

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : « Immunologie »

Par

Thomas GUINEBRETIÈRE

Etude des signaux immunologiques impliqués dans l'émergence et la fonction des lymphocytes T spécifiques d'un antigène hépatique

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 25 novembre 2025

Unité de recherche : Centre de recherche translationnelle en transplantation et immunologie (CR2TI), INSERM UMR 1064, Nantes

Rapporteurs avant soutenance :

Pauline Soulas-Sprauel

Professeure des universités – Praticienne hospitalier,
Université de Strasbourg (INSERM U1109)

Jean-Pierre Couty

Professeur des universités – Université Paris Cité (INSERM U1138)

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom

Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la soutenance)

Examineurs : Eleonora De Martin

Praticienne hospitalier, APHP Hôpital Paul Brousse (INSERM U1193)

Roberto Mallone

Professeur des universités – Praticien hospitalier,
Institut Cochin (INSERM 1193)

Dir. de thèse : Sophie Conchon

Directrice de recherche – Centre de recherche translationnelle en
transplantation et immunologie (CR2TI), INSERM UMR 1064

Co-dir. de thèse : Amédée Renand

Chargé de recherche – Centre de recherche translationnelle en
transplantation et immunologie (CR2TI), INSERM UMR 1064

Titre : Etude des signaux immunologiques impliqués dans l'émergence et la fonction des lymphocytes T spécifiques d'un antigène hépatique.

Mots clés : Lymphocytes T antigène-spécifiques, Auto-immunité, Foie, Tolérance

Résumé : Les maladies auto-immunes du foie (AILD) résultent d'une rupture de la tolérance immunitaire pour des auto-antigènes (AAG) du soi hépatiques. Les lymphocytes T (LT) CD4 auto-réactifs jouent un rôle central dans ces maladies, notamment en recrutant des LT CD8 cytotoxiques qui participent aux lésions tissulaires. Cependant, l'accès limité au foie des patients et le diagnostic tardif des AILD compliquent l'étude des mécanismes impliqués dans l'initiation d'une auto-immunité hépatique. Notre équipe a précédemment montré que des LT CD4 auto-réactifs sont retrouvés dans le sang des patients, mais leur lien avec le tissu hépatique inflammé n'est pas encore établi.

Dans ce manuscrit, à partir du sang des patients AILD et de quelques biopsies hépatiques, nous caractérisons le (1) transcriptome, (2) le phénotype et (3) le répertoire des récepteurs T (TCR) et (3) le

répertoire des récepteurs T (TCR) des LT CD4 auto-réactifs. L'utilisation d'un modèle murin développé dans le laboratoire nous permet d'étudier la mise en place d'une réponse immunitaire contre un antigène hépatique.

Nous démontrons que les LT CD4 auto-réactifs retrouvés dans le sang des patients AILD dérivent du foie et arborent le profil pro-inflammatoire/pro-humoral T_{PH} . De plus, nos résultats suggèrent qu'une auto-immunité dans le foie pourrait avoir une origine extrahépatique et pourrait impliquer une reconnaissance biaisée des AAG hépatiques par les TCR auto-réactifs.

Ce travail offre de nouvelles perspectives pour l'étude des cellules auto-réactives dans les AILD et de l'émergence d'une auto-immunité hépatique, avec de potentiels intérêts thérapeutiques et pronostics.

Title : Study of immunologic signals involved in the emergence and the function of T lymphocytes specific for a liver antigen.

Keywords : Antigen-specific T lymphocytes, Auto-immunity, Liver, Tolerance

Abstract : Autoimmune liver diseases (AILD) result from a breakdown of immune tolerance to hepatic self-antigens. Autoreactive CD4 T cells play a key rôle in these diseases, particularly by recruiting cytotoxic CD8 T cells that contribute to tissue damage. However, the limited access to liver tissue in patients and the late diagnosis of AILD hamper the study of mechanisms involved in the initiation of liver autoimmunity. Our team has previously shown that autoreactive CD4 T cells are found in the bloodstream of AILD patients, but their link to the inflamed liver tissue has not yet been established.

In this manuscript, using blood from AILD patients and few liver biopsies, we characterize (1) the transcriptome, (2) the phenotype, and (3) the T cell

receptor (TCR) repertoire of autoreactive CD4 T cells. The use of a mouse model developed in the laboratory allows us to study the initiation steps of an immune response against a hepatic antigen.

We demonstrate that autoreactive CD4 T cells found in the blood of AILD patients derived from the liver and exhibit a pro-inflammatory/pro-humoral T_{PH} profile. Furthermore, our results suggest that liver autoimmunity may have an extrahepatic origin and may involve biased hepatic self-antigen recognition by autoreactive TCRs.

This work offers new perspectives for the study of autoreactive T cells in AILD and the emergence of liver autoimmunity, with potential therapeutic and prognostic implications.