

Production, Fonction et Régulation des Lymphocytes T Autoréactifs

Sommaire

I. Production des lymphocytes T autoréactifs

I.1 Sélection Positive et Négative des Thymocytes

I.1.1 Sélection Positive

I.1.2. Sélection Négative

I.2 Différenciation des Tregs Thymiques et des LyT Conventionnels

II. Circulation, tolérance périphérique et fonction des lymphocytes T autoréactifs

II.1 Maintien et Régulation des Populations de LyT en Périphérie

II.2 Rôle des récepteurs innés dans l'activation des LyT et la prévention de l'auto-immunité

II.3 Mécanismes principaux de la tolérance périphérique des LyT autoréactifs

II.3.1. Anergie

II.3.2. Suppression par les Treg CD4⁺ Foxp3⁺

II.3.3. Différenciation en Treg.

II.3.4. Ignorance immunologique.

II.3.5. Délétion clonale.

II.4 Fonctions des LyT autoréactifs

II.4.1 Immunité croisée

II.342 Surveillance tissulaire

III. Principaux mécanismes de rupture de tolérance des lymphocytes T autoréactifs

III.1. Défaillance des lymphocytes T régulateurs (Treg)

III.1.2.1. Altérations quantitatives des Tregs

III.1.2.2 Altérations fonctionnelles des Treg

III.1.2.3. Altération de l'environnement des Tregs

III.2. Activation aberrante des cellules présentatrices d'antigènes (CPA)

III.2.1. Surexpression des ligands de costimulation (CD80/CD86) et baisse des molécules inhibitrices de l'activation des LyT

III.2.2. Mimétisme moléculaire

III. 3. Modification des auto-antigènes

III.3.1 Formation de néoantigènes

III.3.2 Démasquage d'antigènes séquestrés dans les sites immunologiquement privilégiés

III.4 Facteurs génétiques et environnementaux

III.4.1. Polymorphisme génétique

II.4.2. Rôle du Microbiote dans la Rupture de Tolérance des Lymphocytes T Faiblement Autoréactifs

III.4.2.1 Activation Aberrante des cellules présentatrices d'antigènes (CPA)

III.4.2.2 Mimétisme Moléculaire et Réactions Croisées.

III.4.2.3 Altération de la Barrière Intestinale.

III.4.3 Infections virales

III.4.3.1. Mimétisme Moléculaire

III.4.3.2 . Activation "Bystander" (Inflammation Locale)

III.4.3.3. Défaillance de la Régulation Immune

Le système immunitaire se distingue par sa capacité fondamentale à différencier le “soi” du “non-soi”, une propriété indispensable au maintien de l’intégrité de l’organisme face aux agents pathogènes, tout en évitant les réponses auto-agressives. Les lymphocytes T (LyT), acteurs majeurs de l’immunité adaptative, jouent un rôle central dans ce processus de discrimination.

À l’issue de leur développement thymique, l’ensemble des LyT matures présente une faible autoréactivité. Cette caractéristique résulte de la sélection positive et négative dans le thymus, processus au cours duquel seuls les clones capables de reconnaître des peptides du soi avec une affinité faible à modérée sont retenus. Ces lymphocytes faiblement autoréactifs sont indispensables à certaines fonctions immunologiques, notamment la défense contre des agents pathogènes ou le maintien de l’homéostasie tissulaire.

Cependant, en l’absence de mécanismes de régulation stricts - tels que la tolérance périphérique ou la régulation par les lymphocytes T régulateurs -, certains LyT peuvent contribuer au développement de pathologies auto-immunes, suivant en outre la capacité de leur récepteur à reconnaître tel ou tel peptide du soi. Il est donc essentiel de comprendre les modalités de leur activation, de leur régulation et les circonstances menant à une rupture de tolérance.

I. Production des Lymphocytes T

La genèse des LyT se déroule principalement dans le thymus, un organe lymphoïde primaire qui assure une éducation rigoureuse des thymocytes pour établir la tolérance immunitaire centrale ([Fig 1](#)).

Chaque jour, le thymus d’un jeune adulte produit un nombre considérable de lymphocytes T naïfs, estimé entre 1 et 2×10^8 cellules. Cette production décline drastiquement avec l’âge, chutant à moins de 10^6 cellules par jour chez les personnes de 70 ans, en raison de l’involution thymique.

Les LyT proviennent de progéniteurs de la moelle osseuse qui migrent vers le cortex thymique. Là, ils réarrangent les gènes codant pour leurs récepteurs des LyT (TCR), créant ainsi une vaste diversité de spécificités antigéniques.

I.1 Sélection Positive et Négative des Thymocytes

- Sélection Positive** : Si les TCR des thymocytes immatures reconnaissent des peptides du soi fixés au complexe majeur d’histocompatibilité (CMH), présentés par les cellules épithéliales corticales thymiques (cTECs), ils reçoivent un signal de survie (sélection positive) et migrent vers la zone médullaire thymique. Ces peptides du soi sont issus de protéines cellulaires ubiquitaires, générées localement par les cTECs grâce à une machinerie protéolytique spécifique. Sans ce signal, la majorité des thymocytes meurent par apoptose (mort par négligence), soit environ 80 à 90 % de la production initiale ([Fig 1](#)).
- Sélection Négative** : Dans la zone médullaire du thymus, les thymocytes simple-positifs ($CD4^+$ ou $CD8^+$) interagissent étroitement avec les cellules épithéliales médullaires thymiques (mTECs) et les cellules dendritiques thymiques.

Les mTECs expriment les facteurs de transcription AIRE (Autoimmune Regulator) et Fezf2, qui activent la transcription de gènes normalement exprimés dans divers tissus périphériques. Elles peuvent produire des milliers de protéines différentes, représentatives d’une grande variété (environ 60 à 80) des quelques 200 types de tissus de notre organisme. Les cellules dendritiques thymiques

internalisent ces protéines tissulaires et les présentent également aux thymocytes avec un fort signal de co-stimulation.

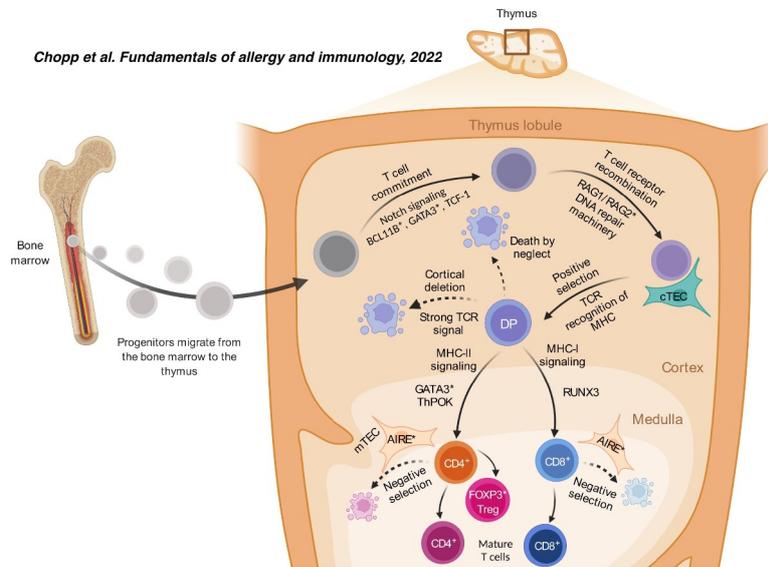


Figure 1. Développement des lymphocytes T. Les progéniteurs des cellules T, ou cellules précurseurs, arrivent dans le thymus en provenance de la moelle osseuse. Elles perdent leur potentiel multipotent et se différencient en thymocytes sous le contrôle de la signalisation Notch et de BCL11B, GATA3, et TCF-1. Ces thymocytes engagés recombinent ensuite leurs TCR sous le contrôle des enzymes RAG et de la machinerie de réparation de l'ADN pour générer un répertoire TCR diversifié. La recombinaison des TCR est suivie d'une sélection positive des cellules T qui reconnaissent les complexes self-MHC/peptide ; cela se produit dans le cortex thymique et est médiée par les cellules épithéliales corticales thymiques. Les thymocytes migrent ensuite vers la zone médullaire, où ils sont testés pour leur réactivité contre les peptides du soi par les cellules épithéliales thymiques médullaires (mTECs) et les cellules dendritiques thymiques. Ces cellules expriment en effet spécifiquement les facteurs de transcription AIRE et Fezf2 qui permettent d'activer la transcription de plusieurs milliers de gènes codant pour des protéines tissulaires. Les thymocytes fortement autoréactifs sont négativement sélectionnés et supprimés. Un sous-ensemble de thymocytes CD4+ (5-10%) moyennement autoréactifs se développe en lymphocytes T régulateurs FOXP3+ (Tregs). Les autres thymocytes (90%) faiblement autoréactifs mûrissent en lymphocytes T CD4 ou CD8 naïfs, dont une petite proportion (5-10 %) peut avoir un potentiel autoréactif qui sera alors contrôlé par les mécanismes de tolérance périphérique. (Adapté de Chopp et al. Fundamentals of allergy and immunology, 2022)

Ces mécanismes permettent de sélectionner par **sélection négative** les thymocytes suivant l'affinité de leur TCR pour les complexes CMH:peptides tissulaires :

- **Forte affinité : Élimination des thymocytes fortement autoréactifs.** Si les TCR reconnaissent ces complexes CMH:peptide du soi avec une forte affinité, les thymocytes reçoivent un signal d'apoptose. Ce mécanisme crucial élimine la majorité des cellules fortement autoréactives et potentiellement dangereuses, soit environ 5 à 10 % des thymocytes médullaires. C'est ainsi que la tolérance centrale est assurée, prévenant les réactions auto-immunes.
- **Affinité intermédiaire : Différenciation en Lymphocytes T Régulateurs (Tregs).** Si l'affinité est intermédiaire vis-à-vis des complexes CMH-II:peptides tissulaires, une proportion de thymocytes CD4+ peut se différencier en lymphocytes T régulateurs CD4+ (Tregs). Ces cellules expriment le facteur de transcription *Foxp3* et sont essentielles pour le maintien de la tolérance immunitaire. Une fois différenciées, elles migrent vers le sang périphérique. Ces Tregs représentent environ 5 à 10 % des lymphocytes T CD4+ produits chaque jour et participent activement à la tolérance périphérique une fois exportés vers les tissus ([Table 1](#)).

- **Faible affinité : Survie des Lymphocytes T conventionnels.** Si l'affinité du TCR est faible pour les complexes CMH:peptides tissulaires, les thymocytes reçoivent un signal de survie. Ils se différencient alors en lymphocytes T conventionnels (LyT conv) CD8+ ou CD4+ naïfs, selon le type de CMH reconnu (CMH-I ou CMH-II), puis migrent vers la périphérie. Ces LyT conv représentent la grande majorité (80 à 90 %) des lymphocytes T produits chaque jour. Rappelons que tous ces LyT sont faiblement autoréactifs du fait de leur sélection positive dans le cortex thymique (leur TCR a été sélectionné pour reconnaître des complexes CMH:peptides du soi avec une faible affinité) ([Table 1](#)). Notons aussi qu'une petite proportion de ces LyT (5-10 %) peut avoir un potentiel autoréactif pathogène qui doit être contrôlé par les mécanismes de tolérance périphérique décrits ci-dessous.

Table 1. Production de Lymphocytes T par le Thymus (Nombre/jour) et Répartition des Sous-types

Âge	LyT produits par le thymus (Nombre/jour)	CD4 (%)	CD8 (%)	Treg (% CD4+)	LyT autoréactifs potentiellement pathogènes (% des LyT conv exportés)*
18 ans	1 à 2×10^8	60	40	5-10	5-10
50 ans	10^6 à 10^7	60	40	5-10	5-10
70 ans	10^3 à 10^4	60	40	5-10	5-10

*Ce pourcentage inclut principalement des clones faiblement autoréactifs à potentiel pathogène si non contrôlés.

II. Circulation, Tolérance Périphérique et Fonctions des Lymphocytes T Autoréactifs

II.1 Maintien et Régulation des Populations de LyT en Périphérie

Les LyT conv naïfs et Tregs circulent en continu entre les zones corticales des organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate, plaques de Peyer, amygdales) et le sang périphérique, à la recherche de cellules présentatrices de complexes CMH:peptides (CPA) reconnaissant leur TCR. Dans ces zones corticales, ils reçoivent des cellules dendritiques des signaux de survie, tels que l'interleukine-7 (IL-7) (LyT CD4+) et l'interleukine-15 (IL-15) (LyT CD8+), ce qui leur permet de se maintenir pendant des années. Étant donné que de nouveaux LyT naïfs sont produits chaque jour par le thymus, le nombre de LyT périphériques est régulé par la compétition pour l'accès aux niches dendritiques dans les zones corticales. Rappelons que, comme à la sortie du thymus, une petite proportion (5-10 %) des LyT conv circulants peut avoir un potentiel autoréactif pathogène dont les mécanismes de contrôle sont détaillés ci-dessous.

Table 2. Proportion de Lymphocytes T Autoréactifs et Tregs dans le Sang Périphérique

Âge	LyT dans le sang circulant (Nombre)	LyT autoréactifs potentiellement pathogènes (%)*	Tregs (% des LyT CD4+)
18 ans	10 ¹¹	5–10	5–7
50 ans	10 ¹¹	10–20	7–10
70 ans	10 ¹¹	20–30	8–12

*Ce pourcentage inclut principalement des clones faiblement autoréactifs, généralement non pathogènes si contrôlés.

II.2 Rôle des Récepteurs Innés dans l'Activation des LyT et la Prévention de l'Auto-immunité

Le système immunitaire adaptatif doit répondre sélectivement aux antigènes dangereux. Les récepteurs de reconnaissance du danger, comme les **Toll-Like Receptors (TLRs)**, reconnaissent des **motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs)** (LPS bactérien ou ARN viral en autres) ou aux **dommages tissulaires (DAMPs)**. L'activation de ces TLRs, exprimés par les CPA, entraînent leur maturation : augmentation de l'expression des molécules du CMH et de co-stimulation (CD80, CD86), et de la production de cytokines pro-inflammatoires (ex. IL-12). Ces CPA matures sont alors capables de déclencher l'activation, la prolifération et la différenciation des LyT en cellules effectrices. Les LyT CD8⁺ lysent les cellules ciblées, tandis que les LyT CD4⁺ promeuvent l'inflammation via la production de cytokines (IL-2, IFN- γ , TNF- α , etc.). En l'absence de ces signaux de danger, les LyT autoréactifs sont maintenus sous contrôle.

II.3 Mécanismes Principaux de la Tolérance Périphérique des LyT Autoréactifs

La tolérance périphérique est essentielle pour contrôler l'autoréactivité des LyT.

II.3.1 Anergie

En l'absence de signal de danger et d'activation des TLRs des CPA, les LyT CD4⁺ ou CD8⁺ avec un potentiel autoréactif pathogène en constante recirculation peuvent reconnaître des complexes CMH:peptide du soi présentés par des CPA immatures, exprimant peu ou pas de molécules de co-stimulation (CD28:CD80/86, ICOS:ICOSL, OX40:OX40L, 4-1BB:4-1BBL, CD27:CD70, GITR:GITRL). Ces LyT entrent en anergie, c'est-à-dire qu'ils deviennent non réactifs via des altérations moléculaires et finissent par être éliminés.

II.3.2 Suppression par les Tregs CD4⁺ Foxp3⁺

Les Tregs exercent un contrôle inhibiteur puissant. En adhérant aux mêmes CPA présentant des autoantigènes qu'un LyT autoréactif, via la reconnaissance par leur TCR de complexes CMH-II:peptides du soi, les Tregs produisent des cytokines immunosuppressives (IL-10, TGF- β , IL-35) à proximité immédiate du LyT autoréactif, bloquant son activation. Les Tregs exercent également un contrôle direct par contact cellule-cellule (ex: via CTLA-4/CD80-CD86). La proportion des Tregs est plus importante dans les organes lymphoïdes (10-20 %) et certains tissus (20-30 %) qu'en circulation (5-10% des LyT CD4⁺) ([Fig. 2](#)).

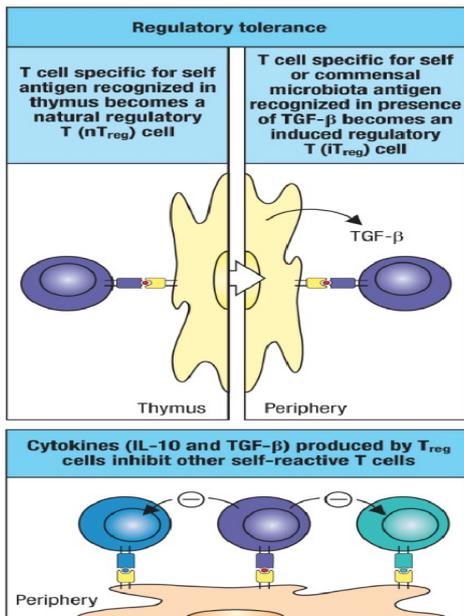


Figure 2. La tolérance médiée par les Tregs peut inhiber plusieurs lymphocytes T autoréactifs reconnaissant différents autoantigènes. Les Tregs naturelles autoréactives spécialisées (nTregs) se développent dans le thymus en réponse à une stimulation par des autoantigènes à un niveau trop faible pour induire une délétion, mais plus élevé que celui nécessaire à la simple sélection positive. Les Tregs peuvent également être induits en périphérie (iTregs) à partir de lymphocytes T naïfs autoréactifs, si ces derniers reconnaissent un antigène du soi et sont activés en présence de la cytokine TGF-β. Les cellules nTregs et iTregs sont capables d'inhiber d'autres lymphocytes T autoréactifs, en partie par la sécrétion de cytokines inhibitrices telles que IL-10 et TGF-β, qui inhibent tous les lymphocytes T autoréactifs environnants, quelle que soit leur spécificité antigénique. ([Adapté de Janeway, Immunobiology](#))

II.3.3 Différenciation en Tregs Induits

Un LyT CD4⁺ autoréactif naïf peut se transformer en Tregs en présence de CPA tolérigènes produisant du **TGF-β** et de **l'IL-10**, notamment dans l'intestin. Ces Tregs induits (iTregs) représentent 10-20 % des Tregs circulants ([Fig. 2](#)).

II.3.4 Ignorance Immunologique

Les LyT autoréactifs circulants restent quiescents car ils n'accèdent pas aux antigènes dont des motifs peptidiques peuvent être reconnus par leur TCR. C'est le cas des antigènes séquestrés dans des sites immunologiquement privilégiés comme le cerveau, la chambre antérieure de l'œil, les testicules, l'utérus.

II.3.5 Délétion Clonale

Il s'agit de l'apoptose (mort cellulaire programmée) d'un LyT autoréactif (CD4⁺ ou CD8⁺) après une reconnaissance répétée et prolongée d'un antigène du soi, notamment en contexte de stimulation persistante.

II.4 Fonctions Physiologiques des LyT Faiblement Autoréactifs

En l'absence de défaillance des mécanismes de tolérance décrits ci-dessus, les LyT faiblement autoréactifs peuvent remplir des rôles physiologiques importants. Si leur TCR reconnaît un complexe CMH:peptide du soi dans un environnement inflammatoire ou avec co-stimulation (ex. CD28–CD80/86), cela peut conduire à une activation contrôlée, une prolifération et une différenciation en cellules effectrices. Après la résolution de l'inflammation et la disparition de l'antigène, ces LyT peuvent soit être éliminés, soit retourner à un état quiescent et persister longtemps en périphérie. Une stimulation antigénique chronique peut conduire à un état d'épuisement fonctionnel.

Les LyT autoréactifs ont deux rôles physiologiques majeurs ([Fig 3](#)):

II.4.1 Immunité Croisée

Ils participent aux premières lignes de défense en reconnaissant des déterminants partagés entre pathogènes et protéines du soi. Certains pathogènes (ex : virus, bactéries) possèdent des peptides très similaires à ceux du soi, mais légèrement modifiés. Par exemple, le virus d'Epstein-Barr (EBV)

ou certains entérovirus présentent des épitopes viraux très proches des peptides du soi. Des LyT faiblement autoréactifs sont alors capables de reconnaître ces peptides viraux ou bactériens, de s'activer et d'éliminer les cellules infectées.

Une illustration marquante est la peste noire. Des variants du gène *ERAP2* (Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 2), codant pour ERAP2 impliquée dans la découpe des peptides antigéniques présentés par les CMH-I, ont été sélectionnés positivement chez des individus ayant survécu à la peste noire (Ref 1). Ces variants permettent une meilleure présentation de certains peptides de pathogènes comme *Yersinia pestis*. Toutefois, ils augmentent également le risque de développer des maladies auto-immunes comme la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde. Une hypothèse plausible est que ces variants d'ERAP2 ont élargi le répertoire des peptides antigéniques présentés par les CMH, facilitant ainsi l'activation de lymphocytes T CD8+ autoréactifs capables de reconnaître, par immunité croisée, des peptides issus de *Y. pestis*. Ces clones normalement supprimés ou anergiques auraient été recrutés lors de l'infection, jouant un rôle déterminant dans l'élimination rapide des cellules infectées. Ce mécanisme illustre comment une réponse autoréactive contrôlée peut être bénéfique en contexte infectieux, au prix d'un risque autoimmun à long terme. Ces propriétés expliquent la persistance, au cours de l'évolution de l'espèce humaine, de variants génétiques prédisposant à l'autoimmunité mais bénéfiques pour la défense contre certains pathogènes ou la régénération tissulaire.

II.4.2 Surveillance Tissulaire

En cas de vieillissement ou de lésion tissulaire, des antigènes issus de protéines mal formées, dégradées ou intracellulaires (DAMPs) sont présentés. Les LyT autoréactifs peuvent les détecter et déclencher l'élimination des cellules altérées, soit directement (LyT CD8+), soit par la production de cytokines inflammatoires (LyT CD4+) qui recrutent et activent les macrophages et les polynucléaires. Ce processus contribue à l'homéostasie tissulaire et à la prévention du cancer.



Figure 3. Fonction des lymphocytes T faiblement autoréactifs. Réponse aux Pathogènes Mimétiques : Reconnaissent le soi altéré mimant les peptides microbiens. Immunosurveillance des Cellules Sénescents et Pré-cancéreuses : Reconnaissent les néoantigènes dérivés du soi. Réponse Immunitaire en cas de Rupture de Tolérance : Activés lorsque les barrières de tolérance sont affaiblies en raison d'une infection ou d'une inflammation.

III. Principaux Mécanismes de Rupture de Tolérance des Lymphocytes T Autoréactifs

La rupture de tolérance immunologique envers les auto-antigènes est un processus multifactoriel impliquant des dysfonctionnements des mécanismes de contrôle des LyT autoréactifs, conduisant à l'émergence de pathologies auto-immunes.

III.1 Défaillance des Lymphocytes T Régulateurs (Tregs)

III.1.1 Altérations Génétiques de *FOXP3*

Bien que rares, les altérations génétiques du gène *FOXP3*, facteur de transcription clé pour la fonction suppressive des Tregs, démontrent le rôle majeur de ces cellules. Les souris *scurfy* avec une mutation inactivatrice de *FOXP3* développent une auto-immunité létale. Chez l'humain, des mutations inactivatrices de *FOXP3* sont responsables du syndrome IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked), caractérisé par des maladies auto-immunes multisystémiques (diabète, thyroïdite, entéropathie).

III.1.2 Défaillance des Tregs avec l'Âge (Fig 4)

Avec le vieillissement, les Tregs subissent des altérations quantitatives et fonctionnelles majeures, compromettant leur rôle central dans le maintien de la tolérance immunologique et favorisant le développement de pathologies auto-immunes et inflammatoires liées.

III.1.2.1 Altérations Quantitatives des Tregs

La production thymique de Tregs naïfs chute drastiquement avec l'âge due à l'involution thymique (Table 1). Pour maintenir leur population, les Tregs existants se renouvellent en périphérie par prolifération homéostatique. Malgré l'expression de la télomérase, des signes de sénescence fonctionnelle apparaissent avec l'âge, résultant d'une perte progressive de télomères, de l'altération du métabolisme mitochondrial, de l'accumulation de stress oxydatif, de modifications épigénétiques et d'une expression anormale de facteurs de polarisation inflammatoire (ex. : IL-6, IFN- γ).

III.1.2.2 Altérations Fonctionnelles des Tregs

- **Instabilité de FOXP3** : L'expression de FOXP3 devient instable avec l'âge, ce qui affecte leur production de cytokines immunosuppressives (IL-10, TGF- β , IL-35). Cette instabilité est liée à une baisse du signal IL-2 dans les Tregs, à la sénescence et à l'inflammation chronique.
- **Diminution de CTLA-4 et du récepteur de l'IL2 sur les Tregs** : Une baisse de CTLA-4 sur les Tregs réduit leur activité suppressive, car CTLA-4 est un compétiteur de CD28 pour la liaison aux CD80/CD86 des CPA. Une baisse de l'expression du récepteur de l'IL-2 avec l'âge compromet la prolifération et la fonctionnalité des Tregs, l'IL-2 étant leur facteur de croissance et stabilisant l'expression de FOXP3.
- **Tregs pro-inflammatoires** : Dans certains contextes, une fraction de Tregs âgés acquiert un phénotype inflammatoire, produisant des cytokines comme IFN- γ ou IL-17.
- **Résistance des LyT conv** : Les LyT conv âgés deviennent moins sensibles à l'inhibition par les Tregs, notamment via l'activation accrue de voies de signalisation comme PI3K/Akt.

III.1.2.3 Altération de l'Environnement des Tregs

- **Inflammaging** : L'état inflammatoire chronique de bas grade (lié aux DAMPs, aux cellules sénescents, ou à la dysbiose) augmente avec l'âge. Il active les CPA de manière persistante, stimulant les LyT conv au détriment des Tregs, et favorise la différenciation de Tregs dysfonctionnels (ex. producteurs d'IL-17).
- **Déficit en IL-2** : La production endogène d'IL-2 diminue avec l'âge, ce qui compromet la survie, l'expansion et la fonctionnalité des Tregs.

- **Altération du microbiote intestinal** : La dysbiose observée chez les sujets âgés réduit les métabolites bactériens (ex. butyrate, acétate) nécessaires à l'homéostasie des Tregs intestinaux.

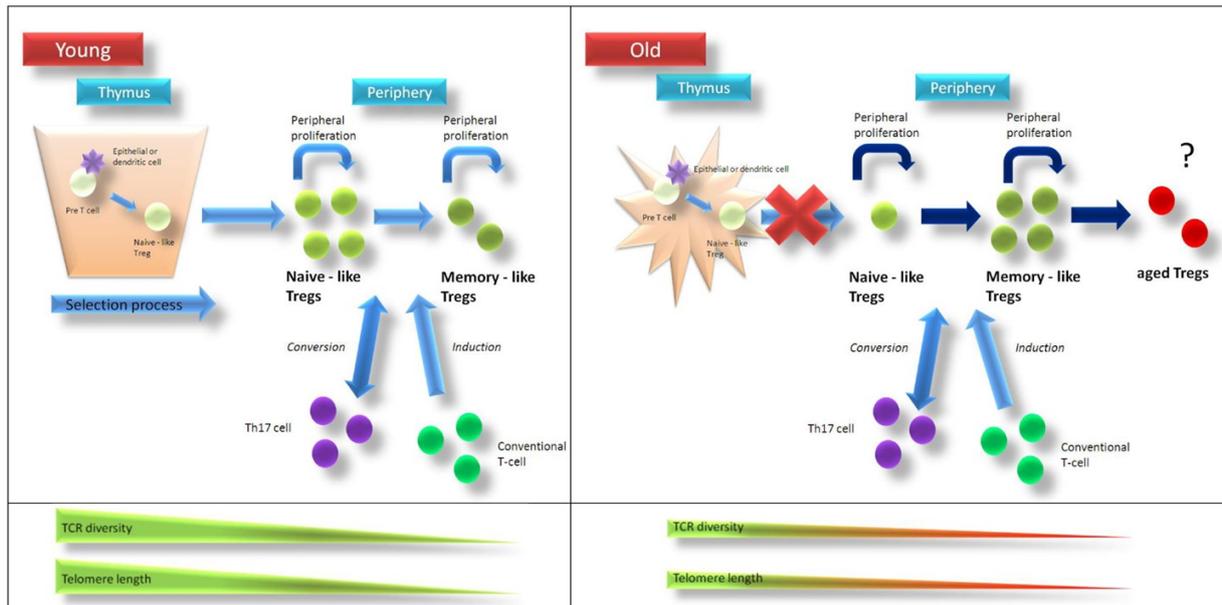


Figure 4. Changements de l'homéostasie des Tregs liés à l'âge. Chez les jeunes individus, les Tregs sont générés dans le thymus et sont libérés en circulation sous forme de Tregs "naïfs". Après un contact avec un antigène, les Tregs développent un phénotype "mémoire". L'homéostasie des Tregs est soutenue par la prolifération homéostatique des Tregs "naïfs" et "mémoire", ainsi que par la conversion de lymphocytes T conventionnels en Tregs. La longueur des télomères et la diversité du TCR des LyT sont plus élevées chez les Tregs de type naïf par rapport aux Tregs de type mémoire. Après la puberté, la fonction thymique est progressivement perdue et, chez les individus âgés, la prolifération homéostatique des Tregs existants ainsi que la conversion de LyT conv en Tregs compensent l'insuffisance thymique pour maintenir le pool de Tregs. En raison de la répllication homéostatique continue, la longueur des télomères et la diversité du TCR des Tregs des personnes âgées sont réduites par rapport à celles des jeunes individus. La stimulation récurrente des Tregs peut alors conduire à un état de "différenciation terminale" avec un phénotype et une fonction altérés.

III.2 Activation Aberrante des Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA)

Avec le vieillissement, les CPA – principalement les cellules dendritiques et les macrophages – subissent des modifications fonctionnelles qui favorisent l'activation inappropriée des LyT autoréactifs. Deux mécanismes clés sont impliqués :

III.2.1 Surexpression des Ligands de Costimulation (CD80/CD86) et Baisse des Molécules Inhibitrices

Dans un contexte d'inflammation chronique de bas grade liée à l'âge, l'accumulation de DAMPs active les CPA via les récepteurs TLR et l'inflammasome NLRP3. En conséquence, les CPA âgées surexpriment CD80 et CD86, ligands de CD28 sur les LyT. Normalement, ces molécules ne sont exprimées qu'en présence de signaux de danger (PAMPs/DAMPs). Cette activation chronique des CPA entraîne également une baisse des molécules inhibitrices de l'activation des LyT (ex : PD-L1, CTLA-4 ligand). Les LyT autoréactifs échappent ainsi à l'anergie, la surexpression de CD80/CD86 fournissant un signal de co-stimulation aberrant qui active ces cellules.

Exemples :

- **Les monocytes de seniors** (>65 ans) montrent une expression accrue de CD86 après stimulation.

- Dans la **polyarthrite rhumatoïde**, les CPA synoviales surexpriment CD86, activant des LyT anti-peptides citrullinés.
- Dans les **modèles murins**, les CPA de souris âgées expriment 2 à 3 fois plus de CD80/CD86.

III.2.2 Mimétisme Moléculaire

Le mimétisme moléculaire est un mécanisme par lequel certains pathogènes, comme les virus ou les bactéries, possèdent des motifs antigéniques dont la structure ressemble à celle de motifs antigéniques de l'organisme. Cela peut induire une réponse immunitaire croisée, où le système immunitaire, en tentant de combattre le pathogène, attaque également les propres tissus de l'organisme. Avec l'âge, comme décrit ci-dessus, les CPA peuvent devenir plus efficaces pour présenter ces peptides croisés, surtout dans un contexte inflammatoire, ce qui peut conduire à l'activation de LyT autoréactifs normalement sous contrôle.

Exemples cliniques :

- **Rhumatisme articulaire aigu (Streptocoque A)** : La protéine M du streptocoque partage des similitudes structurelles avec la myosine cardiaque, une protéine du muscle cardiaque. Lorsque les CPA présentent ces peptides croisés, elles peuvent activer des LyT qui ciblent la myosine cardiaque, conduisant à une myocardite auto-immune.
- **Sclérose en plaques (EBV)** : La protéine EBNA-1 du virus Epstein-Barr partage des séquences avec la protéine basique de la myéline (MBP) ou la protéine d'adhésion cellulaire gliale GlialCAM, composants essentiels de la gaine de myéline dans le système nerveux central. Les CPA dans le cerveau peuvent présenter ces peptides croisés, recrutant et activant des LyT qui attaquent la MBP, contribuant ainsi à la démyélinisation caractéristique de la sclérose en plaques.
- **Diabète de type 1 (Coxsackievirus B4)** : L'enzyme glutamique décarboxylase 65 (GAD65), une cible des auto-anticorps dans le diabète de type 1, partage des motifs avec des protéines du Coxsackievirus B4. En conséquence, les LyT activés contre le virus peuvent également cibler les cellules bêta des îlots de Langerhans dans le pancréas, conduisant à une destruction auto-immune et au développement du diabète de type 1.

III.3 Modification des Auto-Antigènes

Avec le vieillissement, le système immunitaire peut développer une incapacité croissante à distinguer le "soi" du "non-soi", conduisant à l'activation pathologique de LyT autoréactifs. Ce phénomène repose en partie sur deux mécanismes moléculaires majeurs impliquant les autoantigènes.

III.3.1 Formation de Néoantigènes ([Table 3](#))

Les néoantigènes sont des autoantigènes modifiés chimiquement ou structurellement, créant de nouveaux épitopes reconnus comme étrangers par le système immunitaire.

Table 3. Exemples de néoantigènes

Type de modification	Processus biochimique	Exemple pathologique
Citrullination	Conversion d'arginine en citrulline par les PAD	Polyarthrite rhumatoïde (ACPA+)
Carbamylation	Liaison avec de l'isocyanate	Athérosclérose, insuffisance rénale
Oxydation	Attaque par les ROS (espèces réactives de l'O ₂)	Arthrose (modification du collagène)

Ces modifications entraînent une présentation de ces néopeptides par les CPA via le CMH-I aux LyT CD8+ (conduisant à la destruction cellulaire) et via le CMH-II aux LyT CD4+ (entraînant une réponse inflammatoire, l'activation des lymphocytes B et la production d'auto-anticorps). À titre d'exemple, 70 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont des anticorps anti-peptides citrullinés ciblant la vimentine modifiée.

III.3.2 Démasquage d'Antigènes Séquestrés dans les Sites Immunologiquement Privilégiés

Ces sites (chambre antérieure de l'œil, cerveau, testicules, utérus) protègent physiquement leurs antigènes des cellules immunitaires. Leur rupture par traumatisme ou vieillissement expose ces antigènes au système immunitaire, entraînant une inflammation et une destruction immunitaire.

Exemples cliniques :

- **Uvéite** : Rupture de la barrière hémato-aqueuse → Exposition des protéines du cristallin.
- **Orchite auto-immune** : Le virus Zika, par exemple, peut traverser la barrière testiculaire.
- **Sclérose en plaques** : Dégradation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) due au vieillissement → Exposition de la protéine basique de la myéline.

III.4 Facteurs Génétiques et Environnementaux Déclencheurs de la Rupture de Tolérance

La rupture de tolérance est souvent le résultat d'une interaction complexe entre la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux.

III.4.1 Polymorphismes Génétiques

De nombreux acteurs cellulaires et protéiques sont impliqués dans la régulation de l'auto-immunité. En 2024, des polymorphismes de 555 gènes ont été identifiés comme associés à une dérégulation de l'inflammation et/ou du système immunitaire ([Ref 3](#)). Et cette liste s'accroît chaque année. Ces variants peuvent prédisposer à des pathologies auto-inflammatoires, auto-immunes, une susceptibilité majeure aux infections, et/ou aux cancers.

Gènes clés dont des variants peuvent conduire à une perte de contrôle des LyT autoréactifs :

- Gènes codant pour des médiateurs contrôlant la fonction des Tregs et/ou l'inhibition de la co-stimulation : *FOXP3, CTLA4, IL2RA, LRBA, PDCD1, ICOS*.
- Gènes codant pour des protéines de signalisation des cytokines (voies JAK/STAT) : *STAT1, STAT3, SOCS1*.
- Gènes codant pour des acteurs de la présentation antigénique et de la tolérance thymique : *HLA-B7, HLA-DRB1, AIRE, ERAP2*.
- Gènes codant pour des médiateurs de l'inflammation chronique et des inflammasomes : *NLRP3, MEFV, TNFAIP3 (A20), CASP1*.
- Gènes codant pour des protéines contrôlant la signalisation TCR et l'apoptose des LyT : *CARD11, BCL10, FAS, CASP10*.
- Gènes codant pour des protéines participant à la reconnaissance des motifs pathogéniques (TLR) et à la régulation NF-κB : *TLR3/7/8/9, MYD88, IRAK4, NF-κB2, NFKBIA, RELA, TRAF3/6*.
- Gènes codant pour des cytokines impliquées dans la régulation anti-inflammatoire et la tolérance : *IL10, IL10RA/B, TGFB1, IL1RN*.

III.4.2 Rôle du Microbiote Intestinal

Le microbiote intestinal est un acteur central de la tolérance immunitaire. Lorsqu'il est perturbé (dysbiose), il peut contribuer à la rupture de tolérance des LyT faiblement autoréactifs via plusieurs mécanismes.

III.4.2.1 Activation Aberrante des CPA

En situation d'eubiose, certaines bactéries commensales (ex. *Bacteroides fragilis*) induisent des cellules dendritiques tolérigènes sécrétant de l'IL-10 et du TGF-β, favorisant la différenciation des LyT autoréactifs en Tregs et leur anergie. En contexte de dysbiose, des bactéries pathobiontes telles que *Prevotella copri* ou *Enterococcus gallinarum* peuvent activer les CPA via les récepteurs TLRs, augmentant l'expression de molécules co-stimulatrices (CD80/CD86) et ainsi l'activation aberrante des LyT autoréactifs.

Exemples cliniques :

- *Prevotella copri* promeut la différenciation de cellules Th17 pro-inflammatoires dans la **polyarthrite rhumatoïde**, ciblant des peptides citrullinés.
- *Enterococcus gallinarum* a été montré comme induisant une activation des CPA et contribuant à l'auto-immunité dans le **lupus érythémateux systémique** chez la souris et l'humain.

III.4.2.2 Mimétisme Moléculaire et Réactions Croisées

Du fait du mimétisme moléculaire, une réponse immunitaire dirigée contre un pathogène peut induire une activation croisée de LyT autoréactifs dirigés contre des tissus du soi. Cela est particulièrement le cas pour des bactéries ou virus du microbiote intestinal.

Exemples :

- *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis* → mimétisme avec le collagène (arthrite réactive).

- *Bacteroides thetaiotaomicron* → mimétisme avec la myosine cardiaque (risque de myocardite).
- **Coxsackievirus B4** (viral) → homologie avec GAD65, impliqué dans le **diabète de type 1**.

III.4.2.3 Altération de la Barrière Intestinale

Une dysbiose peut perturber l'intégrité épithéliale intestinale, augmentant la perméabilité aux PAMPs (ex. LPS, flagelline) et antigènes microbiens. Ces produits franchissent la muqueuse intestinale et activent les cellules immunitaires innées via les TLR, induisant une inflammation systémique, une hyperactivation des CPA et, in fine, l'activation de LyT faiblement autoréactifs.

Exemple :

- La flagelline d'*Adherent-invasive E. coli* (AIEC) stimule les LyT CD4⁺/CD8⁺ autoréactifs, contribuant à la **maladie de Crohn**.

III.4.3 Infections Virales

Les infections virales créent un microenvironnement inflammatoire qui active indirectement des LyT autoréactifs et peuvent directement briser la tolérance.

III.4.3.1 Mimétisme Moléculaire

Comme pour les bactéries, certains virus partagent des épitopes similaires à des auto-antigènes, activant des LyT autoréactifs par confusion.

Exemples :

- **EBV et sclérose en plaques (SEP)** : La protéine EBNA-1 d'EBV présente des similitudes structurales avec la protéine basique de la myéline (MBP), pouvant conduire à l'activation de LyT anti-MBP. La quasi-totalité des patients atteints de SEP a des antécédents d'infection par l'EBV, suggérant un lien causal fort.
- **Coxsackievirus B4 et diabète de type 1** : L'enzyme GAD65 (cible auto-immune) partage des motifs avec des protéines virales → activation de LyT anti-GAD65.

III.4.3.2 Activation "Bystander" (Inflammation Locale)

Les cytokines pro-inflammatoires (ex : IFN- α , TNF- α) et DAMPs libérés par les cellules infectées stimulent les CPA. Celles-ci présentent alors des auto-antigènes avec une co-stimulation accrue des LyT autoréactifs.

Exemple :

- Infection par le **virus de l'hépatite C (VHC)** → hépatite auto-immune via activation de LyT dirigés contre les cellules hépatiques.

III.4.3.3 Défaillance de la Régulation Immune

Certains virus perturbent les mécanismes de tolérance immune qui maintiennent les LyT autoréactifs sous contrôle.

Exemples :

- Les virus CMV, HSV peuvent altérer le nombre ou la fonction des Tregs.
- Inhibition de cytokines immunorégulatrices comme IL-10, TGF- β .

- Modification de la présentation des auto-antigènes par les CPA, rendant les LyT plus visibles ou moins sujets à l'anergie.

Table 4: Quelques exemples de Maladies Auto-immunes Post-Virales

Maladie Auto-immune	Virus Impliqué	Auto-antigène / Cible
Sclérose en plaques (SEP)	EBV	Protéine basique de la myéline (MBP), GlialCAM
Diabète de type 1	Coxsackievirus B	GAD65, insuline
Lupus érythémateux systémique	EBV, CMV	ADN double brin, ARN/protéines du soi
Thyroïdite de Hashimoto	EBV, hépatite C	Thyroglobuline, TPO

Références

1. Murphy, K., & Weaver, C. (2022). *Janeway's immunobiology* (10th ed.). W. W. Norton & Company.
2. Klunk J, Vilgalys TP, Demeure CE, Cheng X, Shiratori M, Greenbaum GA, et al. *Evolution of immune genes is associated with the Black Death*. *Nature*. 2022;611(7935):312–9. doi:10.1038/s41586-022-05349-x
3. Human inborn errors of immunity: 2024 Update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Poli et al. [Lien pour télécharger. https://wp-iuis.s3.eu-west-1.amazonaws.com/app/uploads/2025/01/08170257/IEI-Final-Update-of-2024-Report-Jan-2025.pdf](https://wp-iuis.s3.eu-west-1.amazonaws.com/app/uploads/2025/01/08170257/IEI-Final-Update-of-2024-Report-Jan-2025.pdf)