

Immunité et tolérance

Que reconnaît le système immunitaire, le non-soi... ou le danger créé par le non-soi ? La période néonatale est-elle réellement privilégiée du point de vue de la tolérance immunitaire ? On considèrerait que ces questions ne se posaient plus, réglées notamment par des travaux qui devaient valoir le prix Nobel à leurs auteurs. Cependant, des articles récents suggèrent que la réponse immunitaire dépend de l'antigène, de facteurs auxiliaires et de cellules présentatrices (par exemple, cellules dendritiques), chez le nouveau-né comme chez l'adulte ; et que les facteurs auxiliaires pourraient dépendre des dommages tissulaires causés par l'agent immunisant. Une autre question centrale en immunologie est celle des mécanismes de l'exclusion allélique, faisant que les lymphocytes B et T sont monospécifiques pour un antigène donné. De récentes données chez le poulet et la souris indiquent que les signaux responsables de ce phénomène pourraient résider dans les fragments d'ADN excisés au cours du réarrangement des gènes d'immunoglobuline ou de récepteur des lymphocytes T, en interaction avec la production de récepteurs membranaires dirigée par les gènes réarrangés.

La période de tolérance néonatale existe-t-elle ?

L'immunité naturelle ou innée est la composante non adaptable et non spécifique du système immunitaire [1]. Chez les animaux supérieurs, elle est couplée à une autre forme d'immunité, l'immunité acquise, qui est très spécifique mais aussi plus lente à se mettre en place. Cette immunité acquise au cours du temps est la composante adaptable du système immunitaire qui lui permet de réagir spécifiquement aux variations de l'environnement et d'en garder la mémoire. Les lymphocytes T et B qui synthétisent des récepteurs d'antigène comptent parmi les principaux acteurs de l'immunité acquise. Une immense variété de récepteurs d'antigène est créée par des réarrangements somatiques au cours du développement des lymphocytes T et B. Contrairement aux récepteurs d'antigène des lymphocytes B qui peuvent reconnaître la forme native des antigènes, les récepteurs d'antigène des lymphocytes T (récepteur T) ne peuvent reconnaître que des peptides, produits de la dégradation des protéines, associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les lymphocytes T sont stimulés par la reconnaissance d'un peptide étranger exposé par le CMH à la surface des cellules présentatrices et ils éliminent l'antigène par des moyens qui sont propres à chaque catégorie cellulaire. Certaines des cellules effectrices deviennent des cellules mémoire qui permettent une réponse rapide et spécifique à une agression récidiviste (figure 1).

Tolérance centrale

Les molécules du CMH ne font pas la distinction entre peptides étrangers et peptides du soi et présentent aux lymphocytes T tous les peptides qu'elles peuvent piéger. Par ailleurs

les récepteurs d'antigène des lymphocytes sont fabriqués au hasard des réarrangements somatiques et ne font pas non plus la différence entre les peptides étrangers et les peptides du soi. Les lymphocytes T doivent donc subir une sélection pendant laquelle les clones autoréactifs, reconnaissant les peptides du soi, sont éliminés physiquement ou fonctionnellement. Cette sélection a lieu dans le thymus (figure 2). Très schématiquement, un premier tri s'effectue au contact de l'épithélium cortical et sélectionne positivement les lymphocytes T porteurs des récepteurs d'antigène capables de reconnaître des structures de type peptide-CMH [2]. Un second tri a lieu dans la médulla au contact de l'épithélium et des cellules provenant de la moelle osseuse et élimine les lymphocytes T porteurs de récepteurs d'antigène reconnaissant les structures peptide-CMH avec une grande avidité [3]. Ainsi s'établit la tolérance des lymphocytes T aux peptides du soi présentés dans le thymus. Malgré le caractère paradoxal que peut présenter le modèle d'induction de tolérance centrale par une double sélection (positive et négative) des lymphocytes, cette théorie est largement admise et soutenue par de nombreuses données expérimentales.

La tolérance périphérique

Certains lymphocytes T autoréactifs échappent à la sélection négative, en particulier les lymphocytes T spécifiques des déterminants du soi absents du thymus mais présents en périphérie. Le mécanisme d'induction et de maintien de la tolérance périphérique n'est pas clairement élucidé mais s'appuie sur la capacité qu'ont les cellules périphériques de transmettre différents signaux aux lymphocytes T [4, 5]. En effet, l'acti-

vation des lymphocytes T nécessite deux signaux : un premier signal spécifique transmis par le couple récepteur T-CMH et un second signal appelé signal de costimulation. Ce second signal passe par l'interaction d'une molécule de costimulation présente à la surface des cellules présentatrices d'antigène avec un récepteur synthétisé par les lymphocytes T. Les molécules de costimulation les mieux étudiées sont le CD80 (B7.1), et le CD86 (B7.2) qui sont les ligands du CD28 synthétisé par les lymphocytes [6-8] (figure 3).

Le premier signal seul ne peut activer les lymphocytes T et le plus souvent induit un état de non réponse. La présentation des déterminants du soi par les cellules périphériques incapables de transmettre un signal de costimulation induit une tolérance des lymphocytes autoréactifs. Ainsi la tolérance périphérique semble liée à l'absence de molécules de costimulation à la surface de la majorité des cellules des différents tissus.

La tolérance néonatale

Pour déclencher une réaction du système immunitaire, un signal de costimulation doit être transmis aux lymphocytes T par certaines cellules et dans certaines conditions seulement. Les cellules dendritiques sont les cellules présentatrices d'antigène les plus efficaces pour stimuler des lymphocytes T [9]. Elles résident dans les organes non lymphoïdes où elles sont particulièrement actives pour internaliser les protéines par macropinocytose. Les protéines internalisées sont dégradées en peptides qui s'associent aux molécules de classe II du CMH (CMH-II) dans les endosomes. En réponse à un stimulus inflammatoire, les cellules dendritiques migrent dans les ganglions lymphatiques, stabilisent les complexes peptide-CMH-II à leur surface, augmentent leur pouvoir de costimulation et activent spécifiquement les lymphocytes auxiliaires.

Les immunologistes ont admis, il y a près d'un demi-siècle, que le système immunitaire subit une phase d'initiation au moment de la vie embryonnaire et néonatale pendant laquelle il apprend à distinguer le soi du non

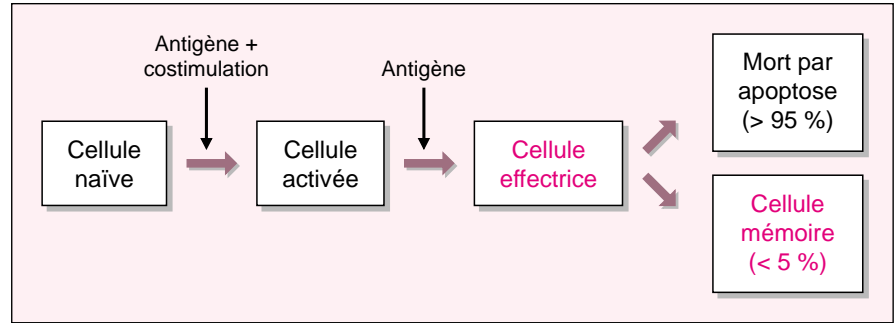


Figure 1. **Vue classique de la différenciation des lymphocytes T mémoires.** Les relations entre les cellules mémoires et les cellules effectrices ne sont pas claires. Dans ce schéma, la cellule mémoire apparaît comme une cellule effectrice au repos. Il est aussi possible que les cellules mémoire apparaissent progressivement au cours de l'activation et que toutes les cellules effectrices meurent.

soi en devenant tolérant à ses propres déterminants. L'administration néonatale d'un antigène induit très fréquemment une tolérance du système immunitaire à cet antigène. La période de tolérance néonatale est un phénomène bien connu mais mal compris. Deux interprétations s'opposent pour tenter de l'expliquer. La première interprétation se fonde sur un système actif de tolérance néonatale faisant intervenir des cellules suppressives, la seconde propose que, pendant la vie néonatale, les lymphocytes sont éliminés s'ils reconnaissent un peptide, quelle que soit l'origine de celui-ci. Quoiqu'il en soit, on considérerait jusqu'à présent qu'un élément étranger est reconnu comme un élément du soi s'il est vu par le système immunitaire pendant la période de vie embryonnaire ou néonatale. Burlet et Medawar obtinrent le prix Nobel pour avoir imaginé et apporté des arguments expérimentaux en faveur de l'existence de la période de tolérance néonatale. Cependant, à la lecture de trois articles récemment parus dans *Science*, l'existence même de cette période de tolérance néonatale peut être remise en cause [10-12].

La tolérance néonatale réinterprétée

Ridge, Fucus et Matzinger proposent que le système immunitaire ne différencie pas le soi du non soi mais distingue ce qui est dangereux de ce qui ne l'est pas. En effet, si le modèle des

deux signaux est exact, l'absence de costimulation par les tissus périphériques devrait suffire à induire continuellement la tolérance des lymphocytes T. Une période d'éducation néonatale du système immunitaire ne serait donc pas nécessaire et les lymphocytes T du nouveau-né, comme les lymphocytes T naifs de l'adulte, devraient pouvoir être activés en présence de signaux de costimulation ou être rendus anergiques en leur absence. Dans ce modèle, la notion de danger serait apportée par les cellules spécialisées dans la présentation des antigènes (cellules dendritiques) qui augmenteraient leur pouvoir de costimulation en réaction aux modifications de l'environnement (inflammation, infection, etc.) [13].

Il n'en reste pas moins vrai que l'injection néonatale de cellules hématopoïétiques allogéniques à des souris induit un état de tolérance tel que les animaux adultes acceptent les greffes de peau de même origine que les cellules de l'inoculum [14]. Ridge *et al.* ont réinterprété ces résultats en suggérant que l'induction de tolérance néonatale est liée à la nature de l'inoculum et non à un état particulier des lymphocytes de l'hôte [10]. En effet, si l'inoculum contient peu de cellules spécialisées dans la présentation des antigènes et une majorité de cellules incapables de transmettre un signal de costimulation, les quelques lymphocytes T naifs du nouveau-né ont toutes les chances de rencontrer des cellules tolérantes

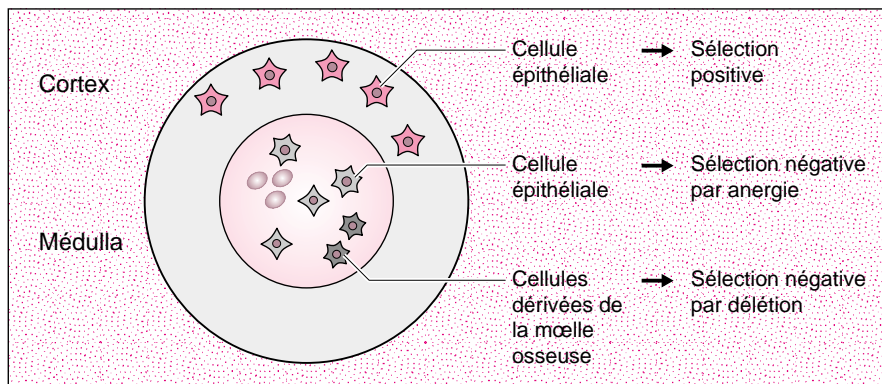


Figure 2. **Représentation simplifiée de la sélection du répertoire des lymphocytes T immatures dans le thymus.** La sélection positive recrute les récepteurs T reconnaissant la structure CMH-peptide à la surface de l'épithélium cortical. Cela établit la restriction de la reconnaissance par le CMH. Les spécificités auto-immunes de forte avidité sont éliminées dans la médulla par les cellules épithéliales et les cellules de la moelle osseuse.

(n'ayant pas de pouvoir de costimulation) avant de rencontrer des cellules activatrices. A l'inverse, les lymphocytes T du nouveau-né devraient être activés si les animaux reçoivent des injections de populations enrichies en cellules dendritiques.

Cette hypothèse a été testée par injection néonatale des cellules spléniques de souris mâles à des souris femelles. Dans ce système, la réponse cytotoxique testée *in vitro* est dirigée contre les antigènes mineurs d'histocompatibilité du mâle (H-Y) et est totalement dépendante d'une immunisation préalable *in vivo*. Les résultats montrent clairement que le système immunitaire du receveur réagit différemment selon la richesse de l'inoculum en cellules dendritiques. Si l'inoculum est pauvre en cellules dendritiques, il induit une tolérance vis-à-vis de H-Y. En revanche, les animaux s'immunisent bien contre H-Y si l'inoculum est enrichi en cellules dendritiques. Par conséquent, les cellules T néonatales ne semblent pas différentes des cellules T de l'adulte. Elles sont rendues anergiques par les cellules non professionnelles de la présentation des antigènes et activées par les cellules spécialisées qui transmettent efficacement les signaux de costimulation.

Si les lymphocytes ont un même comportement chez le nouveau-né et chez l'adulte, comment est-il possible qu'un même inoculum tolérise le

nouveau-né et immunise l'adulte. En fait, les souris adultes peuvent, elles aussi, être tolérisées si elles sont injectées avec un inoculum contenant 100 fois plus de cellules. L'explication vient de ce que les lymphocytes T naifs sont beaucoup plus nombreux chez l'adulte. Lorsque l'animal vieillit et que le nombre de ses lymphocytes grandit, les cellules sans pouvoir de costimulation ne sont plus assez nombreuses dans l'inoculum pour tolériser tous les lymphocytes avant qu'ils rencontrent une cellule dendritique activatrice. C'est donc le rapport entre le nombre de lymphocytes T du receveur et le nombre de cellules injectées qui détermine la probabilité d'un lymphocyte T d'être tolérisé ou activé et fait basculer le système immunitaire vers un état de tolérance ou une immunisation.

Que ce soit chez le nouveau-né ou chez l'adulte, il semble que les lymphocytes T peuvent s'activer au contact de cellules professionnelles de la présentation antigénique ou, au contraire, être rendus anergiques par les cellules sans pouvoir de costimulation. Mais les souris nouveau-nées ont-elles capables d'engendrer toutes les classes de réponse immunitaire qui existent chez l'adulte ? Pour répondre à cette question, la réponse cytotoxique antivirale était intéressante à étudier car les souris nouveau-nées sont particulièrement sen-

sibles aux maladies virales. Par exemple, l'infection de souris nouveau-nées avec de fortes doses du virus leucémogène Cas-Br-M se traduit par une multiplication rapide du virus dans la rate et le cerveau entraînant des anomalies neurologiques [11]. Cela est dû à l'incapacité des souris nouveau-nées à développer une réponse cytotoxique efficace contre le virus. Chez l'adulte, en revanche, une bonne réponse cytotoxique élimine le virus introduit dans les mêmes conditions expérimentales. Comme le nombre de lymphocytes est très réduit chez le nouveau-né, les injections néonatales ont été reproduites avec de faibles doses de virus. Dans ce cas, une réponse cytotoxique antivirale peut se déve-

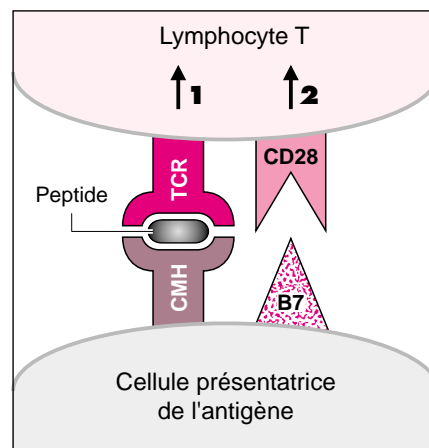


Figure 3. **Les cellules T peuvent recevoir deux types de signaux.** Le premier signal est spécifique de l'antigène. Le second signal est indépendant de l'antigène et est relayé par le CD28 lors de son interaction avec les membres de la famille B7. La très vaste majorité des cellules n'ont pas le pouvoir de costimulation. Elles induisent et maintiennent la tolérance périphérique. Seules les cellules professionnelles de la présentation des antigènes peuvent transmettre le second signal et activer les lymphocytes. CMH : molécule du complexe majeur d'histocompatibilité ; TCR : récepteur d'antigène des lymphocytes T.

opper avec une intensité inversement proportionnelle à la dose d'antigène. Cette réponse cytotoxique est orchestrée par les lymphocytes T CD8 et est persistante.

En général, les fortes doses d'antigène provoquent une réponse immunitaire majoritairement humorale de type Th2 avec une production d'interleukines 4, 5 et 10. A l'inverse, les faibles doses d'antigène induisent la production d'interleukine 2, d'interféron et de TNF (*tumor necrosis factor*) qui favorisent le développement d'une réponse essentiellement cellulaire [15, 16]. Si la dose de virus influence le type de réponse immunitaire, il est raisonnable d'admettre qu'une même dose de virus soit forte pour le nouveau-né et faible pour l'adulte. Si cela est vrai, le nouveau-né devrait développer une réponse humorale et l'adulte une réponse cytotoxique. La production de cytokines par les splénocytes des souris infectées à la naissance montre bien l'orientation différente que prend le système immunitaire en fonction de la dose virale. L'inoculation néonatale d'une faible dose virale entraîne une réponse cytotoxique avec production d'interféron. En revanche, l'inoculation d'une forte dose virale est suivie d'une réponse antivirale de type Th2 non protectrice. Par conséquent, c'est la dose d'antigène qui détermine la qualité de la réponse immunitaire et le développement d'une protection. Il ressort de cette étude que les lymphocytes T d'un nouveau-né, comme ceux de l'adulte, sont capables de déclencher une réponse de type Th1 ou Th2 et que la sensibilité accrue des souris nouveau-nées aux maladies virales n'est pas due à un état particulier des lymphocytes pendant la vie néonatale.

Dans le protocole classique d'induction de tolérance néonatale à une protéine antigénique, une injection intrapéritonéale se fait en présence d'adjuvant incomplet de Freund (IFA) 24 heures après la naissance [17]. A l'âge adulte, ces souris sont réinjectées par voie sous cutanée avec l'antigène en présence d'adjuvant complet (CFA). L'injection néonatale de lysozyme d'œuf de poule (HEL) se traduit *in vitro* par l'absence de réponse des cellules des gan-

glions lymphatiques, ce qui fut considéré comme la preuve d'une induction de tolérance néonatale. Ces expériences ont été reprises en étudiant à la fois la réponse des cellules ganglionnaires et des cellules spléniques [12]. Les résultats constituèrent une surprise: si les cellules des ganglions lymphatiques ne répondent pas, les cellules spléniques, quant à elles, prolifèrent vigoureusement en réponse au HEL. Donc, l'injection néonatale de l'antigène n'a pas induit de tolérance comme cela était préalablement suggéré, mais a provoqué une réponse immunitaire dont la mémoire se trouve dans la rate mais pas dans les ganglions. Il est probable que la non réponse des cellules ganglionnaires soit due à une redistribution des cellules mémoire vers la rate plutôt qu'à l'élimination des cellules répondeuses.

La réponse lymphocytaire B n'est pas non plus bloquée par l'injection néonatale de l'antigène puisque des immunoglobulines d'isotype IgG1, caractéristiques d'une réponse secondaire dépendante des lymphocytes T, sont détectées dans le sérum des animaux réinjectés à l'âge adulte avec HEL [16]. Les lymphocytes T et B mémoire sont donc apparus à la suite de l'injection néonatale de l'antigène. L'observation d'un biais vers la réponse humorale suggère que l'inoculation néonatale de l'antigène active préférentiellement des lymphocytes T de type Th2. Cette tendance n'est pas due à l'âge de la souris mais au type d'adjuvant. En effet, l'IFA est utilisé pour les injections néonatales et favorise une réponse de type Th2 alors que les adultes sont immunisés avec du CFA qui entraîne surtout une réponse de type Th1.

Ces trois articles montrent que les lymphocytes du nouveau-né ne sont pas fondamentalement différents de ceux de l'adulte puisqu'ils peuvent être activés ou rendus anergiques et qu'ils peuvent moduler la qualité de la réponse immunitaire en jouant sur son orientation humorale ou cellulaire. Ils réaffirment avec force que la réponse immunitaire varie selon la dose de l'antigène, le type d'antigène et la nature des cellules présentatrices et de l'adjuvant. La période de

vie néonatale n'apparaît donc plus comme une période particulière d'apprentissage du soi et du non soi et c'est une correction importante ■

RÉFÉRENCES

1. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996; 272: 50-4.
2. Jameson S, Hogkist KA, Bevan MJ. Positive selection of thymocytes. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 93-126.
3. Ashton-Rickardt PG, Tonegawa S. A differential-avidity model for T cell selection. *Immunol Today* 1994; 15: 362-6.
4. Mueller DL, Jenkins MK, Schwartz RH. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: A costimulatory signalling pathway determines the outcome of T cell antigen receptor occupancy. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 445-80.
5. Janeway CA, Bottomly K. Signals and signs for lymphocyte responses. *Cell* 1994; 76: 275-85.
6. Allison JP. CD28-B7 interactions in T cell activation. *Curr Op Immunol* 1994; 6: 414-9.
7. June CH, Bluestone JA, Nadler LM, Thompson CB. The B7-CD28 receptor families. *Immunol Today* 1994; 15: 321-31.
8. Hérold C, Elhabazi A, Bensussan A, Bousmell L. Implication des molécules «CD» dans la transmission des signaux d'activation des lymphocytes T. *médecine/sciences* 1995; 11: 669-80.
9. Steinman RM, Swanson J. The endocytic activity of dendritic cells. *J Exp Med* 1995; 182: 283-8.
10. Ridge RM, Fuchs EJ, Matzinger P. Neonatal tolerance revisited: turning on newborn T cells with dendritic cells. *Science* 1996; 271: 1723-6.
11. Sarzotti M, Robbins DS, Hoffman PM. Induction of protective CTL responses in newborn mice by a murine retrovirus. *Science* 1996; 271: 1726-8.
12. Forsthuber T, Yip HC, Lehmann PV. Induction of Th1 and Th2 immunity in neonatal mice. *Science* 1996; 271: 1728-30.
13. Matzinger P. Tolerance, danger and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 991-1045.
14. Gilgenkrantz H. L'infection intrathymique néonatale d'adénovirus recombinant: une voie de tolérisation. *médecine/sciences* 1995; 11: 1371-2.

RÉFÉRENCES

15. Pfeiffer C, Murray J, Madri J, Bottomly K. Selective activation of Th1 and Th2 like cells *in vivo* response to human collagen IV. *Immunol Rev* 1991; 123: 65-84.

16. Mosmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-73.

17. Clayton JP, Gammon GM, Ando DG, Kono DH, Hood L, Sercarz EE. Peptide specific prevention of experimental allergic encephalomyelitis. *J Exp Med* 1989; 169: 1681-91.

Vincent Lotteau

Inserm U. 391, 2, avenue du Professeur Léon-Bernard, 35043 Rennes, France.

TIRÉS À PART

V. Lotteau.



MOSAÏQUES
Association
des « X fragile »

77, rue Raspail
92270 Bois-Colombes, France
Tél./Fax : (1) 47.60.24.99

le samedi 22 mars 1997
au CNIT-EXPO

(amphithéâtre GOETHE)
2, place de la Défense
92503 PARIS LA DÉFENSE

sur le thème :

LE SYNDROME DE L'X FRAGILE,
aspects génétiques,
cliniques et thérapeutiques

avec la participation de :

Dr Eric Fombonne,
Président du Conseil Scientifique
Dr Christophe-Loïc Gérard (Paris)
Pr Randi J. Hagerman (Denver USA)
Pr Jean-Louis Mandel (Strasbourg)
Pr Arnold Munnich (Paris)
Pr Gérard Ponsot (Paris)
Pr Allan Reiss (Baltimore USA)
Pr Bernadette Rogé (Toulouse)
Dr Jeremy Turk (London)

**Vient
de paraître**

- ▶ Que sait-on aujourd'hui de leurs mécanismes ?
- ▶ Comment les reconnaître ?
- ▶ Comment les traiter ?

inséparables
m/s
Sélection

**Pour
mieux
comprendre
les
maladies
allergiques**



LES MÉCANISMES

La synthèse des acquisitions récentes en allergologie

- Toutes les **nouvelles techniques** de biologie cellulaire et moléculaire
- La **structure moléculaire** de l'IgE (immunoglobuline clé de la réaction allergique) et de ses **récepteurs**
- Les différentes **cellules** impliquées dans sa synthèse
- L'identification des nombreux **messagers chimiques** régulateurs de mécanismes en cause

LE DIAGNOSTIC

Les nouvelles méthodes

La recherche, la nature, la composition chimique des allergènes, leur reproduction par recombinaison génétique sont à la base de nouvelles méthodes de diagnostic et d'une immunothérapie rénovée. Celles-ci sont toutes décrites.

LA THÉRAPEUTIQUE

Les nouvelles orientations

Enfin, la thérapeutique (à visée immunologique ou pharmacologique) avec ses nouvelles perspectives est analysée en détail.

Bon de commande

Centre de Recherche
Immunologie
2, place de la Défense
92503 Paris La Défense
Tél. (1) 47.60.24.99
Fax (1) 47.60.24.99



Client
N° de commande
Date de commande

MOI
Prénom
Adresse

CP
Ville
Pays

Chèque n°
Date de paiement

Carte de crédit
 Carte de paiement
 Carte de paiement

Montant : _____

Montant : _____

Montant : _____