

MÉMOIRE IMMUNITAIRE

TOLÉRANCE PÉRIPHÉRIQUE

(B.BELLIER)

I. MÉMOIRE IMMUNITAIRE

1. INTRODUCTION

Réponses innée et adaptative																													
Schéma	<table> <tr> <th>Réponses immunitaires Innées</th><th>Réponse immunitaire Adaptative</th></tr> <tr> <td>Réponses immédiates</td><td>Réponses retardées</td></tr> <tr> <td>90-99% efficaces</td><td>efficaces</td></tr> <tr> <td>assurées par :</td><td>assurées par :</td></tr> <tr> <td>Barrières externes</td><td>Lymphocytes T</td></tr> <tr> <td>Phagocytes NK</td><td>Lymphocytes B</td></tr> <tr> <td>Médiateurs solubles</td><td>Imm. à médiation Cellulaire</td></tr> <tr> <td></td><td>Imm. à médiation Humorale</td></tr> <tr> <td>déclenchées par :</td><td>déclenchées par :</td></tr> <tr> <td>LE DANGER</td><td>L'ANTIGÈNE</td></tr> <tr> <td>détecté par :</td><td>détecté par :</td></tr> <tr> <td>des Récepteurs « Innés »</td><td>des Récepteurs spécifiques</td></tr> <tr> <td>dont les réponses sont</td><td>dont les réponses sont dotées de</td></tr> <tr> <td>Sans mémoire</td><td>MEMOIRE</td></tr> </table>	Réponses immunitaires Innées	Réponse immunitaire Adaptative	Réponses immédiates	Réponses retardées	90-99% efficaces	efficaces	assurées par :	assurées par :	Barrières externes	Lymphocytes T	Phagocytes NK	Lymphocytes B	Médiateurs solubles	Imm. à médiation Cellulaire		Imm. à médiation Humorale	déclenchées par :	déclenchées par :	LE DANGER	L'ANTIGÈNE	détecté par :	détecté par :	des Récepteurs « Innés »	des Récepteurs spécifiques	dont les réponses sont	dont les réponses sont dotées de	Sans mémoire	MEMOIRE
Réponses immunitaires Innées	Réponse immunitaire Adaptative																												
Réponses immédiates	Réponses retardées																												
90-99% efficaces	efficaces																												
assurées par :	assurées par :																												
Barrières externes	Lymphocytes T																												
Phagocytes NK	Lymphocytes B																												
Médiateurs solubles	Imm. à médiation Cellulaire																												
	Imm. à médiation Humorale																												
déclenchées par :	déclenchées par :																												
LE DANGER	L'ANTIGÈNE																												
détecté par :	détecté par :																												
des Récepteurs « Innés »	des Récepteurs spécifiques																												
dont les réponses sont	dont les réponses sont dotées de																												
Sans mémoire	MEMOIRE																												
Chronologie	- Génération des cellules « mémoires » lors de la primo-infection (ou vaccination), responsables de réponses « mémoires », « secondaires » ou « anamnétiques ». • Réponse T mémoire. • Réponse B mémoire. - Caractérisées par les réponses immunitaires accélérées et amplifiées lors du second contact antigénique. - Contribuent à la protection de l'organisme contre l'étranger déjà rencontré.																												

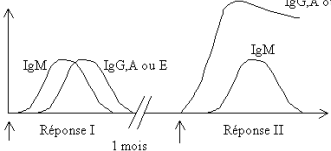
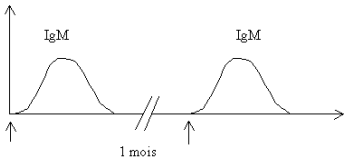
2. MÉMOIRE T

Mémoire T	
Naissance de la mémoire T	- Activation des Lc T naïfs par l'Ag. - Expansion clonale. - Phase effectrice. - Contraction clonale : mort de 95-99% des Lc T effecteurs. - Subsistance des 5% restants qui deviennent Lc T mémoire en fin de réponse primaire.
Question de nombre	- A l'issue de la réponse primaire, la fréquence des cellules Ag-spécifiques va être 50 à 100 fois plus importantes qu'elle ne l'était au début de celle-ci.

Cellules T mémoire	
Modifications qualitatives	1. Des cellules différentes : • Phénotype « mémoire ». 2. Molécules d'adhésion et récepteurs aux cytokines : • Propriétés migratoires et de localisations différentes. 3. Un seuil d'activation inférieur lors d'un nouveau contact antigénique : • Répondent plus vite à l'Ag + plus sensible à l'Ag. 4. Indépendance aux molécules de costimulation : • Réponse directe aux cellules infectées. 5. Des fonctions accrues et multiples lors du second contact : • Effecteurs secondaires plus efficaces que les effecteurs primaires.

Des cellules différentes	- Modification de certains marqueurs de surface : • Caractérisent les cellules à différents stades d'activation. • Stades : naïf - effecteur - mémoire. - Marqueur CD45 = tyrosine phosphatase, glycoprotéine transmembranaire : • Différentes isoformes : RA et RO (Homme) / RB (souris) / RC (rat)... • CD45RA = forme complète. • CD45RO = forme tronquée. • Épissage des exons A, B, C, après activation => perte de la partie terminale glycosylée (=RO). • Infos sur le stade : ▸ Naïve : CD45RA+ ; CD45RO- ▸ Mémoire : CD45RA- ; CD45RO+. - Marqueur CD62L = L-selectin (adressage/adhésion) : • Interaction avec PNA^d (Peripheral Mode Addressin) sur HEV (High Epithelium Venule). ▸ Rôle d'entrée des Lc T naïfs dans les organes lymphoïdes secondaires. • Un Lc T activé perd l'expression de CD62L => fin de l'adressage vers les organes lymphoïdes secondaires. - Marqueur CCR7 = récepteur aux chimiokines CCL19/21 : • CCL19 et CCL21 sont des chimiokines produites par les organes lymphoïdes secondaires. • Attraction des Lc T CCR7+ vers les organes lympho. 2ndaires. • Activation de CCR7 induit l'expression d'intégrines qui assurent l'attachement des cellules à la paroi de l'HEV puis leur transmigration. • Un Lc T activé perd l'expression de CCR7 => fin de l'adressage vers les organes lymphoïdes secondaires.
Effets de l'âge	- Tous ces marqueurs permettent de différencier une cellule naïve d'une cellule activée/mémoire. - Chez les sujets jeunes, stock de cellules naïves important. - Chez les sujets plus âgés (>60 ans), le thymus fonctionne de moins en moins, le stock de cellules naïves s'épuise : il ne reste que des cellules mémoires.
Propriétés migratoires et localisation	- Il existe 2 types de cellules mémoires : • Cellules mémoire T centrales (T_{CM} pour Central Memory) : ▸ CCR7+, CD45RO+ ▸ Expriment CCR7 donc adressage aux organes lymphoïdes 2nd. ▸ Pool de cellules mémoires. • Cellules mémoire T effectrices (T_{EM} pour Effector Memory) : ▸ CCR7-, CD45RO+ ▸ N'expriment pas CCR7. ▸ Cellules résidentes des tissus => réponse précoce lors d'un 2nd contact antigénique.
Propriétés spécifiques des cellules T mémoires	- Seuil d'activation inférieur à celui des Lc T naïfs : • Répondent à des doses d'Ag 10 à 50 fois plus faibles. • Tmem = cellules pré-activées. - Phase de latence diminuée et divisions accélérées lors de l'activation secondaire. - Fonctions pléiotropiques : • Cellules multi-fonctionnelles = diversification des molécules effectrices : ▸ Ex : sécrétion d'IFN-γ et de TFN-α. - Propriétés migratoires différentes : • Expression de molécules d'adhésion et de récepteurs aux chimiokines. - Réactivation indépendante des molécules de costimulation : • CMH-Ag (signal 1) suffit pour réactiver les cellules mémoires => indépendance aux APC (signaux 1+2).

3. MÉMOIRE B

Mémoire B	
Naissance de la mémoire B	1. Activation des Lc B naïfs (IgM+, IgD+). 2. Différenciation en plasmocytes à courte durée de vie sécréteurs d'IgM. 3. Dans les centres germinatifs, les Lc B naïfs passent par 3 étapes : - Maturation d'affinité. - Commutation de classe. - Génération de cellules B mémoires et de plasmocytes à longue durée de vie pour la réponse 2ndaire.
Différenciation des cellules B	- Plusieurs marqueurs de différenciation. - Isotope du BCR = marqueur le plus utilisé : • IgM et IgD chez le Lc B naïf. • Perte d'IgD quand activation. • Perte d'IgM après commutation isotypique - <u>Phénotypes</u> : • Naïf : CD19+, IgD+ (IgM+), CD27- • Mémoire : CD19+, IgD-, CD27+, CD38+ • Plasmocyte : CD19lo, IgD- (IgM-), CD38hi, CD138+
Mécanismes de la réponse B mémoire	- Après primo-infection et contraction clonale, les Lc B mémoire restants vont se loger dans la moelle osseuse où l'environnement cytokinique leur est favorable. - Ils s'y différencient régulièrement en plasmocytes à durée de vie longue, ce qui va permettre la production de l'Ac en permanence. - Présence d'Ac recirculants => action immédiate. - Restimulation des Lc B mémoire.
Réponse humorale B « mémoire »	- Modifications quantitatives et qualitatives, avec lors de la réponse primaire : • Amplification des clones spécifiques. • Commutation de classe IgM → IgG, IgA ... - Modifications qualitatives avec la maturation d'affinité (hypermutations somatiques) : • Des <i>Lc B immatures</i> lors de la réponse primaire. • Des <i>Lc B mémoires</i> lors de la réponse secondaire pour augmenter encore d'avantage l'affinité des Ig pour l'Ag.
Coopération cellulaire T	- Interaction CD40-CD40L déclenche la formation d'un <u>centre germinatif</u>, lieu de : • Maturation d'affinité, commutation isotypique et formation de plasmocytes et cellules mémoires. • CD40 sur Lc B qui présente l'Ag. • CD40L sur Lc T.
Ag thymo-dépendants	 Réponse I ⇒ IgM et IgG décalés dans le temps = commutation de classe. Réponse II ⇒ pas de commutation de classe. Idée de la mémoire immunitaire : lors de la première injection, l'organisme a constitué des clones-mémoires. Cette mémoire est attribuée aux lymphocytes T mais il existe des L.B. mémoires.
Ag thymo-indépendants	 Les molécules impliquées dans ce processus sont généralement des polysaccharides à structure très répétitive : - LPS (lipopolysaccharides bactériens) - Flagelline (extraite de flagelle de Salmonelle) - Polysaccharides de pneumocoques - Ficoll (polymère industriel = polydextran utilisé pour séparer les lymphocytes sanguins par centrifugation car sa densité > celle des lymphocytes). => Faible efficacité des vaccins polysaccharides non-conjugués car les sucres ne sont pas présentés sur le CMH (d'où besoin de les conjuguer avec protéines).

4. CONCLUSION

Conclusion	
Propriété mémoire	- Immunité à plus ou moins long terme : • Cf « capital mémoire » voire à vie après certaines infections naturelles comme Rougeole ou Varicelle. ▸ Maintien du pool de cellules mémoires. ▸ Persistance antigénique (zona).
Vaccination	- Moyen prophylactique pour induire une immunité artificielle. - La durée de la mémoire dépend de la formulation vaccinale/type de vaccin. - <i>On peut trouver chez l'Homme des Lc B mémoire spécifiques près de 50 ans après la vaccination anti-variolique.</i> - Les rappels permettent de prolonger l'immunité.

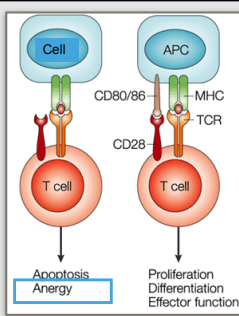
II. TOLÉRANCE PÉRIPHÉRIQUE

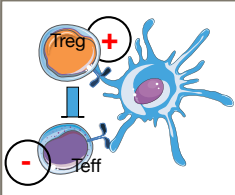
Introduction à la tolérance immunitaire	
Définition	- Mécanismes permettant à l'organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient (le soi) et de reconnaître et rejeter ce qui lui est étranger (le non soi).
Conséquences	- Tolérance au soi. - Réponses immunitaires au non-soi : • Elimination des pathogènes (cellules infectées). • Elimination des cellules altérées (tumeurs). • Rejet des greffes allogéniques. - En cas de rupture de la tolérance : • Maladies auto-immunes.

Tolérance centrale	
Tolérance centrale	- A lieu dans les organes lymphoïdes primaires. • Thymus pour les Lc T. • MO pour les Lc B. - « Education » des TCR et BCR. - Sélection positive = restriction au CMH du soi (ex dans le cadre des Lc T) : • Les thymocytes doubles positifs entrent en contact avec les cellules épithéliales corticales du thymus. • Seules les thymocytes capables de se lier au complexe CMH-peptide avec suffisamment d'affinité reçoivent un signal de survie. • Mort par apoptose pour les autres et élimination des débris par macrophages. - Puis sélection négative = délétion des clones auto-réactifs (ex dans le cadre des Lc T) : • Les cellules dendritiques et les cellules épithéliales médullaires assurent la délétion des clones auto-réactifs de forte affinité.
Limites	- Cette éducation n'est pas toujours efficace. - Certains Lc T et B auto-réactifs échappent à la sélection centrale dans le thymus ou MO. - Pourtant, tout le monde ne fait pas des maladies auto-immunes. - C'est le principe de tolérance périphérique : la réactivité des lymphocytes est contrôlée une fois qu'ils ont quitté les organes lymphoïdes primaires.

Tolérance périphérique	
Étapes du parcours des Lc et contrôle en périphérie	1. <u>Atteindre le tissu cible (Ag+)</u> : • Accès limité aux tissus. 2. <u>Percevoir le signal</u> : • Anergie. • Absence de signaux de danger. • Cellules dendritiques tolérogènes. 3. <u>Proliférer et se différencier</u> : • Populations suppressives (Lc T régulateurs). • Contrôle des réponses (cytokines). • AICD. 4. <u>Atteindre le tissu cible</u> : • Accès limité aux tissus dits « immunoprivilégiés ».

1. Accès à l'antigène	
Accès limité des Lc T naïfs aux tissus	- Les Lc T naïfs ne sont pas dirigés vers les tissus cibles à leur sortie du thymus. - Il expriment des récepteurs qui vont leur permettre de migrer vers les organes lymphoïdes secondaires pour y attendre l'Ag : • CCR7-CCL21/19. • CDL62hi-PNAD.

2. Absence d'activation	
 Anergie	- Même si les Lc naïfs parviennent aux tissus cibles, ils ne sont pas activés. - En effet, pour être activé, un Lc a besoin de 3 signaux : • Reconnaissance spécifique. • Molécules de co-stimulation. • Cytokines. - Or quand le Lc naïf arrive dans le tissu, l'Ag lui est présenté par les cellules de CMH-I du tissu (ex : kératinocyte dans la peau), et pas par une CPA. - Donc ne reçoit que le signal 1. - Le Lc naïf entre alors dans un état d'anergie, de non-réponse (réversible si phénomène inflammatoire important).
Environnement tolérogène dans les tissus	- En conditions naturelles non-inflammatoires (absence de signaux de danger), la majorité des <u>cellules dendritiques</u> sont immatures : • Expriment très peu de molécules de CMH. • N'expriment pas de molécules de co-stimulation. - Même si ces DC récupèrent les Ag tissulaires, il n'y aura pas activation des Lc naïf car pas de molécules de co-stimulation. - Ne deviennent matures qu'à la perception d'un signal de danger. • Récepteurs de danger (PRR : TLR et NLR)
Association MAI et infections	- MAI pour maladies auto-immunes. - Un pathogène à l'origine de l'initiation d'une réponse immunitaire peut s'accompagner d'une réponse contre un Ag du soi. - Lyse d'une cellule infectée, DC récupère Ag du virus et Ag du soi : risque d'autorisation de la réponse auto-immune des Lc auto-réactifs par la DC. - <u>Exemples</u> : • Maladie de Theiler : Virus de Theiler infecte les oligodendrocytes (CNS) → Rép. Immunitaire = inflammation → Rép. Auto-immune contre la gaine de myéline. • Virus Cocksackie : infection cellules cardiaques → Inflammation → Rép. auto-immune contre la cardiomyosine. • Polyarthrites rhumatoïdes : des fragments de microbes dans le liquide synovial des articulaires inflammatoires.

3. Proliférer et se différencier	
Lymphocytes T suppresseurs	- Plusieurs populations de Lc T suppresseurs. - <u>Lc T régulateurs naturels / thymiques (T_{reg})</u> : • Produits par le thymus. • Contournent sélection négative lorsque dans le thymus : correspondent à des Lc T naïfs auto-réactifs de faible affinité → entrent dans une phase de différenciation vers un phénotype de Lc suppresseur (Foxp3 = Ft, marqueur de cette différenciation). • CD4+ CD25+ Foxp3+ • 5-10% des Lc T périphériques. • Spécifiques des Ag du soi.
 Lc T régulateurs Effets bénéfiques Effets délétères	- <u>Mécanismes de suppression</u> : • Activation par la reconnaissance d'Ag du soi sur une cellule dendritique. • Libération de cytokines « immuno-suppressives » : IL-10 et TGF-β. • Fixation des cytokines sur les R des Lc T effecteurs => contrôle de l'activité des gènes effecteurs. ▸ Bloquent la production d'IL-2, d'IFN-γ, de perforines/granzymes... • Bloquent l'activité des T effecteurs auto-réactifs activés par une DC porteuse d'Ag du soi. - <u>Rôle</u> : • Maintien de la tolérance périphérique. • Préviennent l'apparition des maladies auto-immunes. • Suppression des réponses : ▸ Auto-immunes. ▸ Allergènes. ▸ Allogénique (=> rejet de greffes). ▸ Anti-tumorales. ▸ Anti-infectieuses. - Équilibre Treg/Teff.
T_{reg} et auto-immunité	- il existe un défaut en Treg (% ou fonction) dans certaines pathologies auto-immunes. - Exemple du diabète de type I (diminution drastique du nombre de Lc Treg).
Potentiel thérapeutique des T_{reg}	- Immuno-suppression dans traitement anti-tumoral ou infection virale chronique : • Quand le pool de Lc Treg empêche d'avoir une réponse effectrice efficace. - Immuno-stimulation dans traitement anti-tumoral et MAI : • Quand diminution des Lc Treg empêche de réagir contre l'auto-immunité.
Autres Lc T suppresseurs	- CD8reg : • T CD8+ Foxp3+ • Rôle ? - Foxp3- suppressive T cells : • <u>Tr1 cells</u> : IL-10-producing type 1 regulatory cells. ▸ Foxp3- IL-10+ ▸ LAG-3+ ▸ Extrathymic origin. ▸ Introduced <i>in vivo</i> following chronic antigenic stimulation in the presence of IL-10. ▸ Suppression of allograft, allergy. • <u>Th3 cells</u> : TGF-β-producing CD4+ T cells. ▸ Foxp3- (or Foxp3+ ?) ▸ Induced from naive form CD4 T cells by TGF-β. ▸ Secrete TGF-β and IL-10. ▸ Important role in oral tolerance to nonself antigens (cf : high level of TGF-β in intestinal mucosa).

4. Atteindre le tissu cible

Tissus privilégiés

- Accès limité de certains tissus aux Lc T activés et potentiellement auto-réactifs.
- **FasL+ :**
 - Oeil, cerveau (astrocytes), testicules, utérus, placenta (rôle dans la tolérance du fœtus).
 - Quand le Lc T activé arrive dans ces tissus, il reçoit des signaux de mort => pas de réponse immunitaire dans ces tissus.
 - Les anomalies de l'apoptose lymphocytaire induite par Fas peuvent favoriser l'irruption de cellules immunitaires dans des sanctuaires immunopriviliés.

Conclusion

Absence d'extravasation
Séquestration dans les org. lymph. II

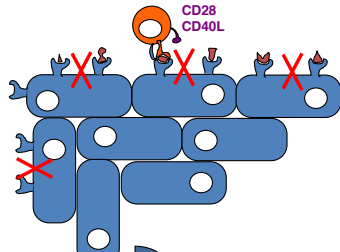


chemotactism

CD80, CD86
CD40L

Absence de costimulation

CD28
CD40L



Inflammatory cytokines

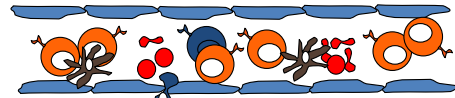
DC
activation

Teff

Environnement
Immunosuppressif

Treg

En l'absence de danger => environnement tolérogène



Chemokines

CD80, CD86
CD40L

CD28
CD40L

Pro-inflammatory
cytokines
IL-1b, IL-2, TNFα

DC
activation

Defect in Treg

DANGER

Danger => risque de rupture de tolérance

Immunothérapies

UNIVERSITÉ

Immunosuppressive drugs

