Immunologie pour le praticien

Les lymphocytes T régulateurs

O. DEREURE
Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER.

Qu'est-ce qu'un lymphocyte T régulateur et comment l'identifier ?

Les cellules T régulatrices (Treg), antérieurement appelées suppressives, représentent un composant essentiel du système immunitaire, capable de supprimer ou au moins de réduire l'intensité des réponses immunitaires des autres lymphocytes, permettant ainsi un important "auto-contrôle" intégré au système immunitaire et évitant le développement de réactions excessives. Les lymphocytes T régulateurs sont notamment impliqués dans l'arrêt des réponses immunitaires après élimination des organismes étrangers, ainsi que dans la prévention de l'auto-immunité par élimination des cellules auto-réactives reconnaissant les auto-antigènes du "soi". Globalement, elles ont donc une activité immunosuppressive en supprimant ou en diminuant fortement l'activité des lymphocytes T effecteurs et sont donc en très grande partie responsables des phénomènes de tolérance immunitaire.

Deux catégories principales de lymphocytes T régulateurs ont été identifiées (***fig. 1***) :
– des lymphocytes T régulateurs "centraux", "naturels" ou "naïfs" (cTreg ou nTreg) d'origine thymique et qui sont doués d'activité suppressive/régulatrice dès leur différenciation intrathymique (à partir de la même lignée ontogénique que les lymphocytes CD4+ naïfs) où ils jouent d'ailleurs un rôle majeur dans la sélection négative des cellules effectrices auto-réactives ;
– des cellules "induites" ou "périphériques" (iTreg ou pTreg) qui se différencient secondairement à partir de lymphocytes T effecteurs matures sous l'influence de facteurs inducteurs d'activité régulatrice tels le TGFβ et l'IL35, surtout dans les zones barrières où le système immunitaire est en contact étroit avec une flore commensale peu dangereuse (par exemple dans les plaques de Peyer intestinales).

Ces deux catégories n'ont pas le même répertoire de récepteur à l'antigène (TCR) et jouent donc des rôles complémentaires, non redondants : le TCR des nTreg a une forte avidité pour le complexe CMH-peptide du soi (inhibition des cellules T auto-réactives), tandis que les iTreg reconnaissent plutôt des complexes CMH-peptides exogènes (réduction des réactions immunitaires indues, par exemple contre des bactéries commensales).

Une troisième catégorie existe, apparemment plus mineure, les Treg de type Tr-1, également issus de la différenciation

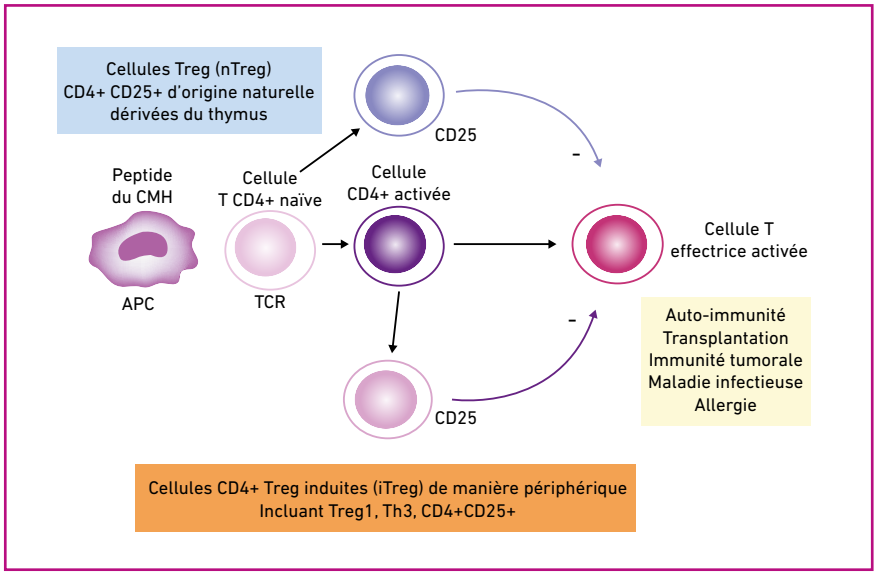

Fig. 1 : Schéma général de l'ontogénie des lymphocytes T régulateurs (d'après *Trends in Immunology*).

des lymphocytes T CD4 naïfs et qui produisent essentiellement de l'IL10, cytokine immunosuppressive majeure. Enfin, un sous-ensemble particulier de Treg périphériques est constitué de cellules T régulatrices ayant le même profil cytokinique que les TH17 avec sécrétion d'IL17.

L'identification des lymphocytes T régulateurs n'est pas forcément simple et le profil le mieux établi concerne surtout les Treg naturels thymiques CD4 + Foxp3 + CD25 (élevé) qui sont les plus représentés dans le sang périphérique, tandis que les Treg périphériques sont plus abondants dans les tissus. Par ailleurs, l'expression de Foxp3 est plus instable et moins fiable pour les Treg périphériques, absente sur les Treg Tr-1, et il faut noter que Foxp3 est également exprimé par les cellules T conventionnelles récemment activées et n'identifie donc pas spécifiquement les Treg humains. Enfin, les Treg périphériques expriment souvent des marqueurs d'adressage tissulaire tels CCR4 ou CLA pour la peau, qui les localisent sur des organes qui nécessitent ou ont nécessité leur intervention, à titre de "mémoire" de l'activité régulatrice/suppressive.

L'expression de CD25 (chaîne alpha du récepteur à haute affinité pour l'IL2) qui caractérise les Treg est témoin de leur forte avidité pour l'IL2 qu'elles ne produisent pas mais qui les active de façon importante, même quand cette cytokine est à faible concentration.

Comment fonctionnent-ils ?

Les mécanismes moléculaires par lesquels les cellules T régulatrices exercent leur activité de suppression/régulation n'ont pas encore été définitivement caractérisés et il n'est pas certain que leur action exige systématiquement un contact de cellule à cellule avec la cellule à supprimer/réguler. Un certain nombre de mécanismes ont ainsi été proposés :

– production directe ou indirecte de cytokines inhibitrices (TGFβ, IL35, IL10) ;
– interactions directes par contact avec les cellules effectrices avec induction d'apoptose par le granzyme B, activation des ectoenzymes CD39 et CD73 à la surface des lymphocytes effecteurs et production d'adénosine immunosuppressive ou encore expression à la surface des Treg de molécules immunosuppressives (CTLA-4 inhibant la costimulation des cellules effectrices par CD28, galectin-1, etc) ;
– interaction directe avec les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes *via* LAG3, CTLA-4 (inhibant les signaux d'activation médiés par CD80 ou CD86) et TIGIT, induction de la 2,3-dioxygénase indoléamine immunosuppressive ;
– boucle de rétroaction dépendante de l'IL2 avec un effet de compétition sur les cellules effectrices en raison de l'avidité des Treg pour l'IL2.

À l'inverse, les Treg doivent recevoir des messages inhibiteurs, notamment des cellules présentatrices d'antigènes et des cellules T effectrices afin de permettre une réponse immunitaire efficace avant, au contraire, d'être activés quand cette réponse a atteint son but, et ce pour empêcher sa chronicisation qui pourrait devenir délétère et évoluer vers une maladie inflammatoire chronique. Ce système de bascule encore mal connu et probablement très complexe est actuellement l'objet d'importantes recherches en raison des possibilités thérapeutiques qui pourraient en découler.

Quels rôles peuvent-ils jouer en dermatologie ?

Ce domaine est en plein développement, comme dans beaucoup d'autres secteurs notamment en rhumatologie, oncologie, allergologie et médecine interne, grâce à la compréhension de leur intervention dans certaines affections chroniques et leur manipulation potentielle à des fins thérapeutiques.

Un exemple intéressant, qui illustre bien à quel point cet élément régulateur joue un rôle majeur en physiologie, est le syndrome IPEX (*Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked*) lié à des mutations inactivatrices de Foxp3 et entraînant un trouble auto-immun sévère et rapidement mortel avec la triade diarrhée aqueuse, dermatite eczématiforme (probablement liée en partie aux carences par malabsorption) et endocrinopathie ± cytopénies auto-immunes et néphropathie tubulaire.

En dehors de cette situation exceptionnelle, l'implication d'un défaut ou d'une hyperactivité des Treg apparaît aussi très importante dans beaucoup de maladies inflammatoires, auto-immunes, allergiques, dans certaines infections virales chroniques (hépatite C, VIH) et dans le rejet (ou non) des tumeurs et des allogreffes, et leur manipulation ouvre des perspectives majeures dans toutes ces circonstances.

Ces différents groupes d'affections sont bien sûr très représentés en dermatologie et, en particulier, les Treg proches des Th17 pourraient participer à la physiopathologie du psoriasis et de l'hidradénite suppurée. Dans un autre domaine, l'activation indue des Treg pourrait expliquer en partie l'échec primaire ou secondaire des immunothérapies et notamment des anti-PD1 très utilisés en oncodermatologie. La pelade et le vitiligo pourraient également impliquer, au moins en partie, une réduction anormale de l'efficacité des Treg tissulaires, laissant se développer une auto-immunité locale envahissant des zones en principe "sanctuaires" ; dans cette perspective, une approche originale utilisant l'effet différentiel de petites doses d'IL2 sur les Treg et les cellules T effectrices (activation des premières sans activation supplémentaire des secondes) a été évaluée dans la pelade avec des résultats intéressants sur de petites séries. La manipulation des Treg pourrait également être utilisée dans des situations d'hypersensibilité à manifestation cutanée en induisant une tolérance spécifique et durable.