

Immunité adaptative : Lymphocytes T régulateurs et notion de tolérance

*François Lemoine, Yvon Lebranchu, Olivier Boyer,
Marie Christine Béné, Yacine Taoufik*

I-Définition	2
II-La tolérance centrale et le rôle du thymus :	2
III-La tolérance périphérique.....	3
IV-Les lymphocytes T régulateurs	4
IV-1.Les lymphocytes T régulateurs naturels	4
IV-2.Les lymphocytes T régulateurs induits	5
V-Rupture de tolérance	6

I-Définition

La tolérance immunitaire se définit par la capacité du système immunitaire à ne pas manifester de réaction agressive vis-à-vis de certains antigènes avec lesquels il a été au préalable en contact. Une tolérance immunitaire spécifique s'exerce vis-à-vis de constituants du soi. Les mécanismes de tolérance naturelle sont acquis au cours du développement.

Les mécanismes de tolérance immunitaire sont multiples et ont pour objectif de prévenir les réactions d'auto-immunité.

La tolérance centrale aboutit à la délétion clonale de lymphocytes réactifs vis-à-vis d'antigènes du soi, au niveau du thymus pour les lymphocytes T, ou au niveau de la moelle osseuse pour les lymphocytes B. L'acquisition de la tolérance centrale se déroule lors des processus de différenciation des lymphocytes T et B.

La tolérance périphérique repose sur plusieurs mécanismes dont notamment la suppression de la réponse immune par les lymphocytes T régulateurs.

II-La tolérance centrale et le rôle du thymus :

La production de lymphocytes T ou thymopoïèse se déroule dans le thymus. Il s'agit d'un processus actif et dynamique permettant à des précurseurs issus de la moelle osseuse, de proliférer, de se différencier en thymocytes matures qui aboutiront à des lymphocytes T fonctionnels.

Au cours de la différenciation thymique, les thymocytes se différencient en lymphocytes T exprimant les molécules CD4 ou CD8, définissant ainsi deux sous-populations fonctionnelles. Le récepteur T à l'antigène (TCR) est le produit de gènes qui se réarrangent au cours de la différenciation thymique. Le TCR est présent à la surface des lymphocytes T nouvellement formés et joue un rôle majeur et essentiel dans la fonction de reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte T.

Dans les années 1950, Sir Franck MacFarlane Burnet a proposé la théorie de la délétion clonale dans laquelle les cellules immunes portant un TCR autoréactif seraient éliminées. Des expériences réalisées dans les années 1980 ont montré que certains thymocytes sont en fait éliminés s'ils rencontrent le «soi» avant de gagner la circulation sanguine.

Lors de la différenciation thymique, les cellules T subissent deux étapes de sélection au cours desquelles plus de 99% des thymocytes sont éliminés (voir chapitre 8).

La première étape, dite de sélection positive, concerne les thymocytes double positifs, CD4+/CD8+. Elle agit sur un répertoire de TCR capables de reconnaître de façon spécifique les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les thymocytes dont le TCR ne reconnaît pas le complexe CMH/peptide du soi ne reçoivent pas de signal de survie et

meurent. Ainsi, seuls les thymocytes dont le récepteur est capable d'interagir avec le CMH du soi pourront survivre et continuer à se différencier.

La seconde étape, dite de sélection négative, est celle où les lymphocytes T qui réagissent fortement vis-à-vis d'antigènes du soi sont éliminés. La sélection négative se réalise dans la zone médullaire thymique et donne naissance à des lymphocytes naïfs simple-positifs CD4+ ou CD8+. Le mécanisme majeur de sélection négative repose sur le fait que de nombreux peptides spécifiques de tissus sont exprimés par des cellules stromales présentes dans la zone médullaire du thymus. L'expression de ces peptides du soi est contrôlée par un gène appelé AIRE (**A**uto-**I**mmune **R**Egulator). Le mécanisme de contrôle est inconnu mais des mutations de AIRE entraînent un syndrome auto-immun sévère appelé APECED (**A**utoimmune **P**olyendocrinopathy **C**andidiasis **E**ctodermal **D**ystrophy). Ainsi la majorité des lymphocytes T réagissant vis-à-vis de ces auto-antigènes est éliminée, permettant d'éviter des réponses auto-immunes en périphérie.

Un mécanisme similaire, moins bien connu, existe aussi au niveau de la moelle osseuse lors de la différenciation lymphocytaire B afin d'éliminer les lymphocytes B auto-réactifs.

III-La tolérance périphérique

La tolérance périphérique aux auto-antigènes repose sur plusieurs mécanismes.

Si les lymphocytes T reconnaissent le complexe peptide/CMH en l'absence de signaux de costimulation sur la cellule présentatrice d'antigène, ils ne peuvent pas développer de réponse immune, même s'ils sont restimulés ultérieurement avec des signaux de costimulation. Ces lymphocytes sont dits **anergiques**.

Certains antigènes sont présents dans des **sites privilégiés** tels que le cerveau, la chambre antérieure de l'œil, la thyroïde, le pancréas, le testicule. Ces auto-antigènes ne sont pas ou peu accessibles au système lymphoïde. Ils peuvent en être séparés par des barrières physiques et être isolés des systèmes lymphatiques conventionnels. Ils peuvent aussi être dans des fluides extracellulaires contenant des facteurs solubles tels que le TGF β qui a des propriétés anti-inflammatoires. Il n'y a donc pas de réponse cellulaire T à ces antigènes. On parle d'**ignorance** ou de **ségrégation antigénique**.

La déviation cytokinique est un troisième mécanisme inducteur d'une tolérance périphérique. Certaines cellules lymphocytaires auto-réactives peuvent exprimer des cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) qui limitent l'inflammation et entraînent une immunodéviations évitant ou supprimant la réponse de lymphocytes pathogènes auto-réactifs. Enfin, les lymphocytes **T régulateurs**, souvent abrégés "Treg" contribuent fortement à la tolérance périphérique aux antigènes du soi.

IV-Les lymphocytes T régulateurs

On distingue les lymphocytes T régulateurs naturels (nTreg) produits par le thymus, et les lymphocytes T régulateurs induits (iTreg) ou adaptatifs produits en périphérie.

IV-1.Les lymphocytes T régulateurs naturels

IV-1-a.Caractéristiques

Les T régulateurs naturels ont été identifiés en 1995 chez la souris puis en 2001 chez l'homme comme une sous-population lymphocytaire T CD4+ exprimant constitutivement et fortement la chaîne alpha du récepteur à l'interleukine 2, CD25. Les T régulateurs naturels expriment le facteur de transcription FoxP3 (Forkhead box3) dont le niveau et la stabilité d'expression corrélient avec leur fonction suppressive. Ils n'expriment pas ou peu le récepteur à l'interleukine-7, CD127. Les T régulateurs naturels se développent **dans le thymus**. En effet, une thymectomie néonatale chez la souris, réalisée 2 à 4 jours après la naissance, est associée au développement de maladies auto-immunes. Celles-ci peuvent être abrogées par le transfert de lymphocytes T CD4+. Chez la souris, l'ontogénie des lymphocytes T CD25+, FoxP3+ est extrêmement précoce après la naissance ce qui montre bien leur rôle dans le contrôle ou non de l'auto-immunité.

Chez l'homme, les T régulateurs naturels se développent également dans le thymus, mais les étapes précises de leur développement sont peu connues. Néanmoins, le développement thymique des T régulateurs naturels pourrait reposer sur la sélection de lymphocytes T dont le TCR a une forte affinité d'interaction avec des complexes CMH-peptides du soi présentés par les cellules thymiques stromales. Comme indiqué précédemment, les corpuscules de Hassall semblent créer un compartiment micro-environnemental favorable à la différenciation des thymocytes en lymphocytes T régulateurs FoxP3+. En effet, ces structures secrètent une hormone thymique appelée TSLP (**T**hymic **S**tromal **L**ympho**P**oietin) qui entraîne l'induction de FoxP3 au niveau des thymocytes immatures.

Les T régulateurs naturels sont donc CD4+, CD25+ forts, FoxP3+. Toutefois l'expression de FoxP3 chez l'homme n'est pas limitée aux T régulateurs naturels. En effet, les lymphocytes T activés peuvent exprimer faiblement et transitoirement FoxP3 sans avoir pour autant de fonction suppressive.

IV-1-b.Activité suppressive et mécanismes d'action des T régulateurs naturels

Le facteur FoxP3 est important pour la fonction suppressive des T régulateurs naturels. Des mutations du gène FoxP3 aboutissant à sa perte de fonction entraînent chez la souris des manifestations auto-immunes sévères (souris Scurfy), et chez l'homme le syndrome IPEX (**I**mmune dysregulation, **P**olyendocrinopathy, autoimmune **E**nteropathy, **X**-linked) caractérisé

par des atteintes polyendocriniennes et des entéropathies sévères ainsi que des allergies alimentaires multiples.

Les fonctions suppressives des T régulateurs naturels humains peuvent être mises en évidence *in vitro* par différents tests montrant leur capacité à inhiber la prolifération de lymphocytes T effecteurs conventionnels. Leur fonction suppressive implique un contact cellulaire direct.

Les T régulateurs naturels jouent un rôle important dans le contrôle de l'auto-immunité ainsi qu'un rôle précoce dans le maintien de la tolérance foetale et l'établissement de la tolérance foeto-maternelle.

Il est important de souligner que l'activation des T régulateurs naturels dépend de l'environnement cytokinique et de la force du signal TCR qu'ils reçoivent. Leurs fonctions suppressives dépendent également de la force des signaux reçus par les cellules effectrices. Si le signal des molécules co-stimulatrices est fort, les cellules deviennent réfractaires à l'effet suppresseur des T régulateurs naturels. Ceci suggère que les T régulateurs naturels ne peuvent pas supprimer la prolifération de lymphocytes T effecteurs fortement activés ni la production de cytokines pro-inflammatoires.

IV-2. Les lymphocytes T régulateurs induits

Les lymphocytes T régulateurs induits se développent dans la périphérie à partir notamment de lymphocytes T CD4⁺ naïfs. Ils ont pour rôle de contrôler les lymphocytes T naïfs auto-réactifs ayant échappé à la sélection thymique.

Les lymphocytes Th3 ont été décrits dans le système immunitaire muqueux. Les Th3 produisent du TGFβ. Les Th3 sont capables de supprimer ou de contrôler les réponses immunitaires qui pourraient se déclencher au niveau de la barrière muqueuse au contact de la flore microbienne. La perte de ces cellules est associée à des maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques du tube digestif.

Les lymphocytes T_R1 sont des lymphocytes T CD4⁺ produits *in vitro* en présence d'une forte concentration d'IL-10. Leur développement semble également favorisé par l'IFNα. Les T_R1 sécrètent des cytokines inhibitrices telles que l'IL-10 mais pas de l'IL-4, ce qui les distingue des Th2. L'origine naturelle des cellules T_R1 n'est pas clairement établie. Il semble que la présentation d'antigènes par des cellules dendritiques immatures pourrait favoriser leur développement.

La fonction suppressive des lymphocytes régulateurs induits semble passer par l'IL-10 et par leur capacité à réduire la production d'IL-2. Ils pourraient également diminuer l'expression des molécules du CMH et des molécules costimulatrices par les cellules présentatrices d'antigènes.

D'autres populations lymphocytaires telles que les cellules T CD4-/CD8- double négatives, une sous-population de lymphocytes T CD8+, les cellules T gamma/delta, les cellules NKT et enfin récemment certains lymphocytes B semblent avoir dans certaines circonstances un potentiel régulateur. Ces différents types cellulaires pourraient donc aussi jouer un rôle dans le maintien de la tolérance périphérique.

V-Rupture de tolérance

La distinction entre le soi et le non soi est imparfaite. En dépit de la sélection thymique et des mécanismes périphériques visant à contrôler les lymphocytes autoréactifs, la tolérance immunitaire peut être rompue, aboutissant alors à l'activation de lymphocytes auto-réactifs et à l'apparition de maladies auto-immunes. L'auto-immunité traduit donc **l'absence de rétrocontrôle**.

La rupture de tolérance peut être favorisée par un contexte infectieux ou inflammatoire. Ainsi, des lymphocytes présentant une faible affinité pour un auto-antigène peuvent s'activer s'ils rencontrent des cellules dendritiques activées présentant cet antigène et de forts signaux de costimulation ou encore si ces auto-antigènes sont également des ligands pour les TLR.

La rupture de tolérance peut être favorisée par la présence anormale et/ou en quantité importante d'un auto-antigène habituellement présent dans un site privilégié. Cette situation peut être observée suite à la rupture traumatique ou d'origine infectieuse d'une barrière naturelle, ou par nécrose tissulaire.

La rupture de tolérance peut être également induite par un dysfonctionnement des cellules T régulatrices.

A retenir:

- Le thymus joue un rôle majeur dans la tolérance centrale
- La sélection négative des lymphocytes auto-réactifs implique le concept de délétion clonale
- La tolérance périphérique consiste en un contrôle actif des réactions auto-immunes en dehors du thymus
- L'anergie est une absence de réaction des lymphocytes T en l'absence de signaux de costimulation.
- Il existe des lymphocytes T régulateurs naturels
- Il existe des lymphocytes T régulateurs induits ou adaptatifs
- La rupture de tolérance conduit à l'auto-immunité