

NEURO-IMMUNOLOGIE : Immunosurveillance du Système Nerveux

Sylvain FISSON

Maître de Conférences
Université Pierre & Marie Curie (Paris VI)

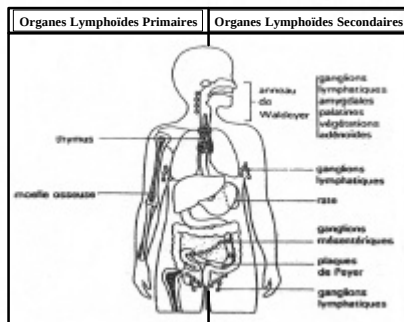


Centre de Recherche des Cordeliers
INSERM UMR 872, équipe 13
15 rue de l'Ecole de Médecine
75006, PARIS

sylvain.fission@upmc.fr
06.62.08.93.34

<http://www.edu.upmc.fr/sdv/immunenseignements/cml/>

Anatomie Comparée du SI / SNC



Plan du COURS de NEURO-IMMUNOLOGIE

- I Anatomie Comparée du SI / SNC
- II Statut Immunologique Particulier du SNC
- III Les CPA Résidentes du SNC
- IV Ontogénie des Macrophages Résidents du SNC
- V Plasticité Morphologique et Fonctionnelle des Cellules Microgliales
- VI Communication Microglie / Astrocytes
- VII Communication Lymphocytes / SNC
- VIII Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

Anatomie Comparée du SI / SNC

Les organes lymphoïdes secondaires (ou périphériques) :

- ↳ Organes effecteurs où les lymphocytes achèvent leur maturation et expriment leurs capacités fonctionnelles en présence de l'Ag
- a. Les ganglions lymphatiques
- b. La rate
- c. Les tissus lymphoïdes annexés aux muqueuses

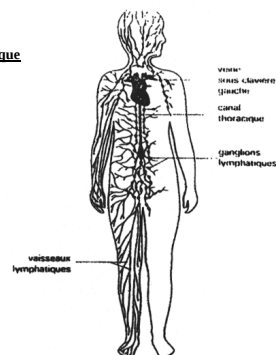
Plan du COURS de NEURO-IMMUNOLOGIE

- I Anatomie Comparée du SI / SNC
- II Statut Immunologique Particulier du SNC
- III Les CPA Résidentes du SNC
- IV Ontogénie des Macrophages Résidents du SNC
- V Plasticité Morphologique et Fonctionnelle des Cellules Microgliales
- VI Communication Microglie / Astrocytes
- VII Communication Lymphocytes / SNC
- VIII Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

Anatomie Comparée du SI / SNC

Le Système Lymphatique

Conventionnel :



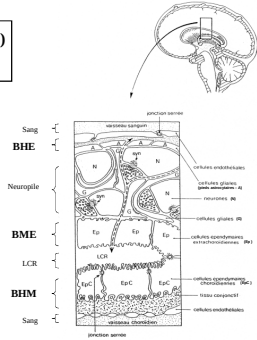
Anatomie Comparée du SI / SNC

Système Nerveux Central (SNC)
= Cerveau + Moelle épinière

Barrière Hémato-Encéphalique :

Barrière Méningo-Encéphalique :

Barrière Hémato-Méningée :

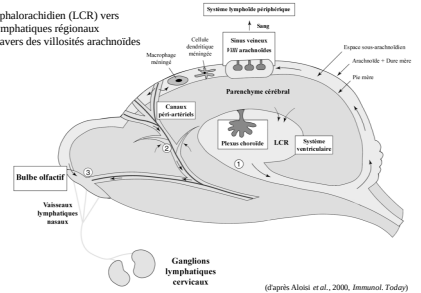


Statut Immunologique Particulier du SNC

RÉÉVALUATION de la NOTION de PRIVILÈGE IMMUNOLOGIQUE

a. Drainage des antigènes du SNC :

- par le liquide céphalorachidien (LCR) vers les ganglions lymphatiques régionaux
- par le sang au travers des villosités arachnoïdes



Plan du COURS de NEURO-IMMUNOLOGIE

I Anatomie Comparée du SI / SNC

II Statut Immunologique Particulier du SNC

III Les CPA Résidentes du SNC

IV Ontogénie des Macrophages Résidents du SNC

V Plasticité Morphologique et Fonctionnelle des Cellules Microgliales

VI Communication Microglie / Astrocytes

VII Communication Lymphocytes / SNC

VIII Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

Statut Immunologique Particulier du SNC

SNC = SITE IMMUNOLOGIQUE PRIVILÉGIÉ ?

~~a. Absence de drainage lymphatique conventionnel~~

b. Présence d'une Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) "impermeable"

c. Peu de lymphocytes T dans le SNC sain

**d. Peu de présentation antigénique au sein du SNC
(via les molécules d'histocompatibilité / CMH)**

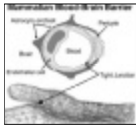
Statut Immunologique Particulier du SNC

SNC = SITE IMMUNOLOGIQUE PRIVILÉGIÉ ?

a. Absence de drainage lymphatique conventionnel

b. Présence d'une Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) "impermeable" :

- cellules endothéliales : - jonctions serrées
 - forte densité de mitochondries
 - faible activité de pinocytose
- astrocytes de type I
- péricytes



c. Peu de lymphocytes T dans le SNC sain

**d. Peu de présentation antigénique au sein du SNC
(via les molécules d'histocompatibilité / CMH)**

Statut Immunologique Particulier du SNC

RÉÉVALUATION de la NOTION de PRIVILÈGE IMMUNOLOGIQUE

b. Zones cérébrales déficientes en BHE :

- niveau hypothalamo-hypophysaire
- épiphyse
- aréa postrema
- organe subformical
- plexus choroïdes

→ Environnement immunitaire enrichi :

Cellules CD11b⁺ CMH⁺

Statut Immunologique Particulier du SNC

SNC = SITE IMMUNOLOGIQUE PRIVILÉGIÉ ?

- ~~a. Absence de drainage lymphatique conventionnel~~
- ~~b. Présence d'une Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) "impermeable"~~
- c. Peu de lymphocytes T dans le SNC sain
- d. Peu de présentation antigénique au sein du SNC
(via les molécules d'histocompatibilité / CMH)

Statut Immunologique Particulier du SNC

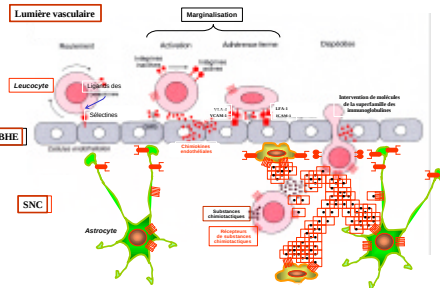
SNC = SITE IMMUNOLOGIQUE PRIVILÉGIÉ ?

- ~~a. Absence de drainage lymphatique conventionnel~~
- ~~b. Présence d'une Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) "impermeable"~~
- ~~c. Peu de lymphocytes T dans le SNC sain~~
- d. Peu de présentation antigénique au sein du SNC
(via les molécules d'histocompatibilité / CMH)

Statut Immunologique Particulier du SNC

RÉÉVALUATION de la NOTION de PRIVILÈGE IMMUNOLOGIQUE

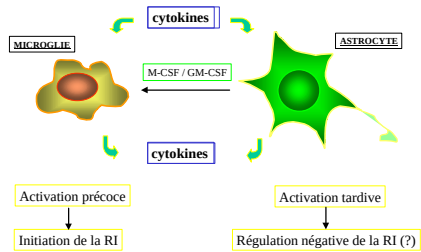
c. Migration leucocytaire transendothéliale au niveau de la BHE



Statut Immunologique Particulier du SNC

RÉÉVALUATION de la NOTION de PRIVILÈGE IMMUNOLOGIQUE

d. Présence de cellules immunocompétentes au sein du SNC



Statut Immunologique Particulier du SNC

RÉÉVALUATION de la NOTION de PRIVILÈGE IMMUNOLOGIQUE

c. Migration leucocytaire transendothéliale au niveau de la BHE

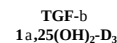
Récepteur	Distribution cellulaire	Ligands	Cytokines stimulatrices	Cytokines inhibitrices	Etape d'adhérence
E-selectine (CD62E)	Endothélium ; Astrocytes	ESL-1 ; Sialyl-Lewis x sulfat	TNF α		Rollment
P-selectine (CD62P)	Endothélium	PSGL-1 (CD132) ; HSA (CD130) ; Sialyl-Lewis x sulfat			Rollment
GlyCAM-1	Endothélium	L-selectine (CD62L)			Rollment
CD34 (pseudoligand)	Endothélium	L-selectine (CD62L)			Rollment
ICAM-1 (CD54)	Endothélium ; Astrocytes ; Oligodendrocytes ; Microglie	LFA-1 (CD11a/CD18) ; CR3 (CD11b/CD18)	TNF α , TNF β , IL-1 β , IFN γ , LPS	TFP β , IL-10, IL-13	Adhérence forte / Diapédèse
ICAM-2 (CD132)	Endothélium	LFA-1 (CD11a/CD18)			Adhérence forte / Diapédèse
VCAM-1 (CD138)	Endothélium ; Astrocytes ; Microglie	VLA-4 (CD113/CD29)	TNF α , TNF β , IL-1 β , IFN γ	TFP β , IL-10	Adhérence forte / Diapédèse
VLA-1 (CD11a/CD29)	Endothélium ; Astrocytes	Laminine ; Collagène de type IV	TNF α , IL-1 β , IFN γ		Adhérence forte / Diapédèse
VLA-2 (CD11b/CD29)	Endothélium ; Astrocytes	Laminine ; Collagène de type IV	TNF α , IL-1 β , IFN γ		Adhérence forte / Diapédèse
VLA-5 (CD11c/CD29)	Endothélium ; Astrocytes	Laminine	TNF α , IL-1 β , IFN γ		Adhérence forte / Diapédèse
LFA-3 (CD30)	Endothélium ; Astrocytes ; Microglie	LFA-3 (CD30)			Adhérence forte / Diapédèse
LFA-6 (CD11a/CD30)	Microglie	ICAM-1 (CD54) ; ICAM-2 (CD132)			Diapédèse
CR3 (CD11b/CD18)	Microglie	ICAM-1 (CD54)			Diapédèse

Statut Immunologique Particulier du SNC

RÉÉVALUATION de la NOTION de PRIVILÈGE IMMUNOLOGIQUE

d. Présence de cellules immunocompétentes au sein du SNC,

mais aussi présence de molécules immunosuppressives :



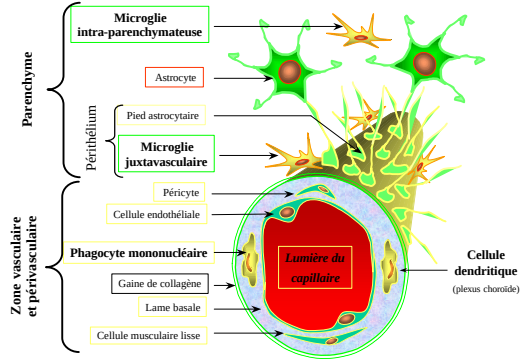
Statut Immunologique Particulier du SNC

~~Privilege immunologique~~

Phénomène actif

Immuno-surveillance régulée et contrôlée par le SNC lui-même

Les CPA Résidentes du SNC



Plan du COURS de NEURO-IMMUNOLOGIE

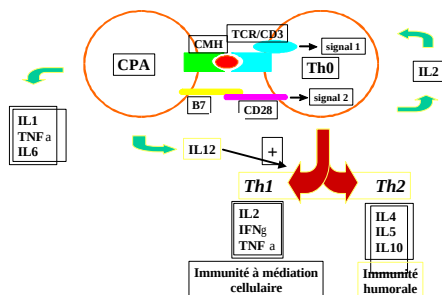
- I Anatomie Comparée du SI / SNC
- II Statut Immunologique Particulier du SNC
- III Les CPA Résidentes du SNC
- IV Ontogénie des Macrophages Résidents du SNC
- V Plasticité Morphologique et Fonctionnelle des Cellules Microgliales
- VI Communication Microglie / Astrocytes
- VII Communication Lymphocytes / SNC
- VIII Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

Les CPA Résidentes du SNC

	MICROGLIE	ASTROCYTE
Expression des molécules CMH cl. II	Forte et rapide : à une légère perturbation neuronale à faible dose de cytokines	Faible et tardive : à une dégénérescence neuronale à forte dose de cytokines
Activation des lymphocytes Th	Pas d'inhibition par les neurones + Prolifération +++ Cytokines +++	Inhibition par les neurones + (si CMH cl. II ⁺⁺⁺) Prolifération + Cytokines + - (si CMH cl. II ⁻) Hyporéactivité: ↓ TCR Cytokines -
Sécrétion d'IL12	+	-
Expression des co-récepteurs B7	+	- (in vivo)

Les CPA Résidentes du SNC

RAPPELS sur l'ACTIVATION LYMPHOCYTAIRE T :



Plan du COURS de NEURO-IMMUNOLOGIE

- I Anatomie Comparée du SI / SNC
- II Statut Immunologique Particulier du SNC
- III Les CPA Résidentes du SNC
- IV Ontogénie des Macrophages Résidents du SNC
- V Plasticité Morphologique et Fonctionnelle des Cellules Microgliales
- VI Communication Microglie / Astrocytes
- VII Communication Lymphocytes / SNC
- VIII Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

UPMC
Syndrôme FISSON

Ontogénie des Macrophages Résidents du SNC

Nissl (1899) : 1^{ère} description morphologique des cellules microgliales ("microgliocytes").

Origine développementale : présence de cellules microgliales amiboïdes dans le SNC au cours du développement embryonnaire et fœtal, issues avant la formation de la BHE à partir de :

- microglioblastes mésodermes
- cellules matricielles du neuroectoderme
- cellules myélo-monocytaires sanguines

Origine myélo-monocytaire : renouvellement de 30% des phagocytes mononucléés périvasculaires cérébraux et méningés par an à partir de monocytes sanguins.
(Hickey & Kimura, 1988 ; Kennedy & Abkowitz, 1997)

Cellules progénitrices cérébrales : précurseurs parenchymateux et/ou périvasculaires
(Walker et al., 1995 ; Thomas, 1999)

UPMC
Syndrôme FISSON

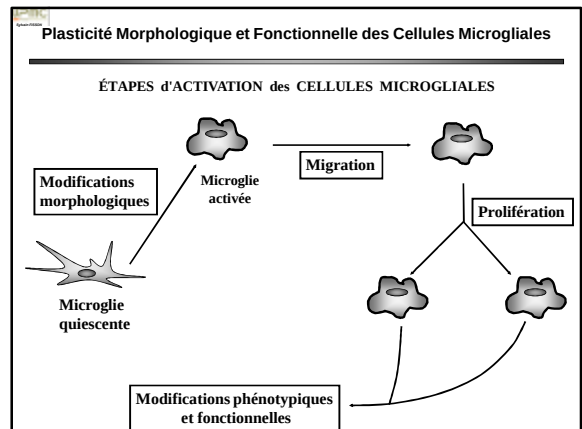
Plasticité Morphologique et Fonctionnelle des Cellules Microgliales

Foetal		Adulte	
Microglie amiboïde	Microglie quiescente	Microglie activée	Microglie réactive
- Modelage du réseau neuronal - Phagocytose	- Surveillance tissulaire	- Réparation tissulaire - CPA	- Cytotoxicité - Phagocytose
- Intervention dans des réactions immunologiques - Sécrétion de facteurs cytotoxiques - Sécrétion de facteurs neuroprotecteur / neurotrophiques			

UPMC
Syndrôme FISSON

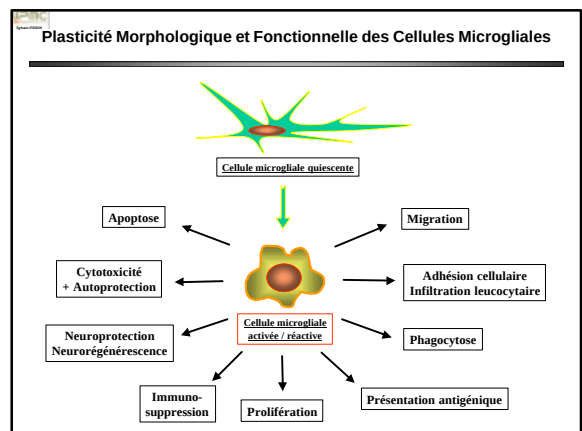
Plan du COURS de NEURO-IMMUNOLOGIE

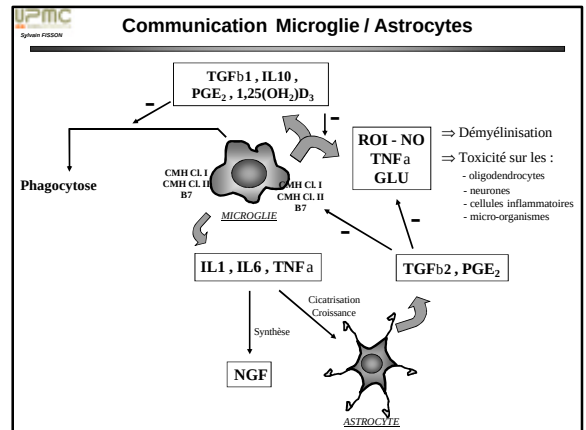
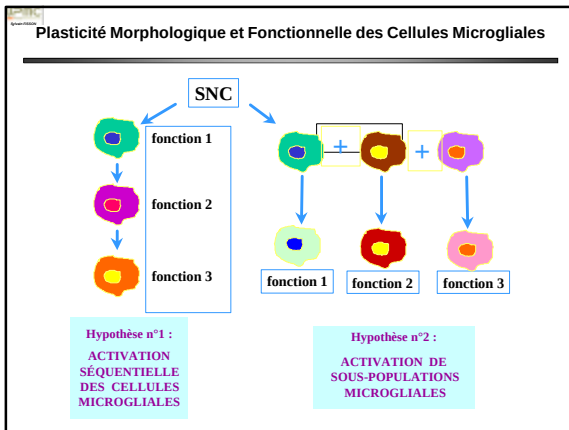
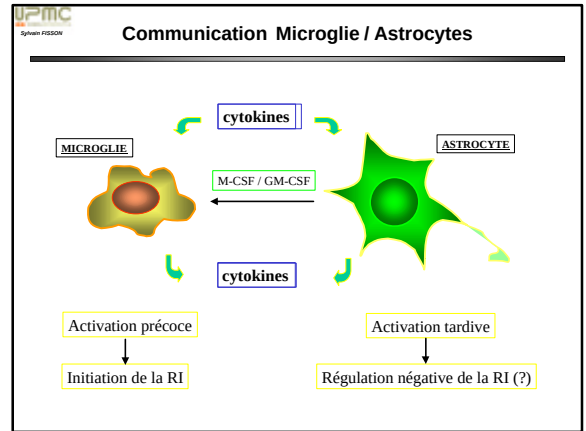
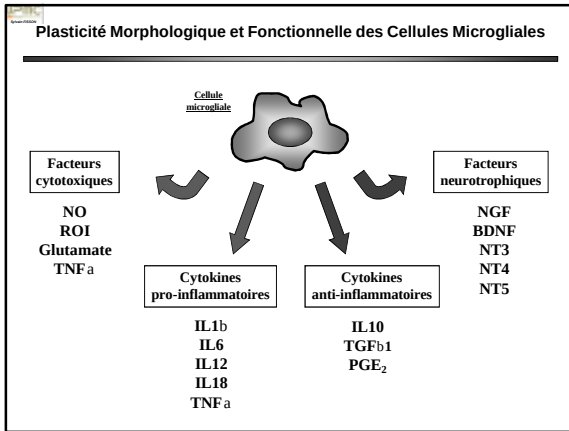
- I Anatomie Comparée du SI / SNC
- II Statut Immunologique Particulier du SNC
- III Les CPA Résidentes du SNC
- IV Ontogénie des Macrophages Résidents du SNC
- V Plasticité Morphologique et Fonctionnelle des Cellules Microgliales**
- VI Communication Microglie / Astrocytes
- VII Communication Lymphocytes / SNC
- VIII Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC



UPMC
Syndrôme FISSON

Plasticité Morphologique et Fonctionnelle des Cellules Microgliales



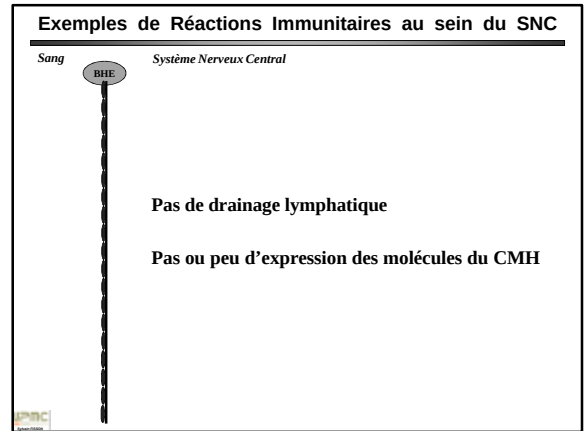
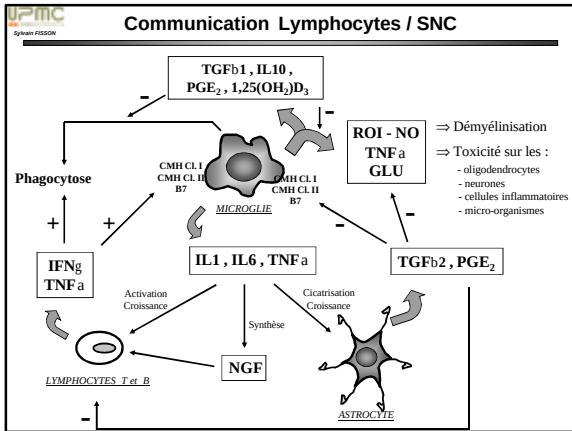


Plan du COURS de NEURO-IMMUNOLOGIE

- I Anatomie Comparée du SI / SNC
- II Statut Immunologique Particulier du SNC
- III Les CPA Résidentes du SNC
- IV Ontogénie des Macrophages Résidents du SNC
- V Plasticité Morphologique et Fonctionnelle des Cellules Microgliales
- VI Communication Microglie / Astrocytes
- VII Communication Lymphocytes / SNC
- VIII Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

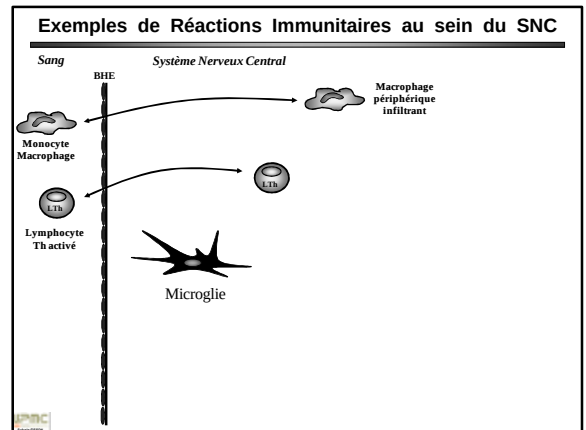
Plan du COURS de NEURO-IMMUNOLOGIE

- I Anatomie Comparée du SI / SNC
- II Statut Immunologique Particulier du SNC
- III Les CPA Résidentes du SNC
- IV Ontogénie des Macrophages Résidents du SNC
- V Plasticité Morphologique et Fonctionnelle des Cellules Microgliales
- VI Communication Microglie / Astrocytes
- VII Communication Lymphocytes / SNC
- VIII Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC



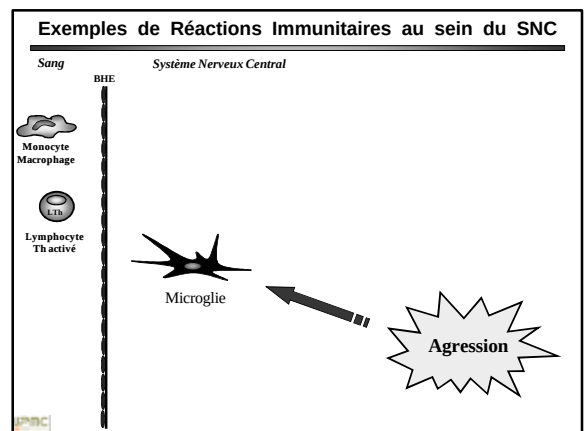
Communication Lymphocytes / SNC

Catégorie de molécules	Substance	Fonctions principales
Cytokines	IL1	Pro-inflammatoire ; Inducteur de prolifération astrocytaire et de microvascularisation
	IL6	Pro-inflammatoire ; Potentialise la synthèse d'Ig par les L.B
	IL10	Anti-inflammatoire ; Inhibe la production des cytokines Th1, du NO et des ROI ; Règle l'expression des molécules CMH (I, II et B7.2 des CPA)
	IL12	Pro-inflammatoire ; Inducteur de la différenciation LTh en LTh1
	IFNγ	Anti-inflammatoire ; Inducteur de la production de facteurs neurotrophiques ; Inhibe la prolifération astrocytaire, l'activation des cellules immunes-complément et la production de cytokines pro-inflammatoires et de NO
Facteurs cytokiniques	TNFα	Pro-inflammatoire ; Cytotoxique (oligodendrocytes) ; Inducteur potentiel de la production de neurotrophines
	NO	Bactéricide (destruction de micro-organismes intracellulaires) ; Cytotoxique ; Stimule la synthèse de 1α,25(OH) ₂ D ₃
Facteurs neurotrophiques	Glutamate	Cytotoxique (neurones et oligodendrocytes)
	Récepteurs couplés à G-proteines	Bactéricide (destruction de micro-organismes intracellulaires) ; Cytotoxique
	NGF	Survie neuronale ; Régénération axonale ; Remodelage du réseau neuronal ; Régulation des fonctions microgliales
	BDNF	
	NT3	
	NT4	
	NT5	
	GDNF	
Prostaglandine	PGE ₂	Anti-inflammatoire ; Inhibe la production des cytokines Th1, du NO et des ROI ; Règle l'expression des molécules CMH (I, II et B7.2 des CPA)

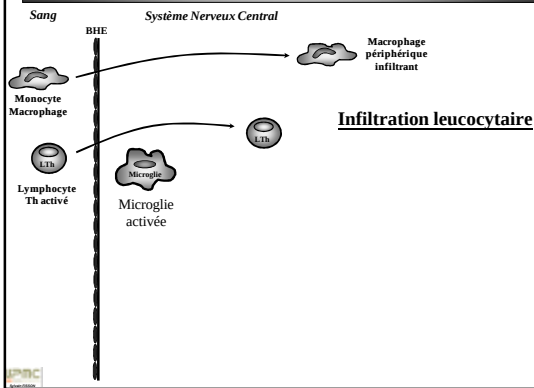


Plan du COURS de NEURO-IMMUNOLOGIE

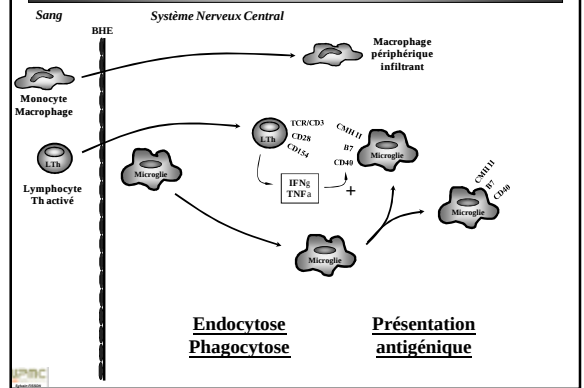
I	Anatomie Comparée du SI / SNC
II	Statut Immunologique Particulier du SNC
III	Les CPA Résidentes du SNC
IV	Ontogénie des Macrophages Résidents du SNC
V	Plasticité Morphologique et Fonctionnelle des Cellules Microgliales
VI	Communication Microglie / Astrocytes
VII	Communication Lymphocytes / SNC
VIII	Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC



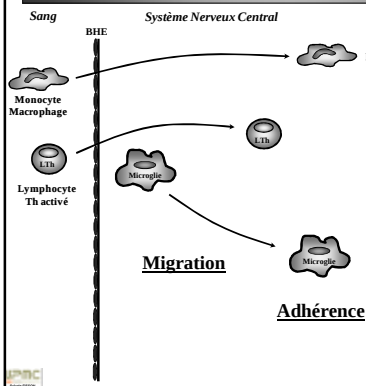
Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC



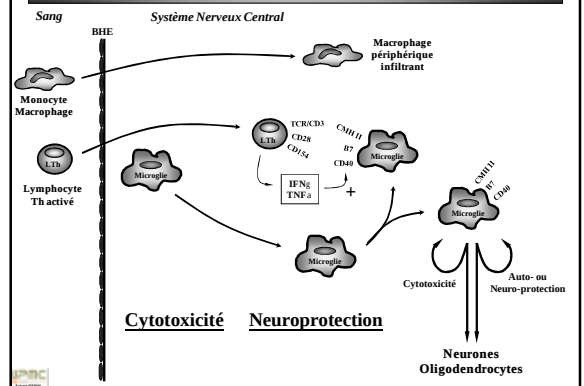
Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC



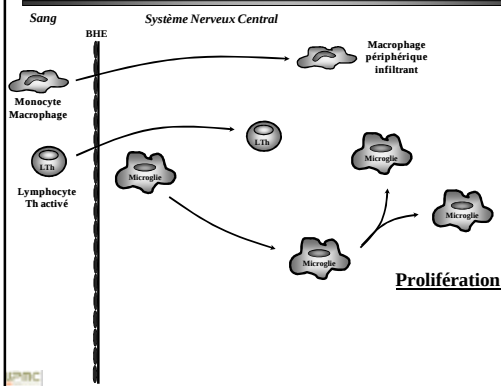
Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC



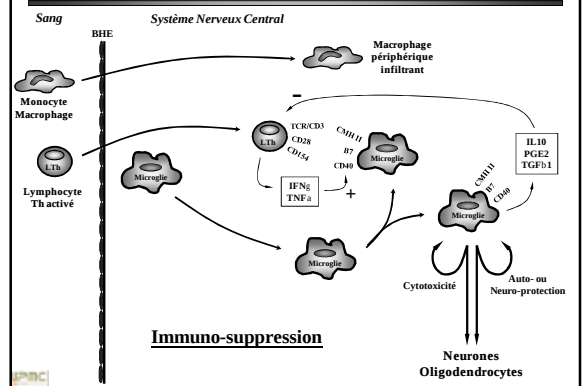
Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

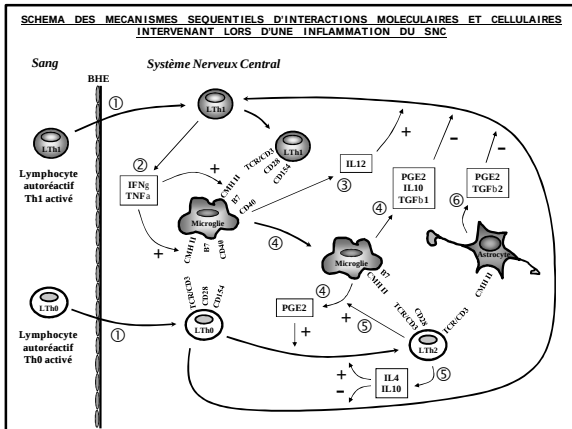


Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC



Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC





Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

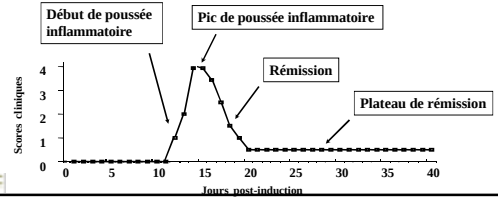
L'Encéphalomyélite Autoimmune Expérimentale (EAE)

EAE : Modèle animal de la sclérose en plaques

Induction : Injection systémique de broyat de moelle épinière ou d'Ag purifiés du SNC

Evaluation scores cliniques :

- 0 : Absence de signe clinique
- 1 : Perte de tonicité de la queue
- 2 : Parésie légère
- 3 : Parésie sévère
- 4 : Paraplégie / Moribond



Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

FACTEURS INTERVENANT dans le SNC pour INITIER ou INHIBER une REPONSE IMMUNITAIRE

- (1) le stade d'activation de la microglie
- (2) le niveau des cytokines et de leur(s) récepteur(s) dans les cellules gliales et immunes
- (3) la co-présence de cytokines pro et anti-inflammatoires
- (4) la concentration et la localisation de ces cytokines dans le SNC
- (5) la séquence temporelle d'exposition de chaque cellule particulière aux diverses cytokines

Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

L'Encéphalomyélite Autoimmune Expérimentale (EAE)

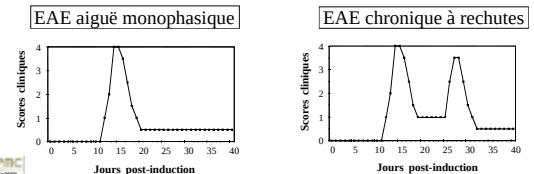
EAE : Modèle animal de la sclérose en plaques

Induction : Injection systémique de broyat de moelle épinière ou d'Ag purifiés du SNC

Evaluation scores cliniques :

- 0 : Absence de signe clinique
- 1 : Perte de tonicité de la queue
- 2 : Parésie légère
- 3 : Parésie sévère
- 4 : Paraplégie / Moribond

Evolution : Monophasique aiguë ou Chronique à rechutes

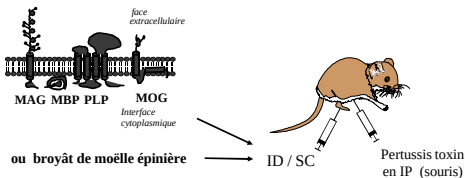


Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

L'Encéphalomyélite Autoimmune Expérimentale (EAE)

EAE : Modèle animal de la sclérose en plaques

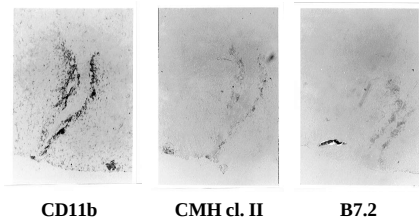
Induction : Injection systémique de broyat de moelle épinière ou d'Ag purifiés du SNC



Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

L'Encéphalomyélite Autoimmune Expérimentale (EAE)

Phase de pic de signes cliniques (Moelle épinière cervicale)

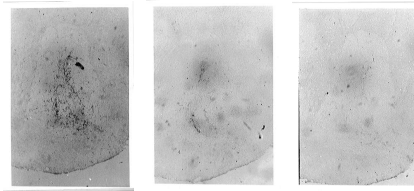


(grossissement 100X)

Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

L'Encéphalomyélite Autoimmune Expérimentale (EAE)

Phase de rémission (Moelle épinière cervicale)

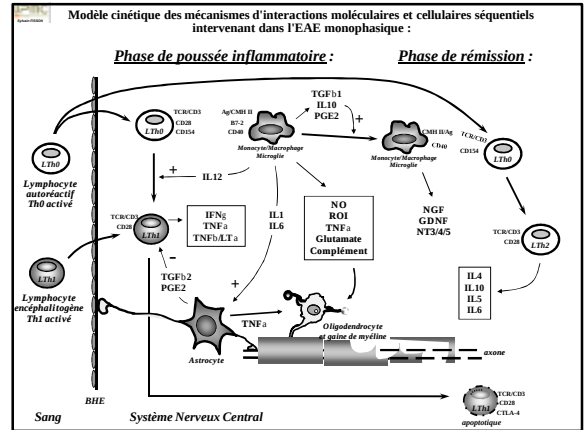


CD11b

CMH cl. II

B7.2

(grossissement 100X)



Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

L'Encéphalomyélite Autoimmune Expérimentale (EAE)

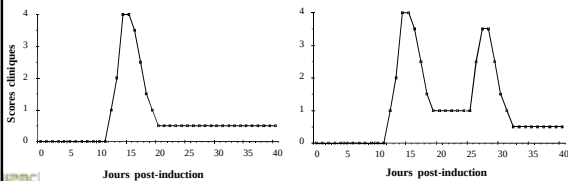
EAE monophasique

-	+	+/-
-	-	-
-	-	-

CD40
B7.1
B7.2

EAE chronique à rechute

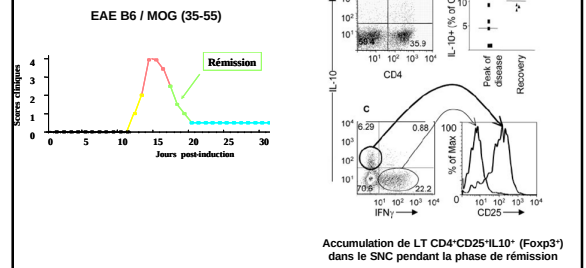
-	+	-	++
-	-	+	-
+/-	++	-	++



LT régulateurs et EAE

Contribution des Treg CD4+CD25+Foxp3+ dans la protection et la rémission de l'EAE :

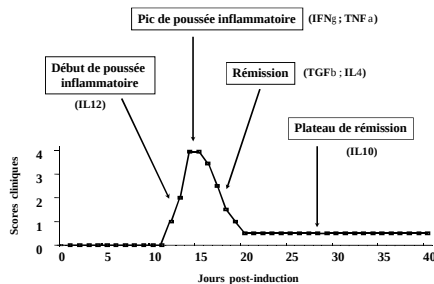
McGeachy et al., J. Immunol., Sept 2005: 175, 3025



Exemples de Réactions Immunitaires au sein du SNC

L'Encéphalomyélite Autoimmune Expérimentale (EAE)

Scores cliniques observés et cytokines retrouvées *in situ* au cours des différents stades d'une EAE monophasique aiguë :



LT régulateurs et EAE

Contribution des Treg CD4+CD25+Foxp3+ dans la protection et la rémission de l'EAE :

McGeachy et al., J. Immunol., Sept 2005: 175, 3025

