

Rôle de la sphingosine-1-phosphate (S1P) dans la migration lymphocytaire

La sphingosine-1-phosphate (S1P) est un métabolite bioactif du céramide, qui exerce ses fonctions après s'être liée à cinq récepteurs couplés aux protéines G (S1PR₁₋₅). La S1P participe à la sortie des lymphocytes du tissu lymphoïde secondaire et à leur recirculation vers les sites d'inflammation, principalement par le biais de la liaison S1PR₁. Ainsi, les agonistes ou modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1PrM) induisent la séquestration des lymphocytes dans le ganglion et apparaissent comme une classe de médicaments efficaces dans certaines maladies inflammatoires. L'administration des S1PrM implique des précautions particulières, notamment au regard de leur action sur les récepteurs S1PR_{1,2} et ₃. Des événements transitoires de ralentissement de la fonction cardiaque peuvent se produire notamment lors de la première administration des S1PrM. Une surveillance cardiaque est donc à prévoir (ECG à réaliser avant de débiter le traitement). Xavier Roblin, Stéphane Paul

La migration lymphocytaire est régulée par la S1P¹

La S1P est un lysophospholipide qui régule des fonctions biologiques variées, parmi lesquelles la migration lymphocytaire.

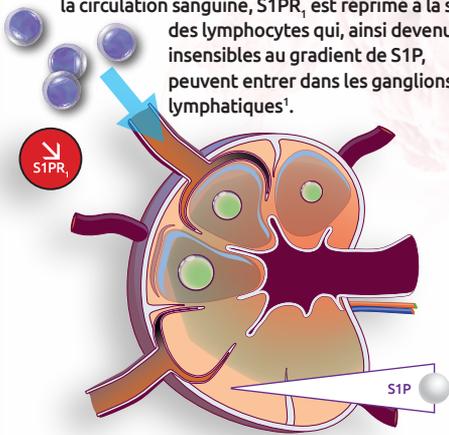
La S1P exerce ses effets biologiques via des récepteurs membranaires spécifiques dont 5 ont été identifiés à ce jour (S1PR₁ à S1PR₅) (voir au dos).

Le contrôle de la migration lymphocytaire est déterminé par l'expression du récepteur S1PR₁ et par la concentration de S1P^{1,2}.

L'expression du récepteur S1PR₁ à la surface des lymphocytes T et B détermine leur entrée et leur sortie dans et hors des ganglions lymphatiques (ou des autres organes lymphoïdes secondaires)^{1,2,3}

A• ENTRÉE DES LYMPHOCYTES DANS LES GANGLIONS

En présence d'une forte concentration de S1P dans la circulation sanguine, S1PR₁ est réprimé à la surface des lymphocytes qui, ainsi devenus insensibles au gradient de S1P, peuvent entrer dans les ganglions lymphatiques¹.

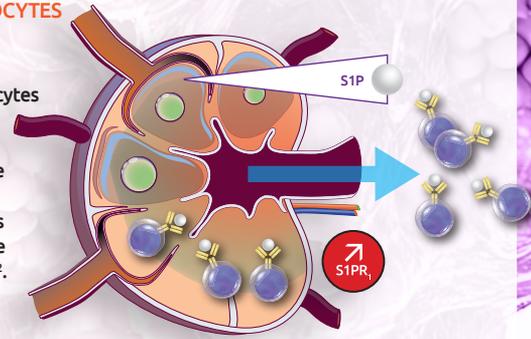


B• ACTIVATION DES LYMPHOCYTES ET RÉTENTION DANS LES GANGLIONS

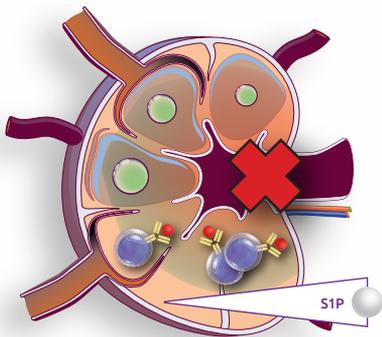
La rencontre d'un antigène provoque l'activation des lymphocytes et s'accompagne d'une diminution temporaire de l'expression de S1PR₁, qui piège les lymphocytes dans les ganglions¹.

C• SORTIE DES LYMPHOCYTES HORS DES GANGLIONS

À la fin de la phase de prolifération, les lymphocytes expriment à nouveau le S1PR₁ à leur surface et peuvent ainsi répondre au gradient de S1P pour quitter les ganglions lymphatiques et rejoindre les sites d'inflammation^{1,2}.



La S1P est une cible stratégique pour induire la séquestration des lymphocytes dans les ganglions^{1,2}



- Lymphopénie
- ↘ du nombre de lymphocytes sur les sites inflammatoires

BLOCAGE DE LA MIGRATION LYMPHOCYTAIRE VIA UN S1PRM

- La liaison d'un S1PrM au S1PR₁ induit l'internalisation du récepteur, ce qui rend les lymphocytes incapables de répondre au stimulus migratoire de la S1P. Les lymphocytes se retrouvent ainsi piégés dans les ganglions¹.
- La séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques induite par les S1PrM provoque :

1. Une **LYMPHOPENIE**, témoin de la rétention des lymphocytes dans les ganglions¹.
2. Une **MODULATION DE L'INFLAMMATION** par la diminution du nombre de lymphocytes présents sur les sites inflammatoires².

La modulation de la migration lymphocytaire par les S1PrM constitue une stratégie thérapeutique pour diminuer le processus inflammatoire de certaines pathologies immuno-médiées².



Rôle de la sphingosine-1-phosphate (S1P) dans la migration lymphocytaire

Les fonctions de la S1P sont médiées par 5 récepteurs transmembranaires, dont certains sont exprimés par les cardiomyocytes^{1,2}

Les cinq récepteurs membranaires (S1PR₁₋₅) de la S1P sont couplés aux protéines G, et présentent des profils d'expression cellulaire différents et des modes d'action parfois antagonistes en réponse à la S1P. Il est important de noter que S1PR_{1,2} et ₃ sont exprimés dans des tissus très divers et notamment par les cardiomyocytes. Ils jouent ainsi un rôle dans la fonction cardiaque.

S1PR₁

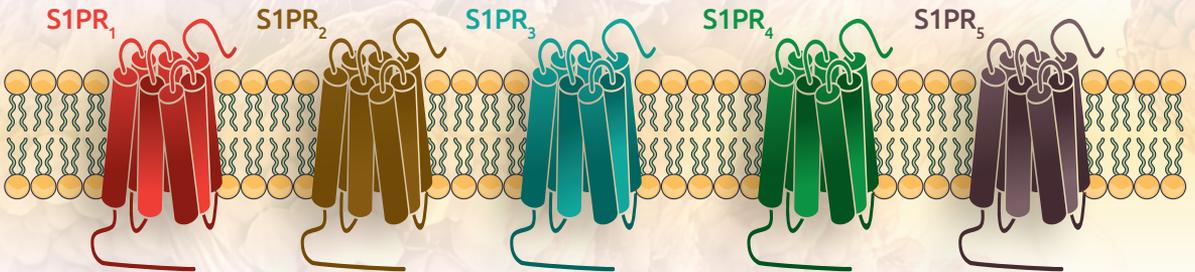
Expression : cellules immunitaires, endothéliales, musculaires lisses, neuronales et cardiomyocytes.

Fonction : circulation/migration lymphocytaires, angiogenèse, intégrité endothéliale, reperfusion des cardiomyocytes, neurogénèse¹.

S1PR₃

Expression : cellules immunitaires, endothéliales, musculaires lisses, cardiomyocytes, neuronales.

Fonction : régulation du rythme cardiaque, du tonus vasculaire (relaxation), survie des cardiomyocytes¹.



S1PR₂

Expression : cellules immunitaires, musculaires lisses, cardiomyocytes.

Fonction : régulation du tonus vasculaire (contraction), inhibition de la migration, dégranulation des mastocytes, système vestibulaire et auditif, reperfusion des cardiomyocytes¹.

S1PR₄

Expression : cellules immunitaires.

Fonction : migration des cellules dendritiques¹.

S1PR₅

Expression : cellules immunitaires, neuronales.

Fonction : survie des oligodendrocytes matures myélinisants¹.



L'administration de S1PRM implique des précautions particulières, notamment au regard de leur action sur les récepteurs S1P_{1,2} et ₃.

Des événements transitoires de ralentissement de la fonction cardiaque peuvent se produire notamment lors de la première administration de S1PRM.

Une surveillance cardiaque est donc à prévoir (ECG à réaliser avant de débuter le traitement)².

À retenir

1. La migration lymphocytaire est déterminée par l'équilibre entre la lyso-phospholipide S1P et l'un de ses récepteurs S1PR₁.
2. La S1P est une cible stratégique pour induire la séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques, à l'origine d'une lymphopénie permettant ainsi de réduire l'inflammation dans certaines pathologies immuno-médiées.
3. Les récepteurs de la S1P étant exprimés par de nombreux tissus, dont notamment les cardiomyocytes, une surveillance cardiaque (ECG) est nécessaire lors de l'administration des S1PRM.

Avec le soutien institutionnel de



JLE | John Libbey Eurotext

[1] Cuvillier O. Med Sci (Paris). 2012 November; 28(11): 951-957.

[2] Argollo M, Furfaro F, Gilardi D et al. Expert Opin Biol Ther. 2020 Apr;20(4):413-420.

[3] Tiper IV, East JE, Subrahmanyam P et al. Pathog Dis. 2016 Aug;74(6):ftw063.

Auteur : Xavier Roblin (Saint-Étienne), Stéphane Paul (Saint-Étienne). Liens d'intérêts : X. Roblin : Celltrion, Amgen, Abbvie, Takeda, Janssen, Lilly, Biosynex, Ferring. S. Paul : Celltrion, Pfizer, Theradiag. Directrice de Clientèle : Noëlle Croisat, Éditions SAS JLE, 07 63 59 03 68, noelle.croisat@jle.com. Chef de projet : Valérie Toulgoat, valerie.toulgoat@jle.com. Conception graphique : Stéphane Boucharat. Crédits photos : AdobeStock. Document réservé à l'usage exclusif du corps médical. Dépôt légal : © JLE 2025. La publication de ce contenu est effectuée sous la seule responsabilité de l'éditeur et de l'auteur. Ce document est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé par Pfizer.

Attention, cette publication a pour objectif de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi les données présentées seront susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne devront donc pas être mises en pratique. La publication de ce contenu est effectuée sous la seule responsabilité de l'éditeur et de l'auteur. Ce document est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé. Le laboratoire Pfizer n'est pas intervenu dans le choix et la rédaction de cette infographie.