Mécanismes de Autoimmunité

Bernard Klein, v2, 30/6/2026

Sommaire

Résumé.....3
Introduction.....5
A. Production, Régulation et Rôle des Lymphocytes T : Un Équilibre entre Autoréactivité et Tolérance Immunitaire.....6
A.1 Production et Sélection des Lymphocytes T.....6
A.1.1 Production des Lymphocytes T.....6
A.1.2 Sélection Positive et Négative dans le thymus.....7
A.2 Circulation et Tolérance Périphérique des lymphocytes T.....8
A.2.1 Signaux de danger.....8
A.2.2 Circulation et Tolérance Périphérique des lymphocytes T.....8
A.3 Fonctions Physiologiques des Lymphocytes T Faiblement Autoréactifs.....9
A.4 Fonctions des Lymphocytes T CD4 Naïfs et Mémoire.....10
A.5 Fonctions des Lymphocytes T CD8 Naïfs et Mémoire.....11
A.6 Conclusion.....11
B. Production, Sélection et fonction des Lymphocytes B.....13
B.I. Lymphocytes B Innés (B-1).....13
B.II Lymphocytes B (lymphocytes B-2).....13
B.II.1 Génération de lymphocytes B et première élimination des lymphocytes B autoréactifs par tolérance centrale.....13
B.II.2 Deuxième Elimination des Lymphocytes Autoréactifs par Tolérance Périphérique.....14
B.II.3 Coopération entre lymphocytes B et lymphocytes T et Maturation des lymphocytes B 15
B.II.4 Réponse Primaire avec secrétion d'IgM de Faible Affinité.....17
B.II.5 Réponse Secondaire et Mémoire avec Génération d'IgG, d'IgA ou d'IgE de Forte Affinité.....17
B.II.5.1 Réponse secondaire.....17
B.II.5.2 Lymphocytes B mémoire.....20
B.II.5.3 Plasmocytes.....20
B.II.6 Antigènes Thymo-Indépendants.....21
B.III Immunoglobulines Sériques.....21
B.III.1 Concentration plasmatique et demi-vie.....21
B.III.2 Structure et Neutralisation des Pathogènes et Toxines.....22
B.III.3 Fonctions Effectrices des Immunoglobulines : élimination des Pathogènes et des Cellules via les Récepteurs Fc.....22
C. Rupture de tolérance conduisant à l'autoimmunité.....25
C.I Contexte Inflammatoire et Activation Aberrante de l'Immunité Innée.....26
C.II Mécanismes de Rupture de Tolérance des Lymphocytes T.....27
C.II.1 Défaut de Tolérance Centrale.....27
C.II.2 Altération génétique des Lymphocytes T Régulateurs (Tregs).....27
C.II.3 Défaillance des Lymphocytes Tregs avec l'Âge.....27
C.II.3.1 Altérations Quantitatives des Lymphocytes Tregs.....27
La production thymique de lymphocytes Tregs naïfs chute avec l'âge en raison de l'involution thymique. 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. Ces Tregs sénescents sont moins efficaces dans leur fonction suppressive.. 27
C.II.3.2 Altérations Fonctionnelles des Lymphocytes Tregs....27
C.II.3.3 Altération de l'Environnement des Lymphocytes Tregs....28
C.III Mécanismes de Rupture de Tolérance des Lymphocytes B et Production d'Auto-anticorps 28
C.III.1 Défauts de la Tolérance Périphérique....28
C.III.2 Voie T-Indépendante....28
C.III.3 Voie T-dépendante....29
C.IV Facteurs Déclencheurs et Amplificateurs Environnementaux....30
C.IV.1 Mimétisme Moléculaire....30
C.IV.2 Modification des Auto-Antigènes....30
C.IV.3 Rôle du Microbiote Intestinal....30
C.IV.4 Infections Virales....30
C.V Rôle des Lymphocytes T CD8 et CD4 dans l'Auto-immunité....30
C.VI Conséquences et Implications Cliniques : Stratégies Thérapeutiques....31
C.IV.1 Stratégies Thérapeutiques Ciblant le Compartiment Lymphocytaire B....31
C.VI.2 Autres Stratégies Thérapeutiques....31

Résumé

Le système immunitaire distingue le ***"soi" du "non-soi"*** afin de protéger l'organisme contre les pathogènes tout en évitant les réactions auto-agressives. Cette ***tolérance immunitaire*** repose sur des mécanismes centraux et périphériques qui éliminent ou contrôlent les lymphocytes T et B fortement autoréactifs. Toutefois, ***une certaine autoréactivité est conservée*** : ***elle participe à la surveillance tissulaire et contribue à renforcer la protection contre les infections***. Cette autoréactivité naturelle et bénéfique doit néanmoins être rigoureusement encadrée pour prévenir l'émergence de maladies auto-immunes.

Les ***lymphocytes T*** sont produits dans le thymus après deux cycles de sélection. Une première sélection positive permet de sélectionner les cellules reconnaissant des peptides du soi associés aux molécules HLA du complexe majeur d'histocompatibilité. Une deuxième sélection négative élimine les clones fortement autoréactifs vis-à-vis d'une vaste diversité d'auto-antigènes exprimés dans les divers tissus de l'organisme. À leur sortie du thymus, les lymphocytes T faiblement autoréactifs sont maintenus sous contrôle en périphérie par des mécanismes tels que l'anergie ou la suppression exercée par les lymphocytes T régulateurs, eux-mêmes produits dans le thymus. Les ***lymphocytes B***, produits dans la moelle osseuse, subissent une sélection négative fondée sur un répertoire plus restreint d'auto-antigènes, présents dans la moelle ou les organes lymphoïdes. Environ 20 à 25 % des lymphocytes B naïfs circulants conservent une autoréactivité modérée qui est utile pour avoir une immunité croisée et une surveillance des tissus.

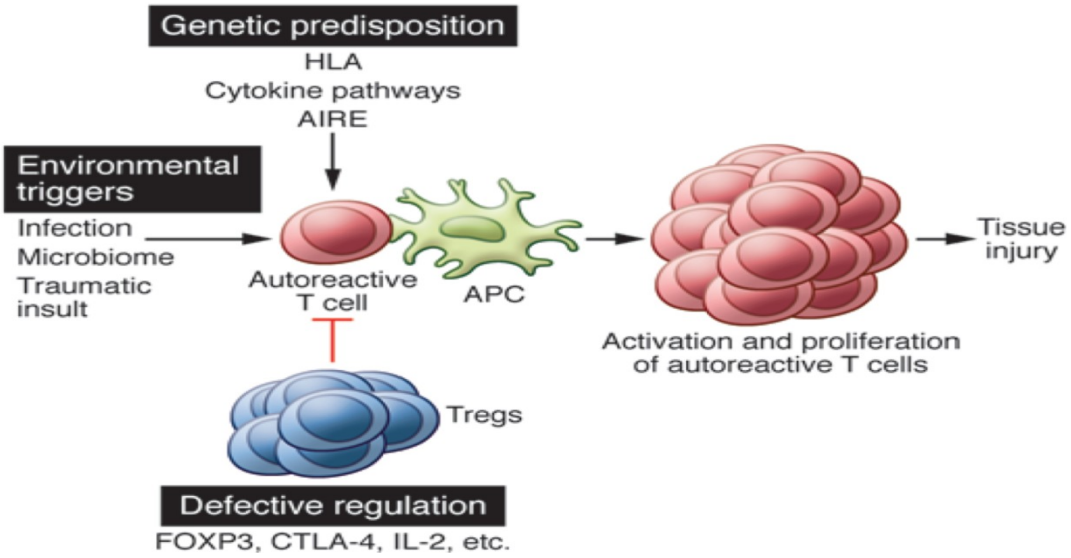
Une bonne illustration de cet équilibre subtil entre une immunité efficace contre un grand nombre de pathogènes et un risque d'auto-immunité est la peste noire au XIVe siècle. Des variants génétiques des gènes *ERAP2, TLR1 ou TLR6* ont été identifiés chez les survivants à la peste noire au XIVe siècle 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.

Les maladies auto-immunes peuvent être schématiquement regroupées selon la réponse immunitaire dominante : humorale (ex. lupus érythémateux systémique) ou cellulaire (ex. sclérose en plaques).

L'inflammation représente un déclencheur essentiel de l'auto-immunité. Qu'elle soit aiguë (infection), chronique (inflammation persistante) ou liée au vieillissement, elle favorise l'accumulation de PAMPs (motifs associés aux pathogènes) et de DAMPs (motifs associés aux dommages tissulaires). Ces signaux activent de manière inappropriée les ***cellules présentatrices d'antigènes***, brisant ainsi les mécanismes de tolérance et entraînant l'émergence de clones T ou B autoréactifs auparavant silencieux.

Des ***polymorphsimes génétiques***, un ***mimétisme moléculaire*** d'antigènes du soi avec des pathogènes, l'exposition à des ***antigènes cryptiques*** (dans les tissus normalement immuno-privégiés comme l'œil, le cerveau, les testicules ou l'utérus), une ***dysbiose*** et altération de la muqueuse intestinale, contribuent également à la rupture de tolérance immunitaire, notamment en cas d'inflammation.

Les stratégies thérapeutiques actuelles incluent des anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B, des inhibiteurs des molécules de co-stimulation des lymphocytes T, des biothérapies anti-cytokines, des immunosuppresseurs conventionnels, ainsi que des traitements symptomatiques visant à restaurer l'équilibre immunitaire tout en préservant la capacité de défense contre les infections. Les futures stratégies thérapeutiques devront être davantage ciblées pour être moins toxiques, ce qui nécessite une compréhension fine des mécanismes de tolérance et deleur dérégulation.



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***

Introduction

Le système immunitaire est conçu pour distinguer le ***« soi » du « non-soi »***, une capacité essentielle pour protéger l'organisme contre les agents pathogènes tout en évitant les réponses auto-agressives. Toutefois, contrairement à l'idée selon laquelle toute reconnaissance du soi serait délétère, les lymphocytes faiblement autoréactifs remplissent au moins trois fonctions utiles, au prix d'un risque auto-immun en cas de dérégulation.

D'une part, leur maintien contribue à ***préserver un répertoire immunitaire suffisamment diversifié*** pour reconnaître une large gamme de pathogènes.

D'autre part, ils participent à l'***immunité croisée***, c'est-à-dire à la reconnaissance de pathogènes portant des motifs peptidiques similaires à ceux du soi. Cette capacité confère un avantage évolutif majeur : elle permet la mobilisation rapide de clones préexistants face à des agents nouveaux ou mutants. En cela, une autoréactivité faible enrichit la diversité du répertoire lymphocytaire T et B et accélère la réponse immune.

Enfin, les lymphocytes faiblement autoréactifs jouent un rôle de ***surveillance tissulaire***. Ils peuvent détecter des cellules sénescentes, stressées ou précancéreuses exprimant des formes altérées de peptides du soi. Leur activation déclenche alors une réponse inflammatoire modérée ou cytotoxique, qui contribue à éliminer ces cellules potentiellement dangereuses.

Ce rôle dans l'homéostasie cellulaire et la détection précoce de tumeurs émergentes explique que l'autoréactivité faible soit tolérée — voire sélectionnée — par l'évolution, tant qu'elle reste strictement contrôlée. En effet, une inflammation persistante, un relâchement des mécanismes de tolérance ou certains facteurs génétiques peuvent abaisser les seuils d'activation de ces cellules, et favoriser l'émergence de maladies auto-immunes.

A. Production, Régulation et Rôle des Lymphocytes T : Un Équilibre entre Autoréactivité et Tolérance Immunitaire

Les lymphocytes T jouent un rôle central pour générer une réponse immunitaire spécifique et mémoire contre lespathogènes.

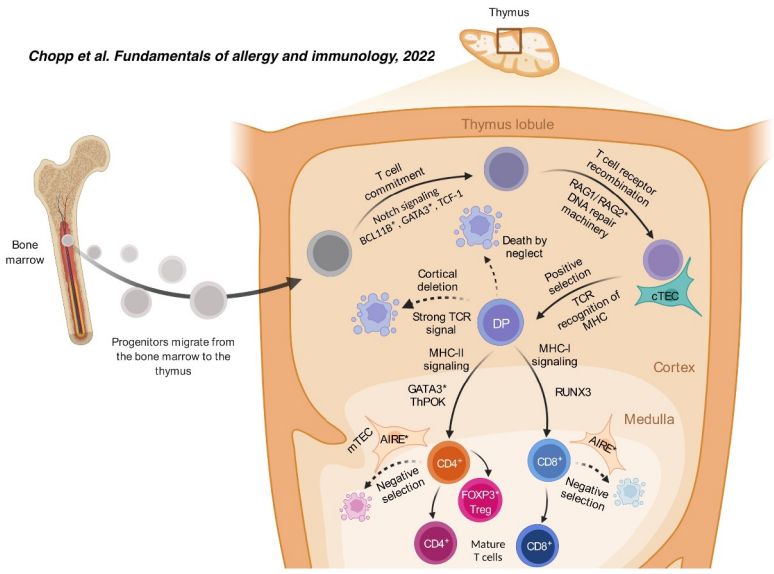
A.1 Production et Sélection des Lymphocytes T

A.1.1 Production des Lymphocytes T

La production des lymphocytes T se déroule dans le thymus, un organe lymphoïde primaire. Chaque jour, le thymus d'un jeune adulte produit un grand nombre de lymphocytes T naïfs, estimé entre 1 et 2 x 10^8 cellules par jour. Cette production décline avec l'âge, chutant à moins de 10^4 cellules par jour chez les personnes âgées de 70 ans, en raison de l'involution thymique.

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 focalisons sur les lymphocytes T αβ, acteurs principaux de l'auto-immunité. En effet, les lymphocytes T γδ, bien qu'essentiels à certaines réponses précoces ou tissulaires, ne dépendent pas 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 d'un segment V (Variable, ~50 gènes), d'un segment D (Diversité, 2 gènes), et d'un segment J (Jonction, ~13 gènes). La chaîne α ne contient pas de segment D et résulte de la recombinaison d'un segment V (~70 à 80 gènes) avec un segment J (~60 gènes). À cette diversité germinale s'ajoute une diversité jonctionnelle très 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).



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 éliminés. 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)

Ces mécanismes combinés - diversité combinatoire, diversité jonctionnelle, et appariement aléatoire des chaînes α et β - permettent de générer un répertoire théorique de 10^{15} récepteurs TCR, assurant une reconnaissance extrêmement large des peptides antigéniques liés au CMH.

A.1.2 Sélection Positive et Négative dans le thymus

- **Sélection Positive :** Les thymocytes dont les TCR reconnaissent des peptides du soi fixés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), présentés par les cellules épithéliales corticales thymiques, reçoivent un signal de survie. Ce processus, localisé dans le cortex thymique, permet la migration des thymocytes vers la zone médullaire. Les peptides du soi sont issus de protéines cellulaires ubiquitaires, générées localement par les cellules épithéliales corticales thymiques grâce à une machinerie protéolytique spécifique.
- **Sélection Négative :** Dans la zone médullaire du thymus, les thymocytes interagissent avec les cellules dendritiques thymiques et les cellules épithéliales médullaires thymiques. Ces dernières expriment les facteurs de transcription AIRE (Autoimmune Regulator) et Fezf2, qui activent la transcription de plusieurs milliers de gènes normalement exprimés dans environ un tiers des 200 tissus du corps humain. Les thymocytes fortement autoréactifs sont éliminés par apoptose, ceux avec une affinité intermédiaire se différencient en lymphocytes T CD4 FoxP3+ régulateurs (Tregs), ceux avec une faible affinité en lymphocytes T CD4 ou CD8 naïfs conventionnels. Ces lymphocytes faiblement autoréactifs, bien que potentiellement dangereux, sont indispensables à certaines fonctions immunologiques, notamment la défense contre des agents pathogènes intracellulaires ou le maintien de l'homéostasie tissulaire.
- **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.

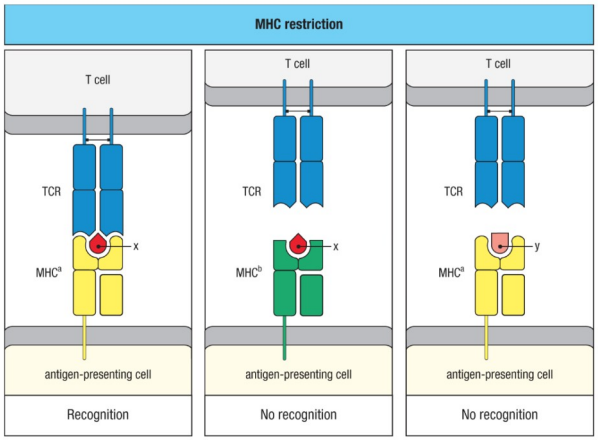
A.2 Circulation et Tolérance Périphérique des lymphocytes T

A.2.1 Signaux de danger

Le système immunitaire adaptatif doit répondre sélectivement aux antigènes dangereux. Les récepteurs de reconnaissance du danger, comme les **Toll-Like Receptors (TLRs)**, reconnaissent des **motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs)** (LPS bactérien ou ARN viral en autres) ou associés aux **dommages tissulaires (DAMPs),** c'est-à-dire des molécules libérées par des cellules stressées, nécrotiques 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), ainsi que par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IL-6 et l'IL-12.

A.2.2 Circulation et Tolérance Périphérique des lymphocytes T

Une fois produits et sélectionnés, les lymphocytes T doivent circuler et être régulés pour maintenir la tolérance immunitaire. 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 présentant des complexes CMH:peptides capables de reconnaître leur TCR.

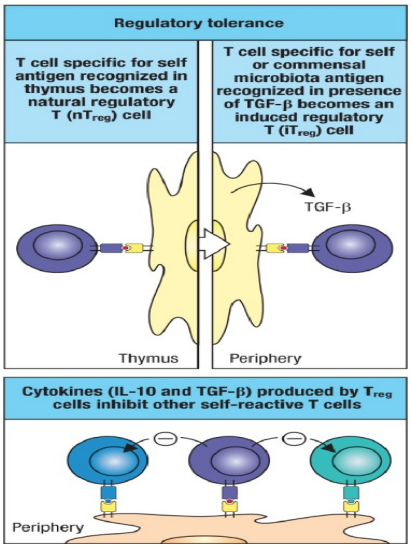


La reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T est restreinte par le CMH. Le récepteur des lymphocytes T (TCR), spécifique à un antigène, reconnaît un complexe composé d'un peptide antigénique et d'une molécule du CMH du soi. Une conséquence de ceci est qu'un lymphocyte T spécifique pour le peptide 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.

Dans ces zones corticales, ils reçoivent des cellules dendritiques des signaux de survie, tels que l'interleukine-7 (IL-7) pour les lymphocytes T CD4 et l'interleukine-15 (IL-15) pour les lymphocytes T CD8, ce qui leur permet de se maintenir pendant des années. Les Tregs circulent également vers les sites inflammatoires où ils exercent leurs fonctions suppressives.

Mécanismes de Tolérance Périphérique :

- **Anergie :** En l'absence de signaux de danger et d'activation des TLRs des cellules présentatrices d'antigène (CPA), les lymphocytes T autoréactifs peuvent reconnaître des complexes CMH:peptide du soi présentés par des CPA immatures, exprimant peu ou pas de molécules de co-stimulation. Ces lymphocytes T entrent alors en anergie, c'est-à-dire qu'ils deviennent non réactifs et finissent par être éliminés.



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)*

- **Suppression par les Tregs :** Les Tregs exercent un contrôle inhibiteur puissant. En adhérant aux mêmes CPA présentant des auto-antigènes qu'un lymphocyte T autoréactif, les Tregs produisent des cytokines immunosuppressives (IL-10, TGF-β, IL-35) à proximité immédiate du lymphocyte T autoréactif, bloquant son activation. Les 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.
- **Ignorance Immunologique :** Les lymphocytes T autoréactifs circulants restent quiescents car ils n'accèdent pas aux antigènes séquestrés dans des sites immunitairement privilégiés comme le cerveau, la chambre antérieure de l'œil, les testicules, l'utérus.
- **Délétion Clonale :** Dans le contexte d'une stimulation répétée et prolongée par un antigène du soi, un lymphocyte T autoréactif peut entrer en apoptose.
- **Différenciation en Tregs Induits :** Un lymphocyte T CD4+ autoréactif naïf peut se transformer en Treg en présence de CPA tolérigènes produisant du TGF-β et de l'IL-10, notamment dans l'intestin. Ces Tregs induits représentent 10-20 % des Tregs circulants.

A.3 Fonctions Physiologiques des Lymphocytes T Faiblement Autoréactifs

En l'absence de défaillance des mécanismes de tolérance, les lymphocytes T faiblement autoréactifs ont la possibilité d'exercer deux rôles physiologiques importants. La reconnaissance d'un complexe CMH:peptide du soi par leur TCR, dans un environnement inflammatoire ou avec co-stimulation, peut conduire à leur activation contrôlée, leur prolifération et leur différenciation en cellules effectrices.

Immunité Croisée : Les lymphocytes T faiblement autoréactifs participent aux premières lignes de défense en reconnaissant des déterminants partagés entre pathogènes et protéines du soi. Certains pathogènes 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 variantes 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 adaptation s’accompagne d’un coût immunologique : ces mêmes variants augmentent aujourd’hui 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.***

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 recrutent et activent les macrophages et les polynucléaires. Ce processus contribue à l'homéostasie tissulaire et à la prévention du cancer.

A.4 Fonctions des Lymphocytes T CD4 Naïfs et Mémoire

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.

Activation des Lymphocytes T CD4 Naïfs

L'activation initiale d'un lymphocyte T CD4 naïf nécessite trois signaux délivrés par une CPA :

1. **Signal 1 :** Reconnaissance du CMH-II:peptide par le TCR.
2. **Signal 2 :** Co-stimulation via l'interaction CD28-CD80/CD86.

3. **Signal 3 :** Cytokines pour orienter la différenciation en différents sous-types de lymphocytes T auxiliaires (Th1, Th2, Th17, Tfh, Tregs).

Fonctions des Lymphocytes T CD4 Effecteurs :

- **Th1 :** Produisent de l'IFN-γ et du TNF-α pour activer les macrophages.
- **Th2 :** Produisent de l'IL-4, de l'IL-5, et de l'IL-13 pour favoriser la production d'anticorps et l'activation des éosinophiles.
- **Th17 :** Produisent de l'IL-17 et de l'IL-22 pour recruter les neutrophiles.
- **Tfh :** Fournissent l'aide indispensable aux lymphocytes B pour la maturation d'affinité et la différenciation en plasmocytes.

Génération et Réactivation des Lymphocytes T CD4 Mémoire
Après la résolution de l'infection, une fraction des lymphocytes T CD4 effecteurs survit et se différencie en lymphocytes T CD4 mémoire. Ces cellules sont hétérogènes et peuvent persister pendant des années, assurant une protection à long terme.

A.5 Fonctions des Lymphocytes T CD8 Naïfs et Mémoire

Les lymphocytes T CD8 sont cruciaux pour l'élimination des cellules infectées et tumorales. Leur activation nécessite également trois signaux :

1. **Signal 1 :** Reconnaissance du complexe CMH-I:peptide par le TCR.
2. **Signal 2 :** Co-stimulation via l'interaction CD28-CD80/CD86.
3. **Signal 3 :** Aide des lymphocytes T CD4 et cytokines comme l'IL-2.

Différenciation en Lymphocytes T Cytotoxiques
Après leur activation, les lymphocytes T CD8 naïfs prolifèrent et se différencient en cellules cytotoxiques, qui éliminent les cellules cibles par plusieurs mécanismes :

- Libération de perforine et de granzymes.
- Voie Fas/FasL.
- Production de cytokines comme l'IFN-γ et le TNF-α.

Génération et Réactivation des Lymphocytes T CD8 Mémoires
Après la résolution de l'infection, une petite proportion des lymphocytes T cytotoxiques survit et se différencie en lymphocytes T CD8 mémoire. Ces cellules sont essentielles pour une protection à long terme et réagissent rapidement lors d'une réinfection.

A.6 Conclusion

Le système immunitaire maintient un équilibre délicat entre autoréactivité et tolérance. Une faible autoréactivité, loin d'être purement délétère, peut contribuer à la défense contre les pathogènes et à la surveillance tissulaire, à condition d'être strictement régulée. Lorsque ce contrôle se relâche, le risque de développer des maladies auto-immunes augmente.

L'exemple des variants des gènes ***ERAP2, TLR1* ou *TLR6***, qui ont permis à certains individus de survivre à la **peste noire**

au prix d’un risque accru d’auto-immunité, illustre un dilemme évolutif majeur : les mécanismes qui renforcent la réponse immunitaire face à certains pathogènes peuvent, en retour, compromettre les limites de la tolérance au soi.

Dans ce contexte, la compréhension fine des processus qui régulent l’activation et la sélection des lymphocytes T autoréactifs est essentielle pour concevoir des approches thérapeutiques capables de restaurer l’équilibre immunitaire sans affaiblir les fonctions protectrices du système.

C’est en déchiffrant les logiques évolutives et moléculaires de cette autoréactivité contrôlée que se dessineront les pistes pour prévenir ou traiter les pathologies auto-immunes sans compromettre la défense de l’hôte.

B. Production, Sélection et fonction des Lymphocytes B

Ce chapitre explore la production et la régulation des lymphocytes B, clés 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)

Les lymphocytes innés B-1 sont produits pendant le développement fœtal. 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 (dont la concentration est d'environ 0,5 à 2 g/L chez l'adulte sain) hors infection. Ces IgM dites naturelles sont polyréactives, permettant une reconnaissance large d'antigènes.

Durant le développement fœtal, les lymphocytes B-1 fortement autoréactifs sont éliminés par des mécanismes de tolérance centrale. Cependant, la tolérance centrale n'élimine pas les clones faiblement autoréactifs, permettant une réponse une réponse rapide en cas d'infection et une réponse rapide en cas d'infection.

Les lymphocytes B-1 s'activent et se différencient en plasmocytes sécréteurs d'IgM également, sans l'aide des lymphocytes T, grâce à leur capacité à reconnaître des antigènes thymus-indépendants, à la stimulation des récepteurs Toll-like (TLR) par des motifs associés aux pathogènes, ou la présence de cytokines pro-inflammatoires. Cette différenciation se produit principalement dans les cavités péritonéales et pleurales.

Les IgM naturelles produites par les plasmocytes B-1 peuvent se fixer aux antigènes exposés à la surface des cellules apoptotiques, marquant celles-ci pour élimination et contribuant à l'homéostasie tissulaire. Leur dérèglement ou expansion anormale peut entraîner une production accrue d'auto-anticorps pathogènes et participer à l'inflammation locale par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

B.II Lymphocytes B (lymphocytes B-2)

B.II.1 Génération de lymphocytes B et première élimination des lymphocytes B autoréactifs par tolérance centrale

Dans la moelle osseuse, les cellules souches hématopoïétiques donnent naissance à des progéniteurs lymphoïdes B sous l’effet de signaux tels qu’IL-7, Flt3 ligand ou CXCL12. Ces signaux induisent

l’expression des recombinases RAG1 et RAG2, qui amorcent le réarrangement des gènes de la chaîne lourde μ des immunoglobulines.

Une chaîne μ fonctionnelle s’associe à des pseudo-chaînes légères (VpreB, λ5) et aux protéines Igα/Igβ pour former le pré-BCR. L’expression membranaire de ce complexe génère un signal tonique indiquant un assemblage réussi, entraînant l’arrêt des réarrangements lourds et la prolifération. En l’absence de signal, un réarrangement sur l’autre allèle peut être tenté. L’échec conduit à l’apoptose.

La cellule entre alors dans la phase de réarrangement des chaînes légères (kappa puis lambda) pour exprimer un BCR complet. Un signal tonique fonctionnel permet le passage au stade de lymphocyte B immature. Vient ensuite la tolérance centrale : si le BCR reconnaît un auto-antigène avec forte affinité, la cellule est soit éliminée, soit rendue anergique, soit soumise à une réédition du récepteur. En l’absence d’autoréactivité marquée, le lymphocyte exprime des IgM stables, devient transitionnel et migre vers la périphérie pour poursuivre sa maturation.

Contrairement aux lymphocytes T, les lymphocytes B immatures dans la moelle osseuse ne sont exposés qu’à un éventail restreint d’antigènes membranaires exprimés localement. 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.

B.II.2 Deuxième Elimination des Lymphocytes Autoréactifs par Tolérance Périphérique

Les lymphocytes B transitionnels sortant de la moelle osseuse expriment fortement des sIgM et migrent vers les zones folliculaires B des organes lymphoïdes. Dans ces zones, la reconnaissance d'un auto-antigène multimérique par les sIgM entraîne leur réticulation et la génération d'un signal intracellulaire fort conduisant à la mort par apoptose du lymphocyte B transitionnel autoréactif.

Par la ***tolérance périphérique***, 80 % des lymphocytes B transitionnels autoréactifs sont éliminés dans les deux jours qui suivent leur sortie de la moelle osseuse.

Les lymphocytes B transitionnels ne reconnaissant pas d’auto-antigènes présents dans les organes lymphoïdes poursuivent leur maturation dans les niches folliculaires, 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 la chimiokine CXCL13 attirant les lymphocytes B exprimant le récepteur CXCR5. Elles produisent également des facteurs de survie et de prolifération essentiels pour les lymphocytes B.

Pour accéder à ces niches, les lymphocytes B transitionnels doivent entrer en compétition avec les lymphocytes B folliculaires, les lymphocytes B marginaux et les lymphocytes B mémoires existants. Si ils accèdent à ces niches, ils reçoivent des signaux de survie et de différenciation qui induisent l'expression de sIgD et se différencient en lymphocytes B folliculaires IgM+/IgD++ ou lymphocytes B marginaux IgM++IgD-/+.

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 auto-antigènes spécifiques de tissus, des épitopes cryptiques ou conformationnels peu accessibles. Leur BCR a une faible affinité pour l'auto-antigène, insuffisante pour induire une activation pathogène. Comme mentionné ci-dessus 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.II.3 Coopération entre lymphocytes B et lymphocytes T et Maturation des lymphocytes B

Lorsqu'un pathogène pénètre dans une muqueuse ou un tissu, des molécules de signalisation, appelées opsonines (IgG, des fragments du complément comme C3b et C3d), se fixent à la surface du pathogène. Le pathogène opsonisé est ensuite reconnu et efficacement phagocyté par les cellules de l'immunité innée, notamment les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. La dégradation du pathogène dans ces cellules libère des fragments solubles qui peuvent également être opsonisés par des fragments du complément (C3b et C3d).

Ces antigènes diffusent ensuite dans les canaux lymphatiques afférents et sont drainés vers le ganglion lymphatique régional. 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.

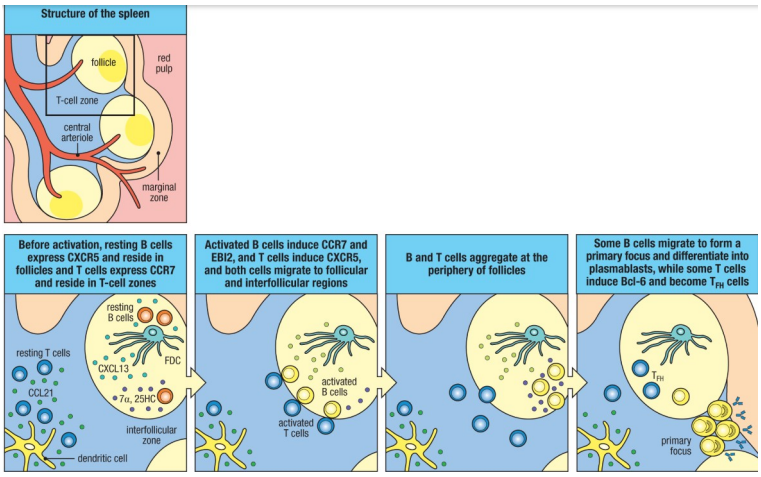
Dans la zone folliculaire B du ganglion, les antigènes solubles peuvent être directement reconnus sous forme native par des lymphocytes B naïfs si leur BCR est spécifique de ces antigènes. Les antigènes opsonisés avec les fragments du complément C3b et C3d sont capturés par les cellules dendritiques folliculaires (FDC) et les présentent à leur surface sous forme d'antigènes natifs plusieurs mois. Si un BCR d'un lymphocyte B reconnaît et est activié par un antigène natif présenté par les FDC, le lymphocyte B reçoit un deuxième signal d'activation par le CD21, un co-récepteur du BCR, se fixant au fragment C3d fixé sur l'antigène. Le lymphocyte B activé modifie l'expression des récepteurs de chimiokine ce qui le fait migrer vers la zone frontière T-B (voir ci-dessous).

Les cellules dendritiques, qui expriment le récepteur CCR7 de la chimiokine CCL19 produite par les cellules stromales de la zone paracorticale du ganglion, sont recrutées dans cette zone en même temps de même que les lymphocytes T CD4 CCR7+ naïfs. Elles peuvent alors présenter leurs complexes CMH-II:peptide aux lymphocytes T CD4 CCR7+ naïfs si leur TCR est spécifique. 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. Cette prolifération est essentielle pour générer un nombre suffisant de cellules effectrices et de cellules mémoire capables de combattre efficacement l'infection.

Les lymphocytes T CD4 activés peuvent se différencier en lymphocytes T CD4 mémoire ou lymphocytes T CD4 folliculaires auxiliaires (lymphocytes Tfh). 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 Tfh en induisant le facteur de transcription Bcl-6. Les lymphocytes Tfh produisent eux-mêmes de l'IL-21, créant une boucle d'auto-amplification.

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, ces cellules doivent se rapprocher et entrer en contact pour coopérer efficacement dans une réponse immunitaire adaptative contre un antigène.



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 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, Immunobiology, 10th edition.**

Pour optimiser l'interaction entre un lymphocyte B ayant reconnu un antigène et un lymphocyte T CD4 spécifique de peptides issus de ce même antigène, ces cellules, une fois activées, modifient l'expression de leurs récepteurs de chimiokines. 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 les recrutent vers la zone d'interface follicule-paracortex óu est produit l'oxystérol, le ligand de EBI2. Simultanément, les lymphocytes Tfh diminuent CCR7 et expriment EBI2 et CXCR5, ce qui les dirige vers la zone d'interface follicule-paracortex.

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

L’interaction repose alors sur deux signaux :

- ***Signal 1 ((activation du lymphocyte Tfh par le lymphocyte B)*** : le TCR du lymphocyte Tfh est activé par le complexe CMH-II : peptide présenté par le lymphocyte B. Pour être pleinement activé et terminé sa différenciation en cellule auxiliaire, le lymphocyte Tfh a besoin d’un second signal de co-stimulation donné par le lymphocyte B activé qui exprime fortement les molécules CD80 et CD86 (famille B7) 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 la protéine 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.

B.II.4 Réponse Primaire avec secrétion d’IgM de Faible Affinité

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 modifient l’expression des récepteurs de chimiokines : diminution de CCR7, tout en maintenant celles d'EBI2 et de CCR5. Ces modifications les incitent à migrer de la zone d'interface follicule-paracortex vers la région interfolliculaire (ou foyer extrafolliculaire), où les cellules stromales produisent également 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. Les lymphocytes B activés prolifèrent rapidement pendant quelques jours, puis se différencient en ***plasmablastes***. Une grand partie des plasmablastes meurent et les survivants se différencient en ***plasmocytes*** qui migrent vers les cordons médullaires du ganglion lymphatique (ou parfois vers la rate ou la moelle osseuse). Ces plasmocytes sont de 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 ci-dessous).

Environ 7 à 10 jours après l'infection, la réponse primaire permet la production des premières IgM sériques. Bien que de faible affinité, ces IgM possèdent une forte avidité grâce à leur structure pentamérique, permettant ainsi un contrôle initial et rapide du pathogène.

B.II.5 Réponse Secondaire et Mémoire avec Génération d’IgG, d’IgA ou d’IgE de Forte Affinité

B.II.5.1 Réponse secondaire

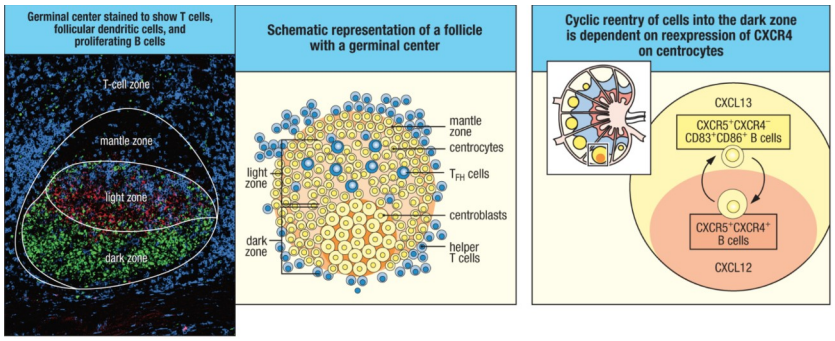
La réponse secondaire se déclenche généralement entre le 10ème et le 15ème jour après l'infection. Elle permet la production d'anticorps de type IgG, IgA ou IgE de forte affinité grâce à un processus de maturation d'affinité du BCR créé par des mutations somatiques des gènes codant pour les

domaines variables des immunoglobulines et une sélection rigoureuse. Cette réponse permet une élimination plus efficace et spécifique du pathogène.

Une fraction des lymphocytes B et des Tfh activés modulate leurs récepteurs de chimiokines et migre à la frontière T-B vers la zone folliculaire. Dans le follicule, les lymphocytes B prolifèrent et forment ***un centre germinatif (CG)*** composé majoritairement de lymphocytes B et d'environ 10-15 % de lymphocytes Tfh.

Dans la zone sombre du GC, les lymphocytes B deviennent des centroblastes qui entrent en division cellulaire active. Ils 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

Organisation des centres germinatifs (GC). *Les GC sont des sites d'intense prolifération et de mort cellulaire.* ***Panneau 1****. La photomicrographie montre une coloration immunofluorescente d'un GC. 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 GC.* ***Panneau 2.*** *Les centroblastes étroitement regroupés, qui expriment CD83, CD86, CXCR4 et CXCR5, forment la zone sombre du GC; 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, Immunobiology, 10th edition.***



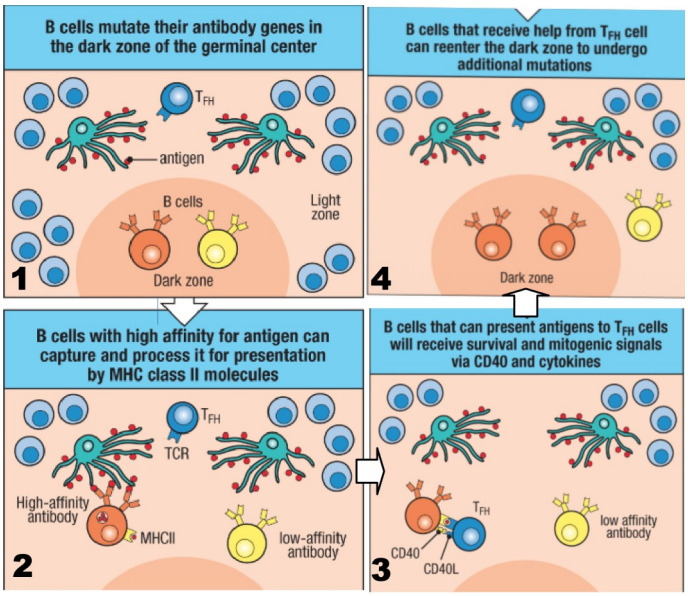
cellules stromales. Les centroblastes proliférent de façon extensive. Ils expriment l'enzyme AID (Activation-Induced Cytidine Deaminase) qui initie des mutations somatiques ciblant les gènes transcriptionnellement actifs codant pour les régions variables des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines. AID désamine des cytidines en uraciles dans l'ADN, entraînant des anomalies de l'ADN. Ces anomalies sont réparées par les voies de réparation classiques de l'ADN actives lors du cycle celullaire.

Après 7-9 divisions cellulaires, les 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 migrent vers la zone claire du GC attirés par la chimiokine CXCL13 produite par les cellules dendritiques folliculaires.

Dans la zone claire, les centrocytes entrent en compétition clonale : leur capacité à se lier avec une forte affinité à l'antigène natif présenté par les FDC détermine leur aptitude à l'acquérir, l'endocytoser et le présenter sous forme de complexes CMH:peptide. Les lymphocytes Tfh

délivrent des signaux critiques de survie et de sélection aux centrocytes présentant efficacement à leurs TCR les complexes CMH : peptide spécifiques. Les autres centrocytes meurent. Les centrocytes survivants peuvent réexprimer CXCR4, ce qui les fait migrer à nouveau vers la zone sombre du GC.

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. 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, Immunobiology, 10th edition.**



Les centrocytes retournent à l'état de centroblastes pour subir de nouvelles mutations, un cycle répété 3 à 6 fois qui augmente l'affinité des BCR ***de 100 fois*** en moyenne. Ce cycle centroblaste–centrocyte est appelé modèle de réentrée cyclique (cyclic re-entry) et il conduit à une réponse humorale beaucoup plus efficace, notamment lors des réexpositions antigéniques.

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

L'interaction entre un lymphocyte B et un lymphocyte 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. 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. 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. La commutation de classe des immunoglobulines se déroule principalement dans le GC.

AID peut aussi entraîner des cassures de l'ADN dans des gènes hors des loci des immunoglobulines, notamment des oncogènes 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 et des néoplasies lymphocytaires B. Les exemples les plus fréquents sont 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 : 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).

B.II.5.2 Lymphocytes B mémoire

Parmi les lymphocytes B ayant survécu aux cycles de mutation et de sélection dans les centres germinatifs, 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.

Le destin final d'un lymphocyte B sélectionné dans le centre germinatif dépend de plusieurs paramètres, notamment la quantité et la qualité du signal reçu via le BCR, l'intensité du signal CD40 délivré par les lymphocytes Tfh, et le profil cytokinique. Environ 30 à 50 % des centrocytes sélectionnés pour leur forte affinité pour l'antigène se différencient en lymphocytes B mémoire. Ces cellules conservent l'expression du facteur de transcription Bcl-6 qui inhibe la différenciation plasmocytaire, ainsi que Pax5 et Bach2, qui soutiennent le programme mémoire. Les lymphocytes B mémoire sont non proliférants, n'expriment pas AID ni des protéines de la machinerie sécrétoire, mais sont prêts à se réactiver rapidement en cas de nouvelle exposition à l'antigène.

Les lymphocytes B mémoire constituent un compartiment hétérogène, à la fois sur le plan phénotypique, fonctionnel et transcriptionnel. Ils 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 folliculaires des organes lymphoïdes secondaires et de la rate.

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. 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.

B.II.5.3 Plasmocytes

10 à 30 % des centrocytes se différencient en plasmocytes à longue durée de vie. Les facteurs de transcription Pax5 et Bcl-6 maintiennent l’identité B des centrocytes et inhibent leur différenciation en plasmablastes. Des cytokines produites par les lymphocytes Tfh induisent le facteur de transcription IRF4 qui lui-même induit l'expression de BLIMP-1 qui va réprimer l’expression des gènes *Pax5* et *Bcl-6*. Les centrocytes se différencient en plasmablastes. Les plasmablastes sont toujours proliférants, commencent à synthétiser et secréter des immunoglobulines, et modifient l’expression des récepteurs de chimiokines et de molécules d’adhésion leur permettant de migrer vers le sang périphérique.

La majorité des plasmablastes 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, essentiel pour la machinerie de sécrétion d'anticorps. Au contact de cellules de niches plasmocytaires médullaires (composée de cellules stromales, macrophages, cellules

endothéliales, etc.) et grâce aux facteurs produits 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 et garantissant ainsi une immunité humorale durable contre les pathogènes rencontrés.

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 reconnaître un répertoire étendu de plus de ***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 des 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.II.6 Antigènes Thymo-Indépendants

Les antigènes TI-1 sont typiquement des composants bactériens capables d'activer les lymphocytes B en stimulant à la fois leur BCR et des récepteurs innés, notamment les TLR. 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.

Les antigènes TI-2 sont composés de structures hautement répétitives, comme les polysaccharides capsulaires bactériens ou certains antigènes viraux multivalents. Leur forte densité antigénique permet de rassembler 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. 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.

B.III Immunoglobulines Sériques

B.III.1 Concentration plasmatique et demi-vie

Chez l'adulte en bonne santé, les concentrations plasmatiques des immunoglobulines varient selon l'isotype. Les IgG sont présentes à des concentrations comprises entre 7 et 16 g/L. Les IgA, principalement sécrétées sous forme dimérique dans les muqueuses mais également présentes dans le sérum, ont 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 sanguine, avec des concentrations normales inférieures à 0,0003 g/L. Les IgD, peu abondantes dans le sérum, sont principalement exprimées à la surface des lymphocytes B naïfs.

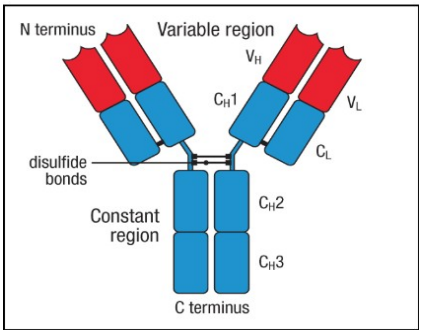
Les IgG, les IgA circulantes et les IgE sont produites par des plasmocytes médullaires, issus des centrocytes sélectionnés pour leur forte affinité envers l'antigène dans les centres germinatifs ganglionnaires. Ces immunoglobulines ou anticorps présentent une spécificité élevée et une forte affinité pour l'antigène, et leur diversité reflète les expositions antigéniques passées de l'organisme. En revanche, 80 à 90 % des IgM plasmatiques sont des IgM naturelles poly-réactives et peu mutées, ce qui implique qu'elles peuvent reconnaître une variété de motifs microbiens ainsi que des auto-antigènes.

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). Le FcRn empêche leur dégradation lysomiale après endocytose par les cellules endothéliales, les macrophages ou les hépatocytes et les recycle en dehors de la cellule. Sans ce récepteur FcRn, la demi-vie des IgG passerait de 21 jours à 1 jour. Les IgA sont rapidement transportées vers les sécrétions muqueuses grâce au récepteur poly-Ig exprimé à la surface des cellules épithéliales. Leur demi-vie dans le compartiment sanguin est d'environ 5 à 6 jours. Les IgM ont une demi-vie de 5 jours. Les IgE ont une demi-vie très brève, de 1 à 2 jours. Les IgD ont une demi-vie sérique courte, moins de 3 jours, et sont rapidement éliminées.

B.III.2 Structure et Neutralisation des Pathogènes et Toxines

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 :

Structure des immugobulines. Janeway, Immunobiology, 10th edition.



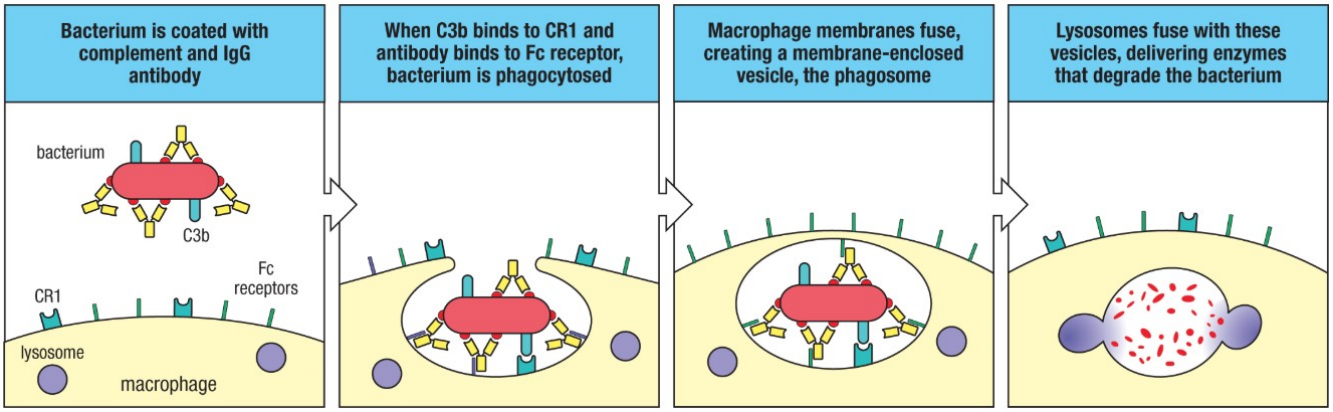
- ***La région Fab (fragment antigen binding)***, composée des deux domaines variables, permet la reconnaissance spécifique de l'antigène.
- ***La région Fc (fragment crystallizable)***, constante, détermine la classe de l'anticorps et médie les fonctions effectrices en se liant à des récepteurs spécifiques exprimés par d'autres cellules du système immunitaire.

La neutralisation est la fonction la plus directe des anticorps, et 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. Ils se lient aux protéines de surface virales, bloquant l'attachement du virus aux cellules cibles et son entrée. Ils se lient aux toxines, les empêchant de se fixer à leurs récepteurs cellulaires et d'exercer leurs effets délétères.

B.III.3 Fonctions Effectrices des Immunoglobulines : élimination des Pathogènes et des Cellules via les Récepteurs Fc

Les anticorps ne sont donc pas seulement des bloqueurs moléculaires : ce sont des activateurs sophistiqués du système immunitaire inné via leur domaine Fc. Chaque classe d'immunoglobuline possède une région Fc différente, interagissant avec des récepteurs Fc spécifiques exprimés par différents types cellulaires.

Les récepteurs Fc sont essentiels dans l'exécution des fonctions effectrices des anticorps, notamment via la phagocytose, la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), l'activation du complément et les réponses allergiques. Leur type, leur affinité et leur distribution cellulaire déterminent la réponse immunitaire.



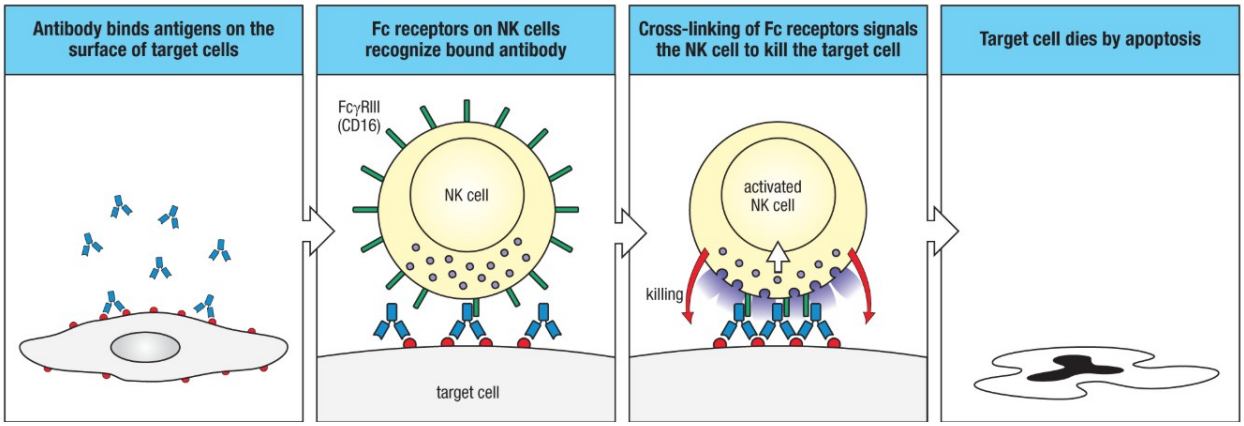
L*es récepteurs du complément et les récepteurs Fc et sur les phagocytes déclenchent l'absorption et la dégradation des bactéries revêtues d'anticorps.* De nombreuses bactéries résistent à la phagocytose par les macrophages et les neutrophiles. Cependant, les anticorps liés à ces bactéries permettent 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. **Janeway, Immunobiology, 10th edition.**

Récepteurs Fc pour les IgG (FcγR). Chez l'humain, on distingue trois grandes familles de FcγR : FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) et FcγRIII (CD16), différenciées par leur structure, leur affinité pour les sous-classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), leur fonction (activatrice ou inhibitrice) et leur distribution cellulaire.

- **FcγRI (CD64)** est un récepteur **à haute affinité**, capable de fixer les **IgG monomériques**, en particulier IgG1 et IgG3. Il est exprimé par les monocytes, macrophages, cellules dendritiques et les neutrophiles activés. Il joue un rôle essentiel dans la phagocytose, la présentation d'antigènes et la libération de cytokines pro-inflammatoires.
- **FcγRII (CD32)** regroupe plusieurs isoformes.
    - **FcγRIIa (CD32a)** est activateur, exprimé par les neutrophiles, monocytes, macrophages, cellules dendritiques et plaquettes. Il reconnaît plusieurs isotypes, notamment IgG1, IgG2 et IgG3, et est impliqué dans la phagocytose et la libération de médiateurs pro-inflammatoires.
    - **FcγRIIb (CD32b)**, au contraire, est **inhibiteur**. Il est le seul FcγR exprimé par les lymphocytes B, où il joue un rôle crucial dans le rétrocontrôle négatif de l'activation du BCR, prévenant les réponses immunes excessives et les phénomènes auto-immuns. Ce récepteur est également exprimé par les mastocytes et **c**ellules dendritiques folliculaires. Sa signalisation u-inhibitrice repose sur un motif ITIM qui recrute SHIP, une phosphatase inhibant la cascade du BCR.
- Le **FcγRIII** se décline en deux isoformes : **FcγRIIIa**, exprimé par les cellules NK, monocytes activés et macrophages, et **FcγRIIIb**, spécifique des neutrophiles. Tous deux ont une affinité modérée pour **IgG1** et **IgG3**, mais pas pour IgG2. FcγRIIIa permet aux cellules NK de détruire les cellules cibles recouvertes d'IgG, un mécanisme appelé cytotoxicité

cellulaire dépendante des anticorps tandis que FcγRIIIb contribue à la capture des **complexes immuns circulants.**

Récepteurs Fc pour les autres immunoglobulines. Outre les FcγR, d'autres classes d'immunoglobulines disposent de leurs propres récepteurs Fc spécifiques. Les **récepteurs FcαRI (CD89)**, exprimés sur les monocytes, neutrophiles et éosinophiles, reconnaissent les IgA et participent à la phagocytose et à la défense des muqueuses. Le **FcεRI**, récepteur de haute affinité pour les IgE, est exprimé par les mastocytes, basophiles et éosinophiles ; sa réactivité est centrale dans les **réactions allergiques** immédiates. Enfin, les IgM, bien que ne possédant pas de récepteur Fc identifié à haute affinité chez l'humain, peuvent interagir via le **récepteur du composant du complément (CR1, CD35)** après fixation de C3b, participant à la clairance des complexes immuns.



Les cellules cibles revêtues d'anticorps peuvent être tuées par les cellules NK dans le cadre de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. 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. **Janeway, Immunobiology, 10th edition.**

Ainsi, les récepteurs Fc orchestrent un large éventail de fonctions immunitaires, en modulant l'activité des cellules effectrices en fonction du type d'immunoglobuline impliqué, de la densité des complexes immuns, et du contexte inflammatoire. Leur régulation fine est essentielle pour une réponse immunitaire efficace sans basculer vers une inflammation délétère ou une auto-immunité.

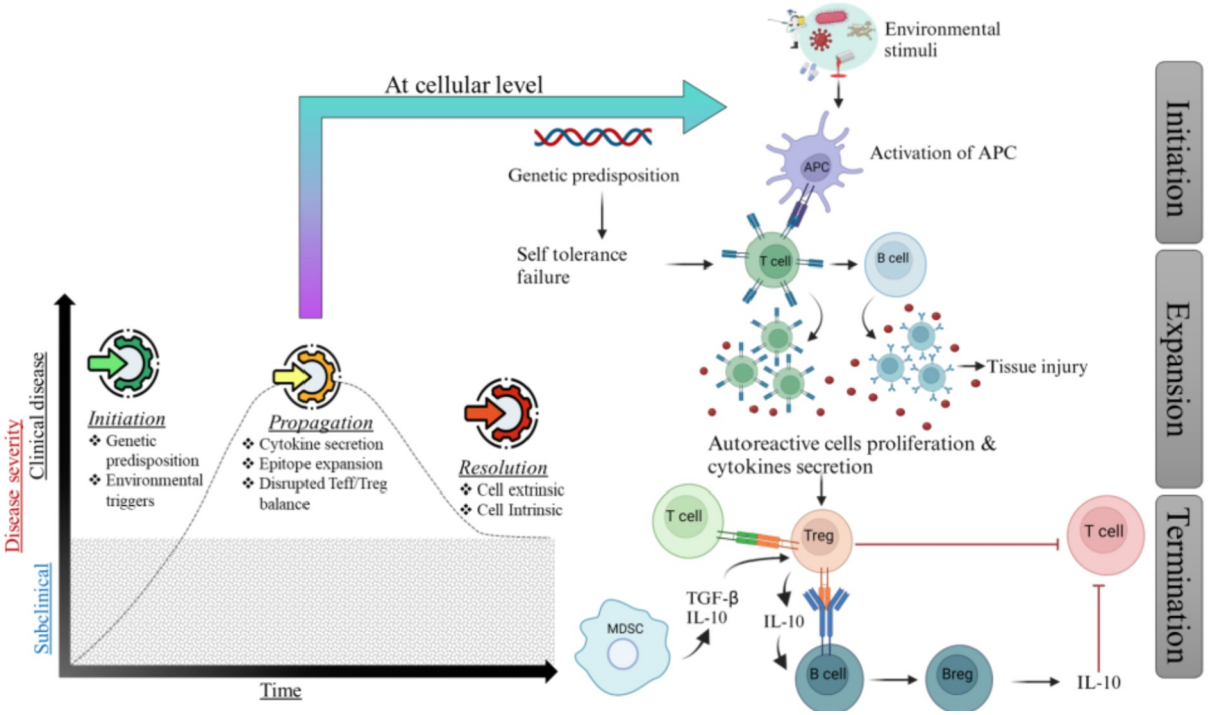
C. Rupture de tolérance conduisant à l’autoimmunité

Le système immunitaire est un réseau complexe et dynamique conçu pour protéger l'organisme contre les agents pathogènes tout en maintenant une tolérance envers ses propres constituants. Cette tolérance immunitaire est maintenue par des mécanismes centraux et périphériques qui éliminent ou inactivent les lymphocytes T ou B fortement autoréactifs. Cependant, une faible autoréactivité persiste afin de disposer d’un large répertoire immunitaire. Ces lymphocytes faiblement autoréactifs sont bénéfiques pour la défense contre les pathogènes et l’homéostasie tissulaire. Cette autoimmunité doit être strictement régulée pour éviter les maladies auto-immunes. En cas de défaillance, une rupture de tolérance peut survenir conduisant à l'émergence et à la progression des maladies auto-immunes.

Il existe plus de 100 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 les principaux mécanismes sous-jacents à cette rupture de tolérance.



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 pour la défense de l'hôte et la réparation tissulaire. Lorsqu'elle est excessive, prolongée ou inappropriée, elle peut devenir un moteur majeur de la rupture de tolérance immunitaire. Les CPA, telles que les cellules dendritiques et les macrophages, jouent un rôle crucial dans ce processus. Elles expriment des récepteurs de reconnaissance de motifs (détaillé ci-dessus § A.II.1) comme les Toll-like Receptors (TLRs), qui reconnaissent des signaux de danger.

- **PAMPs et DAMPs** : Les PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns sont des motifs moléculaires conservés associés aux agents pathogènes, tandis que les DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) sont des molécules libérées lors de lésions tissulaires. Ces signaux de danger activent les TLRs, entraînant la maturation et l'activation des CPA. Les CPA activées présentent ensuite des antigènes aux lymphocytes T, favorisant leur activation et prolifération.
    - **Exemples de PAMPs** : Le lipopolysaccharide (LPS) des bactéries Gram-négatives, reconnu par TLR4, et les acides nucléiques viraux, reconnus par TLR3, TLR7 et TLR8.
    - **Exemples de DAMPs** : L'ADN extracellulaire, l'ATP extracellulaire, les protéines du choc thermique (HSP) et le HMGB1 (High Mobility Group Box 1).

- **Types d'Inflammation** : L'inflammation peut être classée en plusieurs types, chacun ayant des implications différentes pour la tolérance immunitaire.
    - **Inflammation aiguë intense** : Déclenchée par une infection sévère ou une lésion tissulaire massive, elle provoque une libération abondante de DAMPs et de PAMPs en cas d’infection, ce qui déclenche une activation brutale de l'immunité innée. Cette réponse peut dépasser les seuils physiologiques de régulation, conduisant à l'activation de lymphocytes autoréactifs.
    - **Inflammation chronique de bas grade** : Observée dans des conditions persistantes comme les maladies inflammatoires chroniques, les infections mal contrôlées, l'obésité ou le diabète de type 2, elle crée un contexte durable de présentation d'auto-antigènes et de stimulation des CPA. Cette inflammation favorise une stimulation continue des cellules immunitaires et contribue à l'échappement progressif de clones autoréactifs.

- **Inflammaging** : c’est un état inflammatoire chronique de bas grade lié au vieillissement, caractérisé par une élévation persistante de cytokines pro-inflammatoires et une accumulation de cellules sénescentes. Ces cellules libèrent des DAMPs et des facteurs pro-inflammatoires, activant les CPA et favorisant l'activation aberrante des lymphocytes autoréactifs. A titre d’exemple, 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. L'inflammaging contribue ainsi à la susceptibilité accrue aux maladies auto-immunes et inflammatoires chez les personnes âgées.

C.II Mécanismes de Rupture de Tolérance des Lymphocytes T

C.II.1 Défaut de Tolérance Centrale. Des mutations génétiques, comme celles du gène *AIRE* (AutoImmune REgulator), peuvent entraîner une défaillance de la tolérance centrale. Le syndrome APECED (Autoimmune PolyEndocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy), causé par des mutations d'AIRE, en est un exemple. Ces mutations favorisent la survie de lymphocytes T autoréactifs, augmentant le risque de maladies auto-immunes.

C.II.2 Altération génétique des Lymphocytes T Régulateurs (Tregs). Les lymphocytes Tregs sont cruciaux pour maintenir la tolérance immunitaire. Des altérations génétiques ou fonctionnelles des lymphocytes Tregs peuvent conduire à une rupture de tolérance. Par exemple, des mutations du gène *FOXP3*, essentiel pour le développement et la fonction des lymphocytes Tregs, sont responsables du syndrome IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked), une maladie auto-immune multisystémique sévère.

C.II.3 Défaillance des Lymphocytes Tregs avec l'Âge

C.II.3.1 Altérations Quantitatives des Lymphocytes Tregs

La production thymique de lymphocytes Tregs naïfs chute avec l'âge en raison de l'involution thymique. 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. Ces Tregs sénescents sont moins efficaces dans leur fonction suppressive.

C.II.3.2 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.
- **Diminution de CTLA-4 et CD25 (IL-2R) :** Une baisse de l'expression de CTLA-4 sur les lymphocytes Treg âgés réduit leur activité suppressive.
- **Une baisse de l'expression du récepteur de l'IL-2** avec l'âge compromet la prolifération et la fonctionnalité des lymphocytes Tregs, l'IL-2 étant leur facteur de croissance essentiel et un stabilisateur majeur 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).
- **Résistance des lymphocytes T conventionnels :** Les lymphocytes T conventionnels âgés peuvent devenir moins sensibles à l'inhibition exercée par les lymphocytes Tregs.

C.II.3.3 Altération de l'Environnement des Lymphocytes Tregs

- **Inflammaging :** L'état inflammatoire chronique associé avec l'âge 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.
- **Altération du microbiote intestinal :** La dysbiose 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.
- **Implication thérapeutique IL-2 à biais Treg.** La forte dépendance des Tregs au signal IL-2/CD25 (récepteur de haute affinité, quasi restreint aux Tregs) est exploitée en thérapeutique. Une première génération utilise l'**IL-2 à faible dose** pour élargir sélectivement le pool de Tregs, avec des résultats encourageants dans le lupus (revue systématique 2025, 517 patients), mais une fenêtre thérapeutique étroite et une demi-vie courte limitent cette approche. Une seconde génération d'**IL-2 modifiées (muteins, IL-2 pégylée, fusions IL-2-anticorps ou CD25-IL-2)** accentue la sélectivité pour CD25 au détriment du récepteur partagé avec les effecteurs. Le **rezpegaldesleukin** a démontré cette 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).

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

La production d'auto-anticorps est une caractéristique majeure de nombreuses maladies auto-immunes. Cette production peut emprunter des voies T-indépendantes ou T-dépendantes, souvent amplifiées par des facteurs environementaux.

C.III.1 Défauts de la Tolérance Périphérique

Des défauts moléculaires ou génétiques peuvent permettre à des lymphocytes B autoréactifs d'échapper à la délétion périphérique. Des mutations touchant des gènes comme *FAS, PTPN22 ou TNFRSF13B* favorisent la survie et l'activation aberrante de ces lymphocytes, prédisposant à des maladies auto-immunes comme le Lupus érythémateux systémique et la thyroïdite d'Hashimoto.

C.III.2 Voie T-Indépendante

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 produits en contexte inflammatoire. 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 ou d'IgG peu mutées.

Exemples de pathologies : L'Anémie Hémolytique Auto-Immune (AHAI) et le Syndrome de Goodpasture, où les auto-anticorps sont souvent de faible affinité ou de classe IgM.

C.III.3 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 les lymphocytes Tfh.

Un rappel rapide des mécanismes explicités dans le chapitre C.

- Les lymphocytes B faiblement autoréactifs sont aptes à ca**p**ter 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 (potentiellement faiblement autoréactif et ayant échappé à la sélection thymique) reconnaît le complexe CMH-II:peptide présenté, une synapse immunologique se forme, conduisant à l'activation mutuelle des deux cellules, à la survie, prolifération, hypermutation somatique des gènes d'immunoglobuline et différenciation du lymphocyte B en plasmocytes.
- Dans un système immunitaire intact, 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.

- **Exemples de pathologies** : Le Lupus érythémateux systémique, la Myasthénie auto-immune, le Pemphigus vulgaire et la Thyroïdite d'Hashimoto, où les auto-anticorps sont de haute affinité et hypermutés.
- **Auto-immunité anti-interférons de type I et Covid 19.** Chez certains patients atteints de formes graves de Covid-19, ont été identifiés des auto-anticorps dirigés contre leurs propres interférons de type I. Les interférons sont essentiels pour une réponse immunitaire antivirale précoce. Cette auto-immunité a une double conséquence : d'une part, elle affaiblit l'immunité innée et permet une multiplication virale accrue avec une extension du nombre de cellules infectées; d'autre part, cette extension du nombre de cellules infectées peut entraîner une **réaction excessive du système immunitaire adaptatif,** provoquant une "tempête de cytokines". Cet exemple majeur illustre la subtilité de l'équilibre entre les composantes innées et adaptatives du système immunitaire, et comment une réponse auto-immune peut paradoxalement aggraver une infection virale.

C.IV Facteurs Déclencheurs et Amplificateurs Environnementaux

C.IV.1 Mimétisme Moléculaire : Certains pathogènes possèdent des épitopes similaires à ceux des propres antigènes de l'organisme, induisant une réponse immunitaire croisée. Par exemple, la protéine M du Streptococcus pyogenes partage des similitudes structurelles avec la myosine cardiaque, conduisant à des réactions auto-immunes dans le rhumatisme cardiaque. De même, le virus d'Epstein-Barr (EBV) est associé à la sclérose en plaques, où des épitopes viraux partagent des similitudes avec des auto-antigènes du système nerveux central.

C.IV.2 Modification des Auto-Antigènes : Les auto-antigènes peuvent subir des modifications post-traductionnelles, créant de nouveaux épitopes reconnus comme étrangers par le système immunitaire. La citrullination, la carbamylation et l'oxydation sont des exemples de modifications qui peuvent conduire à la formation de néoantigènes. Par exemple, dans la polyarthrite rhumatoïde, la citrullination des protéines conduit à la formation d'auto-anticorps anti-peptides citrullinés.

C.IV.3 Rôle du Microbiote Intestinal : Le microbiote intestinal influence le développement et la fonction des lymphocytes T et B. Une dysbiose peut contribuer à la rupture de tolérance en activant aberrantement les CPA et en favorisant l'activation des lymphocytes autoréactifs. Par exemple, Prevotella copri promeut la différenciation de cellules Th17 pro-inflammatoires dans la polyarthrite rhumatoïde, tandis qu'Enterococcus gallinarum est associé à l'auto-immunité dans le lupus érythémateux systémique.

C.IV.4 Infections Virales: Les infections virales peuvent créer un microenvironnement inflammatoire qui active indirectement des lymphocytes autoréactifs. Par exemple, le virus d'Epstein-Barr (EBV) est fortement associé à la sclérose en plaques, où des épitopes viraux

partagent des similitudes avec des auto-antigènes du système nerveux central. De même, le Coxsackievirus B4 est associé au diabète de type 1, où des motifs viraux partagent des similitudes avec des auto-antigènes des cellules bêta du pancréas.

C.V Rôle des Lymphocytes T CD8 et CD4 dans l'Auto-immunité

- **Lymphocytes T CD8** : Ces lymphocytes peuvent lyser directement les cellules cibles, jouant un rôle pathogène majeur dans certaines maladies auto-immunes. Par exemple, dans le diabète de type 1, les lymphocytes T CD8 autoréactifs ciblent et détruisent les cellules bêta productrices d'insuline dans le pancréas. De même, dans le vitiligo, les lymphocytes T CD8 attaquent et détruisent les mélanocytes de la peau, conduisant à des taches de dépigmentation.
- **Lymphocytes T CD4** : Ces lymphocytes orchestrent des réponses inflammatoires pathogènes et activent d'autres cellules immunitaires. Ils peuvent se différencier en sous-types pathogènes comme les Th1 et Th17, produisant des cytokines pro-inflammatoires qui contribuent à l'inflammation et à la destruction tissulaire. Par exemple, dans la sclérose en plaques, les lymphocytes T CD4 dirigés contre des antigènes de la myéline contribuent à la démyélinisation et aux lésions neuronales. Dans la polyarthrite rhumatoïde, les lymphocytes T CD4 infiltrant la synoviale contribuent à l'inflammation articulaire et à la destruction du cartilage et de l'os.

C.VI Conséquences et Implications Cliniques : Stratégies Thérapeutiques

La compréhension 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.IV.1 Stratégies Thérapeutiques Ciblant le Compartiment Lymphocytaire B

- **Agents déplétants les lymphocytes B** : Les anticorps monoclonaux **anti-CD20**, comme le Rituximab, entraînent une déplétion des lymphocytes B circulants et tissulaires, réduisant la production d'auto-anticorps. 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 ou des plasmocytes** : 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**, cytokine de la famille du TNF également 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 et la survie des lymphocytes B. Ils sont en cours d'évaluation ou utilisés dans diverses maladies auto-immunes.

- **Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)** : Les IgIV exercent des effets immunomodulateurs larges, incluant le blocage du recyclage des auto-anticorps et la réduction de leur demi-vie en saturant le récepteur néonatal Fc (FcRn), la modulation des récepteurs Fc, l'inhibition du complément et la modulation de la fonction des cellules immunitaires. Elles sont efficaces dans de nombreuses maladies auto-immunes médiées par les auto-anticorps, comme la myasthénie grave, la dermatomyosite et le purpura thrombopénique immunologique.

C.VI.2 Autres Stratégies Thérapeutiques

- **Corticostéroïdes** : Ces anti-inflammatoires puissants agissent sur de multiples voies immunitaires et cellulaires, inhibant la transcription de gènes pro-inflammatoires et induisant l'apoptose de certaines cellules immunitaires. Ils sont souvent utilisés en première ligne pour contrôler les poussées aiguës de maladies auto-immunes.
- **Immunosuppresseurs conventionnels** : Ces médicaments inhibent la prolifération ou la fonction de diverses cellules immunitaires, utilisés pour gérer les maladies auto-immunes. Par exemple, le Méthotrexate, l'Azathioprine, le Mycophénolate Mofétil et le Cyclophosphamide sont couramment utilisés dans le traitement de maladies comme le lupus, la polyarthrite rhumatoïde et les vascularites.
- **Biothérapies ciblant les lymphocytes T ou les cytokines** : Ces thérapies ciblent des cytokines pro-inflammatoires clés ou inhibent la co-stimulation des lymphocytes T. Par exemple, les **anti-TNFα** (comme l'Infliximab, l'Etanercept et l'Adalimumab) sont largement utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires de l'intestin. Les **anti-IL-6** (comme le Tocilizumab et le Sarilumab) sont utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde et l'artérite à cellules géantes. L'Abatacept, un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T, est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. Les **inhibiteurs de** l'**IL-1** (Anakinra, Canakinumab) ciblent une cytokine pro-inflammatoire clé des maladies auto-inflammatoires et de certaines auto-immunes. Les inhibiteurs de l'**IL-17/IL-12/23** ciblent les réponses Th17/Th1, utilisés dans le psoriasis, l'arthrite psoriasique et les MICI.
- **Inhibiteurs de JAK** : Ces petites molécules inhibent les voies de signalisation intracellulaires activées par de nombreuses cytokines, affectant la fonction de multiples types de cellules immunitaires. Par exemple, le Tofacitinib, le Baricitinib et l'Upadacitinib sont utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde, la colite ulcéreuse et la dermatite atopique.
- **Traitements symptomatiques et de soutien** : Analgésiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et thérapies physiques sont utilisés pour gérer les symptômes et améliorer la qualité de vie des patients atteints de maladies auto-immunes.

C.VI.3 - Thérapie cellulaire par CAR-T cells

Les **CAR-T anti-CD19**, issues de l'oncologie hématologique, prolongent les stratégies de déplétion B en permettant une **déplétion profonde et tissulaire**, y compris dans les niches lymphoïdes inaccessibles aux anticorps monoclonaux — CD19 étant exprimé sur toute la

lignée B jusqu'aux plasmocytes à courte durée de vie, contrairement à CD20. **Principe :** lymphocytes T autologues modifiés ex vivo puis réinjectés après conditionnement lymphodéplétif. **Données cliniques :** rémission durable sans traitement chez 5 patients lupiques réfractaires (*Mackensen et al., Nat Med, 2022*) ; confirmée depuis dans le **lupus** (dont néphropathie lupique, ***Tur et al., Ann Rheum Dis, 2025***) les **myopathies inflammatoires**, et la **sclérodermie diffuse** (essai CASTLE, ***Lancet Rheumatology, 2025***). Une synthèse récente parle de « **reset immunitaire** » (***Schett & Xu, Nat Med, 2026***). **Sécurité :** toxicités (CRS, ICANS) globalement moins sévères qu'en oncologie ; un **boxed warning FDA** sur le risque de lymphome T a été émis en 2024 pour les CAR-T anti-BCMA/CD19 tous usages. Durabilité et coût-efficacité restent à évaluer (***Wu et al. 2025, CAR T-cell therapy in autoimmune diseases: a promising frontier on the horizon***).

C.VI.4 - Anticorps bispécifiques T-cell engagers (TCE)

Alternative « prête à l'emploi » aux CAR-T, sans prélèvement ni conditionnement, au prix d'une durée d'action plus limitée. **Principe :** un bras se lie à un antigène B/plasmocytaire (CD19, CD20, BCMA), l'autre au CD3, rapprochant un lymphocyte T cytotoxique de sa cible indépendamment du TCR. **Molécules :** le **Blinatumomab** (CD19xCD3) a été utilisé avec succès dans la sclérodermie sévère, les syndromes myasthéniques réfractaires (Ruck et al., *Mol Ther*, 2025) et les cytopénies auto-immunes combinées (Gottschlich et al., *NEJM*, 2026). Les molécules **BCMAxCD3** (teclistamab) ont montré des résultats dans le lupus réfractaire et le PTI multiréfractaire (*NEJM* 2024–2025 ; *Lancet* 2026). Le **Mosunetuzumab** (CD20xCD3) est évalué dans la granulomatose avec polyangéite. Des molécules dédiées à l'auto-immunité, comme **XmAb657**, sont en développement. Une revue récente (***Dusing et al., Bispecific T cell engagers for treatment-refractory autoimmune connective tissue diseases, Nat Rev Immunol, 2026***) souligne la complémentarité : administration plus simple et répétable pour les T-cell engagers, persistance prolongée pour le CAR-T.