologie de l'Institut Pasteur de Paris. 1988, 1992.