

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE  
Immunologie fondamentale, IP-c, 1/4/2004

# AUTOIMMUNITE

**Bertrand Bellier**  
Labo. Biologie et Thérapeutiques des Pathologies  
Immunitaires; CNRS UMR7087  
Pitié-Salpêtrière; Paris-13

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

## Plan

---

- Tolérance immunitaire et MAI:
  - Définition
  - Etablissement de la tolérance au soi : les limites
  - Contrôle d'activation des Ly autoréactifs
  - Régulation des réponses immunitaires
- MAI et leurs modèles d'étude
- Mécanismes d'induction des MAI
- Traitements des MAI

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

## Le SI et ses dysfonctionnements

---

- Rôle du système immunitaire: intégrité du soi
  - Réaction contre éléments étrangers
  - Tolérance des constituants du soi

QuickTime™ et un décodeur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

## Maladies Auto-immunes

---

- MAI: maladies dues à l'action pathogène des LyT ou LyB réagissant contre des Ag du soi = auto-Ag
  - MAI spécifiques d'organe
    - *Thyroïdite, Myasthénie, Diabète*
  - MAI systémique
    - *Lupus érythémateux disséminé*
    - *Polyarthrite rhumatoïde*
    - *Sclérodermie*
    - *Dermatomyosite*
- Etiologie souvent inconnue
- Déterminisme multi-factoriel
- Intérêt des modèles animaux

QuickTime™ et un décodeur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Exemples de MAI humaine

Type	syndrome	Auto-Ag	Conséquence
AutoAC	Anémie hémolytique	Ag du groupe Rh	Destruction
Complexe Ig	Lupus systémique	ADN, histone, ribosome	Glomérulonéphrite vasculaire
Complexe Ig	Arthrite rhumatoïde	Tissu conjonctif IgG	Arthrite
LyT autoréactif	Diabète insulino-dépendant	Ag pancréatique cellules bêta	Destruction îlots
LyT autoréactif	Scléroses (EAE)	Protéines Myéline glycoprotéines	Destruction Neurones

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Etablissement de la tolérance au soi: sélection du répertoire lymphocytaire

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Mécanisme de sélection thymique

QuickTime™ et un décompresseur GIF sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Présence de Lymphocytes autoréactifs en périphérie: un danger potentiel

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### LyT autoréactifs en périphérie: Mise en évidence

- Modèle Zinkernagel
  - Souris RIP-GP.LCMV (RIP: Rat insulin promotor)
  - RIP-GP xTCR Va2Vb8 (RIP-GPxP14); P14= TCR spécifique GP33-41
  - Infection LCMV (Ohashi; Jimmunol 1993)

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

A  
B  
C

Présence de LyT autoréactifs mais ignorent les antigènes pancréatiques

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Lymphocytes T autoréactifs

Absence de sélection centrale pour:

- Peptides sous-dominants:
  - association moins forte avec les CMH des APC de la jonction corticomédullaire
- Ag tissulaires spécifiques:
  - Exprimés exclusivement au sein des tissus; n'existe pas sous forme soluble; sont exclus du thymus
  - Ex: Ag du système nerveux (myéline); de glandes endocrines, de tissus dépourvus de drainage lymphatique (œil, SNC)
- Absence d'Ag ou NéoAg:
  - Déficience génétique; CMH, protéine : pb traitements substitutifs
  - Mutation
  - Mimétisme

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Lymphocytes B autoréactifs

- Tolérance des LyB:
  - Mécanismes centraux:
    - *Délétion centrale (apoptose), Inactivation des B matures*
  - Mécanismes périphériques (Centre Germinatifs):
    - *Sélection positive lors de la réaction folliculaire : empêche la survie des B dont le BCR n'interagit pas avec l'Ag présent sur les CDF*
- Réactivité des LyB autoréactifs:
  - AC polyréactifs, dirigés notamment contre Ag du soi
  - Les relations entre auto-Ac naturels et auto-AC pathogènes restent à être expliquées
  - Tolérance T limite la réactivité des B

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Les mécanismes périphériques de contrôle des LyT auto-réactifs

- Accès limité aux tissus
- Contrôle des réponses inflammatoires (rôle des cytokines)
- Activation des LyT: un processus contrôlé
  - Molécules co-stimulation
  - Influence des DC
- Populations suppressives
  - LyT régulateurs

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Accès limité aux tissus en absence d'inflammation

- Passage transcapillaire des LyT:
  - Facilité en contexte inflammatoire
  - molécules d'adhésion (intégrines) + ligands, chimiokines :

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Contrôle des réponses immunitaires: Influence de l'environnement cytokinique

Influence des cytokines sur la différenciation des T helper:

Th1 promote cell-mediated immunity and host defence against intracellular organisms, but also contribute to the pathogenesis of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, sclérose, ...

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### MAI: Influence de l'environnement cytokinique

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### MAI: Influence de l'environnement cytokinique

Dualité du rôle de l'IL-2 : effets immunostimulateurs ou immunosuppresseurs

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE  
Sorbonne Université

## Contrôle de l'activation des LyT importance des molécules de costim

---

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

- Déclenchement de l'activation des LyT requiert:
  - + Signal 1 : TCR / CMH-Ag
  - + Signal 2 : molécules de co-stimulation
  - ± Signal 3 : cytokines pro-inflammatoires

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE  
Sorbonne Université

## Contrôle de l'activation des LyT rôle des DC

---

- DC immunogène / tolérogène:

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE  
Sorbonne Université

## Contrôle de l'activation des LyT rôle des DC

---

- Influence du récepteur de capture de l'Ag sur l'état d'activation des DC

*The expression of antigen receptors enables DCs to take up and process antigens selectively from their tissue environment. The specificity of these receptors determines which antigens are endocytosed and putative intracellular signaling domains can guide the further fate of the antigens. We have shown evidence that many antigen receptors are involved in intracellular signaling either by not 'fully' activating DCs or by actively blocking activation of DCs. This 'alternative activation' of DCs can contribute to maintenance of peripheral tolerance. DEC-205 (CD205) and the macrophage mannose receptor (MMR; CD206) were among the first C-type lectin receptors characterized on DCs*

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE  
Sorbonne Université

## Lymphocytes T suppresseurs

---

- **Les lymphocytes Th3**
  - sous-groupe de lymphocytes TCD4+ qui sécrètent du TGF- (ainsi que de l'IL-4 et de l'IL-10), favorisent la sécrétion d'IgA par les plasmocytes,
  - régulent à la baisse les Th1 et les Th2
  - Leur maturation dépend de la présence de TGF-, d'IL-4, d'IL-10 et du blocage de l'IL-12, ainsi que de l'expression à leur surface de CD86 et de CTLA-4.
  - Ces clones Th3 émergent surtout après pénétration de l'antigène par voie orale.
  - Leurs cibles ne sont pas les T effecteurs mais plutôt les cellules présentatrices en contact avec ces derniers, la libération de TGF- induisant un mécanisme de suppression paracrine sur celles-ci.
- **Les lymphocytes Tr1**
  - La production de taux élevés d'IL-10
  - suppriment la réponse immune par contacts cellulaires directs et/ou par sécrétion de cytokines.
  - faible capacité à proliférer (du fait des hautes concentrations d'IL-10).
  - se différencient après contacts avec des cellules présentatrices synthétisant de grandes quantités d'IL-10.
  - Cette situation est surtout rencontrée lorsque la cellule dendritique est encore assez « naïve », que l'antigène est en *faible concentration*, et que les contacts entre cellule présentatrice et lymphocyte TCD4+ sont *répétés*.

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

**Lymphocytes T régulateurs**  
CD4+ CD25+

- Ly T régulateur:
  - (re)découverts par Sakagushi
  - Rôle dans maintien de la tolérance périphérique
  - Préviennent l'apparition des MAI
  - CD4+ CD25+: action suppressive de proximité
  - 5-10% des T périphériques
  - Cellules anergiques, dépendantes de l'IL-2 pour leur survie

- Foxp3
- Petite taille
- Majoritairement
  - CD69<sup>-</sup>
  - CD62L<sup>high</sup>

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

**Lymphocytes T régulateurs:**  
mise en évidence de leur implication dans MAI

Shimon Sakaguchi 1995

Souris BALB/c nude → 2-3 mois → Syndrome auto-immun

Transfert de splénocytes de souris BALB/c, déplétés en Treg

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

**Lymphocytes T régulateurs:**  
mise en évidence de leur implication dans MAI

- Chez la souris nude après transfert adoptif

(Sakaguchi; 1999)

Transferred Cells: Thymocytes (5x10<sup>7</sup>), CD25<sup>-</sup> Thymocytes (5x10<sup>7</sup>), CD4+8<sup>-</sup> SR Thymocytes (5x10<sup>7</sup>), CD25<sup>-</sup>4<sup>-</sup>8<sup>-</sup> SR Thymocytes (5x10<sup>7</sup>), Spl. Cells (5x10<sup>7</sup>), CD25<sup>-</sup> Spl. Cells (5x10<sup>7</sup>), CD25<sup>-</sup> Thymocytes (5x10<sup>7</sup>) & CD4<sup>+</sup> Spl. Cells (2x10<sup>7</sup>)

- Chez les patients diabétiques insulino-dépendant (type 1)

% CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T Cells of CD4<sup>+</sup> T Cells

Normal Controls (n = 12), Newly Diagnosed (n = 21), Long-Standing Type 2 Diabetics (n = 9), Type 1 Diabetics (n = 15)

**Lymphocytes T régulateurs:**  
implication dans le Diabète type 1

A

Ilots pancréatiques

3 sem, >15 sem

B

% Diabetes Incidence vs Age (Weeks)

- Accélération de la survenue du Diabète chez les souris NOD (Diabète spontané) après déplétion des CD4+ CD25+
- Prévention du diabète par injections répétées de CD4+ CD25+

(Salomon; 2000)

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Lymphocytes T régulateurs: mode d'action

- Treg inhibent la prolifération et/ou la différenciation des lymphocytes T  
• Nécessité de contact
- Treg agissent sur les CPAg et/ou les lymphocytes T (via TGFβ + IL-10)
- Treg ne deviennent supresseurs qu'après activation via le TCR.  
• Une fois activé, suppression non spécifique ou bystander.

Uptake of tissue antigens by dendritic cells

Peripheral tissue

Continuous transport and processing of tissue antigens

Pool of T<sub>reg</sub>

Pool of T<sub>em</sub>

Draining lymph node (Fisson; Salomon; 2004)

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Lymphocytes T régulateurs: ontogénie

- Production thymique des CD4+ CD25+ (effet thymectomie)
- LyT ayant affinité pour Ag du soi non-nulle
- Foxp3:
  - CD4+ CD25+ Foxp3+
  - syndrome lymphoprolifératif chez les souris Foxp3<sup>-/-</sup>
  - Foxp3 hi: >>>%CD4+CD25+

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

(Sakaguchi; 2004)

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### MAI humaines et leurs modèles d'étude

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Exemple de MAI humaines

Type	syndrome	Auto-Ag	Conséquence
AutoAC	Anémie hémolytique	Ag du groupe Rh	Destruction GR
Complexe Ig	Lupus systémique	ADN, histone, ribosome	Glomérulonéphrite vasculaire
Complexe Ig	Arthrite rhumatoïde	Tissu conjonctif IgG	Arthrite
LyT autoréactif	Diabète insulino-dépendant	Ag pancréatique cellules bêta	Destruction îlots
LyT autoréactif	Scléroses (EAE)	Protéines Myéline glycoprotéines	Destruction Neurones

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### MAI humaines

- Cause importante de morbidité
- Prévalence 1/1000 pour lupus érythémateux, sclérose en plaque, diabète 1; 10/1000 polyarthrite rhumatoïde
- Terrain génétique:
  - Gènes de susceptibilité (cf jumeaux homozygotes vs hétérozygotes)
  - HLA
    - *RR calculé à partir de la fréquence de l'allèle HLA*

MAI	HLA	RR
Spondylarthrite ankylosante	B27	69,1
Polyarthrite Rhumatoïde	DR4	3,8
Uvéite antérieure aiguë	B27	8,2
Diabète 1	DR4	3,6
Diabète 1	DR2	0,2

- *Suggère mécanisme immunopathologique faisant intervenir la présentation de l'Ag aux LyT*
- *MAI de causes inconnues ou associées à des réactions inflammatoires chroniques*
- Autres facteurs génétiques :
  - *polymorphisme de certains auto-Ag*
  - *système signalisation inter ou intra-cellulaire*
  - *Polymorphisme du complément*

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### MAI et modèles expérimentaux

- Modèles monogéniques
  - Rares modèles sous le contrôle d'un seul gène
  - Syndromes lymphoprolifératifs chez les souris Fas<sup>-/-</sup> (MRL/l), FasL<sup>-/-</sup> (lpr)
- Modèles polygéniques
  - La plupart des MAI spontanées chez la souris sont sous contrôle multigénique
  - *Syndrome lupique chez souris hybrides (NZB/NZW)xF1*  
Observe glomérulonéphrite (dépôt complexes immuns dans le rein)
  - *Souris diabétique non obèses (NOD) ou Rat BB (Biobreding)*  
Insulite avec infiltration des îlots par les CD4 et les CD8 puis diabète  
Incidence variable selon colonie

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### MAI et modèles expérimentaux: Auto-immunité expérimentale induite

- Immunisation par un antigène tissulaire
  - Modèle **Myasthénie expérimentale**:  
1973, injection Rr Acétylcholine + adjuvant induit faiblesse musculaire  
AC produits bloquent la stimulation du muscle par l'AcCh  
Les auto-AC sont également la cause de la myasthénie chez l'Homme

MAI transmise par transfert de sérum obtenu chez souris malade  
Observe une activation des CD4+, help des B « auto-réactifs »

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### MAI et modèles expérimentaux: Auto-immunité expérimentale induite

- **Encéphalomyélite Allergique Expérimentale (EAE)**  
Démýélinisation après imm<sup>o</sup> :
  - extraits de cerveau + adjuvant
  - protéine basique de la myéline (MBP)
  - glycoprotéine MOG (myélin oligodendrocyte glycoprotein)
  - PLP (proteolipid protein)

Identification des peptides encéphalitogènes  
Transmission de la maladie par transfert adoptif de LyT CD4+ (Th1, IFNg+)

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

### MAI et modèles expérimentaux: EAE

- IMM<sup>o</sup>: Myéline + IFA complet
- Infiltration cellulaire des gaines de la myéline du CNS
- => démyélinisation => paralysie
- => mort

Ou

- => symptômes atténués = syndrome chronique # sclérose en plaque
- Si guérison, développement d'une résistance à MBP

QuickTime™ et un décodeur pour TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

### MAI et modèles expérimentaux: EAE

IMM<sup>o</sup>:  
Peptide dérivés de la Myéline + IFA

QuickTime™ et un décodeur pour TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

=> Evolution de la MAI par poussées

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

### MAI et modèles expérimentaux: EAE et LyT régulateurs

Active and passive EAE disease progression after supplementation of TR cells. *A*, Two x 10<sup>6</sup> TR or non-TR cells were isolated from LNs of naive donors and transferred i.v. into recipients 3 days before active EAE induction with MOG35-55/CFA. Data are presented as the mean clinical score of five mice per group and are representative of three separate experiments. *B-E*, Effect of TR cells on cytokine production by MOG35-55-specific T cells during EAE. At the peak of EAE (15-20 days postimmunization), LN cells were harvested and cocultured with irradiated APC and stimulated (Stim) with 2 concentrations of MOG35-55, 1 μM (Mog1) and 10 μM (Mog10), or anti-CD3 Ab (2C11, 0.5 μg/106 cells) for 24-36 h. Data are presented as the number of MOG35-55-specific IFN-γ (*B*), IL-2 (*C*), IL-4 (*D*), and IL-5 (*E*)-secreting cells. *F*, Five x 10<sup>6</sup> MOG35-55 blasts were coinjected i.v. with either 2.5 x 10<sup>6</sup> TR (CD25+) or non-TR (CD25-) cells into naive C56BL/6 mice. Data are presented as the mean clinical score of five mice per group and are representative of three separate experiments. \*, Significant differences, *p* < 0.01.

UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

### MAI et modèles expérimentaux: EAE

Mouse background	EAE disease severity	
	PBS control	Peptide-treated
Wild type	+++	-
IL-10 knockout	+++	+++
	Histopathology Score	
Wild type	+++	-
IL-10 knockout	+++	+++

- Ag myéline par voie orale

EAE was induced in aged-matched female C57Bl/6 wild-type or IL-10<sup>-/-</sup> congenic mice by administration of a single sub-cutaneous injection at the base of the tail of 100 I CFA/antigen emulsion containing 100 μg MOG 35-55. Half of the mice in each group received three doses of MOG 35-55 intranasally prior to disease induction. The peptide was administered in 25 I PBS at a concentration of 4 mg/ml. The remainder of the mice received PBS alone.

QuickTime™ et un décodeur pour TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITE PIERRE & MARIE CURIE

## MAI et modèles expérimentaux: Auto-immunité expérimentale induite

---

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.



UNIVERSITE PIERRE & MARIE CURIE

## Mécanismes d'induction des MAI

Mécanismes de rupture de la tolérance  
et  
Facteurs rétablissant la tolérance

UNIVERSITE PIERRE & MARIE CURIE

## Maintien de la tolérance au soi: un équilibre immunitaire

---

- Etat d'équilibre assurant le maintien de la tolérance au soi
- Mécanismes
  - Tolérance centrale
    - *Sélection répertoire*
  - Tolérance périphérique
    - *Milieu non-inflammatoire*
    - *Contrôle de l'activation lymphocytaire*
    - *Anergie*
    - *Suppression*

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITE PIERRE & MARIE CURIE

## Rupture de la tolérance au soi déséquilibre immunitaire

---

Etat d'équilibre	Etat de déséquilibre
<b>TOLERANCE CENTRALE</b>	
Sélection répertoire: Délétion clones spé Ag-soi	Nouveaux Ag produits
<b>TOLERANCE PERIPHERIQUE: Contrôle des LyT potentiellement auto-réactifs</b>	
Milieu non-inflammatoire	Réponse inflammatoire - Migration cellulaire - Déviation immunitaire
Contrôle de l'activation lymphocytaire	Activation bystander -cytokines -molécules co-stim
Anergie	Activation : -environnement cytokinique (IL-2) -Défaut intrinsèque (génétique, voie signalisation)
Suppression	Activation

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

## Rupture de la tolérance au soi Libération d'antigènes séquestrés

- **Antigènes tissulaires**  
n'ayant habituellement pas accès au thymus, pas de délétion centrale
- Si tissus non-drainés: pas de visibilité des Ag par les T matures: pas tolérance périph

Ex de l'EAE: les Ag de la MBP sont normalement isolés du système immunitaire (BHE)  
injection MBP en périphérie en contexte inflammatoire => infiltration et destruction

En conditions physiologiques:  
Lors de traumatismes des tissus (accident, infection virale ou bactérienne)

QuickTime™ et un décodeur PDF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

## Libération d'antigènes séquestrés Rétablissement de la tolérance au soi

- Injection intrathymique d'Ag tissulaire + conditionnement (pour éliminer les LyT matures périphériques)
- EAE:
  - GP-MBP IT + ALS (anti-Ly serum)

MBP/CFA		
I. T.	Peptide Irrelevant	Peptide encéphalogénique

QuickTime™ et un décodeur PDF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

Goos JI 1994 Khoury JExpMed 1993

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

## Rupture de Tolérance au Soi lors d'infections et mimétisme moléculaire

- Bactéries et virus peuvent présenter des Ag proches (structure primaire ou conformation) avec des Ag du Soi
- Conséquence: déclenchement d'une réponse immunitaire spécifique d'Ag du Soi.

Déterminants Organismes infectieux	Déterminants Du Soi
Poliovirus VP2 p60	Récepteur Acétylcholine p176
Papillomavirus E2 p147	Récepteur insuline p764
P3 virus rougeole p31	Protéine basique Myéline MBP p61

QuickTime™ et un décodeur PDF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

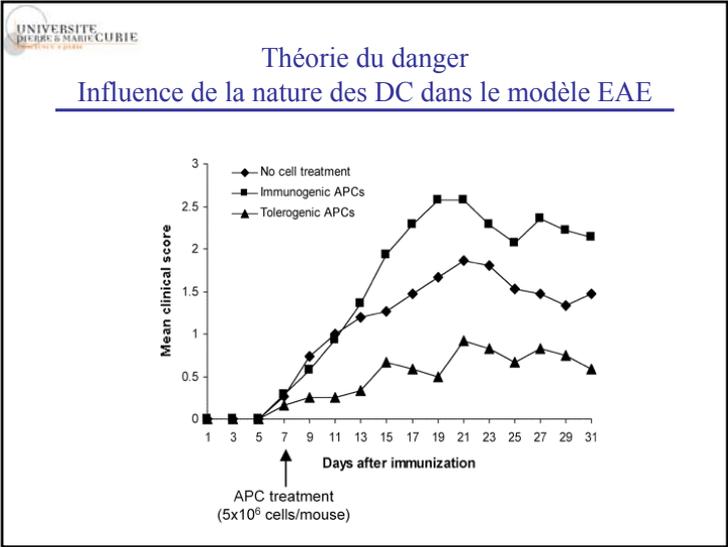
UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

## Rupture de Tolérance au Soi lors d'infections Théorie du danger

- microorganismes possèdent des **PAMPs** (Pathogen Associated Molecular Patterns), reconnues par les **PRRs**, Pattern Recognition Receptors, présents à la surface des cellules du syst imm inné.

- les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries Gram-
- les acides lipotéichoïques, le peptidoglycane des bactéries Gram+,
- des liposaccharides divers des mycobactéries
- les parois riches en mannane des levures.
- ADN bactériens riche en CpG
- existence d'ARN double brins de certains virus.

- ± Activation des DC selon signaux associés  
=> influence sur activation lymphocytaire



UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Rupture de la tolérance au soi en condition inflammatoire

QuickTime™ et un décodeur PDF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

QuickTime™ et un décodeur PDF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

Egalement effets sur :

- Adhésion cellulaire
- Maturation des DC
- Expression MHC

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Environnement inflammatoire

#### Rétablissement de la tolérance au soi

- Bloquer migration cellulaire
  - EAE: TGFbeta prevents the induction of a proinflammatory gene program within microglia exposed to a TH1 milieu. TGFbeta inhibits expression of 25% of the TNFalpha/IFNgamma-induced genes, and genes involved in chemotaxis (IL-15, CXCL1, CXCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL9), chemokine receptors (CCR5, CCR9), LIF receptor, and FPR2, and on genes mediating cell migration (MMP9, MMP13, MacMARCKS, endothelin receptor B, Ena/VASP, Gas7). TGFbeta is to impair cell entry into the CNS and to hinder migration of microglia in the CNS parenchyma.

(Fabry JI 1995)

UNIVERSITÉ PIERRE & MARIE CURIE

### Environnement inflammatoire

#### Rétablissement de la tolérance au soi

- Déviation réponse TH1 vs TH2
  - EAE: blocage des molécules de co-stimulation par CTLA Ig bloque l'activation TH1 et favorise l'activation Th2

(Khoury JI 1995)

**Rupture de la tolérance au soi**  
absence de T supresseur

- Expérimentalement: Thymectomie néonatale, déplétion, des CD4+ CD25+
- Physiologiquement:
  - Avec l'âge;
  - lors de thérapies: Conditionnement ablatifs ou lymphopénique; Cyclosporine A
  - Infections virales

*Corrélation entre déficience Treg, et la survenue de cryoglobulinémie (CM) chez les patients HCV+*  
*CM: prolif B = autoAc*

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

Boyer, Blood 2003

**Absence de T supresseur**  
Rétablissement de la tolérance au Soi

Diagram description: A cycle is shown where 'sujet déficient en LT<sub>reg</sub>' leads to 'purification des LT<sub>reg</sub>' (represented by a petri dish with green cells), which then leads to 'ré-injection des LT<sub>reg</sub>' (represented by an arrow pointing back to the subject). This process results in 'multiplication des LT<sub>reg</sub>'. A graph shows 'cell number (x10<sup>6</sup>)' on a logarithmic scale (0.1 to 1000) over 'days of culture' (0 to 30). The cell number increases from approximately 0.5 at day 0 to about 100 at day 30.

**Déclenchement des MAI:**  
Bilan

QuickTime™ et un décompresseur TIFF (LZW) sont requis pour visionner cette image.

**Mécanismes de rupture de la tolérance**  
et Facteurs rétablissant la tolérance

Etat d'équilibre	Etat de déséquilibre	Rétablissement de l'Etat d'équilibre
<b>TOLÉRANCE CENTRALE</b>		
Sélection répertoire: Déletion clones spé Ag-soi	Nouveaux Ag produits	Injection d'Ag intra-thymique
<b>TOLÉRANCE PERIPHERIQUE:</b>		
Contrôle des LyT potentiellement auto-réactifs		
Milieu non-inflammatoire	Réponse inflammatoire - Migration cellulaire - Déviation immunitaire	- anti-intégrine, anti-chimiokine - T <sub>H</sub> 2; +IL-10, + IL-4, +TGF- $\beta$ -Immunisation orale
Contrôle de l'activation lymphocytaire	Activation bystander -cytokines -molécules co-stim	Stopper les infections chroniques CTLA-Ig
Anergie	Activation : -environnement cytokinique (IL-2) -Défaut intrinsèque (génétique, voie signalisation)	Injection de DC tolérôgènes Thérapie génique
Suppression	Activation	Expansion et transfert T supresseur (spécifique de l'Ag ?)