

Le thymus aujourd'hui : d'un organe « vestigial » à la tolérance immunitaire vis-à-vis du « soi » et à l'auto-immunité

Vincent GEENEN

Directeur de Recherche au F.R.S.-FNRS

Professeur d'Embryologie et d'Histoire de la recherche biomédicale à l'ULg

Chef de clinique en Endocrinologie au CHU de Liège

GIGA-I³ Recherche – Centre d'Immunoendocrinologie, CHU-B34, B-4000 Liège-Sart Tilman

C'est à Galien (129-210 après JC) que l'on doit la découverte du thymus qu'il nomma ainsi en raison de sa ressemblance avec la feuille de thym (*Thymus vulgaris*). Selon lui, le thymus était le siège de l'âme, de l'énergie, du courage et de l'humeur. Etant donné l'influence prédominante de Galien sur la médecine occidentale jusqu'aux Lumières, le langage médical contemporain a conservé des termes comme 'thymie' et 'troubles thymiques' issus de cette conception erronée. Pendant des siècles, le thymus a été considéré comme un simple vestige jusqu'à la découverte en 1960 par le franco-australien JFAP Miller de son rôle essentiel dans la différenciation des lymphocytes T (thymo-dépendants). Longtemps aussi, on a supposé que la génération des cellules T par le thymus (thymopoïèse) diminuait de manière drastique à la puberté.

Chez les invertébrés et les vertébrés primitifs (comme la lamproie), le système neuroendocrine et la réponse immunitaire innée ont évolué en parallèle sans aucun problème particulier. Les récepteurs de l'immunité innée ne peuvent réagir en effet contre le « soi » intact. Un thymus unique est apparu pour la première fois chez les poissons cartilagineux (raies et requins) il y a environ 450 millions d'années, en même temps ou très peu de temps après l'émergence de la réponse immunitaire adaptative (ou acquise). Cet organe lymphoïde peut être comparé à un petit cerveau, un ordinateur hautement spécialisé dans la programmation de la tolérance immunitaire centrale vis-à-vis du « soi ». Cette dernière était devenue une nécessité absolue pour la survie des espèces en raison de la pression évolutive liée au risque élevé d'auto-toxicité inhérent à la génération aléatoire de l'extrême diversité qui caractérise l'immunité adaptative.

Les recherches menées depuis 1985 par notre laboratoire ont démontré que le thymus n'est pas une glande endocrine mais une intersection nécessaire permettant une évolution intégrée et harmonieuse entre les systèmes majeurs de la communication intercellulaire, les systèmes nerveux, endocrine et immunitaire. Nous avons défini la biochimie du « soi neuroendocrine » dont la présentation par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) thymique est contrôlée par le gène régulateur de l'auto-immunité *AIRE* (AutoImmune REgulator). Les mutations de *AIRE* sont responsables d'une très rare maladie autosomale récessive, le syndrome polyglandulaire auto-immun de type 1, associant le plus souvent une hypocalcémie résultant d'une hypoparathyroïdie auto-immune, une maladie d'Addison et une candidose cutanéomuqueuse chronique. La présentation du « soi » par le CMH thymique est responsable de la délétion clonale des lymphocytes T auto-réactifs (sélection négative). Dans le même temps, par un mécanisme encore incertain, cette même présentation du « soi » dans le thymus génère des lymphocytes T régulateurs naturels (nTreg) qui sont capables d'inactiver en périphérie les cellules T auto-réactives ayant échappé à la sélection négative thymique.

Le développement de l'auto-immunité résulte d'abord d'un dysfonctionnement génétique ou acquis (suite à une infection entérovirale, par exemple) dans la programmation intrathymique de la tolérance au « soi ». Les maladies auto-immunes (comme le diabète de type 1, la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde, nombre de thyroïdites, etc.) constituent le tribut individuel payé, par l'espèce humaine surtout, en échange d'un système de plus en plus complexe de la protection du « soi » contre le « non soi ». Cette connaissance récente des fonctions normale et pathologique du thymus sert aujourd'hui de base pour la mise au point d'un nouveau type de vaccin et de stratégies innovantes pour le traitement de nombreuses maladies résultant d'un dérèglement immunitaire.

Références récentes :

- Geenen V. The presentation of neuroendocrine self in the thymus: a necessity for an integrated evolution of the immune and neuroendocrine systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1261**: 42-48 (2012)
- Geenen V. Thymus and type 1 diabetes: an update. *Diabetes Research and Clinical practice* **98**: 26-32 (2012)
- Geenen V *et coll.* Thymic self-antigens for the design of a negative/tolerogenic self-vaccination against type 1 diabetes. *Current Opinion in Pharmacology* **10**: 461-472 (2010)