Production, Fonction et Régulation des Lymphocytes Autoréactifs

Bernard Klein, v2, 30/7/2026

Table of Contents

Production, Fonction et Régulation des Lymphocytes Autoréactifs....1

Résumé.... 4

A. Production, Fonction et Régulation des Lymphocytes T Autoréactifs....6

A.I. Production des Lymphocytes T.... 6
A.I.1 Sélection Positive et Négative des Thymocytes....7
A.II. Circulation, Tolérance Périphérique et Fonctions des Lymphocytes T Autoréactifs....10
A.II.1 Maintien et Régulation des lymphocytes T en Périphérie....10
A.II.2 Rôle des Récepteurs Innés dans l'Activation des lymphocytes T et la Prévention de l'Auto-immunité....10
A.II.3 Activation des Lymphocytes T CD4 Naïfs et Mémoires....11
A.II.3.1 Activation des Lymphocytes T CD4 Naïfs (Priming)....11
A.II.3.2 Fonctions des Lymphocytes T CD4 Effecteurs....12
A.II.3.3 Génération et Réactivation des Lymphocytes T CD4 Mémoire....13
A.II.4 Activation des Lymphocytes T CD8 Naïfs et Mémoire....13
A.II.4.1 Activation des Lymphocytes T CD8 Naïfs (Priming)....13
A.II.4.2 Différenciation en Lymphocytes T Cytotoxiques (CTLs) et Mécanismes Effecteurs 14
A.II.4.3 Génération et Réactivation des Lymphocytes T CD8 Mémoire....15
A.II.4 Mécanismes Principaux de la Tolérance Périphérique des lymphocytes T Autoréactifs 15
A.II.4.1 Anergie....15
A.II.4.2 Suppression par les Tregs CD4+ Foxp3+....16
A.II.4.3 Différenciation en Tregs Induits....16
A.II.4.4 Ignorance Immunologique.... 16
A.II.5 Fonctions Physiologiques des lymphocytes T Faiblement Autoréactifs....17
A.II.5.1 Immunité Croisée....17

B. Production et sélection des lymphocytes B....19

B.I Lymphocytes B innés (B-1) responsables de la production d'IgM sériques hors infection….19
B.II Lymphocytes B-2. Production des lymphocytes B transitionnels dans la moelle osseuse.....20
B.II.1 Génération de lymphocytes B immatures exprimant des IgM membranaires par réarrangement des gènes codant pour les chaînes lourdes et légères d'immunoglobuline.....20
B.II.2 Tolérance centrale : génération de lymphocytes B transitionnels non ou faiblement autoréactifs.... 21
B.III Elimination d'une Majorité des Lymphocytes B Autoréactifs par Tolérance Périphérique, Génération de Lymphocytes B naïfs, Coopération Lymphocytes B et Lymphocytes T.....23
B.III.1 Tolérance périphérique précoce....23
B.III.2 Compétition pour accéder aux niches folliculaires....23

..... 24
B.III.3 Coopération entre lymphocytes B et lymphocytes T pour activer ces deux populations 24
B.III.3.1 Infection par un pathogène..... 24
B.III.3.2 Activation des lymphocytes B et des lymphocytes T par les antigènes ou peptides microbiens..... 25
B.III.3.2.1 Activation des lymphocytes B..... 25
B.III.3.2.2 Activation des lymphocytes T.....26
B.III.3.3 Coopération des lymphocytes B et lymphocytes T par reconnaissance du même antigène dans le ganglion lymphatique.....27
B.III.3.4 Antigènes thymo-indépendants.....29
B.IV Réponse primaire, réponse secondaire.....30
B.IV.1 Réponse primaire avec secrétion d'IgM de faible affinité.....30
B.IV.2 Réponse secondaire et mémoire avec génération d'IgG, d'IgA ou d'IgE de forte affinité..... 31
B.IV.2.1 Organisation des centres germinatifs.....31
B.IV.2.2 Mutations somatiques des gènes codant pour les régions variables des chaînes d'immunoglobuline et sélection des lymphocytes B ayant une forte affinité pour l'antigène 32
B.IV.2.2.1 Mutations somatiques.....32
B.IV.2.2.2 Sélection positive des centrocytes à forte affinité.....33
B.IV.2.3 Commutation de classe des immunoglobulines, génération de lymphocytes B mémoires et de plasmocytes.....34
B.IV.2.3.1 Commutation de classe des immunoglobulines.....34
B.IV.2.3.2. Commutation de classe et instabilité génomique : translocations dans les cancers lymphoïdes.....35
s..... 36
B.IV.2.4 Devenir des lymphocytes B de forte affinité générés dans les centres germinatif 36
B.IV.2.5 Lymphocytes B mémoire.....36
B.IV.2.5.1 Différenciation des centrocytes en lymphocytes B mémoire.....36
B.IV.2.5.2 Hétérogénéité, homing et activation des lymphocytes B mémoire.....37
B.IV.2.6 Plasmocytes.....38
B.IV.2.6.1 Différenciation des centrocytes en plasmocytes.....38
B.IV.2.6.2 Signaux clés de homing et de survie des plasmocytes dans les niches plasmocytaires médullaires.....39
B.IV.2.6.3. Proximité et Spécificité des Niches des Plasmocytes et des Cellules Souches Hématopoïétiques..... 40
B.V. Immunoglobulines sériques: concentration, demi-vie plasmatique et clearance, fonction…40
B.V.1 Concentration, demi-vie plasmatique et clearance.....40
B.V.1.2 Concentration plasmatique..... 40
B.V.I.2. Demi-vie et élimination des immunoglobilines.....41
B.V.2. Structure fonctionnelle des immunoglobulines.....42
B.V.3. Neutralisation des Pathogènes et Toxines.....42
B.V.4 Fonctions effectrices des immunoglobulines : destruction des pathogènes via les récepteurs Fc..... 42
B.V.4.1. Les récepteurs Fc des IgG (FcγR).....43
B.V.4.2 Les récepteurs Fc des IgA (FcαR) et des IgE (FceR).....44
Tableau récapitulatif des récepteurs Fcγ humains.....45
B.V.4.3 Fonction des récepteurs Fc : destruction des agents pathogènes, des cellules infectées ou des cellules tumorales.....45

C. Mécanismes de tolérance conduisant à l’autoimmunité.....47
C.I Contexte Inflammatoire et Activation Aberrante de l'Immunité Innée.....49
C.I.1 Rôle des DAMPs et PAMPs dans l'Activation des CPA.....49
C.I.2 Types d'Inflammation et leurs Impacts sur la Tolérance.....51
C.II. Défaillance des Lymphocytes T et B : Mécanismes Intrinsèques de Rupture de Tolérance. 52
C.II.1. Défaut de tolérance centrale.....53
C.II.2 Défaillance des Lymphocytes T Régulateurs (Tregs).....53
C.II.2.1 Altérations Génétiques conduisant à un défaut des Tregs.....53
C.II.2.2 Défaillance des Lymphocytes Tregs avec l'Âge (Inflammaging).....54
C.II.3 Défauts de la Tolérance Périphérique Intrinsèque aux Lymphocytes B.....57
C.III Mécanismes de Rupture de Tolérance des Lymphocytes B et Production d'Auto-anticorps 57
C.III.1 Voie T-Indépendante : Réponses Précoces et de Faible Affinité.....57
C.III.2 Voie T-dépendante.....58
C.III.3 Amplification Progressive de l'Auto-immunité (Épitope Spreading).....60
C.III.4 Rôle des Lymphocytes B-1 dans l'Auto-immunité.....61
C.IV. Facteurs Déclencheurs et Amplificateurs Environnementaux.....62
C.IV.1 Mimétisme Moléculaire et Réactions Croisées.....62
C.IV.2 Modification des Auto-Antigènes.....63
C.IV.3 Rôle du Microbiote Intestinal.....64
C.IV.4 Infections Virales.....65
C.V Rôle des Lymphocytes T CD8 dans l'Auto-immunité.....65
C.VI Rôle des Lymphocytes T CD4 Autoréactifs dans l'Auto-immunité.....67
C.VII Conséquences et Implications Cliniques : Stratégies Thérapeutiques.....68
C.VII.1 Stratégies Thérapeutiques Ciblant le Compartiment Lymphocytaire B.....69
C.VII.2 Autres Stratégies Thérapeutiques (au-delà du ciblage des lymphocytes B).....70
C.VII.3 Thérapie cellulaire CAR-T dans les maladies auto-immunes.....71
C.VII.4 Anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T (T-cell engagers).....72

Résumé

Le système immunitaire est un réseau complexe et finement régulé, dont la fonction primordiale est de distinguer les composants de l'organisme (le "soi") des éléments étrangers potentiellement dangereux (le "non-soi"). Cette capacité fondamentale, appelée **tolérance immunitaire**, est indispensable pour monter des réponses efficaces contre les agents pathogènes tout en prévenant les attaques auto-agressives contre les propres tissus de l'organisme. La tolérance est maintenue par des mécanismes opérant à la fois au niveau central (dans le thymus pour les lymphocytes T et la moelle osseuse pour les lymphocytes B) et périphérique (dans les organes lymphoïdes secondaires et les tissus).

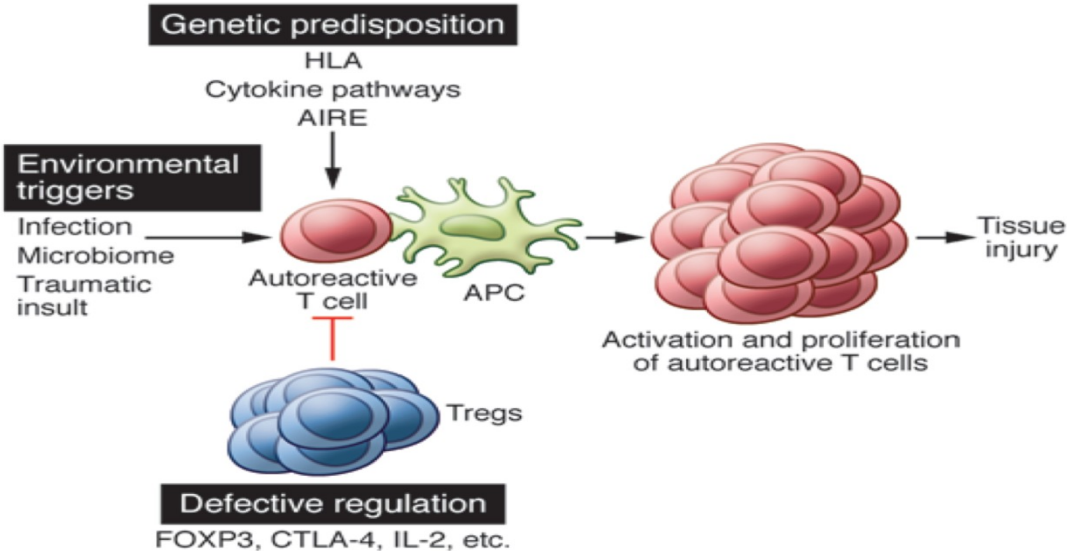
Mais le système immunitaire repose sur un équilibre subtil. L'élimination des lymphocytes autoréactifs n'est pas complète afin de préserver un répertoire diversifié capable de reconnaître une grande variété d'agents pathogènes, au risque de développer des pathologies auto-immunes. De plus, ces lymphocytes autoréactifs remplissent des fonctions physiologiques essentielles. Ils contribuent à la défense contre des agents pathogènes mimant des antigènes du soi, mais aussi au nettoyage cellulaire (cellules stressées, précancéreuses, sénescentes ou apoptotiques) et à la prévention de l'accumulation de débris, favorisant ainsi l'équilibre immunitaire.

Une bonne illustration de cet équilibre subtil entre une immunité efficace contre un grand nombre de pathogènes et un risque d'auto-immunité est la peste noire au XIVe siècle. Des variants génétiques des gènes *ERAP2, TLR1 ou TLR6* ont été identifiés chez les survivants à la peste noire au XIVe siècle et leurs descendants contrairement aux personnes victimes de la peste. Ces variants améliorent la présentation antigénique et l'inflammation et ont probablement contribué à une réponse immunologique efficace contre la peste. Mais ils sont aussi associés à un risque accru de maladies auto-immunes telles que la maladie de Crohn, le lupus érythémateux ou la polyarthrite rhumatoïde.

Le chapitre C du document explore en détail les **mécanismes de rupture de tolérance** qui conduisent à l'émergence et à la progression des maladies auto-immunes. Ces pathologies, qui peuvent affecter des organes spécifiques ou s'exprimer de manière systémique, sont le résultat d'une interaction complexe et souvent synergique entre des facteurs génétiques, environnementaux et des dysfonctionnements immunitaires intrinsèques aux cellules T et B.

Pour mieux appréhender ces mécanismes, nous rappelons dans les deux premiers chapitres les processus de production, de fonction et de régulation des acteurs clés de l'immunité adaptative, les lymphocytes T (chapitre A) et les lymphocytes B (chapitre B). En particulier, nous expliquons comment ces cellules sont éduquées pour reconnaître les antigènes spécifiques tout en évitant une autoréactivité excessive.

Une compréhension profonde de ces mécanismes permet de mieux appréhender les bases de l'auto-immunité et les stratégies thérapeutiques actuelles et futures visant à restaurer l'équilibre immunitaire.



Mécanismes de l'auto-immunité. La susceptibilité génétique, les stimuli environnementaux et une régulation défectueuse sont responsables de l'initiation de l'auto-immunité. Les polymorphismes génétiques dans les gènes liés au système immunitaire (y compris HLA, cytokines/récepteurs, et ceux impliqués dans la tolérance centrale) peuvent abaisser le seuil d'activation des lymphocytes T autoréactifs. Les déclencheurs environnementaux tels que l'infection, le microbiome et les lésions tissulaires créent un environnement pro-inflammatoire qui favorise l'activation des lymphocytes autoréactifs. Les cellules T régulatrices (Tregs) fonctionnent normalement pour supprimer les lymphocytes T autoréactifs, mais des défauts dans leur développement, leur stabilité ou leur fonction peuvent rendre ces cellules dysfonctionnelles et incapables de contrôler les réponses des lymphocytes T autoréactifs. Seuls ou en combinaison, ces facteurs peuvent contribuer à l'échappement, l'activation et la prolifération des lymphocytes autoréactifs qui entraînent des lésions tissulaires et des maladies cliniques. **Rosenblum. J Clin Invest. 2015**

A. Production, Fonction et Régulation des Lymphocytes T Autoréactifs

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, 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 lymphocytes T 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.

Bien que potentiellement dangereux, certains lymphocytes autoréactifs remplissent des fonctions physiologiques essentielles. Leur présence contrôlée contribue à la défense contre des agents pathogènes mimant des antigènes du soi, mais aussi à la reconnaissance de cellules stressées, pré-cancéreuses, sénescentes ou apoptotiques. Cette autoréactivité modérée participe au nettoyage cellulaire et à la prévention de l’accumulation de débris, favorisant ainsi l’équilibre immunitaire. Des populations telles que les lymphocytes B-1 ou certains lymphocytes T régulateurs exploitent cette reconnaissance partielle du soi sans déclencher d’auto-immunité. Loin d’être systématiquement pathogène, l’autoréactivité peut donc s’avérer bénéfique dans un contexte bien régulé.

Toutefois, en l’absence de mécanismes de régulation stricts - tels que la tolérance périphérique ou la régulation par les lymphocytes T régulateurs -, certains lymphocytes T peuvent contribuer au développement de pathologies auto-immunes, suivant en autre 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.

A.I. Production des Lymphocytes T

La genèse des lymphocytes T 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 grand nombre de lymphocytes T naïfs, estimé entre 1 et 2×10^8 cellules/jour. En raison de l'involution thymique, cette production diminue drastiquement avec l'âge, chutant à moins de 10^4 cellules/jour chez les personnes de 70 ans,

Les lymphocytes T proviennent de progéniteurs issus de la moelle osseuse, qui migrent vers le thymus où ils subissent un processus de réarrangement somatique des gènes codant pour les récepteurs des cellules T (TCR). Ce processus permet la formation de deux lignages principaux : les lymphocytes T αβ, largement majoritaires chez l’humain, issus du réarrangement des chaînes α et β, et les lymphocytes T γδ, plus rares, issus du réarrangement des chaînes γ et δ. Dans la suite, nous nous focaliserons sur les lymphocytes T αβ, acteurs principaux de l’auto-immunité. Les lymphocytes T γδ, bien qu’essentiels à certaines réponses précoces ou tissulaires, ne dépendent pas

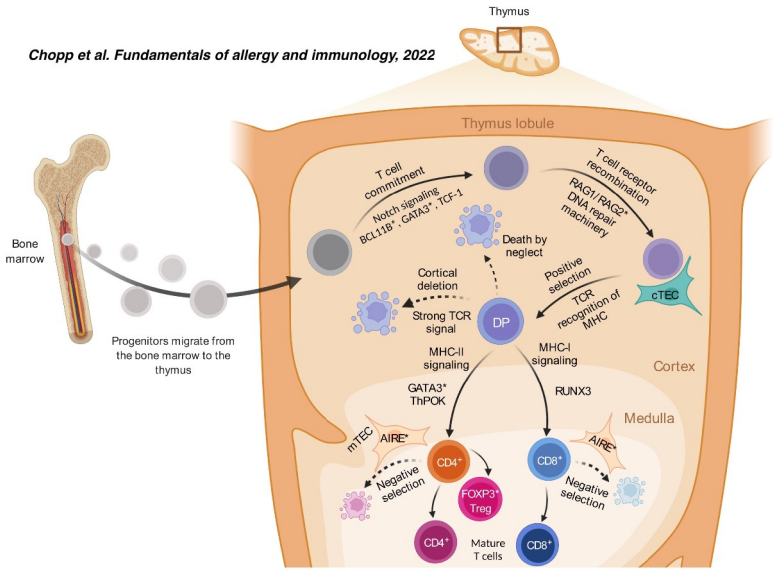


Figure 1. Production de lymphocytes T*. Les progéniteurs des cellules T arrivent dans le thymus en provenance de la moelle osseuse. Elles perdent leur potentiel multipotent et se différencient en thymocytes sous le contrôle de la signalisation Notch et des facteurs de transcription BCL11B, GATA3, et TCF-1. Ces thymocytes engagés recombinent ensuite leurs TCR sous le contrôle des enzymes RAG ((Recombination Activating Genes) 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 CMH/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 spécifiquement les facteurs de transcription AIRE et Fezf2 qui permettent d'activer la transcription de plusieurs milliers de gènes codant pour des protéines d'un grand nombre de tissus de l'organisme. 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 se différencient 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)*

du CMH pour la reconnaissance antigénique et jouent un rôle limité, voire marginal, dans les mécanismes d'auto-immunité.

La chaîne β est générée par recombinaison génétique d'un gène V (Variable, ~50 gènes), d'un gène D (Diversité, 2 gènes), et d'un gène J (Jonction, ~13 gènes). La chaîne α ne contient pas de gène D et résulte de la recombinaison d'un gène V (~70 à 80 gènes) avec un gène J (~60 gènes). À cette diversité germinale s'ajoute une diversité jonctionnelle importante, générée par l'ajout et la délétion aléatoire de nucléotides au niveau des jonctions V(D)J, principalement sous l'action de l'enzyme TdT (Terminal deoxynucleotidyl Transferase).

A.I.1 Sélection Positive et Négative des Thymocytes

1. **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 (Fig 1 et 2). 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 2).

2. **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 tissus) 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.

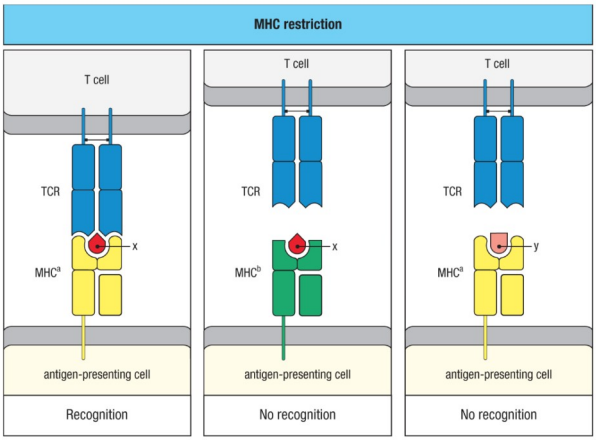


Figure 2. La reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T est restreinte par le CMH. Le récepteur des lymphocytes T (TCR), spécifique à un antigène, reconnaît un complexe composé d'un peptide antigénique et d'une molécule du CMH du soi. Une conséquence de ceci est qu'un lymphocyte T spécifique pour le peptide x et une molécule du CMH qui est le produit d'un allèle particulier du CMH, CMHa (panneau de gauche), ne reconnaîtra généralement pas le complexe du peptide x lié au produit d'un allèle différent du CMH, CMHb (panneau central), ou le complexe d'un peptide différent, le peptide y, lié à CMHa (panneau de droite). La co-reconnaissance d'un peptide étranger et d'une molécule du CMH est connue sous le nom de restriction par le CMH, car le produit de l'allèle particulier du CMH est dit restreindre la capacité du lymphocyte T à reconnaître l'antigène. Cette restriction est le résultat de la liaison du TCR à la surface du CMH et de ses peptides liés, qui sont hautement variables en raison des polymorphismes du CMH.

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 CD8+ ou CD4+ naïfs, selon le type de CMH reconnu (CMH-I ou CMH-II), puis migrent vers la périphérie. Ces lymphocytes T conventionnels représentent la grande majorité (80 à 90 %) des lymphocytes T produits chaque jour. Rappelons que tous ces lymphocytes T 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 lymphocytes T (5-10 %) peut avoir un potentiel autoréactif pathogène qui doit être contrôlé par les mécanismes de tolérance périphérique décrits ci-dessous.
- **Autoréactivité dirigée contre des antigènes cryptiques.** Les antigènes cryptiques correspondent à des déterminants antigéniques du soi normalement inaccessibles au système immunitaire, en raison de leur conformation, de leur localisation intracellulaire ou de leur expression dans des tissus immunologiquement privilégiés. N'étant pas présentés par les cellules épithéliales thymiques au cours de la sélection centrale, les lymphocytes T autoréactifs dirigés contre ces antigènes échappent à l'élimination thymique. Tant que ces épitopes demeurent masqués, la tolérance est préservée. Toutefois, en contexte d'inflammation, de lésion tissulaire ou de stress cellulaire, leur exposition peut entraîner l'activation de clones autoréactifs restés quiescents, induisant potentiellement une réponse auto-immune pathogène.

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

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

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

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

A.II.1 Maintien et Régulation des lymphocytes T en Périphérie

Les lymphocytes T conventionnels naïfs et les 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 reconnaissant leur TCR. Dans ces zones corticales, ils reçoivent des cellules dendritiques des signaux de survie, tels que l'interleukine-7 (IL-7) (lymphocytes T CD4+) et l'interleukine-15 (IL−15) (lymphocytes T CD8+), ce qui leur permet de se maintenir pendant des années. Étant donné que de nouveaux lymphocytes T naïfs sont produits chaque jour par le thymus, le nombre de lymphocytes T périphériques est régulé par une compétition pour l'accès aux niches dendritiques dans les zones corticales (Table 2). Rappelons que, comme à la sortie du thymus, une petite proportion (5-10 %) des lymphocytes T conventionnels 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	lymphocytes T dans le sang circulant (Nombre)	lymphocytes T autoréactifs potentiellement pathogènes (%)*	Tregs (% des lymphocytes T 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.

A.II.2 Rôle des Récepteurs Innés dans l'Activation des lymphocytes T 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)**, se fixent à des **motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs)** (LPS bactérien ou ARN viral en autres) ou associés aux **dommages tissulaires (DAMPs),** c'est-à-dire des molécules libérées par des cellules stressées, sénescentes ou mourantes. L'activation des TLRs exprimés par les cellules présentatrices d'antigène professionnelles (CPA) induit leur maturation, caractérisée par une augmentation de l'expression des molécules du CMH, des molécules co-stimulatrices (CD80, CD86) des lymphocytes T, ainsi que par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IL-6 et l'IL-12.

Ces CPA matures sont alors capables de déclencher l'activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes T en cellules effectrices. Les lymphocytes T CD8+ lysent les cellules ciblées, tandis que les lymphocytes T CD4+ induisent une inflammation via la production de cytokines (IL-2, IFN-γ, TNF-α, etc.). En l'absence de ces signaux de danger, les lymphocytes T autoréactifs sont maintenus sous contrôle.

Note

- ***Les CPA ou cellules présentatrices d'antigène professionnelles*** (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B) expriment constitutivement le CMH de classe II, possèdent des récepteurs de reconnaissance du danger (ex. TLRs), sont capables d'internaliser, traiter, puis présenter des antigènes exogènes via le CMH II, et surtout, expriment les molécules de co-stimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes T CD4 naïfs (ex. CD80/CD86).
- ***D'autres cellules peuvent présenter des antigènes*** (cellules épithéliales, endothéliales, fibroblastes, …), mais elles n'expriment pas de façon constitutive le CMH de classe II, les protéines CD80/CD86 et ne peuvent pas en conséquence activer les lymphocytes T naïfs. Mais elles peuvent participer à l'entretien de l'activation T mémoire, ou - paradoxalement - à l'induction de tolérance périphérique en l'absence de co-stimulation.

A.II.3 Activation des Lymphocytes T CD4 Naïfs et Mémoires

Les lymphocytes T CD4 sont les chefs d'orchestre de la réponse immunitaire adaptative. Leur rôle est de coordonner les autres cellules immunitaires, notamment les lymphocytes B et les lymphocytes T CD8, et de réguler l'inflammation. Leur activation est un processus essentiel qui se déroule principalement dans les organes lymphoïdes secondaires.

A.II.3.1 Activation des Lymphocytes T CD4 Naïfs (Priming)

L'activation initiale (priming) d'un lymphocyte T CD4 naïf dans la zone paracorticale ganglionnaire nécessite trois signaux délivrés par une CPA, typiquement une cellule dendritique mature :

1. **Signal 1 : Reconnaissance du CMH-II:peptide par le TCR.** Le lymphocyte T CD4 naïf reconnaît un peptide antigénique, le plus souvent d'origine exogène, internalisé et traité par la CPA, puis présenté par une molécule du CMH de classe II à la surface de la CPA. Le co-récepteur CD4 du lymphocyte T CD4 se lie à la molécule de CMH-II, stabilisant l'interaction TCR-CMH-II et amplifiant le signal.
2. **Signal 2 : Co-stimulation.** L'interaction du récepteur CD28 sur le lymphocyte T CD4 avec les molécules CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2) exprimées par la CPA est indispensable pour une activation complète. Ces molécules de co-stimulation sont régulées positivement sur les CPA après qu'elles aient rencontré des signaux de danger (PAMPs ou DAMPs), assurant ainsi que l'activation des lymphocytes T ne se produit que dans un contexte de menace réelle. En l'absence de ce second signal, le lymphocyte T CD4 peut devenir anergique (non réactif) ou être éliminé. D'autres couples de molécules de co-stimulation/stimulation

complètent cette interaction (ICOS:ICOSL, OX40:OX40L, 4-1BB:4-1BBL, CD27:CD70, GITR:GITRL).

Note. L'intensité de ce signal de costimulation n'est pas seulement une question de présence ou d'absence : son intensité oriente également le devenir du lymphocyte T CD4 en présence de TGF-β. Une costimulation CD28 **forte** inhibe activement l'induction du facteur de transcription Foxp3 par le TGF-β, via une voie dépendante de l'IL-4, et oriente vers une différenciation effectrice. À l'inverse, une costimulation **faible à modérée**, associée à un signal TCR de faible intensité et à la présence de TGF-β, **favorise** spécifiquement la différenciation en lymphocyte T régulateur induit (iTreg) (Chen et al., *J Exp Med*, 2003). Il ne s'agit donc pas d'une alternative binaire entre activation complète et anergie/délétion, mais d'un véritable gradient : forte costimulation → différenciation effectrice ; costimulation faible + TGF-β → iTreg ; absence de costimulation → anergie ou délétion (*voir revue récente : Frontiers in Immunology, 2024, "Regulation of Treg cells by cytokine signaling and co-stimulatory molecules"*).

3. **Signal 3 : Cytokines.** Les cytokines présentes au moment de l'activation sont déterminantes pour orienter la différenciation du lymphocyte T CD4 naïf en différents sous-types de lymphocytes T auxiliaires (T helper, Th), chacun avec des fonctions effectrices distinctes.
    - **Les cytokines IL-12 et IFN-γ f**avorisent la différenciation en lymphocytes Th1, importants pour l'immunité contre les pathogènes intracellulaires et les réponses cytotoxiques.
    - **La cytokine IL-4** induit la différenciation en lymphocytes Th2, essentiels pour l'immunité contre les parasites et les réponses allergiques.
    - **Les cytokines IL-6, IL-21, TGF-β** orientent vers les lymphocytes T folliculaires auxiliaires (Tfh), cruciaux pour l'aide aux lymphocytes B dans les centres germinatifs ou les lymphocytes Th17 (impliqués dans l'immunité contre les champignons et les bactéries extracellulaires, mais aussi dans l'auto-immunité).
    - **Les cytokines TGF-β et IL-2,** en contexte de costimulation faible (voir Signal 2 ci-dessus), peuvent induire la différenciation en Tregs induits (iTregs), qui ont un rôle immunosuppresseur.

Après avoir reçu ces trois signaux, un lymphocyte T CD4 naïf prolifère massivement (expansion clonale) et se différencie en cellules effectrices ou mémoires.

A.II.3.2 Fonctions des Lymphocytes T CD4 Effecteurs

Les lymphocytes T CD4 effecteurs migrent vers les tissus infectés ou inflammatoires et exercent leurs fonctions en produisant diverses cytokines et en interagissant directement avec d'autres cellules :

- **Lymphocytes Th1 :** Produisent de l'IFN-γ et du TNF-α qui activent les macrophages pour éliminer les pathogènes intracellulaires et favorisent l'immunité cellulaire.
- **Lymphocytes Th2 :** Produisent de l'IL-4, de l'IL-5, et de l'IL-13 qui favorisent la production d'anticorps IgE, l'activation des éosinophiles et des mastocytes, et la réparation tissulaire.

- **Lymphocytes Th17 :** Produisent de l'IL-17 et de l'IL-22 qui recrutent les neutrophiles et stimulent la production de peptides antimicrobiens, essentiels contre les bactéries extracellulaires et les champignons.
- **Lymphocytes Tfh :** Résident principalement dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires, où ils fournissent l'aide indispensable aux lymphocytes B pour la maturation d'affinité, la commutation isotypique et la différenciation en plasmocytes à longue durée de vie et lymphocytes B mémoires (détaillé ci-dessous).

A.II.3.3 Génération et Réactivation des Lymphocytes T CD4 Mémoire

Après la résolution de l'infection, la majorité des lymphocytes T CD4 effecteurs meurent. Cependant, une fraction survit et se différencie en ***lymphocytes T CD4 mémoire***. Ces cellules sont hétérogènes et peuvent persister pendant des années, voire des décennies, assurant une protection à long terme.

Lors d'une réinfection, les lymphocytes T CD4 mémoire réagissent bien plus précocement et efficacement que les lymphocytes T CD4 naïfs. Alors que l'activation des T CD4 naïfs requiert en moyenne **3 à 5 jours** avant le début de la prolifération avec un pic d'expansion autour du **7e au 10e jour**, les lymphocytes T CD4 mémoire s'activent en **12 à 24 heures**, prolifèrent dès **24 à 48 heures**, et atteignent leur pic d'expansion vers le **3e au 5e jour**.

De plus, leur seuil d'activation antigénique est **10 à 100 fois plus faible** que celui des naïfs, et ils produisent des cytokines (IL-2, IFN-γ, IL-4) dès **2 à 6 heures** après stimulation, en quantités jusqu'à **10 à 100 fois supérieures**. Ces caractéristiques confèrent à la réponse secondaire une rapidité et une intensité nettement accrues, permettant une élimination plus efficace du pathogène.

A.II.4 Activation des Lymphocytes T CD8 Naïfs et Mémoire

Les lymphocytes T CD8 sont cruciaux pour l'élimination des cellules infectées et tumorales. Ils peuvent également jouer un rôle pathogène majeur dans les maladies auto-immunes lorsque les mécanismes de tolérance sont défaillants. Leur capacité à lyser directement les cellules cibles les rend particulièrement destructeurs dans ce contexte.

A.II.4.1 Activation des Lymphocytes T CD8 Naïfs (Priming)

L'activation initiale (priming) d'un lymphocyte T CD8 naïf se déroule principalement dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate). Elle nécessite trois signaux essentiels :

1. **Signal 1 : Reconnaissance des antigènes viraux et tumoraux par les lymphocytes T CD8** Les lymphocytes T CD8 naïfs reconnaissent un peptide antigénique présenté par une molécule du CMH de classe I (CMH-I) à la surface d'une CPA, généralement une cellule dendritique. Cette reconnaissance peut se faire selon deux mécanismes : **1. Présentation croisée (cross-présentation).** Les CPA peuvent internaliser des antigènes exogènes (par exemple, des débris de cellules infectées ou tumorales, ou des particules virales) et, au lieu de les présenter via le CMH-II aux lymphocytes CD4, elles les acheminent vers la voie de présentation du CMH−I pour activer les lymphocytes CD8.

Ce mécanisme est vital pour initier une réponse lymphocytaire CD8 contre des pathogènes qui n'infectent pas directement les CPA. **2. Présentation directe** dans les cas ou les CPA sont infectées par des pathogènes intracellulaires, elles présentent directement des peptides viraux via son CMH-I. **Rôle du co-récepteur CD8.** Le CD8 se lie au CMH-I, stabilisant l'interaction TCR-CMH-I:peptide et amplifiant le signal d'activation du lymphocyte T CD8.

1. **Signal 2 : Co-stimulation.** L'interaction du récepteur CD28 sur le lymphocyte T CD8 avec les molécules CD80 et CD86 exprimées par la CPA est indispensable pour une activation complète. En l'absence de ce second signal, le lymphocyte T CD8 peut devenir anergique ou être délété. Les CPA n'expriment CD80/CD86 en quantité suffisante qu'après avoir été activées par des signaux de danger (PAMPs ou DAMPs), assurant ainsi que la réponse CD8 n'est déclenchée que dans un contexte de menace réelle. D'autres couples de molécules de co-stimulation/stimulation complétent cette interaction et sont rapidement mentionnés ci-dessous.
2. **Signal 3 : Aide des Lymphocytes T CD4 (Aide "Helper") et Cytokines.** L'activation optimale des lymphocytes T CD8 naïfs nécessite souvent l'aide des lymphocytes T CD4 (T helper).
    - Les lymphocytes T CD4 activés peuvent interagir avec la même CPA que le lymphocyte T CD8. Cette interaction conduit la CPA à augmenter son expression de CD80/CD86 et à produire des cytokines, notamment l'IL-12 et l'IL-15, qui sont essentielles pour la survie et la proliferation des lymphocytes T CD8.
    - Plus important encore, les lymphocytes T CD4 produisent de l'**IL-2**, une cytokine clé qui favorise la prolifération et la différenciation des lymphocytes T CD8 en lymphocytes T cytotoxiques (CTLs). Les lymphocytes T CD8 activés expriment le récepteur de haute affinité pour l'IL-2 (CD25), ce qui les rend très sensibles à cette cytokine.
    - Dans certains cas, une très forte stimulation par le Signal 1 et Signal 2 (par exemple, lors d'infections virales très intenses) peut suffire à activer les lymphocytes T CD8 de manière "CD4-indépendante", mais c'est moins fréquent pour les réponses primaires.

A.II.4.2 Différenciation en Lymphocytes T Cytotoxiques (CTLs) et Mécanismes Effecteurs

Après leur activation, les lymphocytes T CD8 naïfs entrent dans une phase d'expansion clonale au cours de laquelle **chaque cellule peut générer 10 000 à 50 000 cellules filles** en moins d'une semaine. Cette prolifération intense conduit à la formation d'une vaste population de lymphocytes T cytotoxiques (CTLs) capables d'éliminer efficacement les cellules infectées.

À titre de comparaison, les lymphocytes T CD4 naïfs présentent également une expansion clonale rapide, mais d'une ampleur généralement moindre, produisant environ **1 000 à 10 000 cellules filles par clone**.

Ces cellules effectrices migrent vers les tissus infectés ou tumoraux et éliminent leurs cibles par plusieurs mécanismes :

- **Libération de perforine et de granzymes :** C'est le mécanisme principal. Les CTLs libèrent des granules cytotoxiques contenant :
    - **Perforine :** Une protéine qui polymérise et forme des pores dans la membrane de la cellule cible, permettant aux granzymes de pénétrer.
    - **Granzymes :** Des sérine protéases (comme le granzyme B) qui, une fois dans le cytoplasme de la cellule cible, activent des caspases et induisent l'apoptose (mort cellulaire programmée).
- **Voie Fas/FasL :** Les CTLs expriment le Fas Ligand (FasL) à leur surface, qui se lie au récepteur Fas (CD95) exprimé par la cellule cible. Cette interaction déclenche une cascade de signalisation intracellulaire dans la cellule cible, activant les caspases et induisant l'apoptose.
- **Production de cytokines :** Les CTLs produisent également des cytokines comme l'**Interféron-gamma (IFN-γ)** et le **TNF-α**, qui ont des effets antiviraux directs, activent les macrophages, et contribuent à l'inflammation locale, amplifiant la réponse immunitaire.

A.II.4.3 Génération et Réactivation des Lymphocytes T CD8 Mémoire

Après la résolution de l'infection, **90–95 % des CTLs effecteurs** meurent par apoptose. Les 5-10 % survivants se différencient en **lymphocytes T mémoire CD8** caractérisés par :

- **Longévité** : persistance sur des années ou décennies.
- **Seuil d'activation abaissé** : peuvent répondre à des concentrations d'antigène **10–100 fois plus faibles** que les lymphocytes T CD8 naïfs, souvent sans co-stimulation ni aide des lymphocytes T CD4.
- **Prolifération rapide** : activation détectable en 12–24 h, expansion clonale complète en 3–5 jours, chaque cellule produisant 10 000–50 000 effecteurs, soit beaucoup plus rapide et efficace que les lymphocytes T CD8 naïfs.
- **Hétérogénéité :** Il existe différentes sous-populations (mémoire centrale, mémoire effectrice, mémoire résidente tissulaire), chacune avec des propriétés de migration et des fonctions légèrement différentes.
- Les lymphocytes T mémoire CD8 assurent ainsi une **réponse secondaire robuste**, permettant une élimination plus rapide et efficace du pathogène lors d'une réinfection.

A.II.4 Mécanismes Principaux de la Tolérance Périphérique des lymphocytes T Autoréactifs

La tolérance périphérique est essentielle pour contrôler l'autoréactivité des lymphocytes T.

A.II.4.1 Anergie

En l'absence de signal de danger et d'activation des TLRs des CPA, les lymphocytes T 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 lymphocytes T entrent alors en anergie, c'est-à-dire qu'ils deviennent non réactifs via des altérations moléculaires et finissent par être éliminés.

A.II.4.2 Suppression par les Tregs CD4+ Foxp3+

Les Tregs exercent un contrôle inhibiteur puissant. En adhérant aux mêmes CPA présentant des auto-antigènes qu'un lymphocyte T CD4 ou CD8 autoréactif, et en reconnaissant par leur TCR des complexes CMH-II:peptides du soi, les Tregs produisent des cytokines immunosuppressives (IL-10, TGF-β, IL-35) à proximité immédiate du lymphocyte T 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 lymphocytes T CD4+) (Fig. 3).

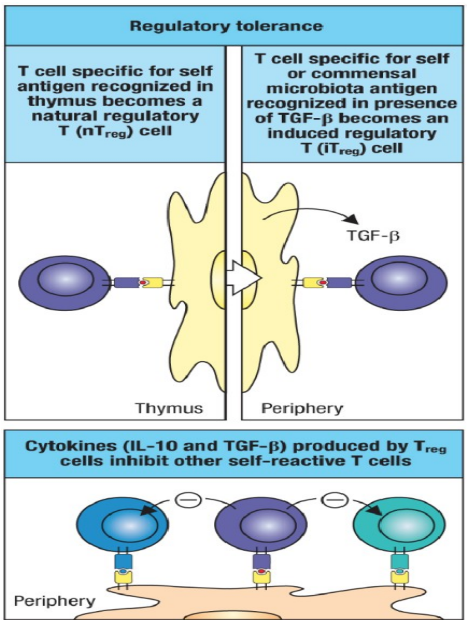


Figure 3. La tolérance médiée par les Tregs peut inhiber plusieurs lymphocytes T autoréactifs reconnaissant différents auto-antigènes*. Les Tregs naturels autoréactifs spécialisés (nTregs) se développent dans le thymus en réponse à une stimulation par des auto-antigènes à un niveau trop faible pour induire 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)***

A.II.4.3 Différenciation en Tregs Induits

Un lymphocytes T 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. 3).

A.II.4.4 Ignorance Immunologique

Les lymphocytes T autoréactifs circulants restent quiescents car ils n'accèdent pas aux antigènes dont des motifs peptidiques peuvent être reconnus par leur TCR. Ce sont des antigènes séquestrés dans des sites immunitairement privilégiés comme le cerveau, la chambre antérieure de l'œil, les testicules, l'utérus.

A.II.4.5 Délétion Clonale

Dans le contexte d'une stimulation répétée et prolongée par un antigène du soi, un lymphocyte T autoréactif peut entrer en apoptose.

A.II.5 Fonctions Physiologiques des lymphocytes T Faiblement Autoréactifs

En l'absence de défaillance des mécanismes de tolérance décrits ci-dessus, les lymphocytes T faiblement autoréactifs peuvent remplir des rôles physiologiques importants. Si leur TCR reconnaît un complexe CMH:peptide du soi dans un environnement inflammatoire ou avec costimulation (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 lymphocytes T peuvent soit être éliminés, soit retourner à un état quiescent et persister longtemps en périphérie.

Les lymphocytes T autoréactifs ont deux rôles physiologiques majeurs (Fig 4):

A.II.5.1 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 lymphocytes T faiblement autoréactifs sont alors capables de reconnaître ces peptides viraux ou bactériens, de s'activer et d'éliminer les cellules infectées.

Le cas des gènes *ERAP2, TLR1 et TLR6* et de la peste noire illustre particulièrement bien ce phénomène. Le gène *ERAP2* code pour une aminopeptidase essentielle à la présentation antigénique par le complexe HLA de classe I. Un variant d'*ERAP2* a été sélectionné positivement au XIVe siècle, lors de la pandémie de peste noire causée par *Yersinia pestis* qui a tué 50 % de la population. Ce variant a du favoriser une meilleure présentation de peptides bactériens aux lymphocytes T CD8+ et donc une réponse cytotoxique plus rapide et efficace. Les individus porteurs de ces variants ont survécu davantage à l'infection**.**

De manière similaire, des variants des gènes *TLR1* et *TLR6*, deux récepteurs clés de l'immunité innée impliqués dans la reconnaissance des lipoprotéines bactériennes via le dimère TLR2, ont été favorisés par la peste noire. Ces variants, en augmentant la réactivité inflammatoire initiale, ont pu améliorer la survie lors de l'infection. Toutefois, ils sont également associés aujourd'hui à un excès d'activation inflammatoire, et donc à une prédisposition à des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique, la maladie de Crohn ou la dermatite atopique.

Toutefois, cette résistance à la peste noire a eu un coût immunologique : des études récentes ont montré que ces mêmes variants augmentent le **risque de maladies auto-immunes**, telles que la maladie de Crohn, le lupus érythémateux ou la polyarthrite rhumatoïde. On suppose que l'efficacité accrue de présentation peptidique et/ou d'activation de la réponse inflammatoire facilitent aussi l'activation des lymphocytes T faiblement autoréactifs, initialement maintenus en état de tolérance. En contexte infectieux aigu, leur mobilisation peut s'avérer salutaire ; en dehors de ce contexte, elle peut devenir pathogène. ***Ce constat génétique illustre un dilemme évolutif fondamental : les mécanismes qui renforcent la défense contre certains agents pathogènes peuvent, en contrepartie, compromettre l'équilibre entre immunité et auto-immunité.***

A.II.5.2 Surveillance Tissulaire

En cas de vieillissement ou de lésion tissulaire, des antigènes issus de protéines mal formées, dégradées ou intracellulaires (DAMPs) sont présentés. Les lymphocytes T faiblement autoréactifs peuvent les détecter et déclencher l'élimination des cellules altérées, soit directement (lymphocytes T CD8+), soit par la production de cytokines inflammatoires (lymphocytes T CD4+) qui recutent et activent les macrophages et les polynucléaires. Ce processus contribue à l'homéostasie tissulaire et à la prévention du cancer.

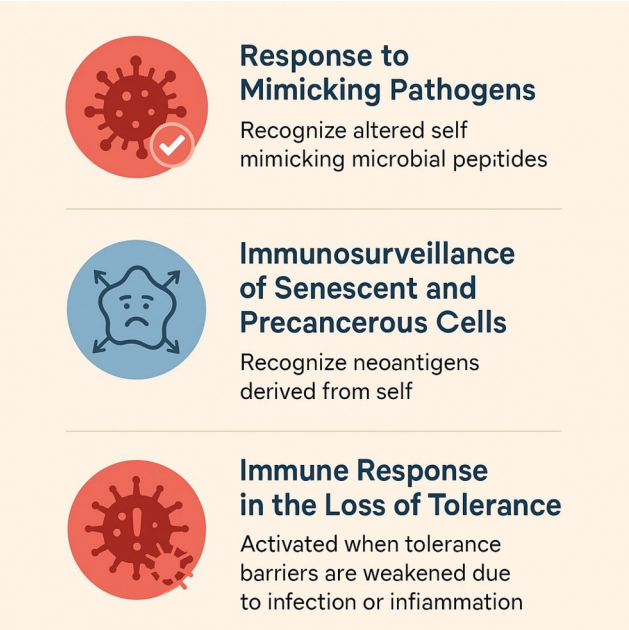


Figure 4. Fonction des lymphocytes T faiblement autoréactifs.

Réponse aux Pathogènes Mimétiques *: ils reconnaissent le soi altéré mimant les peptides microbiens.*
Immunosurveillance des Cellules Sénescentes et Pré-cancéreuses *: ils reconnaissent les néoantigènes dérivés du soi.*

Réponse Immunitaire en cas de Rupture de Tolérance *: ils sont activés lorsque les barrières de tolérance sont affaiblies en raison d'une infection ou d'une inflammation.*

B. Production et sélection des lymphocytes B

Ce chapitre explore la production et la régulation des lymphocytes B, deuxième clé de l'immunité adaptative, et les mécanismes de rupture de tolérance menant aux maladies auto-immunes. Il y a deux catégories bien différentes de populations de lymphocytes B.

- Une petite population de lymphocytes B innés (appelés ***lymphocytes B-1***) produits pendant le développement fœtal.

- Les ***lymphocytes B-2*** présents dans le sang et les organes lymphoïdes (appelés généralement lymphocytes B). Ils sont produits dans la moelle osseuse tout au long de la vie puis sont sélectionnés dans les organes lymphoïdes pour générer une réponse immunitaire spécifique et mémoire.

B.I Lymphocytes B innés (B-1) responsables de la production d'IgM sériques hors infection

Les lymphocytes innés B-1 sont produits essentiellement pendant le développement fœtal, puis de façon résiduelle dans la la moelle osseuse et la rate après la naissance. Ils sont capables d'auto-renouvellement tout au long de la vie dans dans les cavités péritonéales et pleurales. Ils subissent un déclin modéré avec l'âge lié à la sénescence. Ils jouent un rôle essentiel étant à la source de la production de 80 % des IgM sériques hors infection.

Répertoire des lymphocytes B-1. Le répertoire des lymphocytes B-1 est plus restreint et moins diversifié que celui des lymphocytes B, du fait d'une recombinaison V(D)J limitée avec peu de modifications postnatales.

Durant le développement fœtal, les lymphocytes B-1 fortement autoréactifs sont éliminés par des mécanismes de tolérance centrale (délétion clonale, anergie, édition du récepteur) similaires à ceux des lymphocytes B (voir § B.II et B.III.1). Cependant, la tolérance centrale n'élimine pas les clones faiblement autoréactifs. Ce répertoire polyréactif permet la reconnaissance d'une vaste gamme d'antigènes - de l'ordre de plusieurs centaines à milliers - incluant des polysaccharides bactériens, des phospholipides, des antigènes apoptotiques et certains antigènes environnementaux. La faible affinité des IgM est en partie compensés par leur association pentamérique. Cette diversité fonctionnelle confère aux lymphocytes B-1 un rôle clé dans l'immunosurveillance innée, dans le maintien de l'homéostasie cellulaire et l'élimination des cellules déficientes ou âgées.

Les IgM naturelles produites par les lymphocytes B-1 se lient aux antigènes exposés à la surface des cellules apoptotiques ou des débris cellulaires, marquant ceux-ci pour élimination. Ce marquage déclenche le dépôt de C1q et de fragments du complément tels que C3b/iC3b, qui renforcent la reconnaissance par les macrophages. Ce processus empêche la libération secondaire d'auto-antigènes pro-inflammatoires, contribuant ainsi à la prévention de l'auto-immunité.

Rôle dans l'auto-immunité. Toutefois, un dérèglement ou une expansion anormale des lymphocytes B-1 peut entraîner une production accrue d'auto-anticorps pathogènes. Ils peuvent aussi agir comme CPA, favorisant l'activation de lymphocytes T autoréactifs, et participer à l'inflammation locale par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

Caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles. Les lymphocytes B-1 expriment des marqueurs spécifiques, notamment CD5 (sous-population B-1a, qui est la sous-population principale), et sont spécialisés dans la production d'anticorps naturels, des IgM polyréactives. Les lymphocytes B-1 expriment le récepteur CD40, bien que souvent à des niveaux moindres que les lymphocytes B. Les lymphocytes B-1 peuvent s'activer grâce à leur capacité à reconnaître des antigènes thymus-indépendants (voir § B.III.3.4) et à être stimulés par des récepteurs innés comme les TLR. Cette indépendance leur permet de fournir une réponse rapide en situation d'infection ou de stress immunitaire, même en l'absence d'une réponse T cellulaire efficace. Plusieurs cytokines soutiennent la survie, la prolifération et la différenciation des lymphocytes B-1 : IL-5, IL-10, BAFF, APRIL, IL-3 et GM-CSF. Néanmoins, les lymphocytes T, en activant la voie CD40/CD40 ligand, peuvent amplifier leur survie, prolifération, et diffé»renciation, sans être indispensables.

Différenciation en plasmocytes B-1. Les lymphocytes B-1 se différencient en plasmocytes sécréteurs d'IgM, le plus souvent de façon indépendante des lymphocytes T, via l'activation par des signaux innés tels que la reconnaissance d'antigènes thymus-indépendants, via la stimulation des récepteurs de danger Toll-like (TLR) par des motifs associés aux pathogènes ou aux dommages tissulaires (PAMPs ou DAMPs), et en présence de cytokines pro-inflammatoires (comme l'IL-1β, le TNF-α ou l'IL-6, produites par des cellules de l'immunité innée telles que les macrophages et les cellules dendritiques). Cette différenciation se produit dans les sites où les lymphocytes B-1 sont présents, principalement les cavités péritonéales et pleurales, secondairement la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques. Les plasmocytes B-1 produisent des anticorps naturels polyréactifs participant à la défense rapide contre les infections et à la clairance des débris cellulaires. On estime qu'un être humain a plusieurs millions de plasmocytes B-1 avec une demi-vie d'environ 5 jours (caractéristique des plasmocytes à courte durée de vie) produisant en permanence des IgM sériques (0,5 et 2 mg/mL).

B.II Lymphocytes B-2. Production des lymphocytes B transitionnels dans la moelle osseuse

Dans la suite de cet exposé, les lymphocytes B-2 qui représentent 95 % des lymphocytes B seront appelés lymphocytes B pour simplification.

B.II.1 Génération de lymphocytes B immatures exprimant des IgM membranaires par réarrangement des gènes codant pour les chaînes lourdes et légères d'immunoglobuline

Dans la moelle osseuse, les cellules souches hématopoïétiques se différencient en **progéniteurs lymphoïdes B**, au contact des cellules stromales et sous l'influence de médiateurs tels que l'interleukine-7 (IL-7), Flt3 ligand (Flt3L), le stem cell factor (SCF), CXCL12 ou VLA-4.

Ces signaux déclenchent l'expression des recombinases RAG1 et RAG2 (Recombination Activating Genes), qui initient le **réarrangement des gènes codant pour les chaînes lourdes μ** des immunoglobulines.

La chaîne lourde μ s'assemble avec deux pseudo-chaînes légères (VpreB et λ5) et les protéines de signalisation Igα (CD79a) et Igβ (CD79b), pour former le pré-récepteur des cellules B (pre-BCR).

L'expression de ce complexe à la surface cellulaire déclenche un signal tonique autonome (indépendant de toute reconnaissance antigénique) qui témoigne du bon assemblage du pré-BCR. Ce signal induit un arrêt du réarrangement de la chaîne lourde (exclusion allélique), stimule la prolifération, puis engage la poursuite de la différenciation. Si le pré-BCR n'est pas fonctionnel, un réarrangement peut être tenté sur l'autre allèle des gènes de chaîne lourde. En cas d'échec, la cellule est éliminée par apoptose.

Un pre-BCR fonctionnel induit le réarrangement d'un allèle codant pour une chaîne légère kappa, de manière indépendante d'une reconnaissance antigénique. Si ce premier réarrangement kappa est non productif ou ne permet pas l'assemblage d'IgM membranaire (sIgM) stable, la cellule peut successivement réarranger le second allèle de chaîne légère kappa, puis les locus lambda, dans le but d'exprimer une sIgM correctement conformée.

Les cellules exprimant des sIgM stables deviennent alors des ***lymphocytes B immatures***. Les sIgM, associées à Igα et Igβ forment le récepteur des lymphocytes B ou le B cell receptor (BCR), un complexe signalétique dont l'activation régule la différenciation et la sélection des lymphocytes B (Fig. 5).

B.II.2 Tolérance centrale : génération de lymphocytes B transitionnels non ou faiblement autoréactifs

Une fois des lymphocytes B immatures exprimant un BCR stable et fonctionnel sélectionnés, une deuxième phase s'enclenche : la tolérance centrale. Le BCR est testé pour sa réactivité vis-à-vis d'antigènes du soi exprimés localement dans la moelle osseuse : protéines membranaires des cellules médullaires (cellules stromales, cellules hématopoïétiques) ou protéines de la matrice extramédullaire (Fig. 5). Si aucune reconnaissance forte n'a lieu, la cellule devient un lymphocyte B transitionnel exprimant des sIgM à forte densité et migre vers le sang périphérique. En cas de reconnaissance forte d'un auto-antigène, la cellule meure par apoptose ou peut initier un réarrangement secondaire du BCR ou receptor editing (en initiant un nouveau réarrangement des loci de gènes légères disponibles). Si le nouveau BCR n'est plus fortement autoréactif, la cellule peut se différencier en lymphocytes B transitionnel sIgM, sinon elle est éliminée par apoptose (Fig. 5).

Deux remarques

- ***Contrairement aux lymphocytes T*** qui subissent leur sélection négative dans la médullaire thymique sous l'influence des facteurs de transcription AIRE (lesquels induisent l'expression ectopique d'antigènes d'environ 80 d enos 200 tissus), les lymphocytes B immatures dans la moelle osseuse ne sont exposés qu'à un éventail restreint d'antigènes membranaires exprimés localement (cellules stromales, cellules hématopoïétiques, matrice extracellulaire). Ainsi, la tolérance centrale des lymphocytes B ne permet pas une purge aussi large du répertoire autoréactif que celle observée dans le thymus pour les lymphocytes

T. Cela rend la tolérance périphérique particulièrement essentielle pour prévenir l'activation de lymphocytes B autoréactifs qui ont échappé à la sélection centrale.

- ***La production de lymphocytes B décline avec l'âge***, comme celle des lymphocytes T, mais dans une moindre proportion. Cette diminution s'explique par une réduction du nombre et de la qualité des progéniteurs lymphoïdes, par le vieillissement du micro-environnement médullaire (moins d'IL-7, de CXCL12…), et une différenciation croissante vers la lignée myéloïde des cellules souches hématopoïétiques.

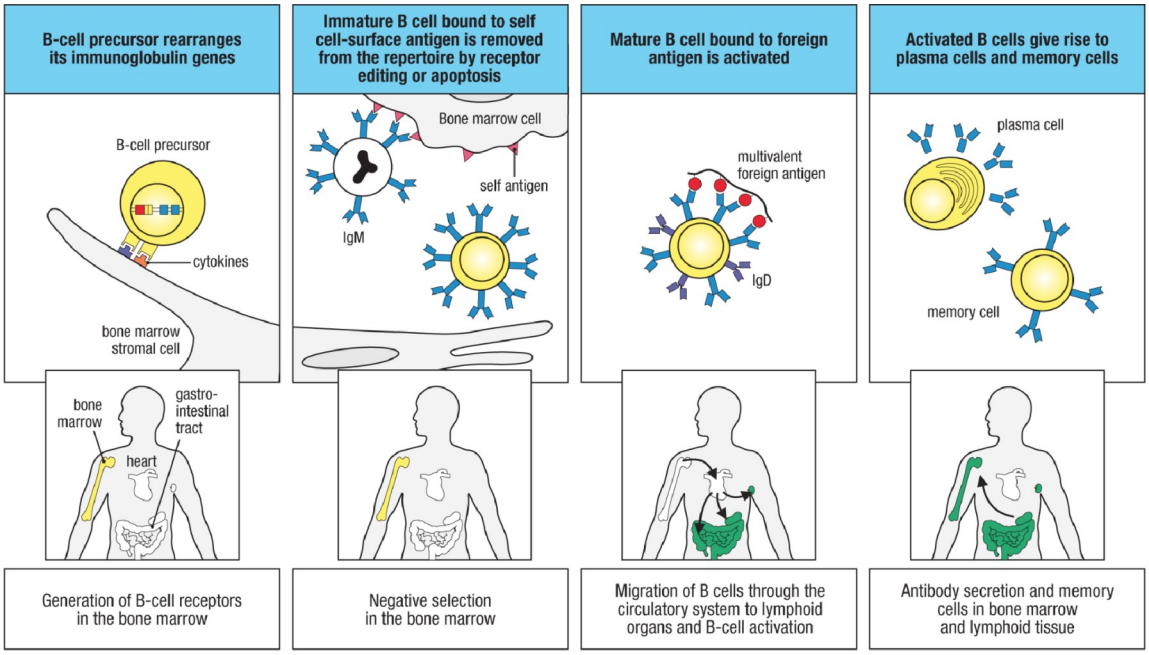


Fig. 5. Génération, maturation et différenciation des lymphocytes B. Les lymphocytes B se développent dans la moelle osseuse et migrent vers les organes lymphoïdes périphériques, où ils peuvent être activés par des antigènes. Lors de la première phase de développement dans la moelle osseuse, les progéniteurs des lymphocytes B réarrangent leurs gènes d'immunoglobuline. Cette phase est indépendante de l'antigène mais dépend des interactions avec les cellules stromales de la moelle osseuse (premier panneau). Elle se termine par la génération d'un lymphocyte B immature qui porte un récepteur d'antigène correctement formé sous la forme d'IgM membranaire. Les lymphocytes B immatures peuvent maintenant interagir avec les antigènes présents à la surface des cellules de la moelle osseuse ou de la matrice extracellulaire (deuxième panneau). Les cellules B immatures autoréactifs qui sont fortement stimulées par un antigène à ce stade sont éliminées par apoptose ou peuvent engager un réarrangement secondaire des chaînes légères. Lors de la troisième phase de développement, les lymphocytes B immatures survivants migrent vers la périphérie et expriment des sIgD et sIgM. Ils peuvent maintenant être activés par la rencontre avec leur antigène spécifique dans un organe lymphoïde périphérique (troisième panneau). Les lymphocytes B activés prolifèrent et se différencient en cellules plasmatiques sécrétrices d'anticorps et en cellules mémoires à longue durée de vie (quatrième panneau). ***Janeway Immunobiology 10th edition.***

B.III Elimination d’une Majorité des Lymphocytes B Autoréactifs par Tolérance Périphérique, Génération de Lymphocytes B naïfs, Coopération Lymphocytes B et Lymphocytes T

B.III.1 Tolérance périphérique précoce

Les lymphocytes B transitionnels, fraîchement sortis de la moelle osseuse, se distinguent par une forte expression des sIgM et une expression faible ou absente de l'IgD. Ces cellules migrent vers les follicules B des organes lymphoïdes secondaires, où elles sont exposées aux antigènes circulants.

La reconnaissance d'un **auto-antigène multimérique** avec une affinité élevée par les sIgM entraîne leur réticulation (cross-linking) et la génération d'un signal intracellulaire fort, conduisant à la mort par apoptose du lymphocyte B transitionnel autoréactif. Ces auto-antigènes multimériques en situation normale peuvent être des agrégats de protéines du soi ou des complexes antigène-anticorps formés par la liaison d'auto-anticorps de faible affinité à des protéines de l'organisme.

En revanche, si le lymphocyte B transitionnel n'est pas activé par de tels auto-antigènes, il poursuit sa maturation au contact des cellules dendritiques folliculaires. Ce mécanisme de tolérance périphérique est d'une grande efficacité, car il est estimé que 80 % des lymphocytes B transitionnels autoréactifs sont ainsi éliminés dans les deux jours qui suivent leur sortie de la moelle osseuse (Fig. 6).

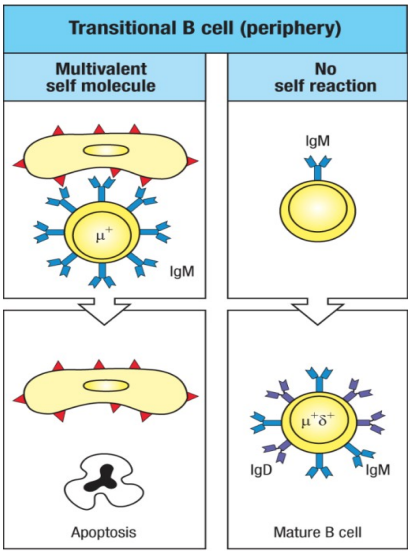


Fig. 6. Les lymphocytes B transitionnels qui reconnaissent les auto-antigènes sont éliminés par tolérance périphérique. Après avoir émigré de la moelle osseuse et être entrés en circulation, les lymphocytes B sont appelés lymphocytes B transitionnels. Pas complètement matures, ces cellules sont soumises à la tolérance périphérique dans les organes lymphoïdes après l'engagement de leur récepteur sIgM par un auto-antigène multimérique. Cette rencontre induit une réticulation des sIgM qui déclenche un fort signal intracellulaire et la mort cellulaire. Les lymphocytes B transitionnels dont les sIgM ne reconnaissent pas d’auto-antigènes multimériques (ou alors faiblement) continuent leur maturation en lymphocytes B naïfs. Les dernières étapes de la maturation des lymphocytes B conduisent à une ainduction des IgD membranaires et ont lieu dans les organes lymphoïdes.

B.III.2 Compétition pour accéder aux niches folliculaires

Bien que la production de nouveaux lymphocytes B décline avec l’âge, elle reste encore significative chez des individus de 50 ans et plus. Étant donné que la demi-vie des lymphocytes B naïfs peut dépasser plusieurs années, le nombre total de lymphocytes B est surtout régulé par compétition pour l’accès à des niches de survie.

Ces ***niches folliculaires sont*** localisées dans la rate, les ganglions lymphatiques et les plaques de Peyer. Elles sont formées par des cellules stromales et des cellules dendritiques folliculaires qui produisent des chimiokines (principalement CXCL13) permettant d'attirer les lymphocytes B qui expriment en autre le récepteur CXCR5 pour CXCL13. Les cellules de la niche follliculaire produisent également des facteurs de survie et de prolifération essentiels pour les lymphocytes B.

Pour accéder à ces niches, les lymphocytes B transitionnels doivent rentrer en compétition avec les lymphocytes B folliculaires, les lymphocytes B marginaux et les lymphocytes B mémoires existants sachant que ces cellules matures expriment davantage de récepteurs de chimiokines CXCR5 et de molécules d'adhésion spécifiques à ces niches.

Si les lymphocytes B transitionnels accèdent à ces niches, ils reçoivent des signaux de survie et de différenciation qui induisent l'expression de sIgD, diminuent celle de sIgM. Ils deviennent des lymphocytes B folliculaires IgM+/IgD++ (85-95%) ou des lymphocytes B marginaux IgM++IgD-/+ (5-15 %, uniquement dans la rate).

Cette compétition induit une perte supplémentaire de lymphocytes B transitionnels mal chiffrée chez l'homme, mais nettement moins importante que celle induite par élimination des lymphocytes B autoréactifs par tolérance périphérique.

A l'issue de la sélection par tolérance périphérique, une majorité des lymphocytes B autoréactifs ont été éliminés. ***Mais 20-25 % des lymphocytes B naïfs présentent encore des BCR faiblement autoréactifs****, souvent dirigés contre des auto-antigènes ubiquitaires intracellulaires ou monovalents (ex. : ADN, actine, IgG), des épitopes cryptiques ou conformationnels peu accessibles (cerveau, testicules, ovaires, œil, placenta) Leur BCR a une faible affinité pour l'auto-antigène, insuffisante pour induire une activation pathogène. Comme mentionné précédemment pour les lymphocytes T, si l'élimination des lymphocytes B autoréactifs était trop efficace, le répertoire des BCR pourrait devenir trop limité et ainsi incapable de reconnaître une grande variété d'agents pathogènes. Le risque de développer certaines maladies auto-immunes est le prix de cet équilibre.*

B.III.3 Coopération entre lymphocytes B et lymphocytes T pour activer ces deux populations

B.III.3.1 Infection par un pathogène

Lorsqu'un pathogène pénètre dans une muqueuse ou un tissu, des molécules de signalisation, appelées **opsonines** (IgG, fragments du complément comme C3b et C3d), se fixent à la surface du pathogène. Un processus appelé **opsonisation**.

Le pathogène opsonisé est ensuite reconnu et phagocyté par les cellules de l'immunité innée, notamment les **macrophages** et les **polynucléaires neutrophiles**. La dégradation de ce pathogène dans ces cellules libère des fragments solubles (protéines, peptides) qui peuvent également être opsonisés par des fragments du complément (C3b et C3d). Nous les désignerons comme **antigènes** dans la suite de l'exposé.

Ces antigènes diffusent ensuite dans les **canaux lymphatiques afférents** qui les drainent vers le ganglion lymphatique régional. Les antigènes de petite taille diffusent directement dans le follicule

lymphoïde via un réseau de conduits. Les antigènes opsonisés sont d'abord capturés à l'entrée du ganglion par les **macrophages sous-capsulaires** qui expriment des récepteurs **CR1 et CR2** pour les fragments C3b et C3d. Ces macrophages peuvent retenir les antigènes à leur surface sans les dégrader immédiatement, ce qui permet leur transfert rapide vers les **lymphocytes B naïfs ou cellules dendritiques folliculaires.**

- **Transfert direct aux lymphocytes B naïfs :** Les antigènes opsonisés retenus par les macrophages souscapsulaires peuvent être reconnus et **directement acquis par les lymphocytes B naïfs** circulant dans la zone sous-capsulaire. Ces lymphocytes B migrent vers la zone folliculaire, internalisent l'antigène via leur BCR, le dégradent et peuvent le présenter aux lymphocytes T.
- **Transfert aux cellules dendritiques folliculaires :** Les antigènes opsonisés peuvent être transférés aux **cellules dendritiques folliculaires** de la zone folliculaire, dont les dendrites se prolongent au contact de la zone sous-capsulaire**.** Le rôle principal des cellules dendritiques folliculaires est d'agir comme un "réservoir" d'antigènes pour les lymphocytes B. Elles les retiennent sous leur forme native, souvent opsonisés (recouverts d'anticorps ou de complément), grâce à leurs récepteurs CR1 (pour le complément C3b) et CR2 (pour le complément C3d). Elles ne les internalisent pas pour les présenter via leur CMH comme les cellules dendritiques. Ces antigènes sont ainsi maintenus accessibles et sont reconnus par les lymphocytes B naïfs qui circulent dans le follicule, y compris ceux dont l'affinité du BCR pour l'antigène est faible.

La première étape de l’activation des lymphocytes B est donc la reconnaissance de l'antigène par leurs BCR, antigène présenté soit par des macrophages sous-capsulaires, soit des cellules dendritiques folliculaires, ou sous forme soluble. Cette étape les prépare à coopérer avec les lymphocytes T auxiliaires.

Parallèlement, ***les cellules dendritiques présentes dans les tissus infectés sont activées*** : elles internalisent les antigènes microbiens, les dégradent en peptides, puis les présentent à la surface de leurs molécules du complexe majeur d’histocompatibilité principalement de classe II (CMH-II). Rappelons qu’elles peuvent aussi présenter des peptides issus de ces antigènes exogènes via les molécules de classe I (lymphocytes T CD8). Elles modifient également l’expression de leurs récepteurs aux chimiokines, notamment CCR7, ce qui leur permet de migrer, via les canaux lymphatiques afférents, vers la zone paracorticale T du ganglion lymphatique drainant.

Ce schéma général de circulation et de présentation d’antigènes microbiens s’applique aussi pour des antigènes du soi modifiés ou cryptiques.

B.III.3.2 Activation des lymphocytes B et des lymphocytes T par les antigènes ou peptides microbiens

B.III.3.2.1 Activation des lymphocytes B

Dans la zone folliculaire B du ganglion, les antigènes solubles peuvent être directement reconnus sous forme native par des lymphocytes B naïfs si leur BCR est spécifique de ces antigènes. Les antigènes opsonisés avec les fragments du complément C3b et C3d ou des immunoglobulines sont capturés par les cellules dendritiques folliculaires et présentés au BCR des lymphocytes B. Les

antigènes opsonisés par C3d se lient également à CD21, un co-récepteur du BCR exprimé par les lymphocytes B, ce qui amplifie le signal d'activation par l'intermédiaire de son association avec CD19.

Les cellules dendritiques folliculaires et les cellules stromales folliculaires produisent des chimiokines et cytokines essentielles pour le recutement, la survie et l'activation des lymphocytes B. Cependant, chaque lymphocyte B naïf exprime un BCR unique avec une spécificité très étroite.

Aussi, pour augmenter les chances de reconnaissance, les lymphocytes B naïfs recirculent en permanence entre les organes lymphoïdes secondaires via la circulation sanguine. Ils résident brièvement (1 à 2 jours) dans un follicule lymphoïde, puis repartent s'ils ne reconnaissent pas d'antigène. Cette recirculation leur permet d'explorer de nombreux ganglions successifs - axillaires, mésentériques, cervicaux, etc. - et augmente la probabilité de reconnaissance antigénique. Le lymphocyte B, ayant reconnu un antigène via son BCR et les corécepteurs CD19 et CD21 (pour les antigènes opsonisés par C3d), l'internalise, le clive en peptides, qu'il présente ensuite à sa surface sous la forme de complexes CMH-II : peptide.

B.III.3.2.2 Activation des lymphocytes T

Les cellules dendritiques ayant phagocyté un antigène et qui ont migré dans la zone paracorticale présentent leurs complexes CMH-II : peptide aux lymphocytes T CD4 CCR7+ naïfs qui expriment un TCR spécifique pour ces complexes. Ces cellules dendritiques activées expriment également les molécules de co-stimulation (CD80, CD86) nécessaires à l'activation complète des lymphocytes T CD4.

Les lymphocytes T CD4 naïfs activés sont induits à proliférer massivement en réponse à l'IL7 produite par les cellules stromales et cellules dendritiques du paracortex (en moyenne 8 à 15 cycles de division cellulaire). Ainsi, un seul lymphocyte T CD4 naïf spécifique d'un antigène peut donner naissance à des centaines, voire des dizaines de milliers de cellules filles avec le même répertoire au cours d'une réponse immunitaire primaire. Il en est de même pour les lymphocytes CD8 (avec l'IL15 comme facteur de croissance).

Cette prolifération est essentielle pour générer un nombre suffisant de cellules effectrices et de cellules mémoire capables de combattre efficacement l'infection.

Le lymphocytes T CD4 activés peuvent se différencier en lymphocyte T CD4 mémoire ou lymphocyte T CD4 folliculaire auxiliaire (lymphocytes Tfh) par un processus temporellement régulé. Initialement, une forte stimulation du TCR et l'interaction ICOS-ICOSL, couplées à l'IL-6 et l'IL-21 produites par les cellules dendritiques, orientent vers la voie lymphocytes Tfh en induisant le facteur de transcription **Bcl-6**. Les lymphocytes Tfh produisent eux-mêmes de l'**IL-21** qui induit Bcl-6, créant une boucle d'auto-amplification. Parallèlement, la présence d'**IL-2** (produite par d'autres lymphocytes T activés) tend à **inhiber** la différenciation en lymphocytes Tfh et à favoriser la génération de lymphocytes T mémoires. Ce jeu de signaux cytokiniques et de facteurs de transcription détermine le devenir de ces cellules.

Comme pour les lymphocytes B, les lymphocytes T CD4 naïfs présentent une spécificité très fine et leur probabilité d'être présents dans le ganglion drainant un site infecté est faible. Aussi, eux aussi recirculent continuellement entre les organes lymphoïdes secondaires via la circulation sanguine

(temps de résidence 12–24h en l'absence de reconnaissance antigénique), afin de scanner les cellules dendritiques présentant des complexes CMH-II : peptide adéquats.

B.III.3.3 Coopération des lymphocytes B et lymphocytes T par reconnaissance du même antigène dans le ganglion lymphatique

Dans les ganglions lymphatiques, les lymphocytes B et les lymphocytes T sont initialement localisés dans des zones distinctes : respectivement follicules lymphoïdes et paracortex. Les fréquences des lymphocytes B ou des lymphocytes T naïfs spécifiques d'un antigène donné étant très faibles (1 sur 10^4 à 10^5 pour les lymphocytes B et 1 sur 10^5 à 10^6 pour les lymphocytes T), ces cellules doivent se rapprocher pour coopérer efficacement dans une réponse immunitaire adaptative contre un antigène. De plus, le peptide reconnu par le lymphocyte Tfh doit être physiquement associé à l'antigène reconnu par le récepteur du lymphocyte B, de sorte que le lymphocyte B puisse capter et présenter le peptide approprié au lymphocytesTfh, un processus appelé ***Linked recognition*** (reconnaissance liée) (Fig 7).

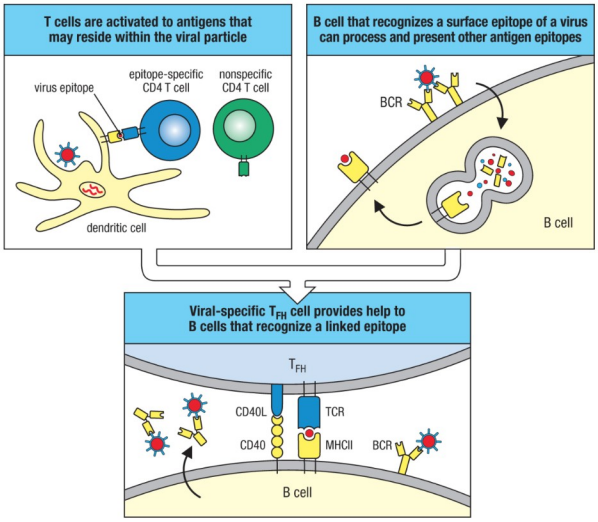
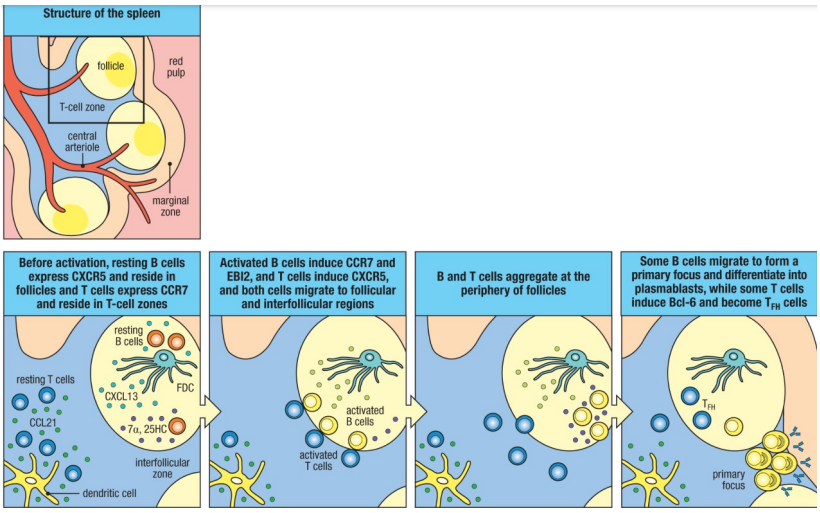


Fig 7 Linked recognition. Les lymphocytes T et les lymphocytes B qui reconnaissent des antigènes contenus dans le même complexe moléculaire peuvent s'engager de manière productive. Dans cet exemple, une protéine virale interne abrite un épitope peptidique (montré en rouge) qui est présenté par les molécules de classe II du CMH et est reconnu par une cellule T CD4. Le virus abrite également un épitope natif sur une protéine externe de l'enveloppe virale (montré en bleu) qui est reconnu par l'immunoglobuline de surface d'une cellule B. Si le virus est capturé et présenté par une cellule dendritique, une cellule T CD4 spécifique du peptide (bleue) devient activée (panneau supérieur gauche), tandis que les cellules T non spécifiques (vertes) restent inactives. Si le virus est reconnu par une cellule B spécifique (panneau supérieur droit), les peptides dérivés des protéines virales internes sont traités et présentés par les molécules de classe II du CMH. Lorsque la cellule T activée reconnaît son peptide sur cette cellule B (panneau inférieur), la cellule T délivrera divers signaux accessoires à la cellule B qui favorisent la production d'anticorps contre la protéine de l'enveloppe. **Janeway 10th edition**

Pour optimiser l'interaction entre un lymphocyte B ayant reconnu un antigène et un lymphocytes T CD4 spécifique de peptides issus de cet antigène, ces cellules, une fois activées, modifient l'expression de leurs récepteurs de chimiokines (Fig 8) :

- Les lymphocytes B, après avoir rencontré et internalisé un antigène dans le follicule, diminuent leur expression de CXCR5, augmentent celle de CCR7 et expriment EBI2. Ce qui induit leur migration de l'intérieur du follicule vers la zone d'interface follicule-paracortex, attirés par les chimiokines (CCL19 et CCL21) produites dans le paracortex.
- Simultanément, les lymphocytes Tfh diminuent CCR7 et expriment CXCR5, ce qui les dirige vers cette même zone d'interface, attirés par la chimiokine CXCL13 produite dans le follicule.

Fig. 8. Les cellules B liant l'antigène rencontrent les cellules T à la frontière entre la zone des cellules T et un follicule B dans les tissus lymphoïdes secondaires. Les antigènes entrent dans les organes lymphoïdes par les canaux lymphatiques et sont drainés vers les zones T et les follicules (panneau supérieur). Les cellules T naïves CCR7-positives et les cellules B CXCR5-positives migrent vers des régions distinctes où les chimiokines CCL19 et CCL21 ou CXCL13 et le ligand EBI2 7α,25-dihydroxycholestérol (7α,25-HC), respectivement, sont produits (premier panneau inférieur). Si une cellule B rencontre son antigène, soit sur une cellule dendritique folliculaire (cellules dendritiques folliculaires) soit sur un macrophage, elle induit l'expression de CCR7 et d'EBI2 (ce dernier augmentant sa réactivité aux ligands EBI2) et migre vers la frontière avec la zone T (deuxième panneau inférieur). Les cellules T activées par les cellules dendritiques présentant l'antigène induisent l'expression de CXCR5 et d'EBI2 et migrent vers cette même frontière, où la reconnaissance liée induit une prolifération supplémentaire des cellules B. Après 2-3 jours, certaines cellules B réduisent l'expression de CCR7 mais conservent EBI2 et migrent en réponse au 7α,25-HC vers le follicule externe (troisième panneau inférieur). Après un jour ou deux, certaines des cellules B en prolifération dans les régions interfolliculaires près de la pulpe rouge se différencient en plasmablastes, formant un foyer de cellules sécrétant des anticorps (quatrième panneau inférieur). Les cellules T qui induisent l'expression de Bcl-6 deviennent des cellules T_FH qui participent avec les cellules B pour former une réaction de centre germinatif. **Janeway 10th edition**



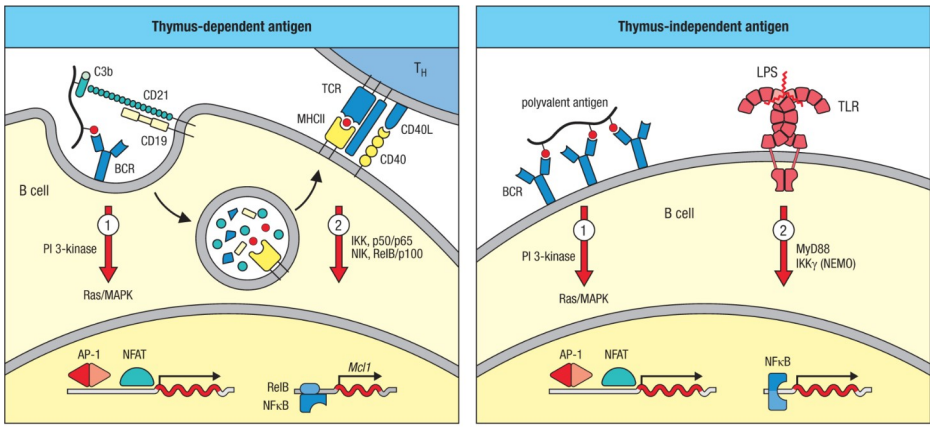
Une fois dans cette zone d'interface, lymphocytes B et lymphocytes Tfh peuvent interagir. Ils adhèrent étroitement l'une à l'autre via des molécules d'adhésion telles que LFA-1 sur le lymphocytes T, ICAM-1 sur le lymphocytes B, SLAM sur lymphocytes Tfh et lymphocytes B.

L'interaction repose alors sur deux signaux (Fig 9) :

- ***Signal 1 ((activation du lymphocyte Tfh par le lymphocyte B)*** : le lymphocyte Tfh reconnaît le complexe CMH-II : peptide présenté par le lymphocyte B. Pour être pleinement activé et terminer sa différenciation en lymphocyte T Helper, le lymphocyte Tfh a besoin d'un second signal de co-stimulation. Ce second signal est donné par le lymphocyte B activé qui exprime fortement les molécules CD80 et CD86 activant CD28 sur le lymphocyte Tfh.
- ***Signal 2 (aide du lymphocyte Tfh au lymphocyte B)*** : le lymphocyte Tfh activé exprime le CD40L, qui se lie à CD40 sur le lymphocyte B. Cette activation du CD40 est cruciale pour la survie, la prolifération et la différenciation du lymphocyte B, en particulier pour l'initiation de la réaction du centre germinatif. D'autres interactions co-stimulatrices impliquant ICOS/ICOSL et 4-1BB/4-1BBL renforcent cette coopération.

Cette coopération mutuelle lymphocyte B–lymphocyte Tfh est le pivot de la réponse humorale T-dépendante, permettant la formation d'un centre germinatif, la sélection, la prolifération et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps à haute affinité et en lymphocytes B mémoires.

Fig. 9 : Un second signal est requis pour l'activation des lymphocytes B par des antigènes dépendants ou indépendants du thymus. Panel 1. *Le premier signal (indiqué comme '1') requis pour l'activation des lymphocytes B est transmis par son récepteur d'antigène (BCR). La signalisation par le BCR est renforcée par les co-récepteurs CD21 et CD19, qui interagissent avec C3b sur des antigènes microbiens opsonisées. Pour les antigènes dépendants du thymus (premier panneau), un second signal (indiqué comme '2') est délivré par un lymphocyte T auxiliaire (Tfh) qui reconnaît des fragments dégradés de l'antigène sous forme de peptides liés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) à la surface du lymphocyte B. CD40L sur le lymphocyte T auxiliaire se lie à CD40 sur le lymphocyte B, activant à la fois la voie de signalisation canonique NFκB via IKK et la voie de signalisation non-canonique NFκB via la kinase induisant NFκB (NIK). Cela induit l'expression de gènes de survie tels que Mcl1 (leukemia-1 des cellules myéloïdes).* ***Panel 2****. Pour les antigènes indépendants du thymus (second panneau), un second signal peut être délivré par des récepteurs de type Toll qui reconnaissent des ligands associés aux pathogènes ou débrits cellulaires, tels que le lipopolysaccharide bactérien (LPS) ou l'ADN bactérien.* ***Janeway 10th edition.***



B.III.3.4 Antigènes thymo-indépendants

Les ***antigènes thymo-indépendants (TI)*** permettent une réponse humorale rapide et directe, sans maturation d'affinité ni génération robuste de cellules B mémoire. Leur activation repose sur des mécanismes distincts selon la nature antigénique, et mobilise des sous-populations particulières de lymphocytes B, en marge du réseau folliculaire classique.

Ces antigènes TI sont capables de déclencher une production d'anticorps en l'absence de présentation antigénique par le CMH de classe II ou de signaux co-stimulateurs fournis par les lymphocytes T (Fig. 9, panel 2). Ils sont particulièrement importants dans les réponses précoces contre certains pathogènes extracellulaires, notamment les bactéries encapsulées. On distingue deux grandes classes d'antigènes T-indépendants, selon leur mécanisme d'activation : les TI de type 1 (TI-1) et les TI de type 2 (TI-2).

L***es antigènes TI-1*** sont typiquement des composants bactériens tels que le lipopolysaccharide (LPS) ou l'ADN riche en motifs CpG non méthylés, capables d'activer les lymphocytes B en stimulant à la fois leur BCR et des récepteurs innés, notamment les Toll-like receptors. À faible concentration, ils activent préférentiellement les lymphocytes B dont le BCR présente une affinité suffisante pour l'antigène. En revanche, à concentration plus élevée, la stimulation par les TLR peut induire une activation polyclonale, même si le BCR a une faible affinité pour l'antigène.

Ce type de stimulation conduit à une production rapide mais peu spécifique d'IgM, avec peu ou pas de commutation isotypique ni de maturation d'affinité. Ce mécanisme permet une réponse immédiate en cas d'infection bactérienne aiguë, en particulier chez les nouveau-nés et les individus immunologiquement naïfs.

Les antigènes TI-2, quant à eux, sont composés de structures hautement répétitives, comme les polysaccharides capsulaires bactériens (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae) ou certains antigènes viraux multivalents. Leur forte densité antigénique permet de regrouper un grand nombre de BCR à la surface du lymphocyte B, générant ainsi un signal intracellulaire d'intensité suffisante pour induire l'activation, même en l'absence de co-stimulation T. Contrairement aux TI-1, les antigènes TI-2 n'engagent pas directement les TLR. Leur action dépend donc plus strictement de la valence de l'antigène. Les lymphocytes B de la zone marginale et les lymphocytes B-1 résidant dans les cavités séreuses sont particulièrement aptes à répondre à ces antigènes. Toutefois, ces réponses restent limitées : elles se traduisent majoritairement par une production d'IgM, avec parfois une commutation vers l'IgG3 sous l'influence de cytokines comme BAFF, APRIL, IL-5 ou IL-6. La mémoire immunologique générée est faible, voire absente.

Il est à noter que les enfants de moins de deux ans répondent mal aux antigènes TI-2, en raison d'un développement insuffisant de la zone marginale dans les organes lymphoïdes. Ce déficit explique la faible efficacité de certains vaccins polysaccharidiques non conjugués dans cette tranche d'âge, et justifie l'emploi de vaccins conjugués, qui restaurent la coopération T-dépendante.

B.IV Réponse primaire, réponse secondaire

B.IV.1 Réponse primaire avec secrétion d'IgM de faible affinité

La réponse primaire se déclancher 7 à 10 jours après l'infection. Deux à trois jours après leur interaction mutuelle avec les lymphocytes Tfh dans la **zone frontière T-B** du ganglion, une partie des lymphocytes B activés subissent des changements cruciaux. Ces lymphocytes B modifient l'expression de deux récepteurs de chimiokines : **diminution de CCR7,** tout en maintenant celle d'**EBI2**. Ces modifications les incitent à migrer de zone d'interface follicule-paracortex vers la **région interfolliculaire**, où les cellules stromales produisent de l'oxystérol, le ligand d'EBI2. Parallèlement, une partie des lymphocytes Tfh changent également leurs récepteurs de chimiokines pour co-migrer et soutenir cette interaction.

Dans cette région, lymphocytes B et lymphocytes Tfh interagissent de manière stable et forment un **foyer primaire**. Au sein de ce foyer, les lymphocytes B activés prolifèrent rapidement pendant quelques jours, puis se différencient en **plasmablastes**, les précurseurs des plasmocytes. Ces plasmablastes prolifèrent de façon limitée et commencent à sécréter des IgM solubles.

Une grande partie de ces plasmablastes meurent par apoptose après quelques jours. Cependant, les survivants se différencient en **plasmocytes jeunes** et migrent vers les **cordons médullaires du ganglion lymphatique** (ou parfois vers la rate ou la moelle osseuse). Dans ces sites, les plasmocytes terminent leur différenciation et produisent de grandes quantités d'IgM. Ces plasmocytes sont **à courte durée de vie,** généralement inférieure à 15 jours. Les IgM qu'ils sécrètent sont de faible affinité et polyréactives, car elles n'ont pas encore subi le processus de maturation d'affinité qui se déroule dans les centres germinatifs (voir § B.IV.2 ci-dessous)**. Mais leur structure pentamérique renforce leur avidité pour l'antigène, permettant ainsi un contrôle initial et rapide du pathogène.**

B.IV.2 Réponse secondaire et mémoire avec génération d'IgG, d'IgA ou d'IgE de forte affinité

La réponse secondaire se déclenche généralement entre le 10e et le 15e jour après l'infection. Elle permet la production d'anticorps de type IgG, IgA ou IgE de forte affinité grâce à un processus de maturation d'affinité du BCR créé par des mutations somatiques des gènes codant pour les domaines variables des immunoglobulines et une sélection rigoureuse. Cette réponse permet une élimination efficace et spécifique du pathogène.

De plus, cette réponse secondaire est mémorisée : elle aboutit à la génération de lymphocytes B mémoire et de plasmocytes capables de survivre plusieurs années, voire plusieurs décennies dans les organes lymphoïdes et la moelle osseuse.

B.IV.2.1 Organisation des centres germinatifs

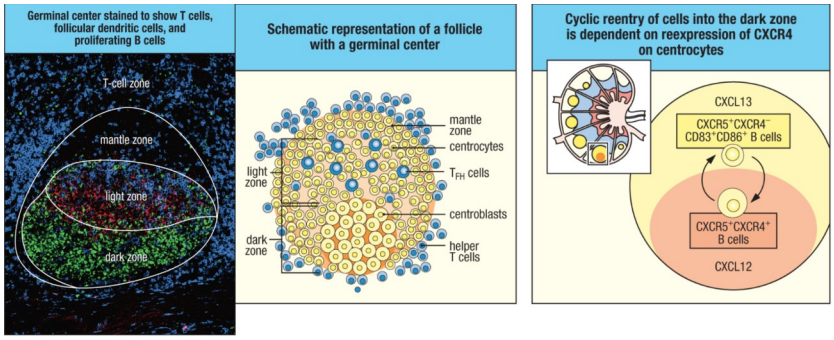
Une fraction des lymphocytes B et des Tfh activés à la frontière T-B migre ensuite vers la zone folliculaire, où débute l'organisation du centre germinatif. Cette migration résulte d'une modulation de leurs récepteurs de chimiokines. Pour les lymphocytes B, diminution de l'expression de CCR7 et EBI2, et augmentation de CCR5. Pour les lymphocytes Tfh, baisse de CCR7 et induction de CCR5.

Dans le follicule, les lymphocytes B prolifèrent et forment un centre germinatif composé majoritairement de lymphocytes B et d'environ 10-15 % de lymphocytes Tfh. Le centre germinatif est organisé autour d'un réseau de cellules dendritiques folliculaires (présentant l'antigène natif), de cellules stromales et de macrophages. Ce centre germinatif est composé d'une zone de forte densité cellulaire appelée zone sombre du fait de sa coloration foncée en coupe histologique, d'une zone claire et d'une zone marginale (Fig. 10).

Dans la zone sombre, les lymphocytes B deviennent des centroblastes qui entrent en division cellulaire active, toutes les 6 à 8 heures. Les centroblastes expriment les récepteurs de chimiokines CXCR4 et CXCR5 et faiblement les immunoglobulines membranaires. C'est l'expression de CXCR4 qui leur permet d'être attirés et retenus dans la zone sombre par la chimiokine CXCL12 (SDF-1) produites par les cellules stromales. Ces centroblastes reçoivent le signal intial d'entrée dans le cycle cellulaire par interaction avec les lymphocytes Tfh dans la zone frontière T-B (voir § B.III.3.3), puis le cycle cellulaire est maintenu grâce à des cytokines diffusant de la zone claire et marginale (IL21, IL4) ou produites par les cellules stromales de la zone sombre.

Après plusieurs divisions cellulaires, certains centroblastes ralentissent leur prolifération, réduisent l'expression de CXCR4, maintiennent celle de CXCR5 et expriment des niveaux plus élevés d'immunoglobulines membranaires. Ces lymphocytes B sont appelés centrocytes et du fait de la perte d'expression de CXR4, ils migrent vers la zone claire attirés par la chimiokine CXCL13 (ligand pour CXCR5) produite en grande quantité par les cellules dendritiques folliculaires de la zone claire (Fig. 10).

Fig 10. Organisation des centres germinatifs. *Les centres germinaux sont des sites d'intense prolifération et de mort cellulaire.* ***Panneau 1****. La photomicrographie montre une coloration immunofluorescente d'un centre germinatif. Les centroblastes se trouvent dans la zone sombre, les centrocytes dans la zone claire et la zone du manteau. Les centroblastes en prolifération dans la zone sombre sont colorés en vert. Le réseau dense de cellules dendritiques folliculaires, colorées en rouge, occupe principalement la zone claire. Les centrocytes de la zone claire prolifèrent dans une moindre mesure que les centroblastes. De petites cellules B en recirculation occupent la zone du manteau à la périphérie du follicule B. De grandes masses de cellules T CD4, colorées en bleu, peuvent être observées dans les zones T, qui séparent les follicules. Il y a également un nombre significatif de cellules T dans la zone claire du centre germinal.* ***Panneau 2.*** *Les centroblastes étroitement regroupés, qui expriment CD83, CD86, CXCR4 et CXCR5, forment la zone sombre du centre germinatif ; la zone claire, moins densément peuplée, contient des centrocytes, qui n'expriment que CXCR5. Les cellules stromales dans la zone sombre produisent CXCL12, qui attire les centroblastes exprimant CXCR4.* ***Panneau 3****. La réentrée cyclique décrit le processus par lequel les cellules B peuvent perdre et regagner l'expression de CXCR4 et ainsi se déplacer de la zone claire à la zone sombre et vice versa.* ***Janeway 10th edition.***



B.IV.2.2 Mutations somatiques des gènes codant pour les régions variables des chaînes d'immunoglobuline et sélection des lymphocytes B ayant une forte affinité pour l'antigène

B.IV.2.2.1 Mutations somatiques

Les centroblastes, présents dans la zone sombre des centres germinatifs, expriment ***l'enzyme AID*** (***Activation-Induced Cytidine Deaminase)***, qui initie des mutations somatiques ciblant les gènes codant pour les régions variables des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines.

L'expression d'AID est induite par des facteurs de transcription protéiques exprimés spécifiquement dans les centroblastes (notamment BCL6, PAX5, IRF8, BATF, FOXO1, E2A, etc.). AID agit principalement durant la phase G1 du cycle cellulaire en ciblant les régions du génome transcrites avec une chromatine ouverte. Elle agit préférentiellement sur les régions variables des gènes d'immunoglobulines, bien que d'autres segments du locus immunoglobuline, comme les régions constantes, soient également transcrits. Cette spécificité s'explique par une forte densité de motifs cibles (WRC/GYW) dans les régions variables, une transcription particulièrement intense, ainsi que l'intervention de cofacteurs recrutant AID.

AID désamine des cytidines en uraciles dans l'ADN, entraînant la création de mutations par les voies de réparation classiques de l'ADN : la base excision repair et la mismatch repair, actives en phases G1 et S du cycle cellulaire. Le taux de mutation dans ces régions variables peut atteindre 10^{-3} mutations par base et par division, soit cent mille fois plus que dans le reste du génome. Ces mutations s'accumulent à chaque division. La majorité des mutations altèrent la structure de l'immunoglobuline ou diminuent l'affinité du BCR pour l'antigène et les lymphocytes B porteurs de ces mutations défavorables sont éliminés. Quelques mutations hors des régions variables peuvent survenir, mais elles sont rares et concernent surtout certains proto-oncogènes sensibles (BCL6, MYC).

B.IV.2.2.2 Sélection positive des centrocytes à forte affinité

Après 6 à 8 cycles de division, le centroblaste cesse de proliférer, se différencie en centrocyte et migre dans la zone claire du centre germinatif, riche en cellules dendritiques folliculaires et en lymphocytes Tfh. Ces cellules dendritiques folliculaires retiennent l'antigène sous forme native, opsonisé, pendant de longues périodes (voir § B.III.3.1).

Les centrocytes entrent alors en compétition clonale : leur capacité à lier l'antigène détermine leur aptitude à l'acquérir. Ceux dont le BCR présente une meilleure affinité capturent davantage d'antigène et le présentent plus efficacement sur leurs molécules du CMH de classe II (Fig 11).

Les lymphocytes Tfh (non proliférants) délivrent des signaux critiques de survie et de sélection aux centrocytes présentant efficacement l'antigène. Ces signaux incluent CD40L, IL-21, IL-4, et des co-stimulations via ICOS, tandis que les cellules dendritiques folliculaires produisent BAFF et expriment des molécules d'adhésion ICAM-1.

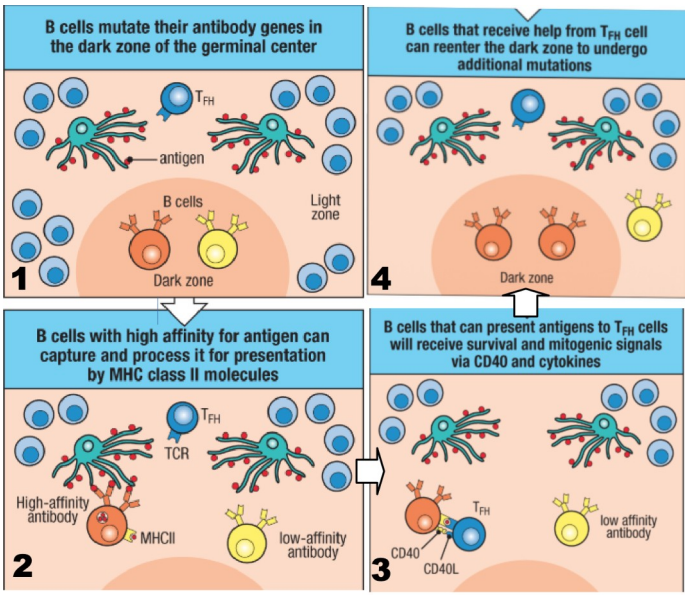
Seuls les centrocytes dont le BCR est efficacement activé expriment les récepteurs adéquats à ces signaux. À l'inverse, ceux dont le BCR a une affinité insuffisante pour l'antigène ne reçoivent pas de soutien fonctionnel et entrent en apoptose.

Les centrocytes sélectionnés peuvent réexprimer CXCR4, ce qui les fait migrer à nouveau vers la zone sombre : ils redeviennent des centroblastes proliférants qui engagent un nouveau processus de mutations des gènes immunoglobuline. Ce cycle centroblaste–centrocyte est appelé modèle de réentrée cyclique (cyclic re-entry) (Fig 11).

Ainsi, ***l'affinité des BCR augmente en moyenne de 100 fois*** (10 à 1000 fois) au fil de 3 à 6 cycles de transition centroblastes-centrocytes-centroblastes-etc. Ce qui conduit à une réponse humorale efficace, notamment lors des réexpositions antigéniques.

Chez l'humain, sur plusieurs centaines de clones B initiaux entrant dans un centre germinatif (typiquement 200 à 500 clones différents), seules quelques dizaines à une centaine de clones survivent et émergent à la fin du processus de sélection.

Fig 11. La sélection des mutants à haute affinité dans le centre germinatif dépend de l'aide fournie par les lymphocytes T folliculaires auxiliaires (lymphocytes Tfh). Après avoir interagi avec les cellules Tfh à la frontière folliculaire, les cellules B activées migrent vers les centres germinatifs, où les événements décrits ici se produisent. Dans la zone sombre du centre germinatif, l'hypermutation somatique modifie les régions variables des immunoglobulines (**premier panneau**). Chez certaines cellules B (en jaune), le récepteur des cellules B (BCR) muté aura une faible affinité ou aucune affinité pour l'antigène, tandis que chez d'autres cellules B (en orange), l'affinité du BCR muté peut être plus élevée. Après avoir quitté la zone sombre, les cellules B avec des BCR à haute affinité captureront l'antigène (en rouge) piégé sur les cellules dendritiques folliculaires puis le traiteront et le présenteront sur des molécules du CMH de classe II (**deuxième panneau**). Les cellules B avec des BCR à faible affinité ne parviendront pas à capturer et à présenter l'antigène. Les cellules B qui présentent des



épitopes antigéniques liés aux cellules Tfh (en bleu foncé) recevront de l'aide par le biais de CD40L et d'IL-21, ce qui favorise la survie et la prolifération. Les cellules B qui ne présentent pas d'antigène sur les molécules du CMH de classe II ne reçoivent aucune aide et finiront par mourir (**troisième panneau**). Les cellules T qui ne reconnaissent pas l'antigène présenté par les cellules B (en bleu clair) ne participeront pas. Certaines des cellules B en prolifération subissent des cycles répétés d'entrée dans la zone sombre, de mutation et de sélection (**quatrième panneau**), et d'autres progéniteurs de cellules B subissent une différenciation en cellules B mémoires ou en plasmocytes. ***Janeway 10th edition.***

B.IV.2.3 Commutation de classe des immunoglobulines, génération de lymphocytes B mémoires et de plasmocytes

B.IV.2.3.1 Commutation de classe des immunoglobulines

L'interaction entre un lymphocyte B et un lymphocyte T folliculaire helper (Tfh) peut induire une commutation de classe des chaînes lourdes d'immunoglobuline, permettant la production d'anticorps de différents isotypes sans modification de leur spécificité antigénique (Fig. 12).

Les lymphocytes Tfh produisent des cytokines spécifiques qui activent la transcription des régions switch situées en amont des segments codant les différentes classes d'immunoglobulines.

Chez l'homme :

– L'IL-4 favorise la commutation vers IgG1 et IgE,

– L'IL-21 vers IgG1 et IgA,

– Le TGF-β vers IgA (principalement) et IgG2,

– L'IFN-γ vers IgG3 et IgG2,

– et l'IL-10 peut également induire IgG1 et IgA.

Ces signaux cytokiniques agissent en synergie avec des facteurs de transcription exprimés spécifiquement dans les centroblastes, tels que STAT6, STAT3, SMADs, NF-κB, IRF4 et BATF, qui activent la transcription germinale des régions switch correspondantes. Cette transcription s'accompagne d'une ouverture de la chromatine, facilitant le recrutement de l'enzyme AID. AID désamine des cytidines en uraciles dans l'ADN, ce qui génère des cassures double brin dans les régions switch. Ces cassures sont réparées par la machinerie cellulaire usuelle de réparation de l'ADN, ici le mécanisme de jonction non homologue des extrémités (NHEJ), permettant au lymphocyte B d'exprimer un nouvel isotype d'immunoglobuline (IgG, IgA ou IgE), sans altérer sa spécificité antigénique.

La commutation de classe des immunoglobulines se déroule principalement dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires, en parallèle de la maturation d'affinité. Bien que les lymphocytes B puissent être activés précocement dans les foyers extrafolliculaires (zone de jonction T-B) et produire rapidement des IgM, la commutation vers d'autres isotypes (IgG, IgA, IgE) nécessite généralement une interaction prolongée avec des lymphocytes T folliculaires helper (Tfh) et l'induction d'AID, ce qui se produit préférentiellement dans l'environnement spécialisé du centre germinatif.

Toutefois, des commutations extrafolliculaires peuvent aussi survenir dans certains contextes infectieux ou muqueux, en l'absence de structure germinative pleinement développée.

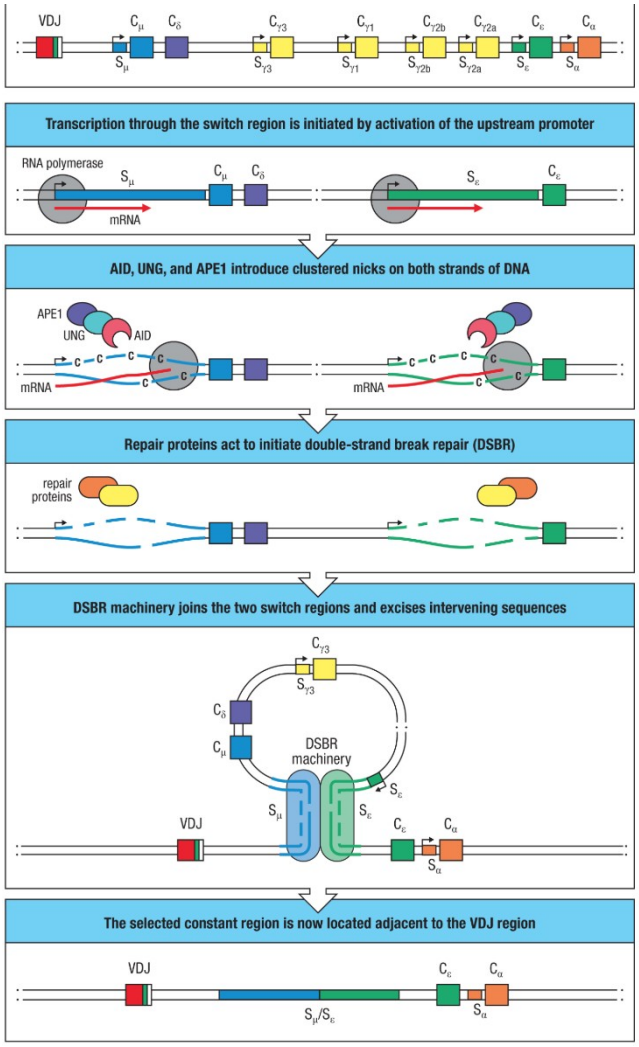


Fig. 12. La commutation de classe implique une recombinaison entre des signaux de commutation spécifiques. Le **panneau supérieur** montre l'organisation d'un locus de chaîne lourde d'immunoglobuline réarrangé avant la commutation de classe. **Deuxième panneau** : Il illustre la commutation entre les isotypes μ et ε dans le locus de la chaîne lourde de la souris. Les régions de commutation (S) sont des séquences d'ADN répétitives qui guident la commutation de classe et se trouvent en amont de chacun des gènes de la région constante des immunoglobulines, à l'exception du gène Cδ. La commutation est guidée par l'initiation de la transcription par l'ARN polymérase (cercle ombré) à travers ces régions à partir de promoteurs (représentés par des flèches) situés en amont de chaque S. En raison des séquences répétitives, l'ARN polymérase peut stagner dans les régions S, permettant à ces régions de servir de substrats pour AID, et ensuite pour UNG et APE1. **Troisième panneau** : Ces enzymes introduisent une forte densité de coupures simple brin dans le brin d'ADN non template et le brin template. Les coupures étagées sont converties en cassures double brin par un mécanisme qui n'est pas encore compris. **Quatrième panneau** : Ces cassures sont ensuite reconnues par la machinerie de réparation des cassures double brin de la cellule, qui implique les DNA-PKcs, les protéines Ku, et d'autres protéines de réparation. Les deux derniers panneaux : Les deux régions de commutation, dans ce cas Sμ et Sε, sont rapprochées par les protéines de réparation, et la commutation de classe est complétée par l'excision de la région d'ADN intermédiaire (incluant Cμ et Cδ) et la ligation des régions Sμ et Sε. ***Janeway 10th edition.***

B.IV.2.3.2. Commutation de classe et instabilité génomique : translocations dans les cancers lymphoïdes

Si AID est indispensable à la commutation de classe et à l'hypermutation somatique, son activité n'est pas parfaitement spécifique, et peut également cibler des régions hors du locus des immunoglobulines, notamment certains oncogènes activement transcrits dans les centroblastes.

Cette activité peut entraîner des cassures de l'ADN dans des gènes tels que *MYC*, *BCL2*, *BCL6*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *MAF*, *MAFB ou PAX5*, qui sont parfois proches spatialement du locus IgH dans le noyau des cellules B activées. Ces cassures peuvent être mal réparées, conduisant à des translocations chromosomiques pathogènes.

Les exemples les plus fréquents incluent :

- la translocation t(14;18) (BCL2/IgH) dans le lymphome folliculaire,
- t(8;14) (MYC/IgH) dans le lymphome de Burkitt,
- t(11;14) (CCND1/IgH) dans le lymphome à cellules du manteau,

Et, dans le myélome multiple, plusieurs translocations impliquant IgH et un oncogène, telles que :

- t(11;14) (CCND1/IgH),
- t(4;14) (FGFR3-MMSET/IgH),
- t(14;16) (MAF/IgH),
- t(14;20) (MAFB/IgH),
- t(6;14) (CCND3/IgH).

Ces translocations placent un oncogène sous le contrôle du promoteur fort et constitutif d'IgH, entraînant une surexpression pathologique qui favorise la transformation maligne. Ainsi, l'activité mutagène de AID, bien que physiologique et strictement régulée, constitue aussi un facteur central de la lymphomagenèse dans les centres germinatifs et leurs dérivés plasmocytaires.

B.IV.2.4 Devenir des lymphocytes B de forte affinité générés dans les centres germinatifs

Parmi les lymphocytes B ayant survécu aux cycles de mutation et de sélection dans les centres germinatifs, seule une fraction poursuit sa différenciation. Environ 30 à 50 % deviennent des lymphocytes B mémoires, 10 à 30 % se différencient en plasmocytes à longue durée de vie, et le reste est éliminé par apoptose dans les jours qui suivent leur dernière stimulation antigénique.

Le ***destin final d'un lymphocyte B sélectionné dans le centre germinatif*** dépend de plusieurs paramètres :

- ***La quantité et la qualité du signal reçu via le BCR***, notamment la force de l'interaction avec l'antigène présenté par les cellules folliculaires dendritiques : un signal fort oriente vers la plasmocytose, un signal plus modéré favorise la différenciation en lymphocytes B mémoire
- ***L'intensité du signal CD40 délivré par les lymphocytes Tfh*** : une stimulation forte pousse à la plasmocytose, alors qu'une co-stimulation plus faible ou transitoire favorise l'entrée dans le compartiment mémoire
- ***Le profil cytokinique*** : l'IL-21 favorise la différenciation en plasmocytes, tandis que l'IL-4 ou l'IL-9, dans un contexte de signal CD40 modéré, favorisent la génération de cellules B mémoire
- ***Le timing*** : les plasmocytes à longue durée de vie sont majoritairement produits en phase tardive de la réponse germinative (à partir du jour 10–14 chez l'homme), tandis que les cellules B mémoire sont produits plus tôt
- Enfin, l'absence de stimulation suffisante dans un délai de 6 à 24 heures suivant une division entraîne l'apoptose, même pour des clones fonctionnels mais moins compétitifs.

B.IV.2.5 Lymphocytes B mémoire

B.IV.2.5.1 Différenciation des centrocytes en lymphocytes B mémoire

À l'issue de la réaction dans le centre germinatif, 30 à 50 % des centrocytes sélectionnés pour leur forte affinité pour l'antigène se différencient en lymphocytes B mémoire. Cette orientation est déterminée par plusieurs facteurs décrits ci-dessus. Ces cellules maintiennent l'expresison du

facteur de transcription Bcl-6 qui inhibe la différenciation plasmocytaire, et expriment les facteurs transcriptionnels Pax5 et Bach2, qui soutiennent le programme mémoire.

Les lymphocytes B mémoire sont non proliférants, n'expriment pas AID ni des gènes de la machinerie sécrétoire, mais sont prêts à se réactiver rapidement en cas de nouvelle exposition à l'antigène. Ils expriment des marqueurs caractéristiques, tels que CD27, expriment les immunoglobulines membranaires et possèdent une capacité accrue de présentation antigénique. ***Leurs BCR présentent une affinité jusqu'à 10^4 fois plus élevée que ceux des lymphocytes B naïfs.***

B.IV.2.5.2 Hétérogénéité, homing et activation des lymphocytes B mémoire

Hétérogénéité. Les lymphocytes B mémoire constituent un compartiment hétérogène, à la fois sur le plan phénotypique, fonctionnel et transcriptionnel. On distingue notamment :

2. des **lymphocytes B mémoire IgM** : conservant un profil proche des cellules naïves. Ils sont souvent activés très rapidement lors d'une réexposition et sont impliqués dans les réponses croisées ou de rappel précoce. Leur récepteur a généralement une affinité **modérée ou faible** pour l'antigène.
3. des ***lymphocytes B mémoire commutés*** (IgG, IgA, IgE) : issus de la commutation de classe, avec une forte propension à se différencier en plasmocytes lors d'une réactivation.
4. des ***lymphocytes B mémoire atypiques ou épuisés*** (notamment dans un contexte inflammatoire chronique) : souvent caractérisés par une faible expression de CD21 et CD27, et une fonction altérée.

Homing. Les lymphocytes B mémoire migrent préférentiellement vers les follicules des organes lymphoïdes secondaires, où ils peuvent persister pendant des années. Leur homing est guidé par l'expression de CXCR5, leur permettant de recirculer dans les zones folliculaire des organes lymphoïdes secondaires et de la rate. Comme ces microenvironnements folliculaires sont limités (voir § B.III.2), les lymphocytes B mémoire sont en compétition constante pour s'ancrer dans les niches lymphoïdes produisant des facteurs de survie. Seuls les lymphocytes B mémoire les plus fonctionnels ou les mieux adaptés peuvent s'y maintenir durablement.

Certains clones circulants peuvent aussi persister dans la moelle osseuse, bien que leur ancrage y soit plus transitoire que celui des plasmocytes. Leur longévité repose non pas sur un ancrage niche-dépendant comme les plasmocytes, mais sur une survie autonome prolongée, probablement soutenue par des signaux basaux de cytokines comme BAFF et un profil anti-apoptotique (Bcl-2 élevé).

Activation des lymphocytes B mémoire. Lors d'une réinfection par un pathogène, les lymphocytes B mémoire sont activés de manière plus rapide et plus efficace que les lymphocytes B naïfs. Grâce à leur seuil d'activation plus bas, à leur capacité proliférative accrue, et au fait qu'ils ont déjà subi une commutation isotypique (souvent vers les IgG), ils peuvent se réactiver dès les premières 48 à 96 heures après la recontamination.

Une fois activés, ces lymphocytes B mémoire se différencient rapidement en plasmocytes à courte ou longue durée de vie, capables de produire des anticorps de haute affinité. Cette affinité accrue est

le résultat de la maturation par hypermutation somatique et sélection clonale dans les centres germinatifs au cours de la réponse primaire.

Comme pour les lymphocytes B naïfs, cette activation se fait à la frontière des zones T et B du ganglion, et repose sur l'interaction avec les lymphocytes T.

Elle implique :

- L'activation et l'amplification des lymphocytes T CD4 dans la zone T par des cellules dendritiques ayant capté l'antigène microbien et présentant des complexes CMH-II : peptide, suivie de leur différenciation en Tfh ;
- La capture de l'antigène par les immunoglobulines membranaires des lymphocytes B mémoire dans la zone folliculaire ou sous-capsulaire ;
- la migration coordonnée des Tfh et des B mémoire vers la zone frontière T–B ;
- une activation mutuelle entre Tfh et B mémoire (cf. § B. III.3.3 sur l'interaction Tfh–B) ;
- Soit la différenciation rapide en plasmablastes qui migrent vers la moelle osseuse pour générer des plasmocytes sécréteurs d'anticorps spécifiques ;
- Soit, si l'antigène microbien est abondant, la migration du B mémoire vers la zone folliculaire pour initier un nouveau centre germinatif et générer des lymphocytes B à affinité encore supérieure.

B.IV.2.6 Plasmocytes

B.IV.2.6.1 Différenciation des centrocytes en plasmocytes

Dans les centrocytes, les facteurs de transcription Pax5 et Bcl-6 maintiennent leur identité de lymphocytes B et inhibent la différenciation en plasmablastes. Cependant, certains centrocytes reçoivent un signal plus fort de la part du lymphocyte Tfh, notamment via des cytokines comme l'IL-21. Ce signal induit l'expression du facteur de transcription **IRF4** qui agit comme un interrupteur maître qui lance la différenciation terminale, en activant le répresseur transcriptionnel BLIMP-1. BLIMP-1 éteint les gènes nécessaires à la prolifération des lymphocytes B, à la commutation de classe et à la maturation d'affinité des immunoglobulines, tout en activant les gènes spécifiques des plasmocytes.

Ces centrocytes deviennent des ***plasmablastes*** : toujours proliférantes, ces cellules commencent à synthétiser et secréter des immunoglobulines. Les plasmablastes diminuent l'expression du récepteur de chimiokine CXCR5 (qui les retient dans le follicule) et expriment S1PR1 (permettant leur sortie des organes lymphoïdes), CXCR4 et les intégrines α4β1 (facilitant leur homing vers la moelle osseuse). Une partie de ces plasmablastes (notamment ceux ayant commuté vers l'IgA) peuvent également se diriger vers les muqueuses.

La majorité des ***plasmocytes*** issus des centres germinatifs migrent vers la moelle osseuse. Localement, ils y achèvent leur différenciation, un processus contrôlé notamment par un variant d'épissage de XBP1 (X-box binding protein 1), essentiel pour la machinerie de sécrétion d'anticorps. Au contact des niches plasmocytaires médullaires (composées de cellules stromales, macrophages,

cellules endothéliales, etc.) et grâce aux facteurs exprimés par ces niches (molécules d'adhésion, chimiokines, cytokines, facteurs de croissance), ces plasmocytes peuvent survivre des années, voire des décennies, tout en produisant de façon continue des immunoglobulines.

Chez l'homme, l***a moelle osseuse contient environ 1 à 2 % de plasmocytes***, soit un pool total estimé à ***100 millions de plasmocytes à longue durée de vie***, capables de synthéthiser des immunoglobulines contre environ ***10 000 antigènes différents***. Ces niches étant en nombre limité, chaque nouvelle infection entraîne la production de nouveaux plasmablastes qui doivent s'y ancrer. Pour cela, ils entrent en compétition avec les plasmocytes plus anciens, qui peuvent alors être évincés et entrer en apoptose. Ce renouvellement dynamique garantit l'actualisation du répertoire des anticorps sécrétés, tout en conservant les plasmocytes les plus pertinents pour la protection à long terme.

B.IV.2.6.2 Signaux clés de homing et de survie des plasmocytes dans les niches plasmocytaires médullaires

La migration et la persistance des plasmocytes à longue durée de vie sont contrôlées par une diversité de molécules de communication avec la niche plasmocytaire agissant de façon coordonnée.

- ***Chimiokines***. ***CXCR4 / SDF-1 (CXCL12)*** : signal principal qui guide les plasmocytes vers la moelle osseuse et les retient dans les niches. Le récepteur de chimiokine CXCR4, fortement exprimé par les plasmocytes, interagit avec son ligand SDF-1 (Stromal Derived Factor-1, ou CXCL12), produit constitutivement par les cellules stromales de la moelle osseuse.

- ***Molécules d'adhésion (intégrines et leurs ligands)***, essentielles pour l'adhésion et la rétention des plasmocytes et contribuant aux signaux de survie.

  VLA-4 (α4β1 intégrine) / VCAM-1 : L'intégrine VLA-4, exprimée à la surface des plasmocytes, se lie à VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), exprimée par les cellules stromales endothéliales et d'autres cellules de la niche. Cette interaction est essentielle pour l'adhésion et la rétention des plasmocytes et contribue aux signaux de survie.

  LFA-1 (αLβ2 intégrine) / ICAM-1 : L'intégrine LFA-1 sur les plasmocytes peut également interagir avec ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) sur les cellules de la niche, renforçant l'adhésion et la signalisation de survie.

  CD44 / Hyaluronane : Le récepteur CD44 sur les plasmocytes peut se lier à l'hyaluronane, un composant de la matrice extracellulaire de la moelle osseuse, contribuant à leur ancrage et à la signalisation de survie.

- ***Cytokines et Facteurs de Survie :***

  IL-6 (Interleukine-6) : Produite par les cellules stromales et d'autres cellules de la niche, l'IL-6 est une cytokine cruciale pour la survie et la longévité des plasmocytes, agissant via la voie de signalisation JAK/STAT.

  APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) : Cette cytokine de la superfamille du TNF est produite par les cellules stromales et myéloïdes de niche plasmocytaire et est essentielle

pour la survie des plasmocytes. Elle se fixe aux récepteurs BCMA (B-cell Maturation Antigen) et TACI (Transmembrane Activator and CAML Interactor) exprimés à la surface des plasmocytes, déclenchant des voies de signalisation qui inhibent l'apoptose et soutiennent leur persistance à long terme.

IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) : Également produit localement, IGF-1 contribue au soutien métabolique et à la survie des plasmocytes.

Ces interactions complexes et redondantes assurent la survie prolongée des plasmocytes à longue durée de vie, garantissant ainsi une immunité humorale durable contre les pathogènes rencontrés.

B.IV.2.6.3. Proximité et Spécificité des Niches des Plasmocytes et des Cellules Souches Hématopoïétiques

La moelle osseuse héberge plusieurs types de niches cellulaires spécialisées. Celles des plasmocytes à longue durée de vie et des cellules souches hématopoïétiques partagent certains composants (cellules stromales, macrophages, vaisseaux sinusoïdes, SDF-1), mais diffèrent nettement par leur fonction et leur profil de signalisation.

Les plasmocytes résident souvent à proximité des sinusoïdes vasculaires et des cellules réticulaires, tandis que les cellules souches hématopoïétiques se localisent préférentiellement dans les régions endostéales ou périvasculaires profondes. Cette organisation spatiale distincte, tout en assurant une cohabitation fonctionnelle dans un même organe, garantit la complémentarité des rôles immunitaires et hématopoïétiques de la moelle osseuse.

B.V. Immunoglobulines sériques: concentration, demi-vie plasmatique et clearance, fonction

B.V.1 Concentration, demi-vie plasmatique et clearance

B.V.1.2 Concentration plasmatique

Chez l’adulte en bonne santé, les concentrations plasmatiques des immunoglobulines varient selon l’isotype.

- ***Les IgG,*** les plus abondantes, sont présentes à des concentrations comprises ***entre 7 et 16 g/L,*** avec des sous-classes distribuées comme suit : IgG1 (4,9 à 11,4 g/L), IgG2 (1,5 à 6,4 g/L), IgG3 (0,2 à 1,1 g/L) et IgG4 (0,08 à 1,4 g/L).
- ***Les IgA***, principalement sécrétées sous forme dimérique dans les muqueuses mais également présentes dans le sérum, affichent une concentration sérique normale de ***0,7 à 4 g/L.***
- ***Les IgM*** sont détectées à des taux variant de ***0,5 à 2,4 g/L***.
- Les IgE sont très peu représentées dans la circulation, avec des concentrations normales inférieures à 0,0003 g/L (soit 0,01 à 0,3 mg/L), mais ces valeurs peuvent augmenter significativement en cas d’allergie ou de parasitose. Enfin, les IgD, peu abondantes dans le

compartiment sérique et essentiellement exprimées à la surface des lymphocytes B naïfs, atteignent rarement des concentrations supérieures à 0,4 mg/L.

Les IgG, les IgA circulantes (monomères) et les IgE sont produites par des plasmocytes issus de centres germinatifs, sélectionnés pour leur forte affinité envers l'antigène grâce aux processus d'hypermutation somatique et de commutation de classe (§ B.IV.2). Ces anticorps présentent une spécificité élevée, et leur diversité reflète les expositions antigéniques passées de l'organisme.

En revanche, 80 à 90 % des IgM plasmatiques sont produites indépendamment des centres germinatifs en l'absence d'une infection aiguë. Elles sont sécrétées par des plasmocytes à courte durée de vie qui sont constamment renouvelés à partir des lymphocytes innés B-1 appelés lymphocytes B-1 (voir § B-1). Ces IgM sont poly-réactives et peu mutées, ce qui signifie qu'elles peuvent reconnaître une variété de motifs microbiens ainsi que des auto-antigènes.

Le autres IgM plasmatiques (10 à 20 %) proviennent de plasmocytes qui ont été sélectionnés par une réponse immunitaire adaptative, notamment au sein des centres germinatifs ou des foyers extrafolliculaires (§ B.IV.1). Ils sont souvent issus de lymphocytes B mémoire IgM qui ont été réactivés. Ces IgM jouent un rôle crucial dans la réponse croisée contre des pathogènes antigéniquement proches.

B.V.I.2. Demi-vie et élimination des immunoglobilines

- ***Les IgG ont une demi-vie moyenne d'environ 21 jours***, la plus longue parmi tous les isotypes, grâce à leur interaction avec le récepteur néonatal Fc (***FcRn***). Ce récepteur FcRn, exprimé notamment par les cellules endothéliales, les macrophages et les hépatocytes, capte les IgG dans les endosomes acides après une endocytose non spécifique. Il empêche leur dégradation lysosomale en les recyclant vers la surface cellulaire. Ce mécanisme contribue également au transport transplacentaire des IgG de la mère vers le fœtus. ***En l'absence de FcRn, la demi-vie des IgG serait d'environ un jour.*** Les IgG qui n'échappent pas à la voie lysosomale sont dégradées intracellulairement.
- ***IgA :*** Majoritairement produites sous forme dimérique, les IgA sont rapidement transportées vers les sécrétions muqueuses grâce au récepteur poly-Ig (pIgR) exprimé à la surface des cellules épithéliales. ***Leur demi-vie dans le compartiment sanguin est d'environ 5 à 6 jours.*** Leur élimination repose principalement sur leur capture hépatique par les cellules de Kupffer, ainsi que par les macrophages spléniques, en particulier lorsqu'elles sont complexées à des antigènes.
- ***IgM : Leur demi-vie est relativement courte, autour de 5 jours***. Les IgM sont sécrétées sous forme pentamérique, ce qui limite leur diffusion extravasculaire. Elles sont éliminées rapidement par capture dans les organes riches en macrophages, notamment la rate et le foie, ou suite à leur activation du complément par la voie classique, mécanisme favorisé par leur conformation multivalente.
- ***IgE*** : Très peu présentes dans la circulation sanguine (moins de 0,01 % des immunoglobulines totales), ***les IgE ont une demi-vie très brève, de 1 à 2 jours***. Elles sont cependant stabilisées lorsqu'elles sont liées avec haute affinité au récepteur FcεRI, exprimé

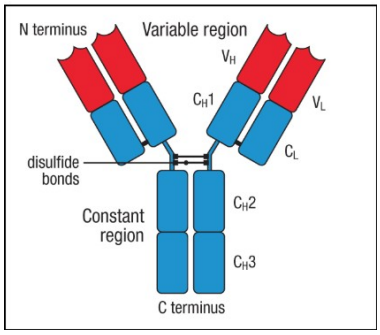
à la surface des mastocytes et des basophiles. Une fois fixées, elles peuvent persister plusieurs semaines sur ces cellules et déclencher leur dégranulation en cas de recontact avec l'antigène.

- ***IgD : Peu abondantes dans le sérum***, les IgD sont principalement exprimées à la surface des lymphocytes B naïfs. Leur demi-vie sérique est courte (moins de 3 jours) et elles sont rapidement éliminées. Leur rôle fonctionnel dans le compartiment circulant reste encore mal caractérisé.

B.V.2. Structure fonctionnelle des immunoglobulines

Figure 13. Structure des immunobulines. Janeway 10th

Les immunoglobulines ou anticorps sont des glycoprotéines en forme de Y, composées de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères. Chaque anticorps est divisé en deux régions majeures :



- La région Fab (fragment antigen binding), composée des domaines variables, permet la reconnaissance spécifique de l'antigène.

- La région Fc (fragment crystallizable), constante, détermine la classe de l'anticorps et médie les fonctions effectrices en se liant à des récepteurs spécifiques exprimés par d'autres cellules du système immunitaire. Ces fonctions sont indépendantes de la reconnaissance antigénique et cruciales pour la mise en œuvre de la réponse immunitaire adaptative.

B.V.3. Neutralisation des Pathogènes et Toxines

La neutralisation est la fonction la plus directe des anticorps, et elle ne dépend pas de la région Fc. Les anticorps neutralisants se lient directement à l'agent pathogène ou à ses toxines, empêchant leur interaction avec les cellules hôtes.

- ***Neutralisation des virus*** : Les anticorps se lient aux protéines de surface virales, bloquant l'attachement du virus aux cellules cibles et son entrée.
- ***Neutralisation des toxines bactériennes*** : Les anticorps se lient aux toxines, les empêchant de se fixer à leurs récepteurs cellulaires et d'exercer leurs effets délétères.

B.V.4 Fonctions effectrices des immunoglobulines : destruction des pathogènes via les récepteurs Fc

Chaque classe d'immunoglobuline possède une région Fc différente, interagissant avec des récepteurs Fc (FcRs) spécifiques exprimés par différents types cellulaires (phagocytes, cellules NK, mastocytes…). Les récepteurs Fc (FcRs) sont des récepteurs membranaires spécifiques des domaines Fc des anticorps. Leur type, leur affinité et leur distribution cellulaire déterminent la réponse immunitaire (Fig 14).

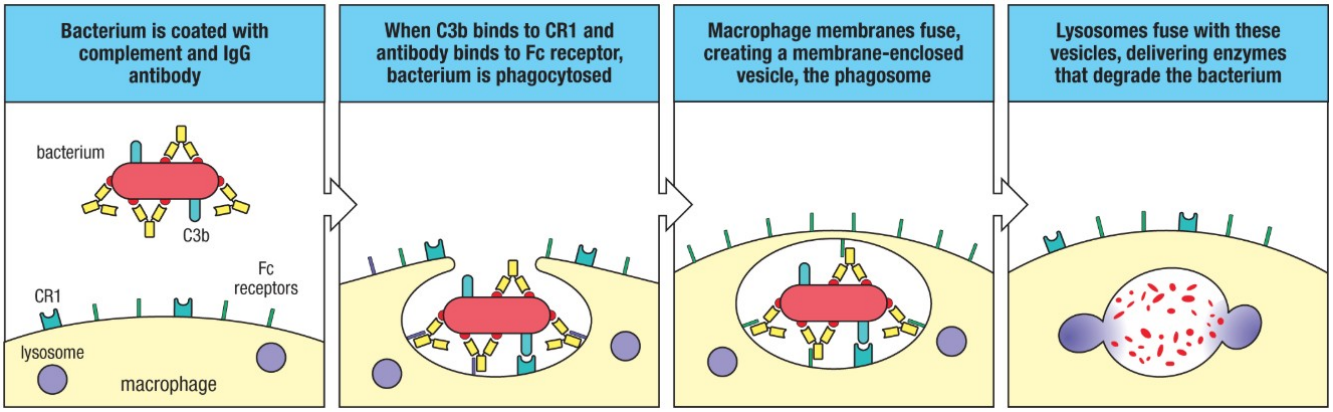


Figure 14 : L*es récepteurs du complément et les récepteurs Fc et sur les phagocytes déclenchent l'absorption et la dégradation des bactéries revêtues d'anticorps.* De nombreuses bactéries résistent à la phagocytose par les macrophages et les neutrophiles. Cependant, les anticorps liés à ces bactéries permettent aux bactéries d'être ingérées et dégradées grâce à l'interaction des multiples domaines Fc disposés sur la surface bactérienne avec les récepteurs Fc sur la surface des phagocytes. Le revêtement d'anticorps induit également l'activation du système du complément et la liaison des composants du complément à la surface bactérienne. Ceux-ci peuvent interagir avec les récepteurs du complément (par exemple, CR1) sur le phagocyte. Les récepteurs Fc et les récepteurs du complément synergisent pour induire la phagocytose. Les bactéries revêtues d'anticorps IgG et de complément sont donc plus facilement ingérées que celles revêtues d'IgG seule. La liaison des récepteurs Fc et du complément signale au phagocyte d'augmenter le taux de phagocytose, de fusionner les lysosomes avec les phagosomes et d'augmenter son activité bactéricide.

B.V.4.1. Les récepteurs Fc des IgG (FcγR)

Ils sont essentiels dans l'exécution des fonctions effectrices des anticorps, notamment l'opsonisation, la phagocytose, la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et la régulation de la réponse humorale. Il existe trois grandes familles de récepteurs Fcγ chez l'humain : FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) et FcγRIII (CD16), différenciées par leur structure, leur affinité pour les différentes sous-classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), leur fonction (activateur ou inhibiteur), et leur profil d'expression cellulaire.

1. FcγRI (CD64)

- Affinité : Haute pour IgG monomérique (notamment IgG1 et IgG3).
- Fixation des IgG : IgG1 +++, IgG3 +++, IgG4 +, IgG2 –
- Cellules exprimant : Monocytes, macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles activés
- Fonction : Activateur (contient un motif ITAM via la chaîne γ)
- Peut fixer des IgG libres, ce qui permet l'activation en l'absence de complexes immuns.

2. FcγRII (CD32)

Groupe de récepteurs de faible à intermédiaire affinité, fixant essentiellement les complexes immuns (IgG agrégées), et exprimés de manière différenciée selon les isoformes.

- ***FcγRIIA :***

→ Affinité : Intermédiaire

→ Fixation : IgG1 ++, IgG2 + (variant H131 > R131), IgG3 +

→ Cellules exprimant : Neutrophiles, monocytes/macrophages, cellules dendritiques, plaquettes

→ Fonction : Activateur

- ***FcγRIIB :***

→ Affinité : Faible

→ Fixation : IgG1 +, IgG3 +, IgG4 +/–, IgG2 –

→ Cellules exprimant : Lymphocytes B, mastocytes, cellules dendritiques, macrophages

→ Fonction : Inhibiteur (unique FcγR à posséder un motif ITIM)

→ Rôle majeur dans la régulation de l'activation des lymphocytes B.

- ***FcγRIIC :***

→ Affinité : Intermédiaire

→ Fixation : IgG1 ++, IgG2/3 + (selon polymorphisme)

→ Cellules exprimant : Cellules NK, monocytes (chez certains individus)

→ Fonction : Activateur

- ***FcγRIII (CD16).***Récepteur de faible affinité pour les IgG monomériques, mais de forte avidité pour les complexes immuns.
- ***FcγRIIIA (CD16A)*** :

→ Fixation : IgG1 ++, IgG3 ++, IgG4 +/–, IgG2 –

→ Cellules exprimant : Cellules NK, macrophages, monocytes activés

→ Fonction : Activateur

→ Rôle central dans l'ADCC : les cellules NK utilisent ce récepteur pour détecter les cellules recouvertes d'IgG et induire leur apoptose via perforine et granzymes.

- ***FcγRIIIB (CD16B) :***

→ Fixation : IgG1 ++, IgG3 ++, IgG4 +/–, IgG2 –

→ Cellules exprimant : uniquement les neutrophiles

→ Fonction : Activateur, ancré par un GPI

→ Facilite la clairance des complexes immuns.

B.V.4.2 Les récepteurs Fc des IgA (FcαR) et des IgE (FceR)

Récepteurs pour IgA (FcαR) et transporteurs épithéliaux

- **FcαRI (CD89)** : exprimé sur les phagocytes, permet l'opsonisation via IgA.
- **pIgR** : transporte les dimères d'IgA à travers les cellules épithéliales vers les sécrétions muqueuses (salive, lait, mucus…).

Récepteur pour IgE (FcεRI)

Ce récepteur à haute affinité est exprimé sur les mastocytes, basophiles et éosinophiles. La fixation d'IgE et la rencontre avec l'antigène provoquent une dégranulation immédiate, responsable de l'allergie (rhinite, asthme…).

Tableau récapitulatif des récepteurs Fcγ humains

Récepteur	Affinité	Sous-classes IgG fixées	Cellules exprimant	Fonction
FcγRI (CD64)	Haute	IgG1 +++, IgG3 +++, IgG4 +, IgG2 –	Monocytes, macrophages, DCs, neutrophiles activés	Activateur
FcγRIIA (CD32A)	Intermédiaire	IgG1 ++, IgG2 + (H131 > R131), IgG3 +	Neutrophiles, macrophages, plaquettes, DCs	Activateur
FcγRIIB (CD32B)	Faible	IgG1 +, IgG3 +, IgG4 +/–, IgG2 –	Lymphocytes B, mastocytes, DCs, macrophages	Inhibiteur
FcγRIIC (CD32C)	Intermédiaire	IgG1 ++, IgG2/3 + (selon polymorphisme)	Cellules NK, monocytes (certains individus)	Activateur
FcγRIIIA (CD16A)	Faible	IgG1 ++, IgG3 ++, IgG4 +/–, IgG2 –	Cellules NK, macrophages, monocytes activés	Activateur
FcγRIIIB (CD16B)	Faible	IgG1 ++, IgG3 ++, IgG4 +/–, IgG2 –	Neutrophiles	Activateur

B.V.4.3 Fonction des récepteurs Fc : destruction des agents pathogènes, des cellules infectées ou des cellules tumorales

- ***Opsonisation*** : en se fixant sur des pathogènes, les anticorps de classe IgG, exposent leur région Fc qui est reconnue par les FcγR des phagocytes (macrophages, neutrophiles), déclenchant la phagocytose.
- ***ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps)*** : les cellules NK reconnaissent via FcγRIII (CD16) les IgG fixées à des cellules infectées ou tumorales, et déclenchent leur lyse (Fig. 15).

- ***Activation du complément*** : La fixation du C1q à deux Fc d'IgG rapprochés ou à un pentamère d'IgM déclenche la cascade de la voie classique : C4, C2, puis C3, aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire.
- ***Dégranulation mastocytaire*** : les IgE fixées aux FcεR sur les mastocytes Cela provoque l'exocytose d'histamine et autres médiateurs pro-inflammatoires responsables de l'allergie, voire l'anaphylaxie.
- ***Transport muqueux*** : les IgA polymériques se lient au récepteur pIgR sur les cellules épithéliales et sont sécrétées dans les muqueuses.

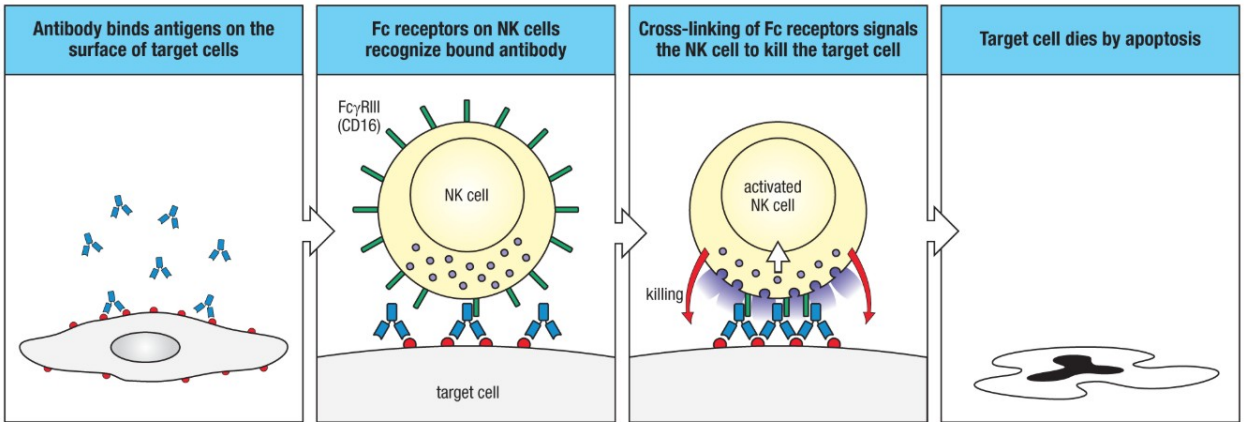


Figure 15. Les cellules cibles revêtues d'anticorps peuvent être tuées par les cellules NK dans le cadre de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Les cellules NK sont de grandes cellules lymphoïdes granulaires non-T et non-B qui possèdent des récepteurs FcγIII (CD16) à leur surface. Lorsque ces cellules rencontrent des cellules revêtues d'anticorps IgG, elles tuent rapidement la cellule cible. L'ADCC est l'une des manières par lesquelles les cellules NK peuvent contribuer à la défense de l'hôte."

En conclusion, les récepteurs Fc permettent de connecter la reconnaissance spécifique de l'antigène (par les Ig) à des mécanismes cellulaires effecteurs puissants, notamment via la phagocytose, l'ADCC, l'activation du complément et les réponses allergiques. Leur distribution et leur régulation conditionnent l'efficacité, mais aussi la sécurité de la réponse immune. Les anticorps ne sont donc pas seulement des bloqueurs moléculaires : ce sont des activateurs sophistiqués du système immunitaire inné via leur domaine Fc.

C. Mécanismes de tolérance conduisant à l’autoimmunité

Le système immunitaire est un équilibre dynamique, constamment ajusté pour distinguer le "soi" du "non-soi". Cette capacité, appelée tolérance immunitaire, est cruciale pour assurer des réponses efficaces contre les agents pathogènes tout en évitant les réactions auto-agressives. Elle correspond à l’aptitude du système immunitaire à établir une tolérance vis-à-vis du soi, grâce à des mécanismes centraux (sélection négative des lymphocytes autoréactifs) et périphériques (anergie, délétion clonale, contrôle par les lymphocytes T régulateurs), mais également à maintenir une tolérance vis-à-vis de certains antigènes du non-soi considérés comme inoffensifs, tels que ceux issus de la flore commensale ou de l’alimentation.

Cette capacité, appelée tolérance immunitaire, est cruciale pour monter des réponses efficaces contre les agents pathogènes tout en prévenant les attaques auto-agressives. La tolérance vis-à-vis du soi (mais également vis-à-vis de certains antigènes du non-soi considérés comme inoffensifs, tels que ceux issus de la flore commensale ou de l’alimentation) est maintenue par des mécanismes centraux (dans le thymus pour les lymphocytes T et la moelle osseuse pour les lymphocytes B) et périphériques (dans les organes lymphoïdes secondaires et les tissus). Ces mécanismes visent à éliminer ou inactiver les lymphocytes T ou B fortement autoréactifs, tout en tolérant une certaine autoréactivité faible afin de conserver un répertoire diversifié. Les lymphocytes autoréactifs sont importants pour reconnaître précocément des pathogènes partageant des antigènes avec des molécules du soi. Ils participent également à l’homéostasie cellulaire normale, en reconnaissant et éliminant les cellules endommagées, sénescentes ou précancéreuses. Ces lymphocytes faiblement autoréactifs sont contrôlés à différents niveaux, notamment par des lymphocytes T régulateurs. Toutefois, lorsque ces mécanismes de contrôle sont défaillants, une rupture de tolérance peut survenir, conduisant à l'émergence et à la progression des maladies auto-immunes. Ces pathologies, qui affectent des organes spécifiques ou s'expriment de manière systémique, sont le résultat d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques, environnementaux et des dysfonctionnements immunitaires.

Il existe plus 100 de maladies auto-immunes décrites, affectant des organes spécifiques ou exprimant une atteinte systémique.

Les maladies auto-immunes peuvent être classées très schématiquement en deux grandes catégories : celles dont la composante effectrice principale est médiée par des anticorps (le plus souvent de classe IgG avec mutations des régions variables), et celles dont la composante effectrice principale est médiée par les lymphocytes T.

Ce chapitre explore en détail les mécanismes sous-jacents à cette rupture de tolérance et les perspectives thérapeutiques.

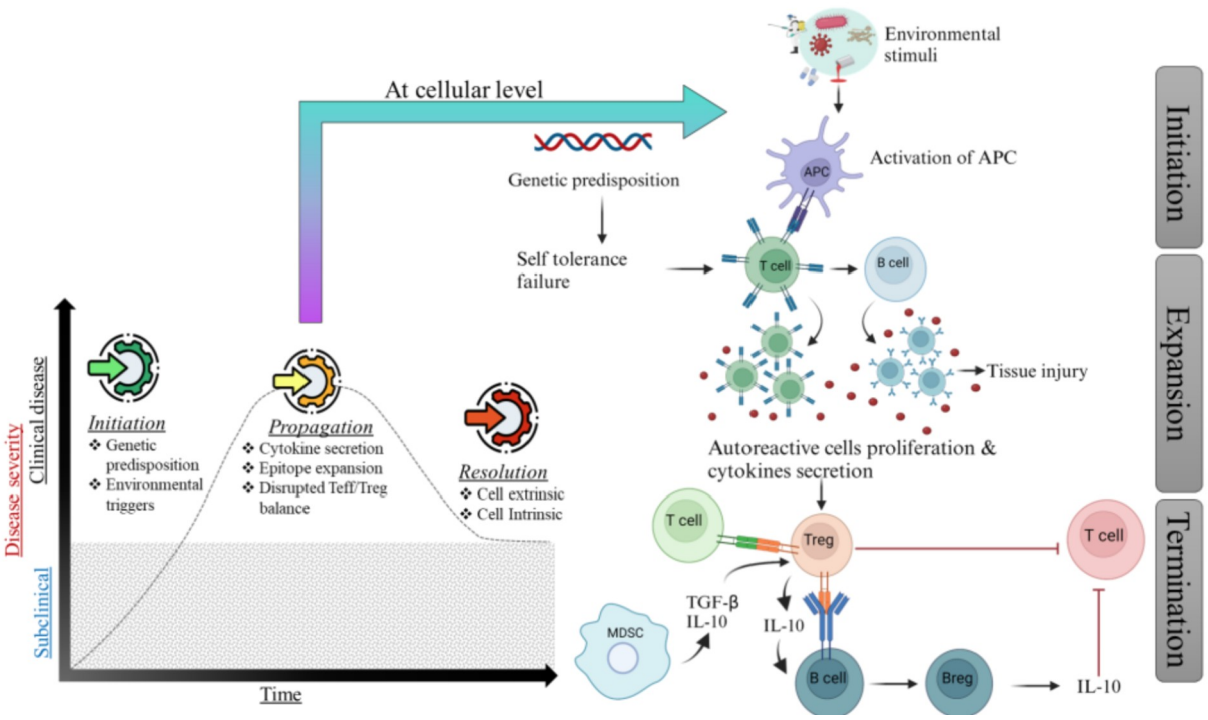


Fig 16. Les maladies auto-immunes progressent en trois phases majeures. Lors de la phase d'initiation, une combinaison de déclencheurs environnementaux et de prédispositions génétiques conduit à la rupture de la tolérance immunitaire. Cette rupture déclenche l'activation des cellules immunitaires autoréactives. Pendant la phase d'amplification, ces cellules autoréactives intensifient la réponse immunitaire en libérant des cytokines et en attirant des cellules immunitaires supplémentaires sur le site de l'inflammation. Cette phase peut devenir auto-entretenue, entraînant souvent une inflammation chronique. La phase de résolution est caractérisée par la diminution des réactions auto-immunes. Cela se produit par l'activation de voies inhibitrices intrinsèques aux cellules et de mécanismes extrinsèques, qui travaillent ensemble pour limiter la réponse effectrice et rétablir l'équilibre entre les cellules T effectrices (Teff) et les cellules T régulatrices (Treg). Cependant, les patients dans cette phase subissent fréquemment des rechutes et des rémissions de la maladie. Ces rechutes, marquées par une lutte continue entre les réponses effectrices pathogènes et les mécanismes régulateurs, peuvent causer des dommages tissulaires, conduisant aux manifestations cliniques des maladies auto-immunes. Il est important de noter que la gravité et la durée de ces phases peuvent varier de manière significative, selon la maladie auto-immune spécifique et les facteurs individuels du patient. ***Yasmeen. Int. J. Mol. Sci. 2024***

C.I Contexte Inflammatoire et Activation Aberrante de l'Immunité Innée

L'inflammation est un processus physiologique essentiel à la défense de l'hôte et à la réparation tissulaire. Cependant, lorsqu'elle est excessive, prolongée ou inappropriée, elle peut devenir un moteur majeur de la rupture de tolérance immunitaire. Elle crée un microenvironnement qui favorise l'activation des CPA et la modification des auto-antigènes, rendant ainsi les lymphocytes autoréactifs "visibles" et activables.

C.I.1 Rôle des DAMPs et PAMPs dans l'Activation des CPA

Dans les chapitres A et B, nous avons déjà abordé brièvement le rôle essentiel de l’activation des récepteurs de danger par des pathogènes ou débris cellulaires pour engager la réponse immunitaire.

Nous le détaillons dans ce chapitre C car c’est un des mécanismes essentiels pouvant initier la rupture de tolérance. Les cellules professionnelles présentatrices d’antigène (CPA), telles que les cellules dendritiques et les macrophages, sont les premières sentinelles de l'immunité innée. Elles expriment une vaste gamme de récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR). Aux côtés des Toll-like receptors (TLRs), qui détectent divers motifs bactériens et viraux, on retrouve les NOD-like receptors (NLRs), impliqués dans la formation de l’inflammasome ; les RIG-I-like receptors (RLRs), spécialisés dans la détection des ARN viraux ; les C-type lectin receptors (CLRs), essentiels dans la reconnaissance des composants fongiques ; ainsi que la voie cGAS-STING, qui détecte l’ADN cytosolique. Ces systèmes de surveillance (TLRs, RLRs, CLRs, cGAS) permettent la détection des signaux associés aux pathogènes (PAMPs) mais aussi de signaux de danger endogènes (DAMPs), assurant une réponse rapide et adaptée.

Ces signaux peuvent être de deux types principaux :

- **PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) :** Ce sont des motifs moléculaires conservés, associés spécifiquement aux agents pathogènes. Des exemples incluent le lipopolysaccharide (LPS) des bactéries Gram-négatives (reconnu par TLR4), les acides nucléiques viraux (ARN simple ou double brin, reconnus par TLR3, TLR7, TLR8), ou l'ADN bactérien non méthylé (reconnu par TLR9).
- **DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) :** Ces molécules sont des composants du soi normalement intracellulaires, mais qui sont libérées dans le milieu extracellulaire lors de lésions tissulaires, de nécrose cellulaire ou d'apoptose non contrôlée. Les DAMPs agissent comme des signaux d'alarme pour le système immunitaire. Parmi les DAMPs les plus pertinents dans l'auto-immunité, on trouve l'**ADN extracellulaire** (souvent sous forme de complexes avec des protéines comme les histones, formant des nucléosomes), l'**ATP extracellulaire**, les **protéines du choc thermique (HSP)**, et le **HMGB1 (High Mobility Group Box 1)**, une protéine nucléaire qui, une fois libérée, agit comme une alarme pro-inflammatoire.

Ces PPRs sont impliqués dans l'émergence et le développement des maladies auto-immunes, tel qu'indiqué dans le tableau ci-dessous.

PRR	Maladies auto-immunes / auto-inflammatoires associées	Mécanisme pathogénique	Cytokines clés
NLRP3 (inflammasome)	CAPS (Muckle-Wells, FCAS, CINCA/NOMID) ; Goutte ; Lupus (SLE) ; Maladie de Crohn	Activation inappropriée de l'inflammasome → sécrétion excessive de cytokines pro-inflammatoires ; activation par DAMPs (ATP, cristaux d'urate, ADN mitochondrial).	**IL-1β**, **IL-18**, IL-6, TNF-α
NOD2 (NLR)	Maladie de Crohn	Polymorphismes entraînant une mauvaise détection du microbiote → rupture de tolérance intestinale et inflammation chronique.	TNF-α, IL-1β, IL-6
TLR7 / TLR9	Lupus (SLE)	Reconnaissance aberrante de complexes immuns contenant ARN ou ADN nucléaire → activation de plasmacytoïdes et surproduction d'IFN de type I.	**IFN-α/β (type I)**, IL-6, TNF-α
TLR4	Arthrite rhumatoïde ; certaines néphropathies auto-immunes	Activation par DAMPs (HMGB1, HSP, fragments matriciels) → amplification de l'inflammation.	TNF-α, IL-6, IL-1β
cGAS–STING	Lupus (SLE) ; SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy)	Détection d'ADN nucléaire ou mitochondrial mal éliminé → activation chronique de la voie IFN-I. Mutations gain de fonction → auto-inflammation vasculaire sévère.	**IFN-α/β (type I)**, CXCL10, IL-6
CLRs (ex. Dectin-1, Mincle)	Rôle indirect dans certaines mycoses chroniques et exacerbation des maladies intestinales auto-immunes	Reconnaissance excessive des glucanes fongiques → production accrue de cytokines pro-inflammatoires.	

Parmi les PRRs, les TLRs jouent un rôle essentiel pour activer les CPA. La fixation de PAMPs ou DAMPs aux TLRs déclenche une cascade de signalisation intracellulaire au sein des CPA, entraînant leur maturation et leur activation. Cette maturation se caractérise par :

Une augmentation de l’expression des molécules du complexe majeur d’histocompatibilité (CMH) de classe I et II, essentielles à la présentation des antigènes aux lymphocytes T.

- Une augmentation de l’expression des molécules du complexe majeur d’histocompatibilité (CMH) de classe I et II, essentielles à la présentation des antigènes aux lymphocytes T.
- Une surexpression des molécules de co-stimulation (notamment CD80 et CD86), indispensables à l’activation complète des lymphocytes T naïfs.
- Une production accrue de cytokines pro-inflammatoires (IL-12, IL-6, TNF-α, IFN-α, IFN-γ).

D’autres PRRs, tels que les NLRs, RLRs, CLRs ou la voie cGAS-STING, participent principalement à l’amplification de ces signaux inflammatoires, notamment via la production de cytokines comme IL-1β, IL-18 ou IFN de type I.

Ces CPA matures et activées peuvent alors déclencher l’activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes T et B, y compris de clones autoréactifs qui, en l’absence de ces signaux de danger, resteraient anergiques ou quiescents.

C.I.2 Types d'Inflammation et leurs Impacts sur la Tolérance

L'inflammation est un phénomène physiologique fréquent, survenant quotidiennement en réponse à des agressions mineures, sans pour autant conduire à une auto-immunité. Ce n'est que lorsqu'elle devient anormale – par son intensité, sa durée ou son contexte – qu'elle risque de compromettre les mécanismes de tolérance.

- **Inflammation aiguë intense :** Déclenchée par une infection sévère (ex: choc septique, grippe sévère) ou une lésion tissulaire massive (ex: traumatisme majeur, ischémie-reperfusion, brûlures étendues), elle provoque une libération abondante et rapide de lysats cellulaires et de DAMPs. Cette surcharge antigénique et l'activation brutale de l'immunité innée peuvent dépasser les seuils physiologiques de régulation. Une infection sévère est à même d'amplifier cette inflammation en libérant des PAMPs qui vont activer l'immunité innée de manière synergique avec les DAMPs, créant un environnement hautement pro-inflammatoire. Cette "tempête" inflammatoire peut submerger les mécanismes de tolérance et activer des lymphocytes autoréactifs.
- **Inflammation chronique de bas grade :** Observée dans des conditions persistantes telles que les maladies inflammatoires chroniques non auto-immunes (ex: maladies inflammatoires de l'intestin, asthme), les infections mal contrôlées (ex: hépatite C chronique, infections bactériennes persistantes), l'obésité, le diabète de type 2 ou un microbiote intestinal altéré (dysbiose). Ce type d'inflammation crée un **contexte durable de présentation d'auto-antigènes** et de stimulation des CPA. Elle favorise une stimulation continue des cellules immunitaires et contribue à l'échappement progressif de clones autoréactifs en maintenant les CPA dans un état d'activation chronique.
- **Inflammaging (inflammation liée au vieillissement) :** C'est un état inflammatoire chronique de bas grade caractérisé par une élévation modérée mais persistante de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF-α, CRP) et une accumulation de cellules sénescentes. Ces

cellules sénescentes libèrent des DAMPs (comme le HMGB1, l'ADN extracellulaire) et des facteurs pro-inflammatoires (SASP - Senescence-Associated Secretory Phenotype). Ces DAMPs activent les CPA via les récepteurs TLR et l'inflammasome NLRP3. En conséquence, les CPA âgées ou chroniquement activées surexpriment les molécules CD80 et CD86, qui sont les ligands de CD28 sur les lymphocytes T. 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 lymphocytes T (ex: PD-L1, qui se lie à PD-1 sur les lymphocytes T et induit l'anergie ou l'épuisement). Les lymphocytes T autoréactifs échappent ainsi à l'anergie, la surexpression de CD80/CD86 fournissant un signal de co-stimulation aberrant qui active ces cellules. Enfin, l'âge et l'inflammaging altèrent les fonctions régulatrices des lymphocytes T régulateurs (Tregs), réduit le renouvellement des lymphocytes naïfs et facilite l'expansion de clones T et B autoréactifs. L'inflammaging contribue ainsi à la susceptibilité accrue aux maladies auto-immunes et inflammatoires chez les personnes âgées. **Exemples :** Les monocytes de seniors (>65 ans) montrent une expression accrue de CD86 après stimulation *in vitro*. Dans la polyarthrite rhumatoïde, les CPA synoviales surexpriment CD86, favorisant l'activation de lymphocytes T anti-peptides citrullinés. Des modèles murins ont montré que les CPA de souris âgées expriment 2 à 3 fois plus de CD80/CD86, ce qui les rend plus aptes à activer des lymphocytes T autoréactifs.

- **Rupture du privilège immunitaire :** Certains organes (tels que la chambre antérieure de l'œil, les testicules, l'utérus, le cerveau, la thyroïde) sont considérés comme des **sites de privilège immunitaire**. Ils sont protégés de l'exposition au système immunitaire par des barrières physiques (ex: barrière hémato-encéphalique) et des mécanismes actifs d'immunosuppression (ex: expression de FasL, production de TGF-β). Les mécanismes de tolérance centrale et périphérique ne permettent pas d'éliminer les lymphocytes T ou B capables de réagir contre des antigènes spécifiques de ces sites, car ceux-ci ne sont pas exprimés au cours de la sélection thymique, médullaire ou dans les organes lymphoïdes. Une altération de l'intégrité tissulaire (lésion, inflammation, infection, traumatisme) peut rompre ce privilège immunitaire, exposer ces antigènes au système immunitaire adaptatif, et déclencher une réponse auto-immune parfois intense. **Exemples cliniques :** La **sclérose en plaques (SEP)**, où la rupture de la barrière hémato-encéphalique permet l'infiltration de lymphocytes autoréactifs dans le système nerveux central. L'**uvéite auto-immune**, déclenchée par une atteinte de la barrière hémato-aqueuse de l'œil, exposant des protéines du cristallin. L'**orchite auto-immune**, consécutive à une rupture de la barrière hémato-testiculaire, exposant des antigènes spermatiques. Des formes particulières d'**encéphalites auto-immunes** (comme celles dirigées contre le récepteur NMDA ou LGI1) illustrent également cette rupture de tolérance envers des antigènes neuronaux habituellement inaccessibles.

C.II. Défaillance des Lymphocytes T et B : Mécanismes Intrinsèques de Rupture de Tolérance

Les mécanismes de tolérance centrale et périphérique sont conçus pour éliminer ou inactiver les lymphocytes T ou B autoréactifs (voir chapitres A et B). Cependant, des défauts intrinsèques à ces

populations cellulaires, qu'ils soient d'origine génétique ou acquis au cours de la vie, peuvent compromettre ces contrôles et conduire directement à l'auto-immunité.

C.II.1. Défaut de tolérance centrale

Défaut de tolérance centrale

Des mutations du gène ***AIRE*** (Autoimmune Regulator, voir § A.1), identifiées dans le syndrome d'auto-immunité polyglandulaire de type 1, entraînent une défaillance de la tolérance centrale dans le thymus. Cela favorise la survie de lymphocytes T autoréactifs capables de reconnaître et de détruire des cellules du soi, mais également d'activer des lymphocytes B autoréactifs, conduisant à la production d'auto-anticorps.

Parallèlement, des mutations du gène ***BTK*** ou des polymorphismes de ***PTPN22***, peuvent favoriser la survie de lymphocytes B autoréactifs, en perturbant la sélection négative des lymphocytes B qui se déroule principalement dans la moelle osseuse (cf § B.II.1). En présence de lymphocytes T autoréactifs échappant à la sélection thymique, ces lymphocytes B autoréactifs peuvent être activés de manière périphérique, contribuant ainsi à l'auto-immunité systémique.

C.II.2 Défaillance des Lymphocytes T Régulateurs (Tregs)

Les lymphocytes T régulateurs (Tregs, CD4+ Foxp3+) sont des acteurs cruciaux du maintien de la tolérance immunitaire périphérique. Comme détaillé dans le § A.II.4, ils agissent en supprimant l'activation et la prolifération des lymphocytes T CD4 et CD8 autoréactifs. Leur dysfonctionnement est une cause majeure de rupture de tolérance des lymphocytes T effecteurs, mais aussi indirectement des lymphocytes B en raison de leur rôle dans la régulation des lymphocytes T auxiliaires folliculaires (Tfh), indispensables à la réponse humorale T-dépendante.

Si les Tregs agissent principalement sur les lymphocytes T CD4 et D8, une sous-population de Tregs, appelées ***T follicular regulatory cells (Tfr)***, joue un rôle clé dans la prévention de l'auto-immunité humoral en limitant la prolifération des lymphocytes B et la production d'auto-anticorps. Il sont localisés dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires et leur action est en grande partie générale, modulant l'ensemble de la réponse humorale par un contrôle du microenvironnement des centres germinatifs. Elles utilisent des mécanismes analogues à ceux des Tregs classiques, tels que l'interaction via **CTLA-4** et la sécrétion d'**IL-10** et de **TGF-β**. Des **indices expérimentaux** suggèrent néanmoins qu'elles pourraient également exercer une inhibition **plus spécifique**, en bloquant directement l'activation de lymphocytes B autoréactifs, bien que ce mécanisme reste à confirmer.

C.II.2.1 Altérations Génétiques conduisant à un défaut des Tregs

Bien que rares, les altérations génétiques du gène *FOXP3*, facteur de transcription clé pour le développement et la fonction suppressive des lymphocytes Tregs, démontrent l'importance majeure de ces cellules. Les souris *scurfy*, avec une mutation inactivatrice de *FOXP3*, développent une auto-immunité létale et multisystémique dès la naissance. Chez l'humain, des mutations inactivatrices de *FOXP3* sont responsables du **syndrome IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked)**, une maladie génétique rare et sévère caractérisée par des maladies auto-immunes multisystémiques (diabète de type 1, thyroïdite, entéropathie sévère, eczéma). Ces patients présentent un déficit quasi total en Tregs fonctionnels, soulignant le rôle indispensable de ces

cellules dans la prévention de l'auto-immunité. Des altérations du gène ***IL2RA*** , codant pour le récepteur CD25 de l'IL-2, nécessaire au maintien des Tregs, ont également été associées à des pathologies auto-immunes. De même, une **haploinsuffisance du gène *CTLA-4*** — molécule inhibitrice exprimée par les Tregs — ou les ***mutations du gène LRBA***, impliqué dans le recyclage intracellulaire de CTLA-4, perturbent l'inhibition des lymphocytes T effecteurs et favorisent leur activation prolongée. Enfin, des **mutations gain de fonction du gène *STAT3***, en favorisant la différenciation de lymphocytes T effecteurs au détriment des T régulateurs, sont responsables de syndromes auto-immuns monogéniques parfois sévères.

C.II.2.2 Défaillance des Lymphocytes Tregs avec l'Âge (Inflammaging)

Comme mentionné précédemment, le vieillissement s'accompagne d'un état d'inflammation chronique de bas grade (inflammaging) qui a des conséquences profondes sur le système immunitaire, et en particulier sur les lymphocytes Tregs. Ces altérations, à la fois quantitatives et fonctionnelles, compromettent leur rôle central dans le maintien de la tolérance immunologique et favorisent le développement de pathologies auto-immunes et inflammatoires liées à l'âge.

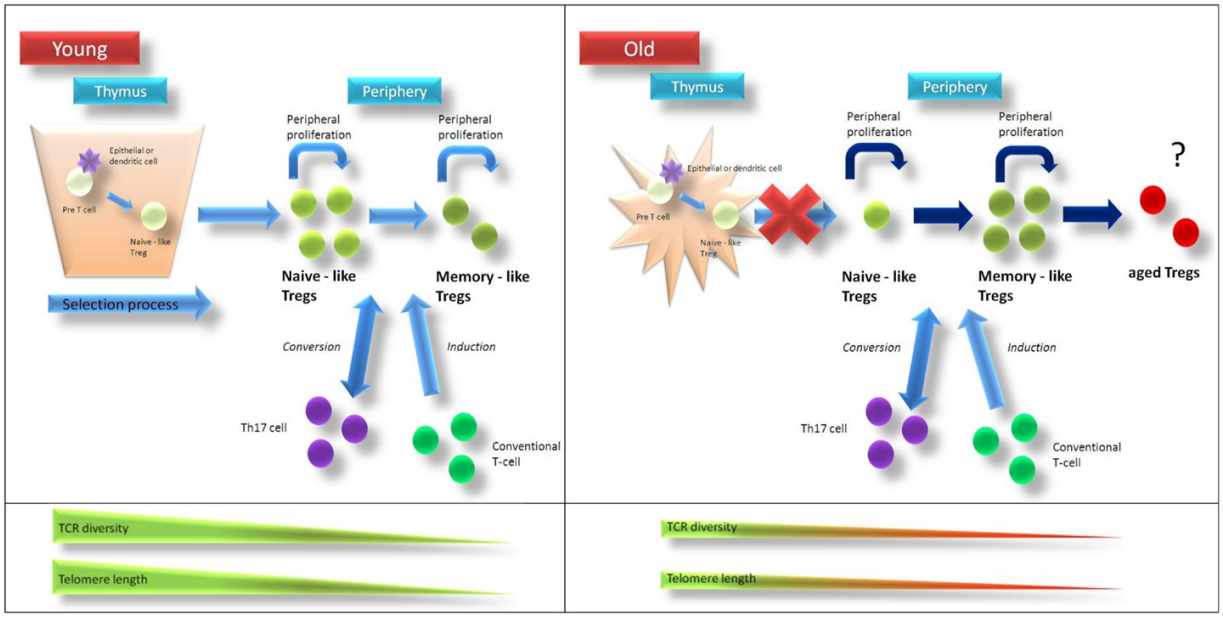


Figure 17. *Changements de l'homéostasie des Tregs liés à l'âge. Chez les jeunes individus, les Tregs sont générés dans le thymus et sont libérés en circulation sous forme de Tregs "naïfs". Après un contact avec un antigène, les Tregs développent un phénotype "mémoire". L'homéostasie des Tregs est soutenue 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 réplication 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. (**Adapté de Janeway, Immunobiology**)*

Un exemple : auto-immunité anti-interférons de type I. Chez certains patients atteints de formes graves de **COVID-19**, des auto-anticorps dirigés contre leurs propres **interférons de type I** ont été identifiés. Les interférons sont essentiels pour la réponse immunitaire antivirale précoce. Cette auto-immunité **affaiblit l'immunité innée** et permet une multiplication virale accrue avec une

extension du nombre de cellules infectées. Cette réplication virale non contrôlée peut entraîner une **réaction excessive du système immunitaire adaptatif**, provoquant une "tempête de cytokines" impliquée dans les formes graves de COVID. Cet exemple unique illustre la subtilité de l'équilibre entre les composantes innées et adaptatives du système immunitaire, et comment une réponse auto-immune inattendue peut paradoxalement aggraver une infection virale.

Les altérations des Tregs avec l'âge résultent d'altérations quantitatives, fonctionnelles, liés à l'environnement

- **Altérations Quantitatives des Lymphocytes Tregs :**
    - La production thymique de lymphocytes Tregs naïfs chute drastiquement avec l'âge en raison de l'involution thymique (le thymus s'atrophie et est remplacé par du tissu adipeux).
    - Pour maintenir leur population en périphérie, les lymphocytes Tregs existants se renouvellent par prolifération homéostatique. Cependant, cette prolifération continue, associée à des facteurs de stress, conduit à des signes de sénescence fonctionnelle. Cela se manifeste par un raccourcissement des télomères (les extrémités protectrices des chromosomes), une altération du métabolisme mitochondrial (réduisant leur capacité énergétique), l'accumulation de stress oxydatif, des modifications épigénétiques (altérant l'expression génique), et une expression anormale de facteurs de polarisation inflammatoire (ex: IL-6, IFN-γ). Ces Tregs sénescents sont moins efficaces dans leur fonction suppressive.
- **Altérations Fonctionnelles des Lymphocytes Tregs :**
    - **Instabilité de FOXP3 :** L'expression de FOXP3, essentielle à l'identité et à la fonction suppressive des lymphocytes Tregs, devient instable avec l'âge. Cette instabilité peut entraîner une perte de leur phénotype suppressif et, dans certains cas, leur conversion en cellules pro-inflammatoires. Cette instabilité est liée à une baisse du signal IL-2 (crucial pour FOXP3), à la sénescence cellulaire et à l'inflammation chronique.
    - **Diminution de CTLA-4 et CD25 (IL-2R) sur les Lymphocytes Tregs :**
        - Une baisse de l'expression de CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) sur les lymphocytes Tregs réduit leur activité suppressive. CTLA-4 est un récepteur inhibiteur qui se lie avec une forte affinité aux protéines CD80/CD86 exprimées par les CPA. Les protéines CTLA exprimées par les Tregs entrent ainsi en compétition et bloquent l'activation des molécules CD28 qui sont essentielles pour l'activation et la fonction des lymphocytes T effecteurs.
        - Une baisse de l'expression du récepteur de l'IL-2 (CD25) avec l'âge compromet la prolifération et la fonctionnalité des lymphocytes Tregs, l'IL-2 étant leur facteur de croissance essentiel et un stabilisateur essentiel de FOXP3.

- **Lymphocytes Tregs pro-inflammatoires :** Dans certains contextes inflammatoires chroniques, une fraction de lymphocytes Tregs âgés peut acquérir un phénotype inflammatoire, produisant des cytokines comme IFN-γ ou IL-17 au lieu de leurs cytokines suppressives habituelles (IL-10, TGF-β). Cette "plasticité" dysfonctionnelle des Tregs contribue à aggraver l'inflammation au lieu de la contrôler.
- **Résistance des lymphocytes T conventionnels :** Les lymphocytes T conventionnels âgés peuvent devenir moins sensibles à l'inhibition exercée par les lymphocytes Tregs. Cela est notamment dû à l'activation accrue de voies de signalisation intracellulaires (comme PI3K/Akt) dans les lymphocytes T conventionnels, ce qui les rend plus difficiles à contrôler par les mécanismes suppressifs des Tregs.

- **Altération de l'Environnement des Lymphocytes Tregs :**
  - **Inflammaging :** L'état inflammatoire chronique de bas grade augmente avec l'âge. Il active les CPA de manière persistante, stimulant les lymphocytes T conventionnels au détriment des lymphocytes Tregs, et favorise la différenciation de lymphocytes Tregs dysfonctionnels (ex. producteurs d'IL-17).
  - **Déficit en IL-2 :** La production endogène d'IL-2 par les lymphocytes T effecteurs diminue avec l'âge. Or, l'IL-2 est cruciale pour la survie, l'expansion et la fonctionnalité des lymphocytes Tregs. Ce déficit compromet leur capacité à maintenir la tolérance.
  - **Implication thérapeutique IL-2 à biais Treg.** La dépendance forte des Tregs au signal IL-2/CD25 décrite ci-dessus (récepteur de haute affinité, quasi restreint aux Tregs) est directement exploitée en thérapeutique. Une première génération d'approches utilise l'**IL-2 à faible dose** (non modifiée) pour élargir sélectivement le pool de Tregs sans activer significativement les lymphocytes effecteurs ni les cellules NK, avec des résultats cliniques encourageants dans le lupus (revue systématique, 2025, 517 patients, 7 études). Cette approche reste toutefois limitée par une **fenêtre thérapeutique étroite** (risque d'activation des effecteurs à dose légèrement supérieure) et une **demi-vie courte** imposant des injections répétées.

    Une seconde génération d'**IL-2 modifiées (muteins)** vise à s'affranchir de ces limites, en augmentant la dépendance de la molécule au récepteur CD25 (haute affinité, restreint aux Tregs) au détriment du récepteur de faible affinité partagé avec les lymphocytes effecteurs. Plusieurs formats sont en développement clinique : muteins ponctuels, IL-2 pégylée, fusions IL-2-anticorps ou CD25-IL-2. Le rezpegaldesleukin a démontré une sélectivité Treg en phase 1b (*Nature Communications, 2024, The regulatory T cell-selective interleukin-2 receptor agonist rezpegaldesleukin in the treatment of inflammatory skin diseases: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1b trials*) ; le pipeline reste actif (essais de phase 1 en cours fin 2025/début 2026).
  - **Altération du microbiote intestinal :** La dysbiose (déséquilibre du microbiote) observée chez les sujets âgés réduit la production de métabolites bactériens (ex. :

acides gras à chaîne courte comme le butyrate et l'acétate) nécessaires à l'homéostasie et à la fonction suppressive des lymphocytes Tregs intestinaux.

C.II.3 Défauts de la Tolérance Périphérique Intrinsèque aux Lymphocytes B

Bien que la tolérance centrale élimine une large fraction des lymphocytes B fortement autoréactifs dans la moelle osseuse, des défauts moléculaires ou génétiques peuvent permettre à d'autres clones autoréactifs d'échapper à la délétion périphérique et de persister dans la circulation et les tissus.

- **Anomalies des voies de la mort cellulaire ou des signaux d'anergie :** Certains défauts génétiques dans les voies de la tolérance périphérique peuvent permettre à des lymphocytes B autoréactifs d'échapper à la délétion clonale (apoptose) ou de ne pas entrer en anergie (état de non-réactivité).
    - Des mutations touchant des gènes tels que **FAS** (impliqué dans l'apoptose des lymphocytes activés, via la voie Fas/FasL), ou **PTPN22** (une phosphatase qui régule négativement la signalisation du BCR et du TCR, dont des variants sont associés à de nombreuses maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, la PR, le LES) peuvent favoriser leur survie et leur activation aberrante.
    - Des mutations dans les récepteurs de BAFF (B cell-activating factor), comme **TNFRSF13B** (codant pour TACI, un récepteur de BAFF et APRIL), peuvent également altérer la régulation de la survie des lymphocytes B et des plasmocytes, favorisant la persistance de clones autoréactifs.
- ***Exemples de pathologies*** : Ces défauts génétiques peuvent prédisposer à des maladies auto-immunes variées, notamment le Lupus érythémateux systémique (LES) et certaines formes de thyroïdite d'Hashimoto, en permettant la persistance et l'activation de clones B autoréactifs qui auraient normalement dû être éliminés ou inactivés. Ces anomalies sont également impliquées dans des syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns (ex. ALPS pour FAS) et dans certaines formes de déficits immunitaires communs variables (CVID) associées à l’auto-immunité.

C.III Mécanismes de Rupture de Tolérance des Lymphocytes B et Production d'Auto-anticorps

La production d'auto-anticorps, en particulier les IgG de haute affinité, est une caractéristique majeure de nombreuses maladies auto-immunes systémiques. Cette production est le résultat d'une rupture de tolérance des lymphocytes B, qui peut emprunter des voies T-indépendantes ou T-dépendantes, souvent amplifiées par des facteurs environnementaux.

C.III.1 Voie T-Indépendante : Réponses Précoces et de Faible Affinité

Cette voie repose sur la stimulation conjointe du BCR et des TLRs dans un contexte inflammatoire anormal, lysats cellulaires, libération de DAMPs, conduisant à une production rapide d'IgM ou

d'IgG peu mutées. Elle est particulièrement pertinente pour les auto-antigènes multivalents ou les DAMPs qui peuvent fortement réticuler le BCR et simultanément activer des TLRs.

Mécanisme : Les lymphocytes B naïfs faiblement autoréactifs sont aptes à reconnaître via leur BCR des auto-antigènes complexes (ex: ADN, protéines, phospholipides) issus de lysats cellulaires. Simultanément, les DAMPs libérés par ces mêmes lysats (ex: ADN extracellulaire activant TLR9) activent les TLRs des lymphocytes B et des cellules macrophagiques ou dendritiques environnantes. L'activation conjointe du BCR et des TLRs dans ces lymphocytes B, ainsi que la production de cytokines (BAFF, IL-6 ou APRIL) par les cellules macrophagiques ou dendritiques, induisent la prolifération des lymphocytes B et leur différenciation en plasmocytes sécrétant principalement des IgM. Une commutation isotypique partielle (généralement vers des sous-classes d'IgG de faible affinité) peut survenir via stimulation TLR et BAFF/APRIL, même en l'absence de lymphocytes T, bien que ce mécanisme reste peu efficace pour la maturation d'affinité.

- **Caractéristiques des auto-anticorps :** Les auto-anticorps produits par cette voie sont généralement de faible affinité et peu mutés, car ils n'ont pas subi la sélection rigoureuse des centres germinatifs. Cependant, leur polyréactivité et leur structure pentamérique (pour les IgM) peuvent compenser la faible affinité par une forte avidité.
- **Exemples de pathologies :** Cette voie est impliquée dans des pathologies où les auto-anticorps sont souvent de faible affinité ou de classe IgM. L'**Anémie Hémolytique Auto-Immune** (AHAI) et le **Syndrome de Goodpasture** (où les auto-anticorps anti-collagène IV sont souvent peu ou non mutés) peuvent avoir une composante extrafolliculaire.

C.III.2 Voie T-dépendante

C'est la voie prédominante pour la production d'auto-anticorps IgG hypermutés et de haute affinité, caractéristiques de nombreuses maladies auto-immunes établies et chroniques. Elle implique une rupture de tolérance plus profonde et durable, nécessitant l'activation coordonnée des lymphocytes B et des lymphocytes T auxiliaires, en particulier des lymphocytes T folliculaires (Tfh).

- **Coopération lymphocyte B-lymphocyte Tfh pathologique**
    - Les lymphocytes B faiblement autoréactifs sont aptes à capter des auto-antigènes complexes libérés en contexte inflammatoire et à les présenter via le CMH de classe II aux lymphocytes T CD4.
    - Si le TCR d'un lymphocyte T (faiblement autoréactif) reconnaît le complexe CMH-II:peptide présenté, une synapse immunologique se forme, conduisant à l'activation mutuelle des deux cellules.
    - Le lymphocyte T fournit alors des signaux de co-stimulation (via CD40L se liant à CD40 sur le lymphocyte B, ICOS se liant à ICOSL) et des cytokines (notamment IL-21, IL-4), indispensables à la survie, prolifération, hypermutation somatique des gènes d'immunoglobuline et différenciation du lymphocyte B en plasmocytes.
    - ***Dans un système immunitaire normal,*** l'absence d'aide des lymphocytes T CD4 autoréactifs (en raison de leur anergie ou de la suppression exercée par les

lymphocytes Tregs) constitue un verrou essentiel empêchant l'activation complète des lymphocytes B autoréactifs. Ce verrou peut sauter lorsque l'inflammation, aiguë ou chronique, induit la maturation des CPA avec expression de signaux de co-stimulation, ou altère la fonction des lymphocytes Tregs, permettant alors l'activation de lymphocytes T CD4 autoréactifs capables de coopérer avec les lymphocytes B.

- **Rôle de l'environnement inflammatoire et des néo-épitopes :**
    - En contexte inflammatoire, le stress oxydatif, la nitration ou la citrullination peuvent générer des ***néo-épitopes*** post-traductionnels, ***des formes modifiées du soi*** qui n'ont pas été présentées lors de la sélection thymique. Ces ***épitopes "nouveaux"*** peuvent activer des lymphocytes T CD4 autoréactifs jusque-là naïfs, et amorcer une coopération pathogène avec des lymphocytes B naïfs reconnaissant le même antigène.
    - Une inflammation aiguë, chronique ou liée à l'âge peut favoriser l'échappement à la sélection négative en fournissant des signaux de survie accrus aux lymphocytes B autoréactifs et en présentant des auto-antigènes modifiés.
- **Centres Germinatifs Ectopiques :** L'inflammation chronique est susceptible d'entraîner la formation de centres germinatifs ectopiques dans les tissus non lymphoïdes (comme la synoviale dans la polyarthrite rhumatoïde, la thyroïde dans la thyroïdite d'Hashimoto, les méninges dans la sclérose en plaques). Ces centres germinatifs ectopiques se développent sous l'influence de chimiokines et cytokines locales et permettent la maturation locale de clones B autoréactifs, contribuant à la pathogénie tissulaire.
- **Lymphocytes Tfh anormaux et insuffisance des lymphocytes Tregs :** L'émergence de lymphocytes Tfh anormaux (surexprimant IL-21, ICOS, ou présentant une signalisation PD-1 déséquilibrée) ou l'insuffisance des lymphocytes Tregs permet la formation et la persistance de centres germinatifs pathologiques, où la sélection positive des lymphocytes B peut privilégier les clones les plus affins, y compris pour des antigènes du soi, en l'absence de signaux de suppression adéquats.
- **Exemples pathologiques** À la suite de l'activation T-dépendante, les lymphocytes B sont susceptibles d'emprunter deux voies principales :
    - **La voie extrafolliculaire :** Conduisant à une expansion rapide de plasmocytes à courte durée de vie, producteurs d'IgG peu mutées. Bien qu'ayant une affinité faible pour l'antigène, ces immunoglobulines sont déjà susceptibles d'exercer un effet pathogène en ciblant des auto-antigènes ubiquitaires. **Exemples de pathologies :** L'**Anémie Hémolytique Auto-Immune** (AHAI) où les auto-anticorps IgG/IgM anti-érythrocytes peuvent dériver de réponses extrafolliculaires ou centrofolliculaires selon les formes cliniques. Le **Syndrome de Goodpasture** où les auto-anticorps anti-collagène IV sont souvent peu ou non mutés, suggérant une origine en dehors des centres germinatifs classiques.
    - **La voie centro-folliculaire :** Aboutissant à la formation de centres germinatifs, où les lymphocytes B subissent des cycles de prolifération, d'hypermutation somatique

(via l'enzyme AID) et de sélection pour leur forte affinité pour l'antigène. Dans un centre germinatif dérégulé, cette sélection est susceptible de privilégier les clones les plus affins, y compris pour des antigènes du soi, en l'absence de signaux de suppression adéquats. Ce mécanisme est prédominant dans les maladies où les auto-anticorps sont de haute affinité et hypermutés, suggérant une maturation dans des centres germinatifs. **Exemples de pathologies :** Le **Lupus érythémateux systémique** (auto-anticorps anti-ADN, anti-Sm), la **Myasthénie auto-immune** (anti-AChR, anti-MuSK), le **Pemphigus vulgaire** (anti-desmogléine 1/3), le **Purpura Thrombopénique Immunologique** (anti-GPIIb/IIIa), la **Thyroïdite d'Hashimoto** (anti-TPO, anti-thyroglobuline), les **Myosites auto-immunes** (anti-Jo1, anti-SRP, anti-Mi-2).

- Le résultat final est la génération de plasmocytes à longue durée de vie sécrétant des IgG autoréactives hypermutées, ainsi que de lymphocytes B mémoires pathogènes. Ces auto-anticorps sont susceptibles d'induire des lésions tissulaires par divers mécanismes, incluant l'activation du complément, l'opsonisation, la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, ou la formation de complexes immuns circulants.

C.III.3 Amplification Progressive de l'Auto-immunité (Épitope Spreading)

Une maladie auto-immune débute souvent par une réponse immunitaire localisée, dirigée contre un nombre restreint d'épitopes d'un antigène du soi. Cette attaque initiale provoque des lésions tissulaires et la libération de nouveaux auto-antigènes qui n'étaient pas accessibles lors de la sélection thymique ou de la tolérance périphérique. Ces néo-antigènes, qu'ils soient des formes modifiées du soi ou des antigènes cryptiques, sont alors captés, traités et présentés par les CPA, ou reconnus par les BCR de lymphocytes B faiblement autoréactifs.

Ce phénomène conduit à l'**épitope spreading** (diversité des épitopes), une diversification progressive de la réponse auto-immune, soit vers de nouveaux épitopes de la même molécule, soit vers d'autres antigènes associés au même complexe ou au même tissu. Il en résulte une augmentation des différents clones de lymphocytes T et B autoréactifs, un élargissement du répertoire des auto-anticorps, et une chronicisation de la réponse auto-immune. Ce processus transforme une réponse initialement limitée en une réponse systémique auto-immune persistante. Sa compréhension éclaire l'échec fréquent des thérapies ciblant un seul antigène, et justifie des approches plus larges visant les voies de signalisation des cellules T et B, les centres germinatifs, ou les mécanismes de tolérance immunitaire. Ce cycle d'amplification est particulièrement bien documenté dans des pathologies comme le lupus érythémateux systémique, la sclérose en plaques ou le pemphigus.

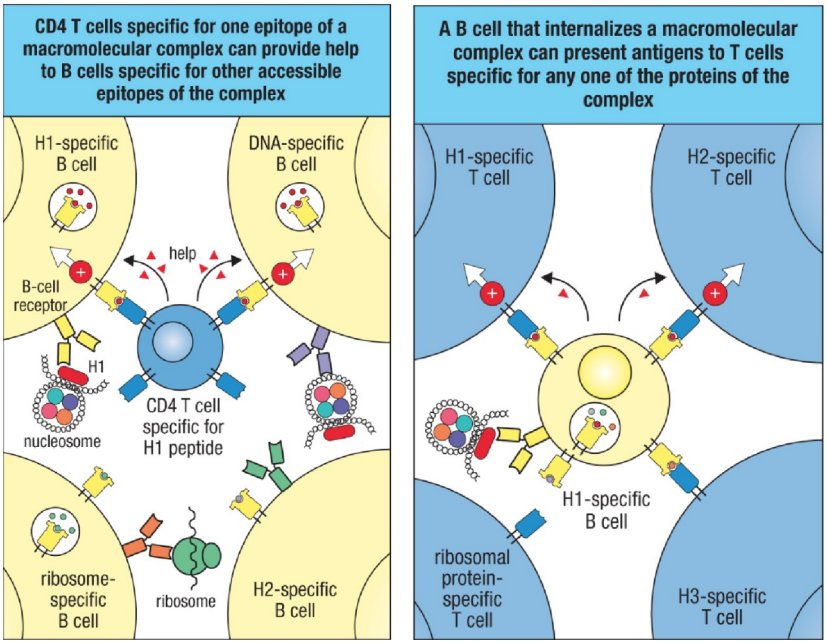


Fig 18. Epitope spreading (Adapté de Janeway, Immunobiology)

C.III.4 Rôle des Lymphocytes B-1 dans l'Auto-immunité

Les lymphocytes B-1, une population distincte des lymphocytes B-2 conventionnels, sont principalement impliqués dans la production d'IgM naturelles polyréactives, souvent en dehors des centres germinatifs et de manière T-indépendante. Bien qu'essentiels pour l'immunosurveillance et la clairance des débris cellulaires, leur dérèglement ou expansion anormale peut participer à la pathogénie auto-immune.

- **Production d'auto-anticorps persistants :** En conditions physiologiques, les lymphocytes B-1 produisent des anticorps naturels IgM, utiles mais généralement régulés. Toutefois, si les mécanismes de contrôle (tolérance périphérique, signaux inhibiteurs, régulation par les Tregs) sont défaillants, cette production devient déséquilibrée. Les B-1 peuvent alors générer de façon persistante des IgM polyréactives dirigées contre des auto-antigènes ubiquitaires (ex: ADN, phospholipides) et contribuer à l'inflammation et aux dommages tissulaires.
- **Présentation d'antigènes et inflammation :** Les lymphocytes B-1 peuvent également agir comme CPA, en capturant des auto-antigènes et en les présentant aux lymphocytes T autoréactifs, favorisant ainsi leur activation. De plus, ils peuvent contribuer à l'inflammation locale par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.
- **Exemples de pathologies :** Bien que leur implication soit bien établie dans des modèles murins (ex: lupus NZB/NZW F1), leur contribution exacte chez l'humain reste moins claire et pourrait varier selon les pathologies. Ils peuvent contribuer à la production d'auto-anticorps dans des conditions comme le **Lupus érythémateux systémique**, en particulier pour les auto-anticorps IgM polyréactifs, et potentiellement dans certaines formes d'**Anémie Hémolymphocytes Tique Auto-Immune** où les IgM jouent un rôle.

C.IV. Facteurs Déclencheurs et Amplificateurs Environnementaux

La rupture de tolérance est rarement due à un seul facteur ; elle est souvent le résultat d'une interaction complexe entre la prédisposition génétique, l’inflammation documentée ci-dessus et des facteurs environnementaux qui agissent comme des "élements déclencheurs".

C.IV.1 Mimétisme Moléculaire et Réactions Croisées

Le mimétisme moléculaire est un mécanisme par lequel certains pathogènes (virus, bactéries, parasites) possèdent des épitopes qui ressemblent étroitement à ceux des propres antigènes 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.

- **Activation des Lymphocytes T :** Les CPA peuvent présenter des peptides microbiens qui, en raison de leur similitude structurelle avec des peptides du soi, activent des lymphocytes T spécifiques. Ces lymphocytes T, une fois activés, réagissent de manière croisée avec des peptides du soi, conduisant à une auto-immunité.
    - **Exemples cliniques :**
        - **Rhumatisme articulaire aigu (RAA) :** Après une infection par *Streptococcus pyogenes* (Streptocoque A), la protéine M du streptocoque partage des similitudes structurelles avec la myosine cardiaque et d'autres antigènes tissulaires. Les lymphocytes T et les anticorps générés contre la protéine M peuvent réagir de manière croisée avec les tissus cardiaques, articulaires et neuronaux, entraînant une myocardite, une arthrite et des mouvements involontaires (chorée de Sydenham).
        - **Sclérose en plaques (SEP) :** Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est fortement associé à la SEP. La protéine EBNA-1 du virus partage des séquences avec la protéine basique de la myéline (MBP) ou 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 lymphocytes T qui attaquent la MBP, contribuant ainsi à la démyélinisation caractéristique de la SEP.
        - **Diabète de type 1 (DT1) :** L'enzyme glutamique décarboxylase 65 (GAD65), une cible majeure des auto-anticorps et des lymphocytes T dans le DT1, partage des motifs avec des protéines du Coxsackievirus B4. En conséquence, les lymphocytes T 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 DT1.
- **Activation des Lymphocytes B :** Des réponses B croisées peuvent être induites par des infections chroniques ou, exceptionnellement, des vaccins. La fièvre rhumatismale post-streptococcique (avec anticorps anti-streptolysine croisant avec des antigènes cardiaques) en est un exemple classique.

- **Exemple clinique :** Le **Syndrome de Guillain-Barré (SGB)**, où des auto-anticorps anti-gangliosides (GM1, GQ1b) sont souvent déclenchés par un mimétisme moléculaire post-infectieux, notamment après des infections à *Campylobacter jejuni*. Dans certains cas (comme la forme AMAN), des IgG complément-activatrices jouent un rôle pathogène, tandis que d'autres formes impliquent principalement des IgM.

C.IV.2 Modification des Auto-Antigènes

Avec le vieillissement et l'inflammation chronique, les auto-antigènes peuvent subir des modifications post-traductionnelles ou être exposés de manière anormale, créant de nouveaux épitopes (néoantigènes) reconnus comme étrangers par le système immunitaire.

- **Formation de Néoantigènes :** Les néoantigènes sont des auto-antigènes modifiés chimiquement ou structuralement, créant de nouveaux épitopes qui n'ont pas été présentés lors de la sélection thymique et qui sont donc reconnus comme étrangers par le système immunitaire.
    - **Citrullination :** Conversion d'arginine en citrulline par les peptidylarginine désiminases (PAD). Les protéines citrullinées (ex: vimentine, fibronectine, collagène) sont des cibles majeures des auto-anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) dans la **polyarthrite rhumatoïde (PR)**. Environ 70% des patients atteints de PR ont des ACPA.
    - **Carbamylation :** Liaison avec de l'isocyanate, souvent dans des conditions d'inflammation chronique ou d'insuffisance rénale. Les protéines carbamylées peuvent être des cibles auto-immunes dans l'athérosclérose ou l'insuffisance rénale.
    - **Oxydation :** Attaque par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites lors de l'inflammation. L'oxydation du collagène est impliquée dans l'arthrose.
    - Ces modifications entraînent une présentation de ces néopeptides par les CPA via le CMH-I aux lymphocytes T CD8 (conduisant à la destruction cellulaire) et via le CMH-II aux lymphocytes T CD4 (entraînant une réponse inflammatoire, l'activation des lymphocytes B et la production d'auto-anticorps).
- **Démasquage d'Antigènes Séquestrés :** Des antigènes normalement séquestrés dans des sites immunologiquement privilégiés peuvent être exposés au système immunitaire suite à un traumatisme, une infection ou une inflammation. L'absence de sélection négative contre ces antigènes dans le thymus ou la moelle osseuse rend les lymphocytes autoréactifs "ignorants" potentiellement pathogènes en cas d'exposition.
    - **Exemples cliniques :**
        - **Uvéite :** Rupture de la barrière hémato-aqueuse dans l'œil, exposant des protéines du cristallin.
        - **Orchite auto-immune :** Le virus Zika, par exemple, peut traverser la barrière testiculaire, exposant des antigènes spermatiques.

- **Sclérose en plaques :** La dégradation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) due au vieillissement ou à l'inflammation permet l'exposition de la protéine basique de la myéline (MBP) et d'autres antigènes du SNC.

C.IV.3 Rôle du Microbiote Intestinal

Le microbiote intestinal est un acteur central de la tolérance immunitaire, influençant le développement et la fonction des lymphocytes T et B. Lorsqu'il est perturbé (dysbiose), il peut contribuer à la rupture de tolérance des lymphocytes faiblement autoréactifs via plusieurs mécanismes.

- **Activation Aberrante des CPA :** En situation d'eubiose (équilibre du microbiote), certaines bactéries commensales (ex: *Bacteroides fragilis*) induisent des cellules dendritiques tolérigènes sécrétant de l'IL-10 et du TGF-β, favorisant la différenciation des lymphocytes T autoréactifs en lymphocytes Tregs et leur anergie. En revanche, en contexte de dysbiose, des bactéries pathobiontes (potentiellement présentes chez des individus sains mais dont la prolifération est favorisée par la dysbiose) telles que *Prevotella copri* ou *Enterococcus gallinarum* peuvent activer les CPA via les TLRs, augmentant l'expression de molécules co-stimulatrices (CD80/CD86) et ainsi l'activation aberrante des lymphocytes 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.
- **Mimétisme Moléculaire et Réactions Croisées :** Du fait du mimétisme moléculaire, une réponse immunitaire dirigée contre un pathogène commensal ou pathobionte du microbiote intestinal peut induire une activation croisée de lymphocytes autoréactifs dirigés contre des tissus du soi.
    - **Exemples :** *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis* peuvent présenter un mimétisme avec le collagène, contribuant à l'arthrite réactive. *Bacteroides thetaiotaomicron* a été associé à un mimétisme avec la myosine cardiaque, augmentant le risque de myocardite. Le *Coxsackievirus B4* (viral, mais pouvant faire partie du virome intestinal) présente une homologie avec GAD65, impliqué dans le diabète de type 1.
- **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 lymphocytes faiblement autoréactifs.
    - **Exemple :** La flagelline d'*Adherent-invasive E. coli* (AIEC), souvent retrouvée en excès chez les patients atteints de la maladie de Crohn, stimule les lymphocytes T CD4 et CD8 autoréactifs, contribuant à la pathogénie de cette maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

C.IV.4 Infections Virales

Les infections virales sont des déclencheurs bien connus de maladies auto-immunes. Elles créent un microenvironnement inflammatoire qui active indirectement des lymphocytes autoréactifs et peuvent directement briser la tolérance par divers mécanismes.

- **Mimétisme Moléculaire :** Comme pour les bactéries, certains virus partagent des épitopes similaires à des auto-antigènes, activant des lymphocytes autoréactifs par confusion.
    - **Exemples :** L'**EBV** et la **sclérose en plaques (SEP)** : La protéine EBNA-1 d'EBV présente des similitudes structurales avec la protéine basique de la myéline (MBP) ou GlialCAM, pouvant conduire à l'activation de lymphocytes T anti-MBP. La quasi-totalité des patients atteints de SEP a des antécédents d'infection par l'EBV, suggérant un lien causal fort. Le **Coxsackievirus B4** et le **diabète de type 1** : L'enzyme GAD65 (cible auto-immune) partage des motifs avec des protéines virales, entraînant l'activation de lymphocytes T anti-GAD65.
- **Activation "Bystander" (Inflammation Locale) :** Les cytokines pro-inflammatoires (ex: IFN-α, TNF-α) et DAMPs libérés par les cellules infectées ou mourantes stimulent les CPA. Celles-ci présentent alors des auto-antigènes avec une co-stimulation accrue des lymphocytes autoréactifs, même si ces derniers ne reconnaissent pas directement l'antigène viral.
    - **Exemple :** L'infection par le **virus de l'hépatite C (VHC)** peut déclencher une hépatite auto-immune via l'activation "bystander" de lymphocytes T dirigés contre les cellules hépatiques, en raison de l'inflammation chronique induite par le virus.
- **Défaillance de la Régulation Immune :** Certains virus peuvent directement perturber les mécanismes de tolérance immune qui maintiennent les lymphocytes autoréactifs sous contrôle.
    - **Exemples :** Les virus comme le **CMV** (Cytomégalovirus) ou l'**HSV** (Herpes Simplex Virus) peuvent altérer le nombre ou la fonction des lymphocytes Tregs. Certains virus peuvent également inhiber la production de cytokines immunorégulatrices comme l'IL-10 ou le TGF-β, ou modifier la présentation des auto-antigènes par les CPA, rendant les lymphocytes autoréactifs plus visibles ou moins sujets à l'anergie.

C.V Rôle des Lymphocytes T CD8 dans l'Auto-immunité

Les lymphocytes T CD8, bien que cruciaux pour l'élimination des cellules infectées et tumorales, jouent également jouer un rôle pathogène majeur dans certains maladies auto-immunes. Leur capacité à lyser directement les cellules cibles les rend particulièrement destructeurs dans ce contexte.

Plusieurs mécanismes peuvent conduire à l'activation de lymphocytes T CD8 autoréactifs :

- **Activation par cross-présentation de néo-antigènes ou d'antigènes séquestrés :** Les modifications post-traductionnelles des auto-antigènes ou la rupture du privilège immunitaire peuvent exposer des néo-épitopes ou des antigènes cryptiques. Les CPA peuvent alors les cross-présenter via le CMH-I à des lymphocytes T CD8 naïfs ou mémoires qui n'ont pas été correctement délétés dans le thymus ou qui ont échappé à la tolérance périphérique.
- **Aide "bystander" ou inflammation locale :** Un environnement inflammatoire intense (dû à une infection, une lésion tissulaire, ou une inflammation chronique) peut activer des CPA de manière non spécifique. Ces CPA peuvent alors présenter des auto-antigènes via le CMH-I avec une co-stimulation suffisante et une production de cytokines (IL-12, IL-15, IFN-γ) qui favorisent l'activation et la prolifération des lymphocytes T CD8 autoréactifs, même en l'absence de reconnaissance directe d'un antigène microbien.
- **Défaillance des mécanismes de tolérance périphérique :** Un défaut dans l'anergie, la délétion clonale, ou la suppression par les Tregs peut permettre la survie et l′expansion de clones CD8 autoréactifs. Par exemple, une fonction altérée des Tregs peut entraîner une production insuffisante d'IL-10 ou de TGF-β, ou une expression réduite de CTLA-4, permettant aux CD8 autoréactifs d'échapper à l'inhibition.

Une fois activés, ces lymphocytes T CD8 autoréactifs migrent vers les tissus et induisent des dommages en lysant directement les cellules du soi qui expriment l'antigène cible sur leur CMH-I. Ils contribuent également à l'inflammation tissulaire par la production de cytokines pro-inflammatoires.

Exemples de maladies auto-immunes médiées par les lymphocytes T CD8 :

- **Diabète de type 1 (DT1) :** C'est un exemple classique. Les lymphocytes T CD8 autoréactifs ciblent et détruisent spécifiquement les cellules bêta productrices d'insuline dans les îlots de Langerhans du pancréas. Des peptides dérivés de protéines des cellules bêta (comme l'insuline, GAD65, IAPP) sont présentés par le CMH-I et reconnus par ces CTLs, entraînant une carence en insuline.
- **Vitiligo :** Les lymphocytes T CD8 autoréactifs attaquent et détruisent les mélanocytes (cellules productrices de pigment) de la peau, entraînant des taches de dépigmentation.
- **Hépatite auto-immune (certaines formes) :** Des lymphocytes T CD8 autoréactifs ciblent les hépatocytes, conduisant à une inflammation chronique et des lésions hépatiques.
- **Thyroïdite d'Hashimoto (composante cellulaire) :** Bien que principalement médiée par les anticorps, une composante cellulaire impliquant les lymphocytes T CD8 contribue à la destruction des thyrocytes.
- **Sclérose en plaques (SEP) :** Bien que les lymphocytes T CD4 soient des acteurs majeurs, les lymphocytes T CD8 autoréactifs dirigés contre des antigènes de la myéline (comme la MBP ou MOG) sont également impliqués dans la destruction des oligodendrocytes et la démyélinisation du système nerveux central.

La compréhension du rôle des lymphocytes T CD8 dans l'auto-immunité est cruciale pour le développement de thérapies ciblées visant à bloquer leur activation ou à restaurer leur tolérance, sans compromettre leur fonction protectrice contre les infections et le cancer.

C.VI Rôle des Lymphocytes T CD4 Autoréactifs dans l'Auto-immunité

Les lymphocytes T CD4 sont des régulateurs clés de la réponse immunitaire. Aussi lorsque les mécanismes de tolérance sont déficients, ils peuvent s'activer et orchestrer des réponses inflammatoires pathogènes, générer et activer des lymphocytes B autoréactifs, des lymphocytes T CD8 autoréactifs. Ils contribuent ainsi directement ou indirectement aux lésions tissulaires dans de nombreuses maladies auto-immunes. Nous avons déjà abordé ci-dessus leur rôle pour la génération de lymphocytes B autoréactifs.

Plusieurs mécanismes peuvent conduire à l'activation et à la pathogénicité des lymphocytes T CD4 autoréactifs :

- **Activation par des auto-antigènes modifiés ou des néo-antigènes :** L'inflammation, le stress oxydatif ou des modifications post-traductionnelles (comme la citrullination, l'acétylation, la carbamylation) peuvent altérer les protéines du soi, créant des néo-épitopes qui n'ont pas été présentés lors de la sélection thymique. Ces néo-antigènes sont alors capturés et présentés par les CPA via le CMH-II à des lymphocytes T CD4 naïfs ou mémoires qui n'ont pas été correctement délétés ou qui ont échappé à la tolérance périphérique.
- **Activation "bystander" (par l'environnement inflammatoire) :** Une infection ou une lésion tissulaire peut induire une inflammation locale intense, entraînant la libération de DAMPs et la maturation des CPA. Ces CPA activées présentent des auto-antigènes (même non modifiés) avec une co-stimulation accrue et un profil cytokinique pro-inflammatoire (ex: IL-12, IL-6, IL-23). Cet environnement favorise l'activation et la différenciation des lymphocytes T CD4 autoréactifs en sous-types pathogènes (Th1, Th17), même en l'absence de reconnaissance directe d'un antigène microbien.
- **Défaillance des lymphocytes T régulateurs (Tregs)** (voir § C.II.2) : Les Tregs sont essentiels pour supprimer l'activation des lymphocytes T CD4 autoréactifs. Un défaut quantitatif ou fonctionnel des Tregs (dû à des facteurs génétiques, l'âge, ou l'inflammation chronique) permet aux lymphocytes T CD4 autoréactifs d'échapper à l'inhibition et de proliférer.
- **Rupture du privilège immunitaire :** L'altération des barrières protectrices de certains organes (cerveau, œil, thyroïde) expose des auto-antigènes séquestrés. Les lymphocytes T CD4 autoréactifs, qui n'ont jamais été exposés à ces antigènes lors de leur éducation, peuvent alors s'activer et initier une réponse inflammatoire locale.

Une fois activés, ces lymphocytes T CD4 autoréactifs migrent vers les tissus cibles et exercent leurs effets pathogènes principalement par la production de cytokines pro-inflammatoires et l'activation d'autres cellules immunitaires :

- **Différenciation en Th1 pathogènes :** Production d'IFN-γ et de TNF-α, activant les macrophages et favorisant une inflammation chronique et des lésions tissulaires.
- **Différenciation en Th17 pathogènes :** Production d'IL-17 et d'IL-22, recrutant les neutrophiles et contribuant à l'inflammation et à la destruction tissulaire, particulièrement dans les maladies auto-immunes inflammatoires.
- **Aide aux lymphocytes B autoréactifs :** Comme discuté précédemment, les lymphocytes T CD4 (en particulier les Tfh) fournissent les signaux essentiels pour l'activation, la prolifération et la maturation d'affinité des lymphocytes B autoréactifs dans les centres germinatifs, conduisant à la production d'auto-anticorps pathogènes.
- **Activation des lymphocytes T CD8 autoréactifs :** Les lymphocytes T CD4 activés peuvent également jouer un rôle crucial dans le "priming" (activation initiale) ou la réactivation des lymphocytes T CD8 autoréactifs. En produisant des cytokines comme l'IL-2, l'IL-12 ou l'IL-15, et en augmentant l'expression de molécules de co-stimulation sur les CPA (via l'interaction CD40L-CD40), les lymphocytes T CD4 créent un environnement propice à l'activation des lymphocytes T CD8 spécifiques d'auto-antigènes. Cette coopération est essentielle car les lymphocytes T CD8 sont des cellules cytotoxiques directes, capables de lyser les cellules du soi exprimant l'auto-antigène sur leur CMH-I, contribuant ainsi de manière significative aux dommages tissulaires.

Exemples de maladies auto-immunes médiées principalement par les lymphocytes T CD4 :

- **Sclérose en plaques (SEP) :** Les lymphocytes T CD4 (Th1 et Th17) dirigés contre des antigènes de la myéline (MBP, MOG) sont des acteurs majeurs de la démyélinisation et des lésions neuronales.
- **Polyarthrite rhumatoïde (PR) :** Les lymphocytes T CD4 (Th1 et Th17) infiltrant la synoviale contribuent à l'inflammation articulaire et à la destruction du cartilage et de l'os, en produisant des cytokines comme le TNF-α, l'IL-17 et l'IFN-γ.
- **Maladie de Crohn et Rectocolite Hémorragique (MICI) :** Les réponses Th1 et Th17 aberrantes contre des antigènes du microbiote intestinal ou du soi sont impliquées dans l'inflammation chronique de l'intestin.
- **Thyroïdite d'Hashimoto :** Bien que les auto-anticorps soient une caractéristique, les lymphocytes T CD4 (Th1) contribuent à la destruction des thyrocytes.

La pathogénicité des lymphocytes T CD4 autoréactifs est souvent synergique avec celle des lymphocytes B et des auto-anticorps, créant un cercle vicieux d'inflammation et de destruction tissulaire dans les maladies auto-immunes.

C.VII Conséquences et Implications Cliniques : Stratégies Thérapeutiques

La compréhension approfondie des mécanismes de rupture de tolérance est essentielle pour développer des stratégies thérapeutiques ciblées et efficaces contre les maladies auto-immunes. Ces

approches visent à restaurer la tolérance, à supprimer les réponses auto-immunes pathogènes ou à atténuer les dommages tissulaires.

C.VII.1 Stratégies Thérapeutiques Ciblant le Compartiment Lymphocytaire B

Le ciblage thérapeutique des lymphocytes B constitue une stratégie particulièrement efficace pour moduler la réponse auto-immune, en particulier celles médiées par les auto-anticorps.

Anticorps anti-lymphocytes B : Les anticorps monoclonaux anti-CD20 (comme le **Rituximab**) entraînent une déplétion des lymphocytes B circulants et tissulaires (à l'exception des plasmocytes à longue durée de vie qui n'expriment pas CD20). En réduisant le nombre de lymphocytes B, ils diminuent la production d'auto-anticorps et la présentation d'antigènes par les lymphocytes B. Ils sont largement utilisés dans des maladies comme le **lupus érythémateux systémique**, la **polyarthrite rhumatoïde** et certaines formes de **sclérose en plaques**.

Inhibiteurs de la survie des lymphocytes B : Ces agents bloquent les signaux essentiels à la survie et à la maturation des lymphocytes B. Les inhibiteurs de BAFF (B cell-activating factor), comme le **Belimumab**, réduisent le nombre de lymphocytes B matures et de plasmocytes à courte durée de vie en neutralisant BAFF, une cytokine clé pour leur survie. Le Belimumab est approuvé pour le traitement du **lupus**. D'autres approches ciblent APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand), une autre cytokine de la superfamille du TNF cruciale pour la survie des plasmocytes.

Inhibiteurs de la signalisation des lymphocytes B : Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (**BTK**), comme l'**Ibrutinib** ou le **Tirabrutinib**, bloquent une voie de signalisation intracellulaire clé en aval du BCR, essentielle pour l'activation, la prolifération et la survie des lymphocytes B. Ils sont en cours d'évaluation ou utilisés dans diverses maladies auto-immunes, notamment le lupus, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques.

Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) : En complément de ces approches ciblées, les IgIV constituent une stratégie thérapeutique à large spectre, efficace dans de nombreuses maladies auto-immunes médiées par les auto-anticorps (ex: **myasthénie grave, dermatomyosite, purpura thrombopénique immunologique (PTI), anémie hémolymphocytes Tique auto-immune (AHAI)**). Leur mécanisme d'action est multifactoriel et complexe :

Saturation du récepteur néonatal Fc (FcRn) : C'est le mécanisme majeur. Le FcRn est un récepteur exprimé sur diverses cellules, notamment les cellules endothéliales, les phagocytes et les cellules épithéliales. Il joue un rôle crucial dans la protection des IgG contre la dégradation lysosomale et leur recyclage, prolongeant ainsi leur demi-vie plasmatique. Les fortes doses d'IgIV administrées saturent les sites de liaison du FcRn, entrant en compétition avec les IgG endogènes (y compris les auto-anticorps pathogènes). Cette compétition réduit significativement la quantité d'IgG endogènes recyclées, les redirigeant vers les lysosomes pour une dégradation accélérée. Il est important de rappeler que la demi-vie des IgG passe d'environ 21 jours à environ 1 jour en l'absence de FcRn. Il en résulte une diminution rapide et transitoire des taux sériques d'auto-anticorps pathogènes.

Modulation des récepteurs Fc (FcR) : Les IgIV peuvent influencer l'activité des cellules effectrices de l'immunité innée via leurs récepteurs Fc (FcR). Elles peuvent notamment bloquer ou saturer les FcR activateurs (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIII) présents sur les macrophages, les cellules NK et d'autres cellules, empêchant ainsi les auto-anticorps pathogènes du patient de se lier à ces cellules et de déclencher des réponses délétères comme la phagocytose opsonisée ou la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. De plus, les IgIV peuvent interagir avec le récepteur inhibiteur FcγRIIB, favorisant des signaux immunosuppresseurs.

Inhibition du complément : Elles peuvent interférer avec l'activation de la cascade du complément à plusieurs niveaux, par exemple en se liant directement à des composants du complément (comme C1q) ou en formant des complexes immuns non pathogènes qui absorbent l'activation du complément, réduisant ainsi les dommages tissuraux médiés par le complément.

Immunomodulation à large spectre : Les IgIV exercent également des effets immunomodulateurs plus larges. Elles peuvent moduler la fonction et l'activation des lymphocytes T et B, des cellules dendritiques, et influencer la production de cytokines pro- et anti-inflammatoires (par exemple, en favorisant la production d'IL-10 et de TGF-β, tout en supprimant des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-α ou l'IL-6). Elles contiennent aussi des anticorps anti-idiotypiques qui peuvent neutraliser directement certains auto-anticorps pathogènes. Ces actions combinées contribuent à un effet immunosuppresseur et anti-inflammatoire global.

C.VII.2 Autres Stratégies Thérapeutiques (au-delà du ciblage des lymphocytes B)

Une large gamme de thérapies est utilisée pour gérer les maladies auto-immunes, agissant sur différents aspects de la réponse immunitaire ou de l'inflammation.

Corticostéroïdes : (ex: **Prednisone**, **Méthylprednisolone**) Ce sont des anti-inflammatoires et immunosuppresseurs puissants, agissant sur de multiples voies immunitaires et cellulaires en inhibant la transcription de gènes pro-inflammatoires et en induisant l'apoptose de certaines cellules immunitaires. Ils sont souvent utilisés en première ligne pour contrôler les poussées aiguës.

Immunosuppresseurs conventionnels : (ex: **Méthotrexate**, **Azathioprine**, **Mycophénolate Mofétil**, **Cyclophosphamide**) Ces médicaments non biologiques agissent en inhibant la prolifération ou la fonction de diverses cellules immunitaires (lymphocytes T et B, entre autres) par différents mécanismes (antimétabolites, agents alkylants).

Biothérapies ciblant les lymphocytes T ou les cytokines :

Anti-TNFα : (ex: **Infliximab**, **Etanercept**, **Adalimumab**) Ciblent le facteur de nécrose tumorale alpha, une cytokine pro-inflammatoire clé. Largement utilisés dans la **polyarthrite rhumatoïde**, les **spondylarthrites**, les **maladies inflammatoires de l'intestin**.

Anti-IL-6 : (ex: **Tocilizumab**, **Sarilumab**) Bloquent le récepteur de l'interleukine-6, une autre cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la différenciation des Th17 et l'activation des lymphocytes B. Utilisés dans la **polyarthrite rhumatoïde**, l'**artérite à cellules géantes**.

Anti-IL-1 : (ex: **Anakinra**, **Canakinumab**) Ciblent l'interleukine-1, une cytokine pro-inflammatoire clé impliquée dans les maladies auto-inflammatoires et certaines auto-immunes.

Inhibiteurs de la co-stimulation des lymphocytes T : (ex: **Abatacept**) Bloquent la co-stimulation CD28/CD80-86, essentielle à l'activation complète des lymphocytes T. Utilisé dans la **polyarthrite rhumatoïde**.

Anti-IL-17/IL-12/23 : Ciblent des cytokines impliquées dans les réponses Th17/Th1, pertinentes dans le **psoriasis**, l'**arthrite psoriasique**, les **maladies inflammatoires de l'intestin**.

Inhibiteurs de JAK (Janus Kinase) : (ex: **Tofacitinib**, **Baricitinib**, **Upadacitinib**) Ce sont de petites molécules qui inhibent les voies de signalisation intracellulaires activées par de nombreuses cytokines (IL-2, IL-6, IFN-γ), affectant ainsi la fonction de multiples types de cellules immunitaires (lymphocytes T, B, cellules myéloïdes). Ils sont utilisés dans la **polyarthrite rhumatoïde**, la **colite ulcéreuse**, la **dermatite atopique**.

Traitements symptomatiques et de soutien : Analgésiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), thérapies physiques, etc., pour gérer les symptômes et améliorer la qualité de vie des patients

C.VII.3 Thérapie cellulaire CAR-T dans les maladies auto-immunes

Les cellules **CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cells)**, initialement développées en oncologie hématologique, constituent une évolution majeure des stratégies de déplétion lymphocytaire B décrites en C.VII.1. Contrairement au Rituximab, qui déplète efficacement les lymphocytes B circulants exprimant CD20, les CAR-T anti-CD19 permettent une **déplétion profonde et tissulaire**, y compris dans les niches lymphoïdes secondaires et les tissus cibles, difficilement accessibles aux anticorps monoclonaux conventionnels.

Principe. Les lymphocytes T autologues du patient sont prélevés, génétiquement modifiés ex vivo pour exprimer un récepteur chimérique reconnaissant CD19 (exprimé sur la quasi-totalité de la lignée B, des précurseurs aux plasmocytes à courte durée de vie, contrairement au CD20 qui est perdu sur les plasmablastes), puis réinjectés après une chimiothérapie de conditionnement lymphodéplétive.

Données cliniques. Le premier rapport princeps (*Mackensen et al., Nat Med, 2022*) décrivait cinq patients atteints de lupus érythémateux systémique réfractaire en rémission durable et sans traitement après CAR-T anti-CD19. Depuis, l'expérience s'est élargie à d'autres pathologies auto-immunes sévères et réfractaires :

Lupus érythémateux systémique, y compris néphropathie lupique, avec démonstration d'une déplétion B tissulaire profonde (***Tur et al., Ann Rheum Dis, 2025***) et d'une suppression de la signature interféron caractéristique de la maladie (***Wilhelm et al., JCI Insight, 2024***).

Myopathies inflammatoires idiopathiques (dermatomyosite, syndrome des antisynthétases).

Sclérosodermie systémique diffuse, avec des données de l'essai CASTLE montrant un ramollissement de l'atteinte cutanée et une stabilisation, voire une amélioration, de la fonction pulmonaire (***Lancet Rheumatology, 2025***).

Une synthèse récente qualifie cette approche de véritable **« reset immunitaire »** (***Schett & Xu, Nat Med, 2026***), par opposition à l'immunosuppression continue des thérapies conventionnelles.

Sécurité et limites. Le profil de tolérance diffère de celui observé en oncologie : les toxicités classiques des CAR-T (syndrome de relargage cytokinique, neurotoxicité de type ICANS) sont documentées mais globalement moins sévères dans ce contexte (Hagen et al., observationnel). Un **avertissement encadré (boxed warning) de la FDA** concernant un risque de lymphome T a été émis en 2024 pour les CAR-T anti-BCMA et anti-CD19, tous usages confondus. La durabilité à long terme, le risque de rechute, et le rapport coût-efficacité restent en cours d'évaluation dans des essais contrôlés de plus grande envergure (***Wu et al. 2025, CAR T-cell therapy in autoimmune diseases: a promising frontier on the horizon***).

C.VII.4 Anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T (T-cell engagers)

Les **anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T (TCE, T-cell engagers)** constituent une alternative "prête à l'emploi" aux CAR-T : ils ne nécessitent ni prélèvement cellulaire, ni modification génétique ex vivo, ni chimiothérapie de conditionnement, au prix d'une durée d'action plus limitée qu'une thérapie cellulaire.

Principe. Ces molécules possèdent deux bras de liaison distincts : l'un se lie à un antigène de la lignée B ou plasmocytaire (CD19, CD20, ou BCMA), l'autre au complexe CD3 des lymphocytes T circulants. Cette double liaison rapproche physiquement un lymphocyte T cytotoxique de sa cible, indépendamment de la spécificité de son TCR, et déclenche une lyse cellulaire ciblée.

Molécules et indications en développement ou déjà utilisées :

Blinatumomab (CD19xCD3), initialement approuvé dans la leucémie aiguë lymphoblastique B, a été utilisé avec succès dans plusieurs contextes auto-immuns réfractaires : sclérodermie sévère (cas clinique, *Eur J Cancer*, 2024), syndromes myasthéniques généralisés réfractaires (Ruck et al., *Mol Ther*, 2025), cytopénies auto-immunes combinées avec syndrome des antiphospholipides (Gottschlich et al., *NEJM*, 2026).

Molécules ciblant BCMA x CD3 (marqueur plus restreint aux plasmocytes que CD19) : premiers résultats dans les maladies auto-immunes réfractaires (Hagen et al., *NEJM*, 2024 ; Bucci et al., *NEJM*, 2025), y compris en rémission de lupus réfractaire avec le teclistamab (Alexander et al.), et en rattrapage dans le purpura thrombopénique immunologique multiréfractaire (Duque-Afonso et al., *Lancet*, 2026).

Mosunetuzumab (CD20xCD3) évalué dans la granulomatose avec polyangéite (*Ann Rheum Dis*, 2025).

Molécules **conçues spécifiquement pour l'auto-immunité** (plutôt que repositionnées depuis l'oncologie), tel **XmAb657** (CD19xCD3), montrant en préclinique une déplétion B profonde et durable des compartiments circulant et tissulaire.

Positionnement par rapport au CAR-T. Une revue de synthèse récente (***Dusing et al., Bispecific T cell engagers for treatment-refractory autoimmune connective tissue diseases, Nat Rev Immunol, 2026***) souligne la complémentarité des deux approches : les T Cell Engagers offre une administration plus simple et potentiellement répétable, tandis que le CAR-T offre une persistance cellulaire prolongée pouvant favoriser une rémission durable sans traitement d'entretien. Le choix entre les deux, ou leur association séquentielle, reste un champ de recherche actif.