

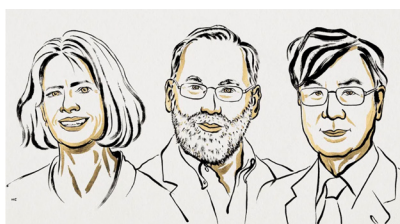
► Le prix Nobel de physiologie ou médecine 2025 a été attribué conjointement à Mary Brunkow, Fred Ramsdell et Shimon Sakaguchi, pour la caractérisation des lymphocytes T régulateurs et l'identification du gène *FOXP3* comme « chef d'orchestre » de ces cellules. Ces travaux ont réhabilité le concept, alors controversé, de lymphocytes T suppresseurs et ont fondé le champ de la tolérance immunitaire périphérique. Cet article retrace brièvement l'histoire de cette découverte et les contributions respectives des trois lauréats, avant de se concentrer sur l'essor de cette thématique de recherche, en mettant en lumière le rôle déterminant de Benoît Salomon dans son introduction et son développement en France à partir des années 2000. ◀

Prix Nobel de physiologie ou médecine 2025

Les lymphocytes T régulateurs, des « cellules immunosuppressives » longtemps oubliées

Une brève histoire d'une renaissance scientifique et de son essor en France

José L. Cohen



Université Paris-Est Créteil,
Inserm U955, Institut Mondor
et AP-HP, Hôpital Henri
Mondor, Centre d'investigation
clinique en biothérapie,
Créteil, France.
jose.cohen@inserm.fr

De la controverse à la renaissance : histoire des lymphocytes T régulateurs et contributions des trois lauréats du Nobel 2025

Aux origines : le concept des lymphocytes T suppresseurs

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) occupent une place centrale dans l'immunologie moderne, et c'est ce qu'est venue consacrer l'attribution du prix Nobel de physiologie ou médecine 2025. Mais pour comprendre l'importance et la portée de ce prix dans l'histoire des sciences, il faut remonter au milieu du XX^e siècle. Dès les années 1950 et jusqu'au début des années 1970, dans un domaine en pleine effervescence marqué en 1956 par la découverte des lymphocytes B producteurs d'anticorps [1] et en 1963 par celle des lymphocytes T produits dans le thymus [2], les immunologistes butent sur deux questions simples, mais centrales. Comment la réponse immunitaire, liée à l'élimination d'un agent pathogène, est-elle freinée une fois la tâche accomplie ? Et, plus fondamentalement encore, comment

ces cellules de l'immunité sont-elles capables de distinguer le soi du non-soi, c'est-à-dire d'éliminer l'agent pathogène tout en épargnant l'individu hôte ? Des travaux fondateurs ont conduit à l'énoncé du principe de « tolérance immunitaire » reposant sur l'élimination des cellules immunitaires auto-réactives et donc potentiellement pathogènes ; ce que l'on appellera plus tard la tolérance « centrale ». Ils ont valu, en 1960, le prix Nobel de physiologie ou médecine à Frank Macfarlane Burnet (Australie) pour sa « théorie de la sélection clonale » postulant que des cellules immunitaires reconnaissant le soi sont éliminées durant la vie embryonnaire, et à Peter Brian Medawar (Royaume-Uni) pour en avoir apporté une démonstration expérimentale. C'est sur ces bases que reposent, depuis, des pans entiers de l'immunologie moderne.

Dans la continuité de ces travaux, au début des années 1970, Richard Gershon et ses collaborateurs font un constat surprenant qui vient compléter ce principe de tolérance : certaines cellules du thymus, chez le rat, semblent capables de supprimer activement la réponse immunitaire d'autres lymphocytes [3]. Ce travail fondateur introduit le concept de « cellules suppressives », une population lymphocytaire qui serait entièrement dédiée à l'inhibition des réponses immunitaires. Il vient compléter la théorie de la sélection clonale en proposant un mécanisme supplémentaire. Pendant toute la décennie 1970, ce concept gagne en popularité et en sophistication. Ainsi, non seulement

Vignette (© Niklas Elmehed - Nobel Prize Outreach).



les cellules auto-réactives peuvent être éliminées dans le thymus lors de leur formation, mais d'autres cellules immunitaires auraient la capacité de freiner une réponse immunitaire dans l'organisme (à la « périphérie »). En 1974, la description du rôle du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) dans la reconnaissance antigénique par les lymphocytes T a ouvert une nouvelle voie de recherche, récompensée par un prix Nobel de physiologie ou médecine à Rolf Zinkernagel et Peter Doherty en 1996 [4]. C'est dans ce contexte qu'a été formulée l'hypothèse de l'existence de facteurs suppresseurs solubles spécifiques d'antigènes, codés dans la région I-J du CMH de la souris. Cependant, au début des années 1980, le clonage des gènes du CMH chez la souris a montré qu'aucun gène ne présentait une séquence nucléotidique correspondant à celles supposées coder les facteurs suppresseurs associés au locus I-J [5]. Ainsi, en l'absence de base moléculaire et de marqueurs phénotypiques permettant leur identification et leur isolement, le domaine des cellules T suppressives a temporairement disparu de la littérature scientifique.

Malgré cet échec important, les mécanismes sous-jacents de la réponse immunitaire continuent d'être explorés, et deux grandes sous-populations de lymphocytes T, alors désignées par T4 et T8, et connues aujourd'hui sous les noms de CD4 et CD8, sont décrites [6, 7].

La contribution fondatrice de Shimon Sakaguchi : l'identification d'une sous-population de lymphocytes T CD4⁺ CD25⁺ régulateurs

Shimon Sakaguchi, convaincu de la solidité des résultats expérimentaux soutenant, sinon l'existence d'une population de lymphocytes T suppresseurs, du moins celle d'un « effet suppresseur », continuait d'explorer ce terrain de recherche de la tolérance périphérique en s'appuyant sur des modèles murins d'auto-immunité. Il adossait sa réflexion aux résultats obtenus à partir d'un modèle spécifique, celui de la thymectomie néonatale pratiquée au troisième jour de vie chez la souris, qui induit un syndrome auto-immun multi-organes (thyroïdite, gastrite, orchite, diabète). Ce modèle suggérait que le thymus produisait, outre des cellules effectrices, une composante régulatrice [8] qu'il restait encore à identifier précisément. En 1995, avec ses collaborateurs, il montra que le transfert de lymphocytes T CD4⁺, préalablement déplétés, *ex vivo*, d'une sous-population minoritaire (représentant environ 10 % de la population lymphocytaire T) exprimant la chaîne α du récepteur de l'interleukine-2 (CD25), à des souris *nude* (athymiques et donc dépourvues de lymphocytes T) induisait un syndrome auto-immun « systémique » chez les animaux ainsi greffés. En revanche, la réintroduction de cette sous-population de lymphocytes CD4⁺ CD25⁺ dans l'expérience de transfert empêchait complètement la survenue de ce syndrome. La démonstration était claire : une fraction minoritaire de lymphocytes T CD4⁺ portant le marqueur CD25 était à la fois nécessaire et suffisante pour prévenir l'auto-immunité. Ainsi était décrite, pour la première fois, phénotypiquement et fonctionnellement, une population de lymphocytes T CD4⁺ CD25⁺ suppressive, capable de contrôler un processus auto-immun induit par d'autres cellules T [9]. L'importance de ces résultats expérimentaux, publiés dans le *Journal of Immunology*, n'a pas été immédiatement reconnue, et peu d'équipes ont su en exploiter pleinement

le potentiel. À cette époque, ce journal, reconnu pour la qualité de l'évaluation des articles soumis pour publication et pour sa stratégie éditoriale, ne faisait toutefois plus partie de grandes revues d'immunologie. Mais surtout, échaudée par des années passées à la recherche infructueuse des « cellules suppressives », la communauté des immunologistes s'était détournée de cette thématique. Pour convaincre cette communauté restée sceptique, il faudra attendre l'apport de preuves fonctionnelles convergentes et décisives par plusieurs groupes de chercheurs, parmi lesquels ceux dirigés par Ethan Shevach aux États-Unis et par Fiona Powrie au Royaume-Uni. Leurs contributions respectives furent déterminantes. En 1998, Thornton et Shevach établirent que, *in vitro*, les lymphocytes T CD4⁺ CD25⁺ pouvaient supprimer la prolifération d'autres lymphocytes T par un mécanisme dépendant du contact cellulaire [10]. De son côté, le groupe dirigé par Fiona Powrie démontrait que les lymphocytes CD4⁺ CD25⁺, que ce groupe caractérisait par l'expression de CTLA4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*), avaient la capacité de contrôler un processus inflammatoire intestinal [11]. Les travaux de Shimon Sakaguchi, associés à ceux de ces deux équipes de recherche, ont donné lieu à l'identification d'une sous-population de lymphocytes T aux capacités suppressives, produite dans le thymus et essentielle au contrôle de processus auto-immun « à la périphérie ». Notons que le concept de « cellule suppressive » n'a jamais été repris, et a laissé la place à celui de lymphocyte T régulateur (Treg).

La contribution de Mary Brunkow et Fred Ramsdell : identification du gène *FOXP3* et validation moléculaire (2001)

La confirmation moléculaire de l'existence de ces cellules allait emprunter un chemin totalement différent. Elle prit pour point de départ une souche de souris mutantes, dont les mâles présentaient spontanément une kératose cutanée sévère (ce qui leur valut l'appellation « *scurfy* ») ainsi qu'une splénomégalie, avant de mourir en quelques semaines dans un tableau de dérégulation immunitaire généralisée. En 2001, dans la revue *Nature Genetics*, Mary Brunkow et Fred Ramsdell démontrèrent que les souris *scurfy* étaient porteuses d'une mutation dans un gène non étudié jusqu'alors, baptisé *Foxp3* (*forkhead box P3*) et codant un facteur de transcription comportant un motif *forkhead/winged-helix* [12]. Peu après, une seconde découverte, cette fois chez l'être humain, vint en renforcer sa portée physiopathologique : Brunkow et Ramsdell découvrirent que le syndrome IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X chromosome-linked*),

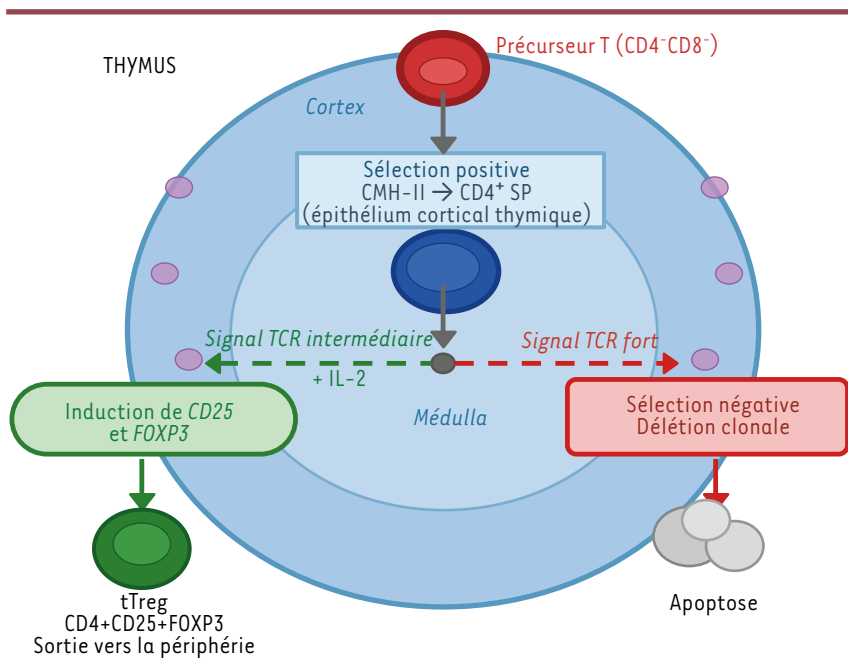


Figure 1. Développement des lymphocytes T régulateurs (Treg) dans le thymus. Les précurseurs T CD4⁺ CD8⁺ entrant dans le thymus subissent une sélection positive dans le cortex thymique, au cours de laquelle leur récepteur TCR interagit avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) des cellules épithéliales corticales, ce qui produit des thymocytes CD4⁺ « simple positifs » (SP). Dans la médulla thymique, les thymocytes dont le TCR reconnaît des antigènes du soi avec une affinité intermédiaire-forte induisent l'expression de *FOXP3*, gène « chef d'orchestre » de la lignée lymphocytaire régulatrice, et quittent le thymus en tant que lymphocytes Treg thymiques (tTreg) CD4⁺ FOXP3⁺ CD25⁺. Les thymocytes dont le TCR présente une affinité trop forte pour les antigènes du soi sont éliminés par sélection négative (délétion clonale), ce qui évite l'auto-immunité.

une maladie monogénique rare, d'origine inconnue et souvent fatale dès le début de la vie, associant diabète néonatal, thyroïdite, entéropathie et infections sévères, était causée par des mutations dans le gène orthologue *FOXP3* [13].

Sakaguchi réalise la synthèse en démontrant que *FOXP3* gouverne les lymphocytes T régulateurs : deux bonnes raisons pour un prix Nobel

En 2003, Hori, Nomura et Sakaguchi apportèrent à leur tour une preuve moléculaire incontestable de l'existence des lymphocytes Treg. Ils montrèrent que *FOXP3* était spécifiquement et constitutivement exprimé dans les lymphocytes régulateurs CD4⁺ CD25⁺, et que son expression ectopique pouvait transformer des lymphocytes T conventionnels en lymphocytes T suppresseurs fonctionnels. En l'absence de la protéine *FOXP3*, les lymphocytes Treg perdent leurs propriétés régulatrices [14]. Désormais, le concept du lymphocyte T régulateur bénéficiait d'une caractérisation phénoty-

pique claire (CD4⁺ CD25⁺), d'un marqueur moléculaire solide (*FOXP3*), ainsi que d'un modèle mécanistique cohérent. La littérature scientifique consacrée aux lymphocytes Treg, qui ne comptait que quelques articles par an dans les années ayant suivi la publication fondatrice de Sakaguchi, allait, dès lors, connaître une croissance exponentielle.

C'est cette histoire scientifique, depuis la première identification fonctionnelle des lymphocytes Treg par Sakaguchi en 1995, jusqu'aux trente années de recherche qui ont suivi, que le prix Nobel de physiologie ou médecine 2025 est venu récompenser. Elle inclut notamment la description du « master gene » *FOXP3* par Brunkow et Ramsdell en 2001, puis l'établissement à nouveau par Sakaguchi et ses collaborateurs en 2003, du lien entre *FOXP3* et les lymphocytes Treg. Les Figures 1 et 2 résument respectivement comment ces lymphocytes Treg sont produits dans le thymus lors de la sélection clonale, et par quels mécanismes ils exercent leurs effets immunosuppresseurs. Aujourd'hui, les lymphocytes Treg sont reconnus comme des acteurs incontournables dans la physiopathologie d'un grand nombre de maladies ou complications immunitaires (maladies auto-immunes, rejet de greffe, maladies inflammatoires

chroniques, cancers). De nombreux essais cliniques visent à cibler ces cellules, soit pour augmenter leur activité, soit pour limiter leur effet suppresseur. Ce prix Nobel récompense donc autant une avancée majeure de biologie fondamentale qu'une perspective thérapeutique très large.

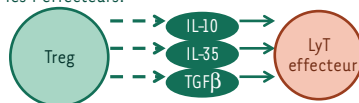
L'essor des lymphocytes T régulateurs en France (2000-2010) : le rôle pionnier de Benoît Salomon

Un séjour post-doctoral dans le laboratoire de Jeffrey Bluestone qui frôle la catastrophe

Au tournant des années 2000, la thématique des lymphocytes T régulateurs CD4⁺ CD25⁺, qui émergeait alors dans les laboratoires dirigés par Sakaguchi au Japon, Shevach aux États-Unis, ou Powrie au Royaume-Uni, était pratiquement absente du paysage scientifique français. Benoît Salomon allait jouer un rôle décisif en important cette thématique dans son laboratoire d'accueil aux États-Unis. En effet, à partir de 1997, il effectue un séjour postdoctoral dans le laboratoire dirigé par Jeffrey A. Bluestone, alors installé à l'université de Chicago. Bluestone était un spécialiste reconnu de la costimulation lymphocytaire, de la

A – Cytokines inhibitrices

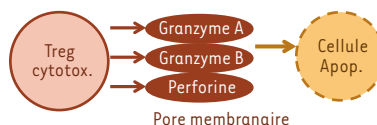
Les Tregs sécrètent des cytokines suppressives qui inhibent directement les T effecteurs.



IL-10 · IL-35 · TGFβ → suppression de l'activation lymphocytaire
Conversion en Tregs périphériques (rôle clé du TGFβ)

B – Cytolyse

Les Tregs cytotoxiques détruisent les cellules effectrices par contact direct.



Granzymes A/B + Perforine → apoptose de la cellule cible
Mécanisme contact-dépendant, indépendant des cytokines

C – Perturbation métabolique

Conversion ATP → adénosine et déplétion IL-2 : immunosuppression métabolique.



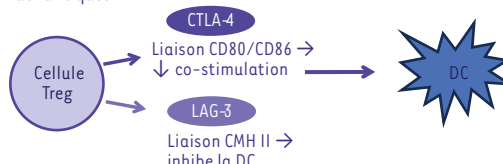
Déplétion de l'IL-2
CD25 (Rα IL-2) très exprimé par les Tregs
→ consommation compétitive →
privation de survie pour les T effecteurs

Voie AMPc
Adénosine → A2A → ↑ AMPc → blocage
TCR → inhibition prolifération T
effecteurs

CD39 · CD73 : ectonucléotidases de surface des Tregs
ATP pro-inflammatoire → adénosine immunosuppressive

D – Ciblage des cellules dendritiques

Altération de la maturation et de la présentation antigénique des cellules dendritiques.



X ↓ Expression CD80/CD86 X ↓ Maturation de la DC
X ↓ Présentation antigénique (CMH II) X ↑ Tolérogénicité (IDO, IL-10)

CTLA-4 : ligand compétiteur de CD28 · LAG-3 : liaison CMH II → DC
immature/tolérigène

Figure 2. Mécanismes suppresseurs des lymphocytes Treg en périphérie. Les lymphocytes Treg CD4⁺ FOXP3⁺ CD25⁺ exercent leur fonction immunosuppressive par quatre mécanismes principaux : **A.** la sécrétion de cytokines immunosuppressives (IL-10, TGF-β, IL-35), qui inhibent la prolifération et les fonctions des lymphocytes T effecteurs et peuvent induire une différenciation des lymphocytes T effecteurs en lymphocytes Treg induits ; **B.** des mécanismes par contact direct impliquant les granzymes et la perforine, conduisant à l'inhibition ou à la lyse des cellules cibles ; **C.** la consommation locale d'IL-2 via leur récepteur de forte affinité CD25, privant les lymphocytes T effecteurs d'un signal de survie essentiel, et la présence d'ectonucléotidases à la surface des lymphocytes Treg permettant la transformation de l'ATP en adénosine immunosuppressive ; **D.** l'expression de CTLA-4 à leur surface, qui entre en compétition avec CD28 pour la liaison aux molécules CD80/86 des cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques), réduisant leur activation.

tolérance immunitaire et du diabète auto-immun C'est dans ce cadre que Benoît Salomon s'engage dans un programme de recherche visant à évaluer l'effet d'un blocage du signal de costimulation des lymphocytes T, impliquant B7 et CD28, sur la survenue d'un processus auto-immun. Ce travail ambitieux reposait sur la suppression de ce signal en utilisant des modèles de souris non obèses diabétiques (NOD) génétiquement modifiées. La mise en place de ce modèle allait, à elle seule, prendre beaucoup de temps, mais la surprise est venue des premiers résultats obtenus avec ces souris mutées. Alors que l'hypothèse initiale était que le blocage du signal B7/CD28 inhiberait la réponse immunitaire et donc le processus physiopathologique auto-immun, les souris développaient au contraire un diabète exacerbé. Pour un jeune post-doctorant dont les publications conditionnent les chances d'être recruté dans les grands organismes de recherche, ce type de situation est source d'une forte inquiétude. Aucune explication ne se dessinait jusqu'à la venue d'Ethan Shevach pour un séminaire de laboratoire sur les lymphocytes Treg. Benoît Salomon testa alors l'hypothèse d'un défaut de régulation de la réponse immunitaire et étudia, dans son modèle murin, le comportement des lymphocytes Treg. Ce travail allait aboutir à une publication majeure. En 2000, dans la revue *Immunity*, Benoît Salomon démontre que la costimulation par le signal B7/CD28

est indispensable à l'homéostasie des lymphocytes Treg qui contrôlent le diabète auto-immun. En l'absence de cette costimulation, les souris NOD présentent une déplétion profonde des lymphocytes Treg et développent un diabète exacerbé. Le transfert de la sous-population CD4⁺ CD25⁺ restaure le contrôle du processus auto-immunitaire [15]. Cette publication positionna Benoît Salomon, sur le plan international, parmi les acteurs de la première heure d'un champ appelé à connaître un essor considérable.

Une mésaventure comparable dans un laboratoire de la Pitié-Salpêtrière

À la même époque, Sébastien Maury, jeune hématologue et doctorant au sein de l'UMR CNRS 7087 dirigée par David Klatzmann (hôpital de la Pitié-Salpêtrière), étudiait l'une des complications majeures des greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques, à laquelle il était confronté comme médecin praticien : la maladie du greffon contre l'hôte. Les travaux sur ces greffes et sur les mécanismes immunitaires asso-

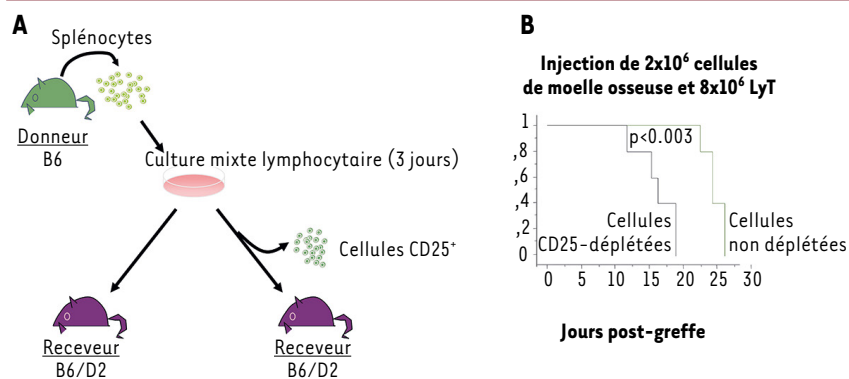


Figure 3. Stratégie de déplétion des lymphocytes T effecteurs de la réaction du greffon contre l'hôte après activation alloréactive ex vivo. **A.** Les lymphocytes T collectés chez des souris donneuses B6 sont activés durant trois jours *ex vivo* en présence de splénocytes irradiés de souris B6x/D2. Au terme de la culture, une partie est déplétée en lymphocytes T alloréactifs en utilisant leur expression du marqueur d'activation CD25. Les lymphocytes sont alors réinjectés chez des souris receveuses B6x/D2 ayant subi une irradiation létale. **B.** La réaction du greffon contre l'hôte est évaluée par la survie des souris après la greffe de cellules de moelle osseuse. Étonnamment, alors que toutes les souris du groupe témoin (*i.e.*, sans déplétion des lymphocytes CD25⁺) sont mortes à J26, la mort des souris du groupe avec déplétion des lymphocytes CD25⁺ survient plus tôt, à J18. Ces résultats inattendus ont trouvé une explication *a posteriori* par l'élimination concomitante des lymphocytes Treg qui expriment constitutivement CD25. Archives personnelles de Sébastien Maury (résultats non publiés).

ciés furent, eux aussi, consacrées par un prix Nobel de physiologie ou médecine attribué à Edward Donnall Thomas en 1990. La maladie du greffon contre l'hôte, parfois mortelle, est due aux lymphocytes T du donneur, présents dans le greffon, qui ne reconnaissent plus leur environnement et considèrent les tissus du receveur comme étrangers et les détruisent. Post-doctorant au sein de cette unité, où je mettais au point des modèles de greffe de moelle osseuse chez la souris, j'encadrais les travaux de Sébastien Maury visant à élaborer des stratégies thérapeutiques permettant de maîtriser cette complication. Notre approche reposait sur l'activation *in vitro* de lymphocytes T de souris donneuses avec des cellules irradiées issues de souris partageant le même fond génétique que les souris receveuses. Après stimulation, les cellules exprimant CD25, alors considéré comme un marqueur robuste d'activation des lymphocytes T, étaient éliminées par tri cellulaire, puis les cellules restantes étaient greffées chez des souris irradiées. L'hypothèse était que l'élimination des lymphocytes T activées par une stimulation allogénique (supposés responsables de la maladie) permettrait d'atténuer, voire de contrôler, le processus physiopathologique. Cependant, comme dans le modèle étudié par Benoît Salomon, les résultats se révélèrent contraires aux attentes : la maladie du greffon contre

l'hôte n'était pas atténuée, mais au contraire exacerbée. À la différence de ce dernier, qui avait pu bénéficier de l'expertise d'Éthan Shevach pour interpréter ses résultats déconcertants, nous ne disposions d'aucun cadre interprétatif satisfaisant. Faute d'explication cohérente et afin de préserver le travail doctoral de Sébastien Maury, ce projet fut temporairement abandonné. Les résultats, restés non publiés, sont présentés dans la Figure 3.

Benoît Salomon : le pionnier des lymphocytes Treg en France

À son retour en France au début des années 2000, Benoît Salomon rejoignit l'UMR CNRS 7087 où il avait effectué ses travaux de recherche pour sa thèse d'immunologie. Au-delà de sa publication emblématique, son séjour chez Jeffrey Bluestone lui permit d'acquérir une maîtrise technique et conceptuelle importante de la biologie des lymphocytes Treg : isolement par cytométrie en flux, tests de suppression *in vitro*, modèles de transfert adoptif, et analyse de l'homéostasie lymphocytaire *in vivo*. Ce savoir-faire, en plus de ses connaissances sur les lymphocytes Treg, allait constituer la valeur ajoutée qu'il rapportait en France. Benoît Salomon s'imposa en France comme l'expert reconnu des lymphocytes Treg en développant ses propres programmes de recherche, des collaborations au sein de son laboratoire d'accueil, dont il influença fortement les programmes de recherche, ainsi qu'avec d'autres laboratoires. Entre les années 2000 et 2010, il montre, dans des conditions physiologiques chez la souris, qu'une fraction des lymphocytes Treg est maintenue dans un état d'activation permanente par la reconnaissance continue d'auto-antigènes tissulaires. Ces travaux établissent que l'auto-réactivité est une propriété constitutive de ces lymphocytes [16]. À partir d'un répertoire polyclonal de lymphocytes Treg, il parvient à produire et à purifier des lymphocytes spécifiques d'un auto-antigène [17]. En 2006, il constate que l'efficacité de la suppression exercée par les lymphocytes Treg *in vivo* dépend non seulement de leur degré d'activation, mais aussi de celui des lymphocytes T effecteurs, révélant ainsi que le rapport entre ces deux niveaux d'activation constitue le déterminant de la régulation immunitaire *in vivo* [18]. En 2010, il montre que les lymphocytes T pathogènes auto-réactifs exercent un effet protecteur dans le diabète auto-immun en stimulant l'expansion et la fonction des lymphocytes Treg, suggérant ainsi l'existence d'une boucle de rétrocontrôle entre lymphocytes effecteurs et lymphocytes régulateurs, qui limite la progression de la maladie [19]. En apportant un « éclairage Treg » sur les résultats inattendus de la déplétion des lymphocytes CD25⁺ après une activation



lymphocytaire allogénique, il contribue à la démonstration du rôle des lymphocytes Treg au cours de la réponse allogénique dans des modèles de maladie du greffon contre l'hôte [20, 21], donnant lieu à une collaboration initiée lors de nos thèses de sciences respectives, et restée ininterrompue depuis. Il participe aussi activement à la démonstration du rôle des lymphocytes Treg dans le cancer [22], les uvéites auto-immunes [23], les myosites auto-immunes [24], et les mécanismes de préservation des embryons durant la gestation [25, 26]. Avec Eliane Piaggio, il décrit la possibilité de prévenir et de traiter le diabète chez la souris NOD en activant et amplifiant les lymphocytes Treg [27]. Ses collaborations avec d'autres équipes de recherche en France ont permis d'identifier le rôle des lymphocytes Treg dans l'athérosclérose artérielle [28] ou encore l'encéphalomyélite auto-immune [29].

Du préclinique à la clinique : le retour du marqueur CD25

Une application thérapeutique intuitive des lymphocytes Treg consistait en une thérapie cellulaire visant à corriger leur déficit dans certaines maladies auto-immunes. Les questions inhérentes à toute thérapie cellulaire s'appliquaient naturellement aux lymphocytes Treg : comment les isoler en quantité suffisante à partir du sang humain ? Comment les amplifier *in vitro* sans altérer leur phénotype ni leurs propriétés suppressives ? Comment garantir leur stabilité fonctionnelle après leur transfert *in vivo* ? Et comment toutes ces étapes peuvent-elles être franchies dans des conditions conformes aux bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique ? Ce travail de développement préclinique et technologique fut pris en charge, avec l'appui de Benoît Salomon, par le centre intégré de thérapie cellulaire et génique de la Pitié-Salpêtrière, dirigé par David Klatzmann [30].

Mais le tout premier essai clinique n'a pas consisté en l'injection thérapeutique de lymphocytes Treg pour contrôler une réponse immunitaire pathologique. Il allait voir le jour dans un contexte, jusque-là peu évoqué, sous l'impulsion de Sébastien Maury, de retour dans le service d'hématologie clinique de l'hôpital Henri Mondor après avoir soutenu sa thèse de sciences. Celui-ci su tirer parti des expériences sus-mentionnées et initialement considérées comme infructueuses. Ces expériences avaient montré que la déplétion *ex vivo* de cellules alloréactives CD25⁺ post-activation conduisait paradoxalement à une exacerbation de la maladie du greffon contre l'hôte chez la souris. *A posteriori*, ce résultat pouvait être réinterprété à la lumière de l'hypothèse impliquant les lymphocytes Treg. De fait, la déplétion concomitante et non intentionnelle de ces lymphocytes Treg expliquait le constat inattendu chez la souris, mais ouvrait surtout une nouvelle piste thérapeutique dans le domaine de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, son champ d'exercice clinique. La stratégie thérapeutique que nous tentions alors de développer consistait à dépler les lymphocytes Treg, sur la base de leur expression constitutive de CD25, dans des produits contenant les lymphocytes du donneur, avant leur administration thérapeutique à des patients en rechute de leur hémopathie maligne après greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'hypothèse était que les lymphocytes Treg, en freinant l'alloréactivité des lymphocytes T du donneur, pouvaient constituer un

obstacle majeur à leur effet antitumoral. Les résultats montrèrent que la déplétion des lymphocytes Treg dans le produit de lymphocytes du donneur pouvait conduire, chez certains patients (4 sur 17), à une réponse immunitaire associée dans certains cas à une réponse antitumorale [31]. Cet essai clinique de manipulation des lymphocytes Treg, premier du genre chez l'être humain, apportait ainsi la preuve de concept clinique que le ciblage de ces lymphocytes pouvait potentialiser l'immunité antitumorale. Il ouvrait une perspective thérapeutique nouvelle à l'interface entre immunologie de la tolérance et oncologie.

La France dans le paysage international des lymphocytes Treg : positionnement et rayonnement

Il convient de situer ces développements français dans le contexte international de l'époque. Dès le début des années 2000, plusieurs groupes dans le monde ont travaillé à une meilleure connaissance et à la valorisation clinique des lymphocytes Treg. Aux États-Unis, les équipes du laboratoire dirigé par Bluestone explorent la piste de leur utilisation thérapeutique dans le diabète de type 1 et la transplantation d'organe. Au Royaume-Uni, Herman Waldmann ou Kathryn Wood à Oxford s'intéressaient à la tolérance immunitaire dans le contexte de la transplantation. D'autres équipes, notamment celles de Bruce Blazar et Robert Negrin aux États-Unis, ainsi que Matthias Edinger en Allemagne, travaillaient sur les lymphocytes Treg dans la greffe de moelle osseuse. La compétition était vive, et se faire reconnaître comme acteur de premier plan nécessitait à la fois excellence scientifique et rapidité d'exécution. Sur le plan académique, les travaux conduits par Benoît Salomon et ses collaborateurs dans cette période se sont traduits par des publications dans des revues de premier plan en immunologie et en médecine (*Nature Medicine*, *Journal of Clinical Investigation*, *Journal of Experimental Medicine*, *Blood*, etc.). Ces travaux ont permis d'inscrire la recherche française sur les Treg au premier plan de la scène scientifique internationale.

Perspective

Sur le plan clinique, l'expérience acquise avec les essais pionniers des années 2000 a ouvert la voie à des essais plus structurés dans les années 2010. On compte à ce jour plusieurs centaines d'essais cliniques développés dans le monde et référencés sur le site *clinicaltrials.gov*, ce qui illustre la place de ces cellules dans le champ thérapeutique. La France a réussi à maintenir sa place

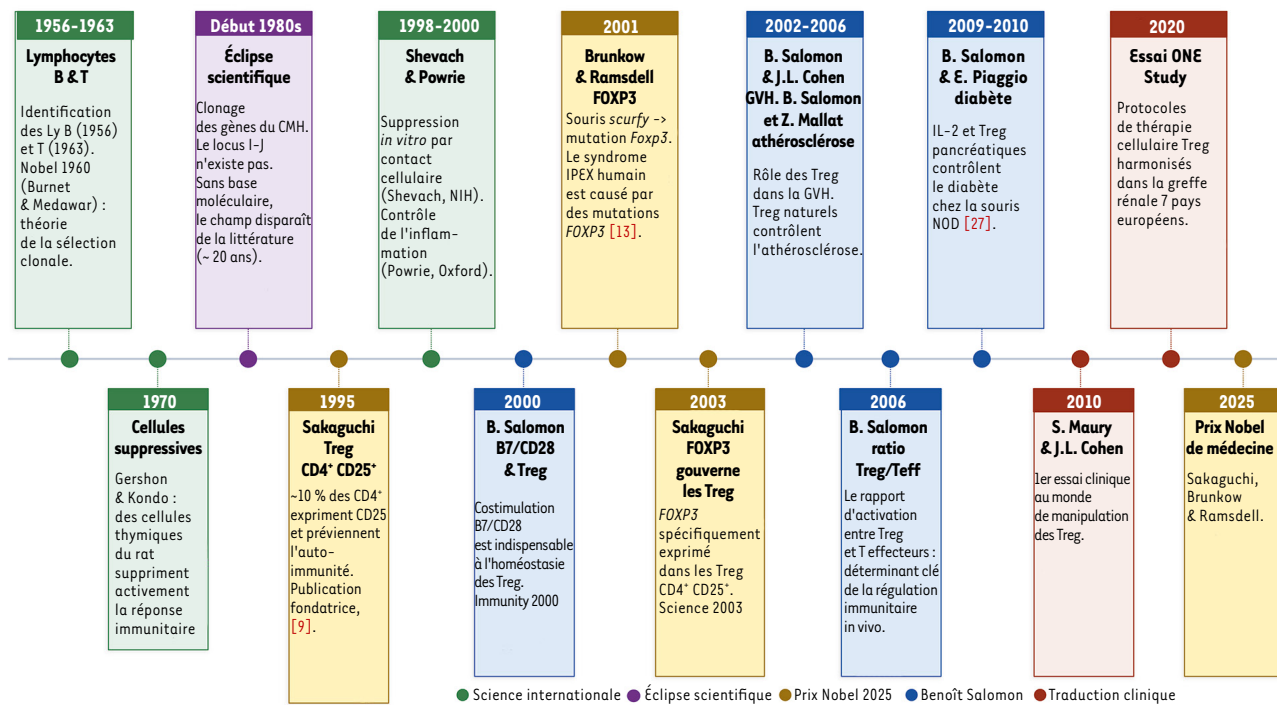


Figure 4. Chronologie de la découverte des lymphocytes T régulateurs. La frise retrace les étapes clés de la découverte des lymphocytes T régulateurs (Treg), des premières descriptions dans les années 1970 à leur consécration par le Prix Nobel de physiologie ou médecine 2025 attribué à Sakaguchi, Brunkow et Ramsdell. Le code couleur distingue les découvertes scientifiques internationales (en vert), les contributions de Benoît Salomon (en bleu), les travaux récompensés par le Nobel (en or), la traduction clinique (en terracotta), et la période d'éclipse scientifique des années 1980 (en violet).

dans ce domaine, notamment grâce à sa participation à des projets européens coordonnés. L'essai *ONE Study*, par exemple, auquel certains centres français contribuèrent, a permis d'harmoniser les protocoles de thérapie cellulaire régulatrice dans la transplantation rénale à l'échelle de sept pays européens [32]. Aujourd'hui, les perspectives de la thérapie cellulaire fondée sur les lymphocytes Treg s'étendent avec le développement de lymphocytes Treg génétiquement modifiés exprimant des récepteurs antigéniques chimériques (CAR-Treg) ciblant des antigènes spécifiques d'organes ou de tissus. D'autres applications voient le jour également dans le domaine de la réparation tissulaire.

Le prix Nobel de physiologie ou médecine attribué à Mary Brunkow, Fred Ramsdell et Shimon Sakaguchi, consacre des découvertes fondamentales qui ont rendu tout cela possible. Il récompense également une magnifique aventure scientifique de l'immunologie contemporaine (Figure 4) : la résurrection, après une éclipse de vingt ans, du concept de suppression immunitaire active, sa refondation sur des bases moléculaires solides, puis sa transformation en stratégie thérapeutique. ♦

SUMMARY

The 2025 Nobel Prize: regulatory T lymphocytes, the long-neglected “immunosuppressive cells”.

A brief history of a scientific renaissance and its emergence in France

The 2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded jointly to Mary Brunkow, Fred Ramsdell and Shimon Sakaguchi for characterizing regulatory T cells (Tregs) and identifying the *FOXP3* gene as their “master regulator”. This work rehabilitated the long-debated concept of suppressor T cells, and established the field of peripheral immune tolerance. Beyond recounting the historical contributions of the laureates, this article reviews the emergence of Treg research in France since the early 2000s, highlighting the decisive influence of Benoît Salomon in the establishment and development of this field at the national level. ♦

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Caroline Pilon, Jimena Tosello-Boari et Allan Thiolat pour leur lecture critique et leurs suggestions lors de la rédaction de cet article. Une immense reconnaissance à Benoît Salomon pour nous avoir ouvert la voie et emmenés dans cette aventure avec Eliane Piaggio et Sébastien Maury, avec lesquels je n'ai pas cessé de collaborer.

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

RÉFÉRENCES

- Glick B, Chang T, Jaap G. The bursa of Fabricius and antibody production. *Poultry Science* 1956 ; 224-5.
- Miller JF. The golden anniversary of the thymus. *Nat Rev Immunol* 2011; 11 : 489-95.
- Gershon RK, Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. *Immunology* 1970 ; 18 : 723-37.
- Zinkernagel RM, Doherty PC. Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 1974 ; 248 : 701-2.
- Kronenberg M, Steinmetz M, Kobori J, et al. RNA transcripts for I-J polypeptides are apparently not encoded between the I-A and I-E subregions of the murine major histocompatibility complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 5704-8.
- Meuer SC, Schlossman SF, Reinherz EL. Clonal analysis of human cytotoxic T lymphocytes: T4⁺ and T8⁺ effector T cells recognize products of different major histocompatibility complex regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 ; 79 : 4395-9.
- Swain SL. T cell subsets and the recognition of MHC class. *Immunol Rev* 1983 ; 74 : 129-42.
- Kojima A, Prehn RT. Genetic susceptibility to post-thymectomy autoimmune diseases in mice. *Immunogenetics* 1981 ; 14 : 15-27.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995 ; 155 : 1151-64.
- Thornton AM, Shevach EM. CD4⁺ CD25⁺ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J Exp Med* 1998 ; 188 : 287-96.
- Read S, Malmström V, Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25⁺ CD4⁺ regulatory cells that control intestinal inflammation. *J Exp Med* 2000 ; 192 : 295-302.
- Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 68-73.
- Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of *FOXP3*. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 20-1.
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003 ; 299 : 1057-61.
- Salomon B, Lenschow DJ, Rhee L, et al. B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4⁺ CD25⁺ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. *Immunity* 2000 ; 12 : 431-40.
- Fisson S, Darrasse-Jèze G, Litvinova E, et al. Continuous activation of autoreactive CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in the steady state. *J Exp Med* 2003 ; 198 : 737-46.
- Fisson S, Djelti F, Trenado A, et al. Therapeutic potential of self-antigen-specific CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells selected in vitro from a polyclonal repertoire. *Eur J Immunol* 2006 ; 36 : 817-27.
- Billiard F, Litvinova E, Saadoun D, et al. Regulatory and effector T cell activation levels are prime determinants of in vivo immune regulation. *J Immunol* 2006 ; 177 : 2167-74.
- Grinberg-Bleyer Y, Saadoun D, Baeyens A, et al. Pathogenic T cells have a paradoxical protective effect in murine autoimmune diabetes by boosting Tregs. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 4558-68.
- Cohen JL, Trenado A, Vasey D, et al. CD4⁺ CD25⁺ immunoregulatory T Cells: new therapeutics for graft-versus-host disease. *J Exp Med* 2002 ; 196 : 401-6.
- Trenado A, Charlotte F, Fisson S, et al. Recipient-type specific CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells favor immune reconstitution and control graft-versus-host disease while maintaining graft-versus-leukemia. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 1688-96.
- Darrasse-Jèze G, Bergot AS, Durgeau A, et al. Tumor emergence is sensed by self-specific CD44^{hi} memory Tregs that create a dominant tolerogenic environment for tumors in mice. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 2648-62.
- Terrada C, Fisson S, De Kozak Y, et al. Regulatory T cells control uveoretinitis induced by pathogenic Th1 cells reacting to a specific retinal neoantigen. *J Immunol* 2006 ; 176 : 7171-9.
- Allenbach Y, Solly S, Grégoire S, et al. Role of regulatory T cells in a new mouse model of experimental autoimmune myositis. *Am J Pathol* 2009 ; 174 : 989-98.
- Darrasse-Jèze G, Klatzmann D, Charlotte F, et al. CD4⁺ CD25⁺ regulatory/suppressor T cells prevent allogeneic fetus rejection in mice. *Immunol Lett* 2006 ; 102 : 106-9.
- Darrasse-Jèze G, Marodon G, Salomon BL, et al. Ontogeny of CD4⁺ CD25⁺ regulatory/suppressor T cells in human fetuses. *Blood* 2005 ; 105 : 4715-21.
- Grinberg-Bleyer Y, Baeyens A, You S, et al. IL-2 reverses established type 1 diabetes in NOD mice by a local effect on pancreatic regulatory T cells. *J Exp Med* 2010 ; 207 : 1871-8.
- Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med* 2006 ; 12 : 178-80.
- Ephrem A, Chamat S, Miquel C, et al. Expansion of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells by intravenous immunoglobulin: a critical factor in controlling experimental autoimmune encephalomyelitis. *Blood* 2008 ; 111 : 715-22.
- Guillot-Delost M, Cherai M, Hamel Y, et al. Clinical-grade preparation of human natural regulatory T-cells encoding the thymidine kinase suicide gene as a safety gene. *J Gene Med* 2008 ; 10 : 834-46.
- Maury S, Lemoine FM, Hicheri Y, et al. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell depletion improves the graft-versus-tumor effect of donor lymphocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Transl Med* 2010 ; 2 : 41ra52.
- Sawitzki B, Harden PN, Reinke P, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet* 2020 ; 395 : 1627-39.

TIRÉS À PART

J. L. Cohen

