

**MÉMOIRE IMMUNITAIRE**  
**TOLÉRANCE PÉRIPHÉRIQUE**

(B.BELLIER)

# I. MÉMOIRE IMMUNITAIRE

## 1. INTRODUCTION

Réponses innée et adaptative																									
<b>Schéma</b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #4a86e8; color: white;">Réponses immunitaires Innées</th> <th style="background-color: #c0392b; color: white;">Réponse immunitaire Adaptative</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Réponses immédiates</td> <td style="text-align: center;">Réponses retardées</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">90-99% efficaces</td> <td style="text-align: center;">efficaces</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">assurées par :</td> <td style="text-align: center;">assurées par :</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Barrières externes</td> <td style="text-align: center;">Lymphocytes T      Lymphocytes B</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Phagocytes NK      Médiateurs solubles</td> <td style="text-align: center;">Imm. à médiation Cellulaire      Imm. à médiation Humorale</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">déclenchées par :</td> <td style="text-align: center;">déclenchées par :</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">LE DANGER</td> <td style="text-align: center;">L'ANTIGÈNE</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">détecté par :</td> <td style="text-align: center;">détecté par :</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">des Récepteurs « Innés »</td> <td style="text-align: center;">des Récepteurs spécifiques</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">dont les réponses sont</td> <td style="text-align: center;">dont les réponses sont dotées de</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Sans mémoire</td> <td style="text-align: center;">MEMOIRE</td> </tr> </tbody> </table>	Réponses immunitaires Innées	Réponse immunitaire Adaptative	Réponses immédiates	Réponses retardées	90-99% efficaces	efficaces	assurées par :	assurées par :	Barrières externes	Lymphocytes T      Lymphocytes B	Phagocytes NK      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      Lymphocytes B																								
Phagocytes NK      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																								
<b>Chronologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Génération des cellules « mémoires » lors de la primo-infection (ou vaccination), responsables de réponses « mémoires », « secondaires » ou « anamnétiques ».               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse T mémoire.</li> <li>• Réponse B mémoire.</li> </ul> </li> <li>- Caractérisées par les réponses immunitaires <b>accélérées et amplifiées</b> lors du second contact antigénique.</li> <li>- Contribuent à la protection de l'organisme contre l'étranger déjà rencontré.</li> </ul>																								

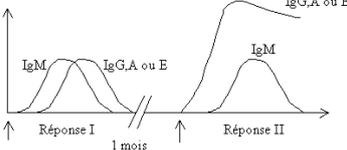
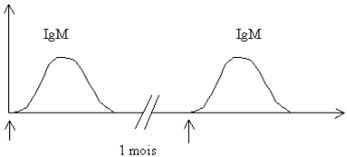
## 2. MÉMOIRE T

Mémoire T	
<b>Naissance de la mémoire T</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Activation</b> des Lc T naïfs par l'Ag.</li> <li>- <b>Expansion clonale.</b></li> <li>- <b>Phase effectrice.</b></li> <li>- <b>Contraction clonale</b> : mort de 95-99% des Lc T effecteurs.</li> <li>- Subsistance des 5% restants qui deviennent Lc T <b>mémoire</b> en fin de réponse primaire.</li> </ul>
<b>Question de nombre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> </ul>

Cellules T mémoire	
<b>Modifications qualitatives</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Des cellules différentes</u> :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Phénotype « mémoire ».</b></li> </ul> </li> <li>2. <u>Molécules d'adhésion et récepteurs aux cytokines</u> :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Propriétés migratoires</b> et de localisations différentes.</li> </ul> </li> <li>3. <u>Un seuil d'activation inférieur lors d'un nouveau contact antigénique</u> :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Répondent plus vite à l'Ag + plus sensible à l'Ag.</li> </ul> </li> <li>4. <u>Indépendance aux molécules de costimulation</u> :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse directe aux cellules infectées.</li> </ul> </li> <li>5. <u>Des fonctions accrues et multiples lors du second contact</u> :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effecteurs secondaires plus efficaces que les effecteurs primaires.</li> </ul> </li> </ol>

<p><b>Des cellules différentes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modification de certains marqueurs de surface : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caractérisent les cellules à différents stades d'activation.</li> <li>• Stades : naïf - effecteur - mémoire.</li> </ul> </li> <li>- <u>Marqueur <b>CD45</b> = tyrosine phosphatase, glycoprotéine transmembranaire :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Différentes isoformes : RA et RO (Homme) / RB (souris) / RC (rat)...</li> <li>• CD45RA = forme complète.</li> <li>• CD45RO = forme tronquée.</li> <li>• Épissage des exons A, B, C, après activation =&gt; perte de la partie terminale glycosylée (=RO).</li> <li>• <u>Infos sur le stade :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Naïve : <b>CD45RA+</b> ; CD45RO-</li> <li>▸ Mémoire : CD45RA- ; <b>CD45RO+</b>.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- <u>Marqueur <b>CD62L</b> = L-selectin (adressage/adhésion) :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interaction avec PNA<sub>D</sub> (Peripheral Mode Addressin) sur HEV (High Epithelium Venule). <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Rôle d'entrée des Lc T naïfs dans les organes lymphoïdes secondaires.</li> </ul> </li> <li>• Un Lc T activé perd l'expression de CD62L =&gt; fin de l'adressage vers les organes lymphoïdes secondaires.</li> </ul> </li> <li>- <u>Marqueur <b>CCR7</b> = récepteur aux chimiokines <b>CCL19/21</b> :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CCL19 et CCL21 sont des chimiokines produites par les organes lymphoïdes secondaires.</li> <li>• Attraction des Lc T CCR7+ vers les organes lympho. 2ndaires.</li> <li>• Activation de CCR7 induit l'expression d'intégrines qui assurent l'attachement des cellules à la paroi de l'HEV puis leur transmigration.</li> <li>• Un Lc T activé perd l'expression de CCR7 =&gt; fin de l'adressage vers les organes lymphoïdes secondaires.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Effets de l'âge</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous ces marqueurs permettent de différencier une cellule naïve d'une cellule activée/mémoire.</li> <li>- Chez les sujets jeunes, stock de cellules naïves important.</li> <li>- Chez les sujets plus âgés (&gt;60 ans), le thymus fonctionne de moins en moins, le stock de cellules naïves s'épuise : il ne reste que des cellules mémoires.</li> </ul>
<p><b>Propriétés migratoires et localisation</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Il existe 2 types de cellules mémoires : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u><b>Cellules mémoire T centrales (T<sub>CM</sub> pour Central Memory) :</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ CCR7+, CD45RO+</li> <li>▸ Expriment CCR7 donc adressage aux organes lymphoïdes 2nd.</li> <li>▸ Pool de cellules mémoires.</li> </ul> </li> <li>• <u><b>Cellules mémoire T effectrices (T<sub>EM</sub> pour Effector Memory) :</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ CCR7-, CD45RO+</li> <li>▸ N'expriment pas CCR7.</li> <li>▸ Cellules résidentes des tissus =&gt; réponse précoce lors d'un 2nd contact antigénique.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Propriétés spécifiques des cellules T mémoires</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Seuil d'activation inférieur</b> à celui des Lc T naïfs : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Répondent à des doses d'Ag 10 à 50 fois plus faibles.</li> <li>• Tmem = cellules pré-activées.</li> </ul> </li> <li>- Phase de latence diminuée et <b>divisions accélérées</b> lors de l'activation secondaire.</li> <li>- <b>Fonctions pléiotropiques :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellules multi-fonctionnelles = diversification des molécules effectrices : <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Ex : sécrétion d'IFN-γ et de TFN-α.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- <b>Propriétés migratoires différentes :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Expression de molécules d'adhésion et de récepteurs aux chimiokines.</li> </ul> </li> <li>- <b>Réactivation indépendante des molécules de costimulation :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CMH-Ag (signal 1) suffit pour réactiver les cellules mémoires =&gt; indépendance aux APC (signaux 1+2).</li> </ul> </li> </ul>

### 3. MÉMOIRE B

Mémoire B	
<b>Naissance de la mémoire B</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Activation des Lc B naïfs (IgM+, IgD+).</li> <li>2. Différenciation en plasmocytes à courte durée de vie sécréteurs d'IgM.</li> <li>3. Dans les centres germinatifs, les Lc B naïfs passent par 3 étapes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Maturation d'affinité.</b></li> <li>- <b>Commutation de classe.</b></li> <li>- Génération de cellules B mémoires et de plasmocytes à longue durée de vie pour la réponse 2ndaire.</li> </ul> </li> </ol>
<b>Différenciation des cellules B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plusieurs marqueurs de différenciation.</li> <li>- Isotope du BCR = marqueur le plus utilisé : <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgM et IgD chez le Lc B naïf.</li> <li>• Perte d'IgD quand activation.</li> <li>• Perte d'IgM après commutation isotypique</li> </ul> </li> <li>- <u>Phénotypes</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Naïf : CD19+, <b>IgD+ (IgM+), CD27-</b></li> <li>• Mémoire : CD19+, <b>IgD-, CD27+, CD38+</b></li> <li>• Plasmocyte : CD19lo, IgD- (IgM-), CD38hi, <b>CD138+</b></li> </ul> </li> </ul>
<b>Mécanismes de la réponse B mémoire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Après primo-infection et contraction clonale, les Lc B mémoire restants vont se loger dans la <b>moelle osseuse</b> où l'environnement cytokinique leur est favorable.</li> <li>- Ils s'y différencient régulièrement en plasmocytes à durée de vie longue, ce qui va permettre la production de l'Ac <b>en permanence</b>.</li> <li>- Présence d'Ac recirculants =&gt; action immédiate.</li> <li>- Restimulation des Lc B mémoire.</li> </ul>
<b>Réponse humorale B « mémoire »</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modifications quantitatives et qualitatives, avec lors de la réponse primaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amplification des clones spécifiques.</li> <li>• Commutation de classe IgM → IgG, IgA ...</li> </ul> </li> <li>- Modifications qualitatives avec la <b>maturation d'affinité (hypermutations somatiques)</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des <i>Lc B immatures</i> lors de la réponse primaire.</li> <li>• Des <i>Lc B mémoires</i> lors de la réponse secondaire pour augmenter encore d'avantage l'affinité des Ig pour l'Ag.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Coopération cellulaire T</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interaction <b>CD40-CD40L</b> déclenche la formation d'un <u>centre germinatif</u>, lieu de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maturation d'affinité, commutation isotypique et formation de plasmocytes et cellules mémoires.</li> <li>• CD40 sur Lc B qui présente l'Ag.</li> <li>• CD40L sur Lc T.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Ag thymo-dépendants</b>	<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 20px;"> <p>Réponse I ⇒ IgM et IgG décalés dans le temps = commutation de classe.</p> <p>Réponse II ⇒ pas de commutation de classe.</p> <p>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.</p> </div> </div>
<b>Ag thymo-indépendants</b>	<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 20px;"> <p>Les molécules impliquées dans ce processus sont généralement des polysaccharides à structure très répétitive :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LPS (lipopolysaccharides bactériens)</li> <li>- Flagelline (extraite de flagelle de Salmonelle)</li> <li>- Polysaccharides de pneumocoques</li> <li>- Ficoll (polymère industriel = polydextran utilisé pour séparer les lymphocytes sanguins par centrifugation car sa densité &gt; celle des lymphocytes).</li> </ul> <p>=&gt; 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).</p> </div> </div>

## 4. CONCLUSION

Conclusion	
Propriété mémoire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunité à plus ou moins long terme :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cf « capital mémoire » voire à vie après certaines infections naturelles comme Rougeole ou Varicelle.                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Maintien du pool de cellules mémoires.</li> <li>▸ Persistance antigénique (zona).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
Vaccination	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moyen prophylactique pour induire une immunité artificielle.</li> <li>- La durée de la mémoire dépend de la <b>formulation vaccinale/type de vaccin</b>.</li> <li>- <i>On peut trouver chez l'Homme des Lc B mémoire spécifiques près de 50 ans après la vaccination anti-variolique.</i></li> <li>- Les rappels permettent de prolonger l'immunité.</li> </ul>

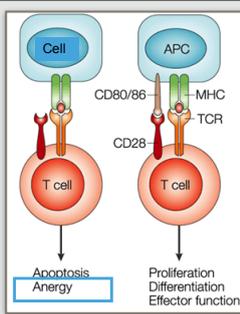
## II. TOLÉRANCE PÉRIPHÉRIQUE

Introduction à la tolérance immunitaire	
Définition	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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).</li> </ul>
Conséquences	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Tolérance au soi.</b></li> <li>- <b>Réponses immunitaires au non-soi :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elimination des pathogènes (cellules infectées).</li> <li>• Elimination des cellules altérées (tumeurs).</li> <li>• Rejet des greffes allogéniques.</li> </ul> </li> <li>- <b>En cas de rupture de la tolérance :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladies auto-immunes.</li> </ul> </li> </ul>

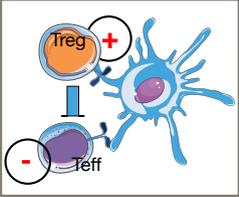
Tolérance centrale	
Tolérance centrale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A lieu dans les organes lymphoïdes primaires.               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thymus pour les Lc T.</li> <li>• MO pour les Lc B.</li> </ul> </li> <li>- « Education » des TCR et BCR.</li> <li>- <b>Sélection positive = restriction au CMH du soi (ex dans le cadre des Lc T) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les thymocytes doubles positifs entrent en contact avec les cellules épithéliales corticales du thymus.</li> <li>• Seules les thymocytes capables de se lier au complexe CMH-peptide avec suffisamment d'affinité reçoivent un signal de survie.</li> <li>• Mort par apoptose pour les autres et élimination des débris par macrophages.</li> </ul> </li> <li>- <b>Puis sélection négative = délétion des clones auto-réactifs (ex dans le cadre des Lc T) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les cellules dendritiques et les cellules épithéliales médullaires assurent la délétion des clones auto-réactifs de forte affinité.</li> </ul> </li> </ul>
Limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cette éducation n'est pas toujours efficace.</li> <li>- Certains Lc T et B auto-réactifs échappent à la sélection centrale dans le thymus ou MO.</li> <li>- Pourtant, tout le monde ne fait pas des maladies auto-immunes.</li> <li>- C'est le principe de <b>tolérance périphérique</b> : la réactivité des lymphocytes est contrôlée une fois qu'ils ont quitté les organes lymphoïdes primaires.</li> </ul>

Tolérance périphérique	
<p>Étapes du parcours des Lc et contrôle en périphérie</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Atteindre le tissu cible (Ag+)</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Accès limité aux tissus.</b></li> </ul> </li> <li>2. <u>Percevoir le signal</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anergie.</b></li> <li>• <b>Absence de signaux de danger.</b></li> <li>• <b>Cellules dendritiques tolérogènes.</b></li> </ul> </li> <li>3. <u>Proliférer et se différencier</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Populations suppressives</b> (Lc T régulateurs).</li> <li>• <b>Contrôle des réponses</b> (cytokines).</li> <li>• <b>AICD.</b></li> </ul> </li> <li>4. <u>Atteindre le tissu cible</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Accès limité aux tissus dits « immunoprivilégiés ».</b></li> </ul> </li> </ol>

1. Accès à l'antigène	
<p>Accès limité des Lc T naïfs aux tissus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les Lc T naïfs ne sont pas dirigés vers les tissus cibles à leur sortie du thymus.</li> <li>- Il expriment des récepteurs qui vont leur permettre de migrer vers les organes lymphoïdes secondaires pour y attendre l'Ag : <ul style="list-style-type: none"> <li>• CCR7-CCL21/19.</li> <li>• CDL62hi-PNAD.</li> </ul> </li> </ul>

2. Absence d'activation	
 <p><b>Anergie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Même si les Lc naïfs parviennent aux tissus cibles, ils ne sont pas activés.</li> <li>- En effet, pour être activé, un Lc a besoin de <b>3 signaux</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reconnaissance spécifique.</li> <li>• Molécules de co-stimulation.</li> <li>• Cytokines.</li> </ul> </li> <li>- Or quand le Lc naïf arrive dans le tissu, l'Ag lui est présenté par les cellules de <b>CMH-I du tissu</b> (ex : kératinocyte dans la peau), et <b>pas par une CPA</b>.</li> <li>- Donc ne reçoit que le signal 1.</li> <li>- Le Lc naïf entre alors dans un état d'anergie, de non-réponse (réversible si phénomène inflammatoire important).</li> </ul>
<p><b>Environnement tolérogène dans les tissus</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En conditions naturelles non-inflammatoires (absence de signaux de danger), la majorité des <u>cellules dendritiques</u> sont <b>immatures</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Expriment très peu de molécules de CMH.</li> <li>• N'expriment pas de molécules de co-stimulation.</li> </ul> </li> <li>- Même si ces DC récupèrent les Ag tissulaires, il n'y aura pas activation des Lc naïf car pas de molécules de co-stimulation.</li> <li>- Ne deviennent <b>matures</b> qu'à la perception d'un signal de danger. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Récepteurs de danger (PRR : TLR et NLR)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Association MAI et infections</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MAI pour maladies auto-immunes.</li> <li>- Un pathogène à l'origine de l'initiation d'une réponse immunitaire peut s'accompagner d'une réponse contre un Ag du soi.</li> <li>- Lyse d'une cellule infectée, DC récupère Ag du virus et Ag du soi : <b>risque d'autorisation de la réponse auto-immune des Lc auto-réactifs par la DC</b>.</li> <li>- <u>Exemples</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Maladie de Theiler</b> : Virus de Theiler infecte les oligodendrocytes (CNS) → Rép. Immunitaire = inflammation → Rép. Auto-immune contre la gaine de myéline.</li> <li>• <b>Virus Coxsackie</b> : infection cellules cardiaques → Inflammation → Rép. auto-immune contre la cardiomyosine.</li> <li>• <b>Polyarthrites rhumatoïdes</b> : des fragments de microbes dans le liquide synovial des articulaires inflammatoires.</li> </ul> </li> </ul>

### 3. Proliférer et se différencier

<p><b>Lymphocytes T suppresseurs</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plusieurs populations de Lc T suppresseurs.</li> <li>- <u>Lc T régulateurs naturels / thymiques (T<sub>reg</sub>)</u> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produits par le thymus.</li> <li>• 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).</li> <li>• CD4+ CD25+ <b>Foxp3+</b></li> <li>• 5-10% des Lc T périphériques.</li> <li>• Spécifiques des Ag du soi.</li> </ul> </li> </ul>
<div style="text-align: center;">  </div> <p><b>Lc T régulateurs</b></p> <p>Effets bénéfiques Effets délétères</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Mécanismes de suppression</u> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activation par la reconnaissance d'Ag du soi sur une cellule dendritique.</li> <li>• Libération de <b>cytokines « immuno-suppressives »</b> : IL-10 et TGF-β.</li> <li>• Fixation des cytokines sur les R des Lc T effecteurs =&gt; contrôle de l'activité des gènes effecteurs.                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Bloquent la production d'IL-2, d'IFN-γ, de perforines/granzymes...</li> </ul> </li> <li>• Bloquent l'activité des T effecteurs auto-réactifs activés par une DC porteuse d'Ag du soi.</li> </ul> </li> <li>- <u>Rôle</u> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintien de la tolérance périphérique.</li> <li>• Préviennent l'apparition des maladies auto-immunes.</li> <li>• Suppression des réponses :                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Auto-immunes.</b></li> <li>▶ <b>Allergènes.</b></li> <li>▶ <b>Allogénique</b> (=&gt; rejet de greffes).</li> <li>▶ <b>Anti-tumorales.</b></li> <li>▶ <b>Anti-infectieuses.</b></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Équilibre Treg/Teff.</li> </ul>
<p><b>T<sub>reg</sub> et auto-immunité</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- il existe un défaut en Treg (% ou fonction) dans certaines pathologies auto-immunes.</li> <li>- Exemple du diabète de type I (diminution drastique du nombre de Lc Treg).</li> </ul>
<p><b>Potentiel thérapeutique des T<sub>reg</sub></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Immuno-suppression</b> dans traitement anti-tumoral ou infection virale chronique :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quand le pool de Lc Treg empêche d'avoir une réponse effectrice efficace.</li> </ul> </li> <li>- <b>Immuno-stimulation</b> dans traitement anti-tumoral et MAI :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quand diminution des Lc Treg empêche de réagir contre l'auto-immunité.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Autres Lc T suppresseurs</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>CD8reg</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• T CD8+ Foxp3+</li> <li>• Rôle ?</li> </ul> </li> <li>- <b>Foxp3- suppressive T cells</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Tr1 cells</u> : <b>IL-10</b>-producing type 1 regulatory cells.                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Foxp3- IL-10+</li> <li>▶ LAG-3+</li> <li>▶ Extrathymic origin.</li> <li>▶ Introduced <i>in vivo</i> following <b>chronic antigenic</b> stimulation in the presence of IL-10.</li> <li>▶ Suppression of <b>allograft, allergy</b>.</li> </ul> </li> <li>• <u>Th3 cells</u> : <b>TGF-β</b>-producing CD4+ T cells.                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Foxp3- (or Foxp3+ ?)</li> <li>▶ Induced from naive form CD4 T cells by TGF-β.</li> <li>▶ Secrete TGF-β and IL-10.</li> <li>▶ Important role in <b>oral tolerance to nonself</b> antigens (cf : high level of TGF-β in intestinal mucosa).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

## 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

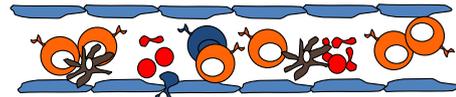
DC activation

Teff

Environnement  
Immunosuppresseif

Treg

En l'absence de danger => environnement tolérogène



Chemokines

CD80, CD86  
CD40L

CD28  
CD40L

Pro-inflammatory  
cytokines  
IL-1b, IL-2, TNF $\alpha$

DC activation

Defect in Treg

DANGER

Danger => risque de rupture de tolérance

## Immunothérapies

UNIVERSITÉ

Immunosuppressive drugs

