

# CHAPITRE 3

## TOLÉRANCE ET RUPTURE DE TOLÉRANCE

### COMMENT DIFFERENCIER CE QUI À MOI ET CE QUI NE L'EST PAS ?

La fonction du système immunitaire est d'assurer l'intégrité de l'organisme: pour cela, il reconnaît une variété considérable de pathogènes (microbes, parasites, virus...) sans pour autant réagir aux antigènes de l'individu (le soi). Cette absence de réponse aux antigènes du soi est appelée tolérance\* immunitaire. Elle résulte d'une « éducation\* » des lymphocytes B et T au cours de leur maturation, respectivement dans la moelle osseuse et le thymus. L'établissement de cette tolérance a été postulé au début du 20ème siècle (1900) par le microbiologiste allemand Paul Ehrlich. Il est en effet le premier à avoir décrit la capacité du système immunitaire à rejeter les substances étrangères tout en laissant intactes les structures de l'organisme. Il est aussi le premier à avoir postulé que le détournement du système immunitaire pouvait aboutir à une auto-destruction de l'organisme (c'est ce que l'on observe dans les maladies auto immunes).

## PROBLÉMATIQUE DE DÉPART

**Comment le système immunitaire maintient-il l'intégrité de l'organisme en éliminant les pathogènes sans atteinte des constituants de l'organisme ?**

Il existe effectivement, des mécanismes empêchant le déclenchement de réactions immunitaires contre les molécules du soi et permettant de distinguer les antigènes du soi, des antigènes du non soi (généralement d'origine microbienne). Ces systèmes de régulation sont décrits dans ce chapitre.

## QUELLES SONT LES DIFFÉRENCES ENTRE UN ANTIGÈNE DU SOI [OU SOI ÉLARGI] ET UN ANTIGÈNE MICROBIEN

Même s'il n'existe pas de réelle différence de structure entre un antigène du soi (ou soi élargi) et un antigène étranger, il existe néanmoins quelques caractéristiques qui permettent de les différencier :

- le délai d'apparition des antigènes : le système immunitaire « immature » est confronté avant la naissance et pendant la période néo-natale à la plupart des constituants du soi (antigènes du soi), des constituants alimentaires ainsi que des commensaux (soi élargi). Des expériences animales ont montré que l'apprentissage du soi pouvait être modifié : des injections de protéines étrangères juste après la naissance induisent une tolérance de longue durée à l'antigène injecté. Ces mêmes protéines injectées quelques semaines après la naissance induisent une réponse du système immunitaire alors devenu mature. C'est généralement alors que le système immunitaire est « mature » qu'il est confronté aux antigènes du non soi (notamment suite à des infections tout au long de la vie de l'individu) ;
- le contexte de présentation des antigènes du soi comparé à celui des antigènes microbiens : généralement, la présentation des antigènes microbiens a lieu dans un contexte global d'inflammation qui fait suite à l'entrée du microbe dans l'organisme (signal « danger »). Au contraire, la présentation d'antigènes du soi n'est généralement pas associée à une réponse inflammatoire (absence de « signal danger »).

## COMMENT LE SYSTÈME IMMUNITAIRE MAINTIEN-T-IL UNE ABSENCE DE RÉPONSE AUX ANTIGÈNES DU SOI ?

L'organisme peut empêcher les lymphocytes « auto-réactifs » de réagir contre des constituants du soi par divers mécanismes notamment :

- L'élimination des lymphocytes très auto-réactifs pendant leur éducation centrale dans le thymus et la moelle osseuse. Comme les antigènes du soi sont exprimés même pendant le développement embryonnaire, l'éducation des lymphocytes se fait très précocement ;
- l'état de tolérance aux antigènes du soi est maintenu par des processus de régulation immunitaire. En effet, une fois les antigènes reconnus, il faut un mécanisme d'activation transmis par des signaux spécifiques (signaux de « danger ») qui ne sont normalement pas présents sur les cellules du soi ;
- des cellules régulatrices (lymphocytes T régulateurs\*) sont présentes pour enrayer une réponse inappropriée des lymphocytes contre le soi ;
- enfin, il peut exister une séparation physique entre les lymphocytes T auto-réactifs présents dans le sang et certains antigènes du soi. Ces antigènes sont séquestrés (au moins en partie) dans des tissus ou des régions auxquels n'ont pas accès les lymphocytes (absence de rencontre). Les spermatozoïdes ou les cellules du cristallin de l'oeil sont partiellement isolés du système immunitaire. Dans ce cas, même s'il existe, dans la circulation, des lymphocytes auto-réactifs contre des antigènes dérivés de ces cellules spécialisées, il n'y aura pas d'activation de ces lymphocytes.

## QU'EST CE QUI EMPÊCHE LES LYMPHOCYTES DE S'ATTAQUER AUX MOLÉCULES EXPRIMÉES PAR SES PROPRES TISSUS/CELLULES ?

Les lymphocytes B et T proviennent de précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse. Les lymphocytes T se différencient dans le thymus, alors que les lymphocytes B se différencient dans la moelle osseuse. C'est au cours de cette différenciation que les lymphocytes sont sélectionnés pour l'expression de leurs récepteurs ne reconnaissant pas (ou peu) les antigènes du soi, par un processus que l'on appelle « tolérance centrale » et qui assure l'éducation de lymphocytes qui reconnaîtront efficacement des antigènes étrangers (le non-soi) et pas les antigènes du soi. Cette éducation « centrale » est complétée par des mécanismes de régulation périphérique qui permettent un contrôle plus fin de la réactivité des lymphocytes circulants (tolérance périphérique).

## Tolérance centrale



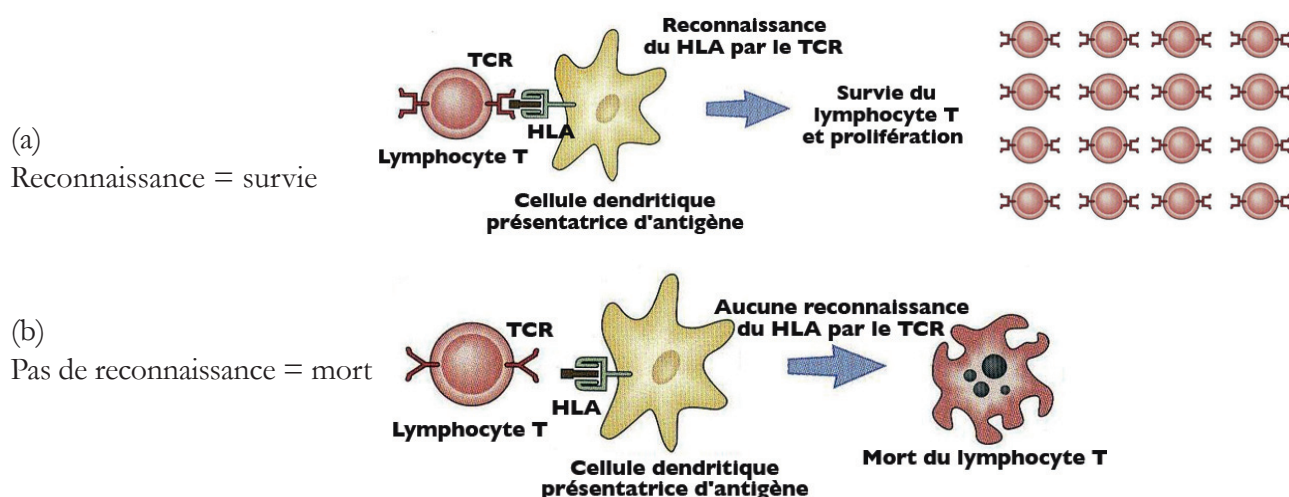
Cette tolérance centrale apparaît dès le stade embryonnaire !

Nous avons vu dans le chapitre 2 que les cellules qui vont donner les lymphocytes B et T sont fabriquées dans la moelle osseuse. Les lymphocytes B restent dans la moelle pour y réaliser leur « éducation » et leur maturation, alors que les précurseurs des lymphocytes T la quittent pour coloniser le thymus, se multiplier, être « éduqués » et accomplir leur maturation.

### • Comment sont éduqués les lymphocytes T lors de leur maturation thymique ?

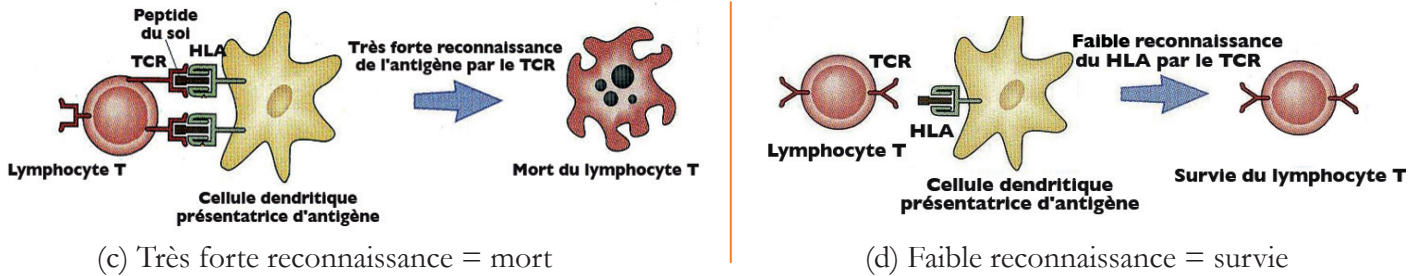
C'est dans le thymus que va prendre place l'expression, à la surface du lymphocyte T, du récepteur de reconnaissance à l'antigène, le TCR. C'est aussi dans le thymus que les lymphocytes T acquièrent, *de façon ordonnée et régulée*, les co-récepteurs CD4\* (spécifiques de lymphocytes T4) et CD8\* (spécifiques de lymphocytes T8), qui stabilisent l'interaction du TCR avec le complexe HLA-peptide, et la plupart des récepteurs reflétant la maturation d'un lymphocyte T mature. L'acquisition du TCR résulte d'un processus unique aux lymphocytes qui met en jeu des réarrangements de gènes inactifs dans les autres cellules de l'organisme (voir encart 5 « Le meccano des récepteurs à l'antigène ») : les TCR sont générés au hasard ce qui permet une très grande diversité de reconnaissance des antigènes. A ce stade, les TCR reconnaissent une multitude d'antigènes, à la fois propres à l'individu et étrangers. La distinction par le TCR des éléments du soi et du non soi résulte de deux étapes de sélection : une sélection dite « positive » et une sélection dite « négative ».

**La sélection positive :** Seuls les lymphocytes qui expriment un TCR capable de reconnaître une molécule HLA survivent et se multiplient. Les lymphocytes avec un TCR ne reconnaissant pas la protéine HLA sont éliminés car non fonctionnels. Plus de 90% des cellules passant dans le thymus meurent lors de cette 1ère étape de sélection.



**Sélection positive des lymphocytes T.** Seuls les lymphocytes T qui reconnaissent des complexes HLA-peptides à la surface des cellules thymiques sont fonctionnels, survivent et se multiplient. D'après Figure 4.13, Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, 2nd éd. (© Elsevier 2005).

**La sélection négative** : Les cellules ayant survécu à la sélection positive sont mises à nouveau en présence de complexes HLA + peptides du soi (=auto-antigènes) exprimés à la surface des cellules thymiques. Cette fois, le processus de sélection se fait sur la nature du peptide ; ce sont les cellules qui interagissent fortement avec les auto-antigènes qui vont mourir. C'est ce phénomène qui permet l'élimination précoce des lymphocytes T auto-réactifs et qui, s'il est dérégulé, peut être une des causes des maladies auto-immunes.

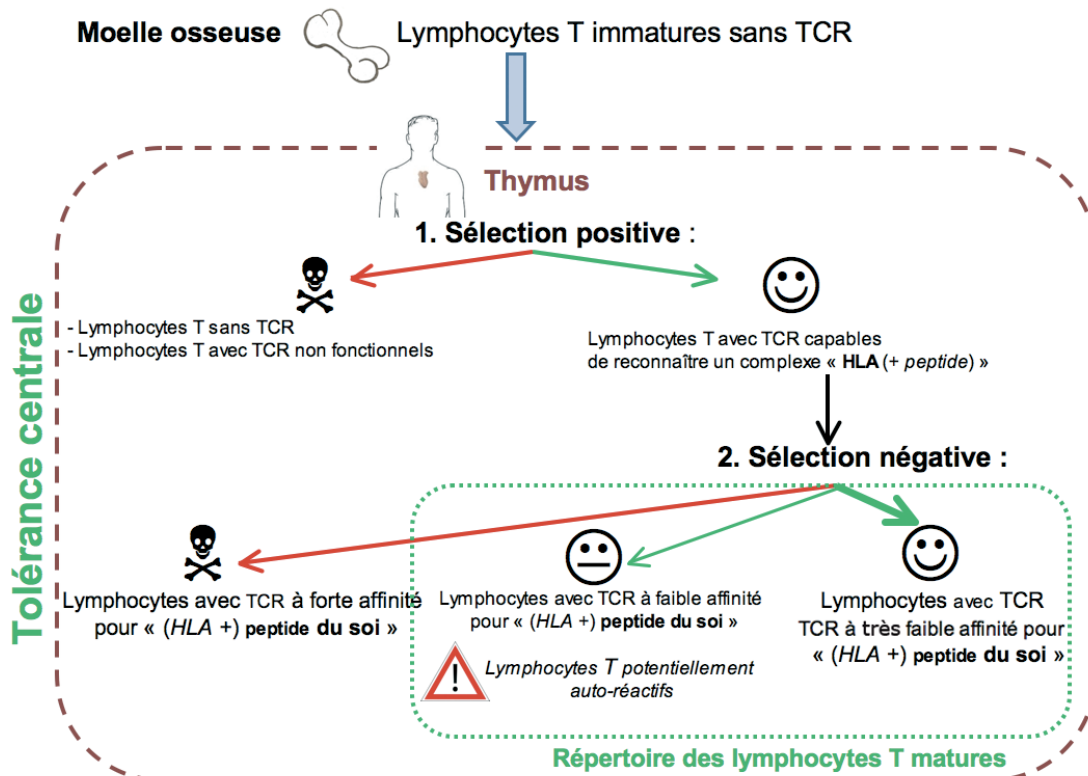


**Sélection négative des lymphocytes T.** Les lymphocytes interagissant trop fortement avec la cellule présentatrice d'antigène thymique sont éliminés. D'après Figure 4.13, Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, 2nd éd. (© Elsevier 2005).

**i** L'affinité de liaison entre un récepteur et son ligand représente la force d'interaction entre ces 2 composés. Une forte affinité de liaison va correspondre à une interaction très forte entre le récepteur et son ligand !

Les 3% de lymphocytes T qui sortent du thymus ne reconnaissent pas les peptides du soi, mais reconnaîtront les peptides étrangers présentés par les protéines HLA.

• **Schéma récapitulatif de la tolérance centrale**



La sélection des lymphocytes T se fait sur l'ensemble des peptides du soi présentés dans le thymus. Seule une partie des protéines sont exprimées par les cellules thymiques. L'absence d'une protéine dans le thymus peut conduire au maintien de lymphocytes auto-réactifs spécifiques de cette molécule. Si ce composant était exprimé par l'organisme en périphérie il pourrait déclencher une reconnaissance par les lymphocytes T et donc une réponse immunitaire dirigée contre le soi.

Il existe un mécanisme de régulation, appelé AIRE (Auto-Immune Regulator), qui fait exprimer aux cellules thymiques des protéines qui n'ont pas de fonction dans cet organe mais qui représentent la diversité des composés du soi. L'absence de cette régulation conduit à une pathologie auto-immune rare appelée APECED.



C'est l'étude génétique de la maladie APECED qui a permis d'identifier AIRE. Des modèles animaux ont ensuite permis de préciser les mécanismes de régulation.



L'intérêt de cette sélection centrale, est donc d'éliminer les lymphocytes auto-réactifs les plus « dangereux » pour l'organisme car réagissant contre des protéines « courantes » produites par notre organisme.

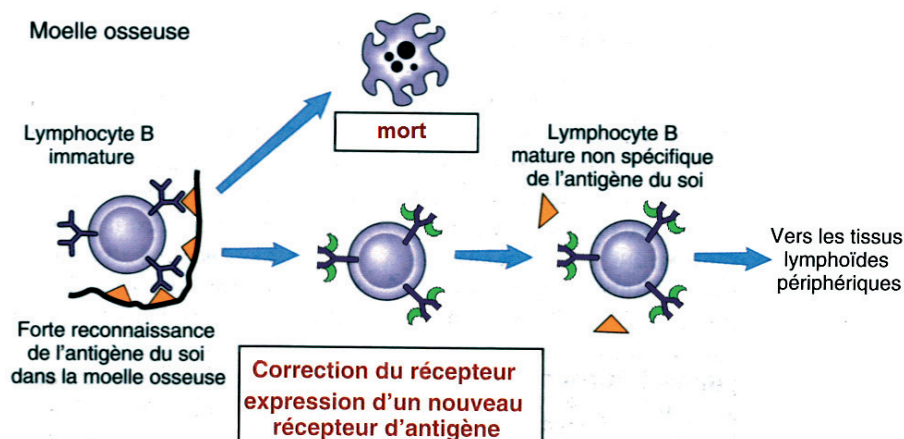
Les lymphocytes qui survivent à cette sélection négative dans le thymus poursuivent leur processus de maturation. Les lymphocytes T sélectionnés qui quittent le thymus sont appelés T matures et partent en direction des organes lymphoïdes secondaires. Ces lymphocytes T se divisent en deux grands groupes : les lymphocytes T matures présentant le marqueur CD8 à leur surface (lymphocyte T8) et ceux présentant le marqueur CD4 (lymphocyte T4). Il faut néanmoins préciser que seuls les lymphocytes qui reconnaissent de façon très forte les complexes « HLA + antigène peptidique du soi » sont éliminés, les lymphocytes T les reconnaissant avec une affinité faible ne sont pas tous éliminés et passent dans la circulation sanguine périphérique ce qui nécessite des mécanismes de régulation périphérique.

### • Comment sont éduqués les lymphocytes B dans la moelle osseuse ?

Dans la moelle osseuse, les précurseurs des cellules B acquièrent leur BCR qui résulte aussi de réarrangements de gènes (voir encart 5 « Le meccano des récepteurs à l'antigène»). Comme les TCR, les BCR sont générés au hasard ce qui permet une très grande diversité de reconnaissance des antigènes. La sélection des lymphocytes B se fait selon des mécanismes analogues à ceux mis en jeu pour la sélection des lymphocytes T et aboutit à la sélection de BCR fonctionnels mais ne reconnaissant pas les antigènes du soi. De la même façon que pour les lymphocytes T, les lymphocytes B trop réactifs aux protéines du soi sont éliminés lors de leur maturation.

Certains lymphocytes B reconnaissant des protéines du soi subissent des modifications au niveau de leur BCR pour diminuer leur réactivité aux antigènes du soi.

Sélection négative des lymphocytes B dans la moelle osseuse. D'après Figure 9.9, Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique, 2nd éd. (© Elsevier 2005).





Pour résumer, on peut dire que l'organisme devient tolérant à tout ce que le lymphocyte T voit dans le thymus, et à ce que le lymphocyte B voit dans la moelle.

Cette sélection est un compromis : éliminer les lymphocytes reconnaissant le soi avec une forte affinité, mais ne pas éliminer trop de cellules, ce qui pourrait priver l'organisme de lymphocytes reconnaissant certains antigènes et appauvrir les répertoires B et T.

## Tolérance périphérique

Les lymphocytes B et T qui ont été sélectionnés dans les organes lymphoïdes primaires gagnent ensuite les organes lymphoïdes secondaires périphériques (ganglions, rate, MALT\*). Le processus de tolérance centrale a éliminé la majorité des lymphocytes auto-réactifs. Il existe cependant en périphérie un certain nombre de cellules potentiellement auto-réactives. Dans la plupart des cas, les personnes ne sont pas atteintes de maladie auto-immune, et ceci grâce à différents mécanismes de tolérance périphérique décrits ci-dessous.

- **Compartimentation des différents acteurs**

Les lymphocytes B et T naïfs sont stockés dans les organes lymphoïdes secondaires, où ils sont faiblement en contact avec la diversité des composés des tissus périphériques. Les lymphocytes potentiellement auto-réactifs ont donc peu de chance d'être activés.

- **Tolérance induite chez le lymphocyte T par l'absence de signal «danger»**

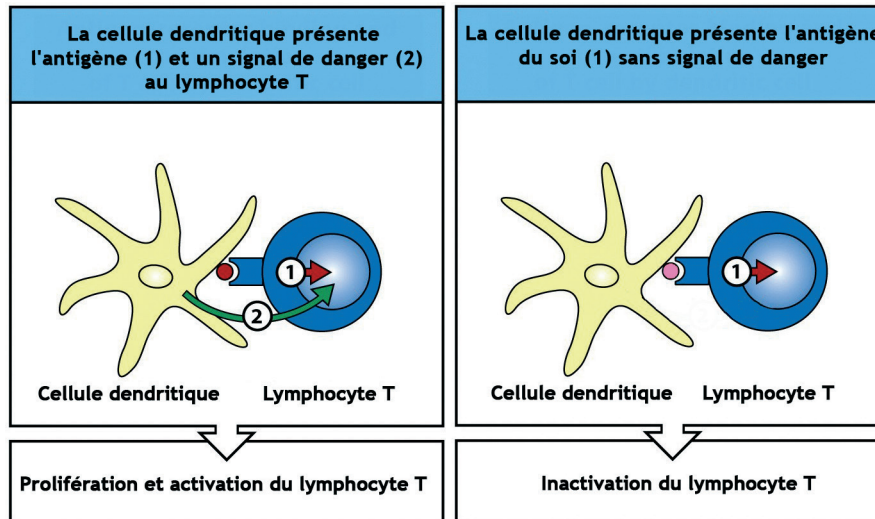
Nous avons vu dans le chapitre 2 que pour être activé, un lymphocyte T doit recevoir deux signaux de la cellule présentatrice d'antigène activée (macrophage ou cellule dendritique) :

Signal 1 : présentation de l'antigène associé à une protéine HLA

Signal 2 : présence de molécules de surface, dites de co-stimulation. Ce signal 2 correspond à un signal de danger, induit par la reconnaissance de motifs microbiens par les récepteurs de l'immunité innée.

A l'état de repos, les cellules présentatrices d'antigène n'expriment pas ou peu de molécules de co-stimulation, alors qu'elles présentent en permanence des antigènes du soi (pas de signal 2). En absence de ce signal 2, la reconnaissance de l'antigène par le TCR entraîne l'inactivation du lymphocyte T (anergie).





Présentation des antigènes par la cellule dendritique. D'après Figure 1-21, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

Les lymphocytes T qui reconnaissent les antigènes du soi, sans le deuxième signal sont

- soit rendus inactifs (anergie) ;
- soit détruits.

Ce mécanisme de tolérance périphérique est particulièrement important dans le cas des antigènes du soi qui ne sont pas présents dans le thymus et dans la moelle osseuse.

- **Tolérance induite chez le lymphocyte B par l'absence de signal «danger»**

De même que pour les lymphocytes T, les lymphocytes B matures qui rencontrent des antigènes du soi sans coopération des lymphocytes T (un peu l'équivalent des molécules de co-stimulation...) sont inactivés d'un point de vue fonctionnel et deviennent incapables de répondre à cet antigène. Ils peuvent être éventuellement tués.

- **Rôle des lymphocytes T régulateurs\***

Lors de l'éducation et de la maturation des lymphocytes T dans le thymus, certains lymphocytes deviennent des lymphocytes « T régulateurs » dont le rôle est de réguler négativement l'activité des lymphocytes. Leur rôle dans le maintien de la tolérance périphérique a été mis en évidence dans un modèle animal par des expériences de thymectomie, qui déclenchent une importante réaction auto-immune. Dans les organes périphériques, les T régulateurs inhibent l'activation des lymphocytes auto-réactifs potentiellement nocifs.

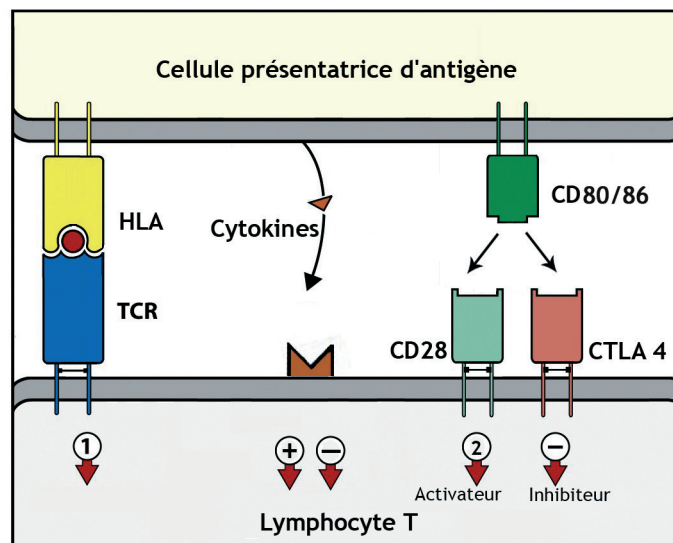


Le rôle des lymphocytes T régulateurs dans le maintien de la tolérance au soi chez l'Homme est un domaine qui suscite actuellement de nombreuses recherches !

- **Rôle des molécules régulatrices**

En dehors des récepteurs (PRR) exprimés par les cellules du système inné et des récepteurs pour l'antigène des lymphocytes B et T, les cellules du système immunitaire expriment de nombreux autres récepteurs. Parmi ces récepteurs, certains fixent des facteurs de croissance, des cytokines, d'autres facilitent les interactions cellulaires. L'ensemble permet un réseau d'interactions qui modulent l'activité lymphocytaire.

Au niveau moléculaire, la molécule CD80/86 (responsable du signal 2 de co-stimulation) sur la cellule présentatrice d'antigène a deux ligands\* exprimés par le lymphocyte T : CD28, activateur et CTLA-4, inhibiteur de l'activation T. La balance entre ces 2 ligands module le niveau d'activation lymphocytaire et permet, si CTLA-4 est dominant, d'inhiber une réaction auto-immune.



Modulation de l'activation du lymphocyte T. D'après Figure 8-22, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

Bien d'autres molécules sont impliquées dans l'immuno-modulation ainsi que de nombreuses cytokines. L'ensemble de ces interactions participe au maintien de la tolérance périphérique.

- **Certains antigènes du soi sont dans des sites privilégiés**

Il existe quelques lieux dans l'organisme que l'on qualifie de sites immunologiquement privilégiés. Ces sites comprennent le cerveau, une partie de l'œil, les testicules et l'utérus (foetus). Si on réalise une greffe au niveau d'un de ces sites, on n'observera pas de phénomène de rejet.

On a longtemps pensé que les antigènes du soi présents dans ces sites restaient séquestrés et n'étaient donc pas « vus » par le système immunitaire. En fait, ces antigènes peuvent quitter ces sites et interagir avec des lymphocytes T, mais au lieu d'induire une réaction immunitaire destructive, ils provoquent une tolérance, ou tout au moins, une réaction immunitaire ne détruisant pas le tissu.

Ce « privilège immunitaire » atténue donc les réponses inflammatoires qui pourraient se mettre en place dans certains organes vitaux comme le cerveau et l'œil.



## Résumé des mécanismes de tolérance centrale et périphérique vis-à-vis du soi

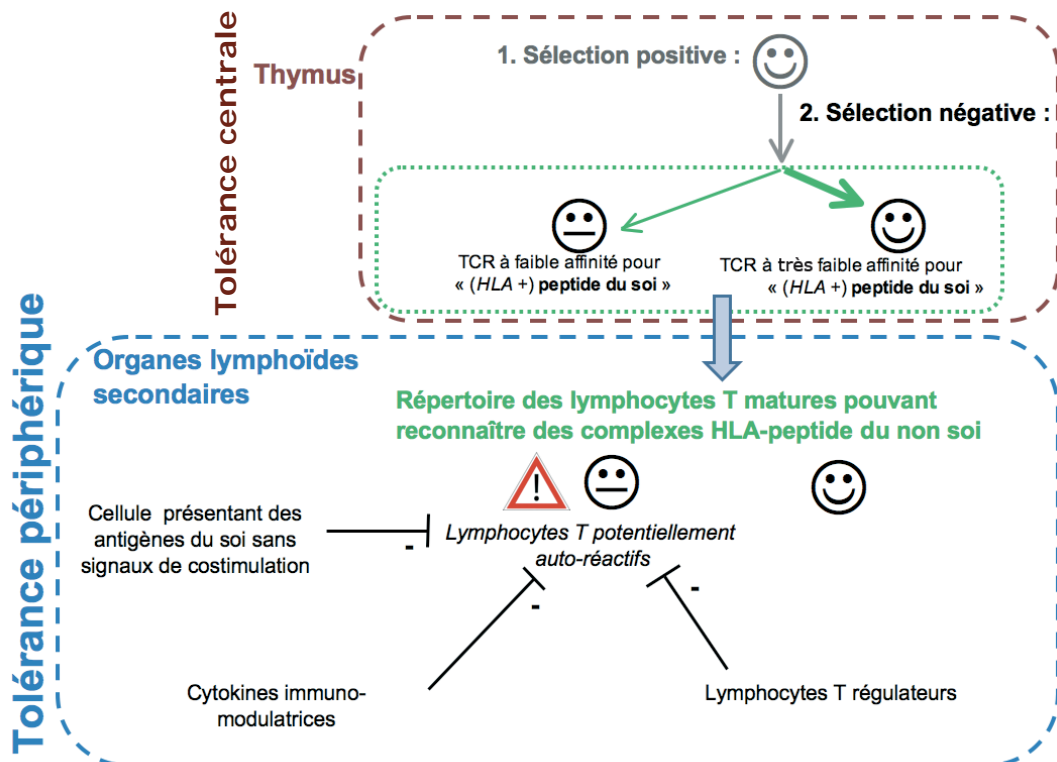


Schéma récapitulatif des mécanismes de tolérance périphérique (et de tolérance centrale)



Chez tous les individus, il existe des auto-antigènes, présentés en permanence par différentes cellules de l'organisme, des lymphocytes T auto-réactifs et des auto-anticorps\* qui reconnaissent ces auto-antigènes. Or la plupart des individus ne développe pas de maladie auto-immune. Pour qu'une maladie auto-immune se déclare, il faut une rupture de tolérance immunitaire.

## MÉCANISMES HYPOTHÉTIQUES DE DÉCLENCHEMENT DE L'AUTO-IMMUNITÉ [RUPTURE DE TOLÉRANCE AU SOI]

L'activation des lymphocytes T auto-réactifs nécessite les mêmes étapes que dans le cas de cellules T spécifiques d'antigènes étrangers à savoir :

- Signal n°1 : présentation de l'antigène peptidique par une molécule HLA ;
- Signal n°2 : expression de molécules de co-stimulation (signal « danger ») et présence de messagers solubles de type cytokines.

En général, au niveau des tissus « au repos », il n'y a pas d'inflammation, donc pas de second signal, et les lymphocytes T qui reconnaîtraient un complexe HLA-peptide sont inactivés. Le second signal peut résulter d'une réaction inflammatoire et entraîner l'activation de lymphocytes T auto-réactifs.

## Les causes possibles de l'inflammation

L'inflammation de l'organe cible peut être d'origine très diverse. Une infection microbienne ou virale peut fournir le signal de danger aux cellules du système immunitaire inné et par conséquent favoriser l'activation de lymphocytes T auto-réactifs qui côtoient les lymphocytes T spécifiques du pathogène. Le « passé immunologique » des patients (infections mémorisées par le système immunitaire adaptatif) est donc important dans le déclenchement des maladies auto-immunes.

Dans le cas de la maladie de Theiler, le virus Theiler infecte, dans un premier temps, certaines cellules du système nerveux central (les oligodendrocytes). L'infection virale entraîne une inflammation qui rend immunogénique la gaine de myéline, sorte d'isolant entourant les neurones. Il y a, dans un premier temps, une réaction immunitaire contre les protéines virales, puis la réaction s'étend aux antigènes de la myéline. Ainsi, la maladie de Theiler est initialement une maladie virale mais qui évolue rapidement en maladie auto-immune.

Un autre exemple est celui de la cardiomyosite due à un virus Coxsackie. L'infection du cœur par ce type de virus augmente l'immunogénicité\* de la cardiomyosine (une des protéines exprimées dans le cœur) qui provoque alors une auto-immunisation chez le sujet infecté, à l'origine de la maladie cardiaque.

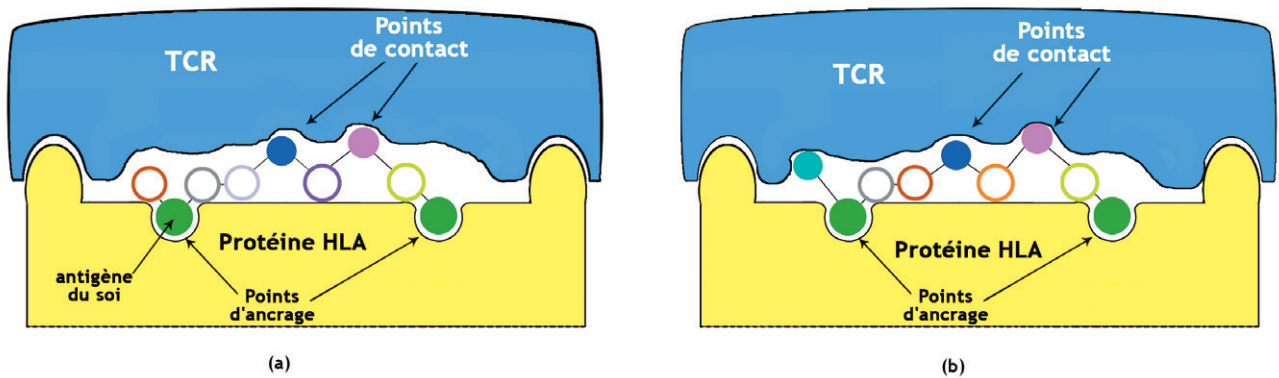
Enfin, dans le cas des polyarthrites rhumatoïdes, on peut retrouver des fragments de microbes dans le liquide synovial des articulations inflammées.

Un produit chimique pro-inflammatoire ou toxique peut avoir le même effet dans le déclenchement d'une inflammation qui conduit entre autre à la sécrétion de messagers (cytokines pro-inflammatoires), et peut induire l'expression accrue, voire aberrante, des molécules de co-stimulation par les cellules présentatrices d'antigène du tissu. Il en résulte que ces cellules présentatrices d'antigène activées sont en mesure de stimuler les lymphocytes T potentiellement auto-réactifs qui rencontrent les antigènes du soi dans le tissu.

Dans tous les cas, une inflammation mal contrôlée par le système immunitaire peut être favorable au déclenchement d'une maladie auto-immune car elle favorise dans le temps la probabilité d'activation des lymphocytes auto-réactifs.

## Notion de « mimétisme moléculaire » ou réaction croisée

Cette notion de « mimétisme moléculaire » signifie que certains antigènes microbiens peuvent partager des motifs communs avec des antigènes du soi et être à l'origine de l'activation de cellules auto-réactives. Ainsi, à l'occasion d'une infection par une bactérie, un virus ou un parasite qui exprime des antigènes apparentés avec les antigènes du patient, l'organisme va déclencher une réponse immunitaire qui va détruire à la fois cet agent infectieux mais aussi ses propres cellules.



**Auto-immunité induite par un antigène microbien : notion de « mimétisme moléculaire ».**  
 Le TCR reconnaît ponctuellement le complexe « HLA-peptide (microbien) » et peut « se tromper » en reconnaissant un peptide du soi (figure (a) à gauche) qui a des résidus communs avec le peptide microbien du non soi (figure (b) à droite). Par suite, les antigènes microbiens pourront activer les lymphocytes T auto-réactifs.

Maladies	Antigènes infectieux	Auto-antigènes
Rhumatisme articulaire aigu	Protéine M du streptocoque $\beta$ hémolytique	Myosine
Maladie de Chagas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Cœur
Syndrome de Guillain et Barré	<i>Campylobacter jejuni</i>	Gangliosides de la myéline des nerfs périphériques
Diabète de type 1	Virus Coxsackie B4	GAD ( <i>Glutamic Acid Decarboxylase</i> )

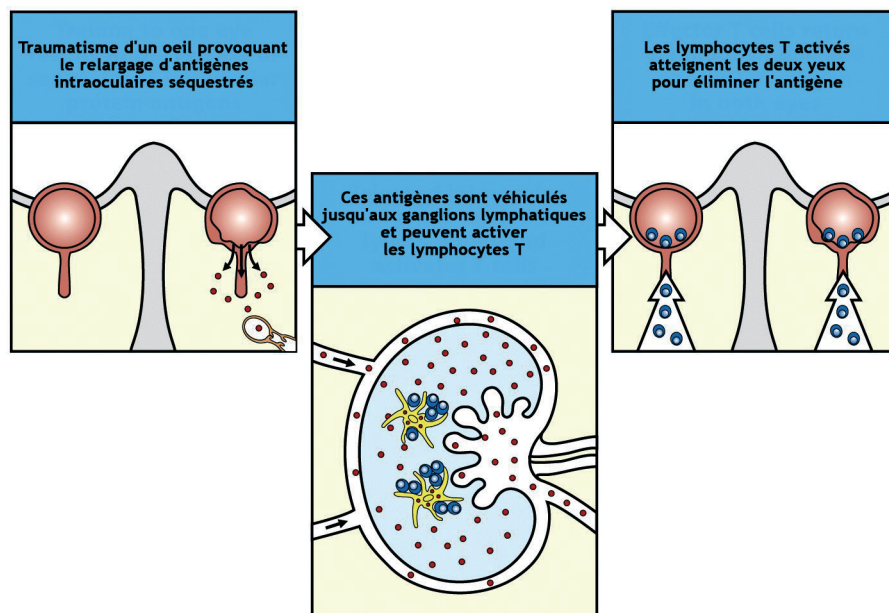
Quelques exemples de mimétisme moléculaire

Comme le TCR, le BCR reconnaît ponctuellement son antigène. Il peut se tromper vis-à-vis d'un peptide du soi qui a des motifs communs à l'épitope B reconnu. C'est le cas dans certaines maladies auto-immunes de la peau (par exemple le vitiligo). Ces auto-anticorps peuvent être produits lors de lésions étendues et inflammatoires de tissu du soi (infarctus, brûlures étendues...) soit lors de certaines infections. De nombreux auto-anticorps ont été identifiés dans des pathologies auto-immunes variées (par exemple, anticorps anti ADN, anticorps anti-récepteur de l'hormone thyroïdienne TSH).

## Activation des cellules auto-réactives ignorantes : cas d'auto-antigène séquestrés mais libérés suite à un traumatisme

Un certain nombre d'antigènes sont ignorés du système immunitaire car leur localisation anatomique ne les met pas en contact avec les cellules du système immunitaire (ignorance immunitaire). C'est le cas, par exemple, des antigènes du cristallin et des spermatozoïdes. Leur passage dans le sang suite à un traumatisme ou une opération peut être à l'origine de l'activation de lymphocytes B et T auto-réactifs\*, et de manifestations cliniques d'auto-immunité (Certaines stérilités masculines sont aussi d'origine auto immune).

Ainsi, un traumatisme au niveau d'un des yeux peut conduire à la libération de protéines antigéniques intraoculaires. Les antigènes libérés diffusent jusqu'au ganglion afférent et sont pris en charge par les CPA qui peuvent activer les lymphocytes T reconnaissant éventuellement des antigènes oculaires. Les propriétés migratoires des lymphocytes T activés leur confèrent la capacité de migrer vers l'oeil malade mais aussi vers l'oeil sain et d'induire une ophtalmie.



D'après Figure 14-8, Immunobiology, 7 ed. (©Garland 2008).

## Rupture de tolérance induite par absence de cellules régulatrices

Dans des modèles animaux, si on supprime le thymus de façon précoce (2-3 jours après la naissance des souris) ou le compartiment des lymphocytes T régulateurs, on provoque l'apparition d'une maladie auto-immune touchant beaucoup d'organes (estomac, prostate, thyroïde, ...) ... Le syndrome auto-immun est totalement bloqué par l'injection, chez ces animaux, de lymphocytes T régulateurs. Les lymphocytes T régulateurs jouent donc un rôle essentiel dans la régulation des mécanismes auto-immuns.

La dérégulation de ces lymphocytes T régulateurs peut induire une rupture de tolérance et conduire à l'apparition de mécanismes auto-immuns.

## CONCLUSION

Le système immunitaire assure la protection contre les pathogènes, tout en assurant le maintien de l'intégrité de l'organisme par l'induction d'une tolérance vis-à-vis des composés du soi. Cette tolérance met en jeu différents mécanismes régulés et coordonnés. L'éducation des lymphocytes à ne pas reconnaître des composants du soi dans les organes lymphoïdes primaires est maintenue en périphérie par des mécanismes hautement régulés. Cependant en cas de rupture de tolérance souvent liée à une inflammation, des lymphocytes auto-réactifs sont activés par la reconnaissance de composés du soi, ce qui peut conduire à des pathologies auto-immunes décrites dans le chapitre suivant.