



HAL
open science

Quelle valeur accorder à l'élévation du ratio lymphocytaire T CD4/CD8 dans le phénotypage lymphocytaire du sang : analyse d'une étude préliminaire et rétrospective au CHU de Bordeaux

Alexandre Guy

► **To cite this version:**

Alexandre Guy. Quelle valeur accorder à l'élévation du ratio lymphocytaire T CD4/CD8 dans le phénotypage lymphocytaire du sang : analyse d'une étude préliminaire et rétrospective au CHU de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01223858

HAL Id: dumas-01223858

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01223858v1>

Submitted on 3 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Diplôme d'études spécialisées de Médecine Interne**

Présentée et soutenue publiquement

le 18 Septembre 2015

par Alexandre GUY

Né le 14 Février 1988 à Clermont-Ferrand (63)

**Quelle valeur accorder à l'élévation du ratio
lymphocytaire T CD4/CD8 dans le phénotypage
lymphocytaire du sang : analyse d'une étude
préliminaire et rétrospective au CHU de Bordeaux**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Jean-François Moreau

Rapporteur

Madame le Docteur Estibaliz Lazaro

Membres du jury

Mr le Professeur Jean-François Viillard	Président
Mr le Professeur Jean-François Moreau	Directeur
Mr le Professeur Didier Neau	Juge
Mr le Docteur Thomas Pradeu (Chargé de recherches CNRS)	Juge
Mme le Docteur Chloé James (MCU-PH Hématologie)	Juge

RÉSUMÉ

Le ratio CD4/CD8 est une donnée d'immunophénotypage lymphocytaire du sang veineux, simple et accessible. De nombreux travaux se sont intéressés aux situations au cours desquelles ce ratio lymphocytaire T CD4/CD8 était abaissé, et se sont demandés quel(s) phénomène(s) en expliquai(en)t la présence. Cependant, nous ne connaissons pas actuellement les situations au cours desquelles ce ratio CD4/CD8 prend des valeurs élevées, et quels sont les mécanismes immunitaires menant à cette élévation.

Dans le cadre du dialogue clinico-biologique, l'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec ratio CD4/CD8 élevé, au sein d'une cohorte de patients pour lesquels a été prescrit un immunophénotypage lymphocytaire du sang au CHU de Bordeaux.

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique sur l'ensemble des immunophénotypages lymphocytaires effectués au laboratoire d'Immunologie entre 1999 et 2015. La valeur de ratio retenue était de 8,98, permettant de sélectionner 36 patients constituant la population d'étude, à partir de 81 975 prélèvements réalisés sur la période d'étude. La médiane d'âge de la population d'étude était élevée, 71 ans.

Concernant les services d'origine, 20 patients (56%) étaient issus des services de Médecine Interne, 6 (17%) des services de Néphrologie, 4 (11%) du service de Dermatologie, 3 (8%) du service d'Hématologie, 2 (7%) du service de Rhumatologie et 1 (3%) du service de Gastro-entérologie. 9 patients (25%) étaient atteints d'une connectivite, 9 patients (25%) d'une vascularite, 3 patients (8%) avaient bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), et 5 patients (14%) d'une greffe rénale. La majorité des patients a reçu des traitements immunosuppresseurs avec un nombre médian de lignes de traitement à 3, et 6 patients (16,7%) ont reçu un traitement fortement lymphopéniant par Cyclophosphamide.

L'étude longitudinale a permis d'isoler trois modes d'évolution longitudinale des ratios CD4/CD8 : évolution ascendante (17 patients), évolution oscillante (7 patients) et évolution stable (12 patients).

L'analyse des histoires individuelles a permis de mettre en évidence un processus de reconstitution immune suivant une lymphopénie induite, iatrogène le plus souvent, portant préférentiellement sur les lymphocytes T CD4, expliquant un ratio CD4/CD8 élevé et le plus souvent chez des patients âgés.

Le ratio CD4/CD8 semble donc représenter une analyse intéressante en pratique clinique, permettant en cas d'élévation importante d'alerter sur une immunosuppression passée ou actuelle conséquence de la thérapeutique, tout en soulignant le caractère gravissime de ces situations.

REMERCIEMENTS

A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-François Viillard

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.
Je vous remercie pour votre soutien, votre aide, vos conseils depuis le début de mon internat. Merci de votre franchise constante, de votre disponibilité, de toutes vos connaissances, et de vos conseils. Mon stage m'a énormément apporté et j'espère pouvoir continuer à travailler à vos côtés.
Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Didier Neau

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury de thèse.
Je suis heureux d'avoir pu être interne dans votre service. Je vous remercie pour votre humanisme, votre ouverture d'esprit, et pour certaines de nos discussions qui m'ont beaucoup aidé et permis d'avancer.
Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Thomas Pradeu

Je te remercie de me faire l'honneur d'être membre de ce jury de thèse.
Merci de ton aide et de ta gentillesse au cours de ce travail. Je suis heureux d'avoir pu te rencontrer et d'avoir pu avoir ton avis, toujours pertinent. Je serais heureux de partager plus dans ton domaine, qui me semble passionnant.
Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Docteur Chloé James

Je te remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse.
Je te remercie pour cette année de Master II passée à tes côtés, qui m'a énormément apporté. Tu as stimulé mon envie de faire de la recherche, et je suis très heureux de pouvoir continuer à le faire dans ton équipe. Ta sincérité, ton optimisme, ta volonté sont choses rares, qui m'ont encouragé et aidé.
Sois assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

A MON DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-François Moreau

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail, qui m'a passionné sous votre direction. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre bienveillance, votre soutien permanent. Merci de la confiance que vous m'avez accordée. Merci enfin d'avoir stimulé ma curiosité en médecine et en dehors, je reste admiratif de votre érudition, de votre ouverture d'esprit.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A MON RAPPORTEUR DE THESE

Madame le Professeur Estibaliz Lazaro

Je te remercie d'avoir accepté d'être mon rapporteur de thèse.

Merci pour ta gentillesse, ton soutien, ta disponibilité, toutes les connaissances que tu m'as apportées. Travailler à tes côtés est extrêmement stimulant et j'espère pouvoir continuer à le faire encore longtemps.

Reçois ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Luc Taupin

Je vous remercie de votre aide, de vos conseils, de l'apport majeur à ce travail. Merci de votre disponibilité, de vos suggestions déterminantes. Merci d'avoir accepté très gentiment de participer à ce travail et à toutes ces discussions. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Docteur Quitterie Picat

Merci de ton aide, de ton soutien, de tout ce que tu as apporté à ce travail. Merci d'avoir su canaliser les choses à certains moments. Merci de ta disponibilité et de toutes tes suggestions, qui ont permis que ce travail se fasse.

Edouard Lhomme

Je te remercie beaucoup pour ton aide, d'avoir pris autant de temps pour les analyses préliminaires et nos discussions. Sans ton apport, il m'aurait été difficile de mener ce travail à bien.

Aux techniciens et biologistes du laboratoire d'Immunologie sans qui ce travail n'aurait pu se faire. Un grand merci au Professeur Patrick Blanco et au Docteur Isabelle Pellegrin. Un grand merci également à Myriam Gassiot, Jean-Claude Carron et Kamal Echhel.

Monsieur le Professeur Olivier Aumaitre

Merci pour votre soutien permanent, qui me fut précieux. Veuillez recevoir tout mon respect et mon admiration.

Monsieur le Docteur Stéphane Vigouroux

Merci de ta présence constante lors de ce stage parfois difficile qui a changé ma vision de la médecine. Je resterai admiratif de ton humanité.

Monsieur le Docteur Charles Cazanave

Merci pour ton enseignement éclairé dans un domaine qui a pu me paraître obscur. Merci surtout pour nos échanges enrichissants et ta gentillesse.

Monsieur le Docteur Pierre Duffau

Merci de ta gentillesse, et de toutes les connaissances que tu m'as apporté. Merci de ton aide récente.

Aux médecins qui, les premiers, m'ont donné envie de le devenir à mon tour et qui pour certains ne se souviennent plus de moi. Au Pr Olivier Aumaitre, au Docteur Sébastien Trouiller, au Docteur Nadine Breuil., au Docteur Guillaume Le Guenno.

A tous les médecins que j'ai croisés au cours de mon internat, et qui ont tous participé à enrichir mes connaissances de la médecine. Un grand merci au Docteur Julien Desblaches qui m'a vu jeune interne, et qui m'a apporté beaucoup. Un grand merci également au Docteur Emmanuel Ribeiro, pour sa gentillesse, l'étendue de ses connaissances. Enfin, merci au Docteur Anne Contis pour son aide et sa compréhension.

A toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai croisées au cours de mon internat. Merci à l'équipe du G6 pour m'avoir fait découvrir que les larmes et les rires pouvaient se côtoyer dans ce service difficile. Merci à l'équipe du G2, avec qui j'ai aimé travailler, et que j'espère retrouver. Merci à l'équipe de Gériatrie du 3^{ème} Sud pour leur accueil, leur gentillesse, leur talent dans une spécialité parfois méconnue. Merci enfin à l'équipe de Maladies infectieuses, pour leur gentillesse et leurs compétences.

A toute l'équipe de l'Unité Inserm U1034, pour ce que vous m'avez apporté au cours de l'année passée ensemble, pour votre gentillesse. Un grand merci au Docteur Etienne Rivière pour ses conseils, son aide, pendant cette année et après.

A tous mes anciens co-internes, Noémie, Hélène, Fanny, Edouard, Claire, Cécilia, Caroline, Manelle, Marine, Nathalie, Aurélie. Je suis heureux de vous avoir rencontrés, vous m'avez apporté beaucoup en stage, et en dehors.

A tous les patients que j'ai croisés au cours de mes stages et qui font que ce métier est un bonheur. Certains visages resteront gravés à vie.

A ma famille

A mon père, ma mère, à Martine et Alain, à qui je dois tout. Pour leur amour, leur confiance, leur présence, leur soutien constant. Les mots sont faibles pour vous exprimer tout mon amour et toute ma reconnaissance. Il est évident pour moi que je n'aurais pas atteint cette étape sans vous.

A Bastien, ma moitié. Mes pensées sont bien souvent tournées vers toi et par ces mots, je t'adresse tout mon amour et mon admiration. Continue à cultiver le bleu.

A ma grand-mère, pour tout ton amour, pour tous ces moments ensemble. Reçois tout mon amour.

A Barbara et Yann, Margot et Julia. Merci d'avoir toujours été là pour moi, des crêpes à maintenant. Recevez tout mon amour.

A mon oncle Laurent, pour ton amitié, ton affection et ta gentillesse.

A mes amis

A Clément, Lisa, pour votre amitié, votre présence dans tous les moments. Je suis heureux de vous avoir.

A Romain et Anne-Sophie, pour votre amitié, tous ces moments partagés ensemble. Recevez toute mon affection.

A Marie. Merci de ta présence depuis toutes ces années. Je suis heureux de cette amitié qui m'est plus que chère.

A Thibaut et Marine, pour tous les moments ensemble, pour votre soutien. Soyez assurés de mon amitié profonde.

A Célian, mon vieil ami, je te remercie pour ton amitié et ton soutien constant. Je te redis par ces mots mon amitié et mon affection.

A Mehdi, pour ton amitié depuis de nombreuses années. Reçois toute mon affection.

A Antoine, pour tous les moments passés ensemble, pour ton soutien.

A Amandine et Vincent pour votre amitié, votre écoute, nos conversations. Vous avez toute mon amitié.

A Olivier, dont je me sens plus que proche. Merci pour ton amitié, tes conseils, ton soutien, tout ce temps ensemble. Reçois toute mon affection.

A François, pour ton amitié, ta présence constante, et pour tous ces moments de colocation.

A Albane et Louis, pour votre amitié qui m'est chère. Continuez comme cela.

A Marion, pour ton amitié et ton écoute. Je te souhaite le meilleur.

A Grégoire et Sophie pour votre amitié. En espérant que l'on passe plus de moments ensemble à l'avenir.

A Thomas, Florian, Vincent, Julien. Heureux de vous avoir depuis mon arrivée à Bordeaux, des moments ensemble. Je vous remercie pour votre présence constante et votre amitié.

A Murielle, pour ta présence, ton soutien constant ces dernières années. Tu es pour beaucoup dans ce travail, et pour le reste. Reçois toute ma tendresse.

TABLE DES MATIERES

	<i>pages</i>
1. INTRODUCTION	4
1.1. Etat des connaissances concernant le ratio CD4/CD8	4
1.1.1. Etablissement du ratio CD4/CD8	5
1.1.2. Etude du ratio CD4/CD8 au cours du vieillissement	5
1.1.3. Etude du ratio CD4/CD8 au cours de l'infection par le VIH	7
1.2. Lymphocytes T CD4 et CD8	8
1.2.1. Marqueurs des lymphocytes T	10
1.2.2. Ontogénèse des lymphocytes T	10
1.2.3. Les lymphocytes T auxiliaires CD4 +	13
1.2.4. Les lymphocytes T cytotoxiques, CD8+	15
1.2.5. Les lymphocytes T régulateurs	15
1.2.6. Activation lymphocytaire T	16
1.3. Rôle des lymphocytes T résidents mémoires et implication de leur présence au cours de l'étude de prélèvements sanguins	18
1.4. Immunophénotypage lymphocytaire	21
1.5. Hypothèse de travail	21
2. OBJECTIFS DU TRAVAIL	22
2.1. Objectif principal	22
2.2. Objectif secondaire	22
3. MATERIEL ET METHODES	23
3.1. Schéma d'étude	23
3.2. Eligibilité	23
3.2.1. Critères d'inclusion	23
3.2.2. Critères d'exclusion	23
3.3. Paramètres d'intérêt	24
3.3.1. Données cliniques	24
3.3.2. Données biologiques	24
3.4. Stratégie d'analyse	25
3.4.1. Analyse descriptive	25
3.4.2. Détermination de sous-groupes de patients en fonction de l'évolution du ratio CD4/CD8	26

	<i>pages</i>
3.4.3. Description d'histoire clinique	26
3.4.4. Recueil et analyse de données	26
4. RESULTATS	28
4.1. Sélection de la population d'étude	28
4.2. Valeur du 99ème percentile de la distribution de ratios CD4/CD8	30
4.3. Caractéristiques cliniques de la population d'étude	30
4.3.1. Caractéristiques démographiques	30
4.3.2. Services d'origine	31
4.3.3. Pathologies principales	32
4.3.4. Traitements immunosuppresseurs reçus	34
4.4. Caractéristiques biologiques de la population d'étude	40
4.4.1. Données virologiques des patients	40
4.4.2. Données d'immunophénotypage lymphocytaire des patients	41
4.5. Description clinique en fonction du mode d'évolution	45
4.5.1. Caractéristiques démographiques	45
4.5.2. Caractéristiques des pathologies	46
4.5.3. Caractéristiques des traitements reçus	47
4.6. Description clinique et biologique des patients inclus dans la population d'étude	50
4.6.1. Tableau récapitulatif	50
4.6.2. Histoires cliniques et biologiques détaillées	51
4.6.2.1. Patients au sein du 1 ^{er} mode d'évolution	51
4.6.2.2. Patients au sein du 2 ^{ème} mode d'évolution	63
4.6.2.3. Patients au sein du 3 ^{ème} mode d'évolution	69
5. DISCUSSION	76
5.1. Intérêt d'une meilleure connaissance des mécanismes menant à l'élévation du ratio CD4/CD8	76
5.2. Discussion des résultats principaux au sein de la population d'étude	76
5.3. Discussion des résultats en fonction du mode d'évolution du ratio	79
5.4. Discussion des résultats de suivi clinique et biologique individuel	80
5.5. Forces et faiblesses de ce travail	81
5.6. Des conséquences de l'immunosuppression et discussion sur la reconstitution immune	83

	<i>pages</i>
5.7. Discussion sur les raisons de l'absence d'amplification clonale lymphocytaire CD8+	88
5.8. Perspectives	88
6. <u>CONCLUSION</u>	90
7. <u>ANNEXES</u>	91
7.1. Description clinique et biologique des patients non sélectionnés	91
7.2. Distribution de ratio CD4/CD8 au sein d'une population de patients donneurs de sang à l'EFS du CHU de Bordeaux	118
8. <u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	119

1. INTRODUCTION

1.1. Etat des connaissances concernant le ratio CD4/CD8

Le ratio CD4/CD8 représente le nombre de LT CD4 divisé par le nombre de LT CD8 dans le même volume de sang total. Il est obtenu au cours de la réalisation d'un immunophénotypage lymphocytaire, permettant d'analyser de manière fine les caractéristiques des lymphocytes circulants chez un patient. Même si aucune valeur n'est consensuelle lors de l'analyse de la littérature, sa valeur médiane est aux alentours de 1,5-2. Les variations de ce ratio reflètent donc directement les variations des taux circulants de LT CD4 et LT CD8.

De nombreux travaux se sont intéressés aux situations au cours desquelles ce ratio CD4/CD8 était abaissé, et se sont demandés quel(s) phénomène(s) en expliquaient la présence. Cependant, à notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à la présence d'un ratio élevé au sein d'une population de personnes âgées¹.

Par conséquent, nous ne connaissons pas actuellement les situations au cours desquelles ce ratio CD4/CD8 a des valeurs élevées, et quels sont les mécanismes immunitaires menant à cette élévation. Une meilleure connaissance des mécanismes et des causes menant à une élévation de valeur de ce ratio CD4/CD8 semble importante tant pour le clinicien que pour le biologiste, afin de mieux prendre en charge les patients.

L'étude de ce ratio a surtout concerné des situations dans lesquelles il était inversé (valeur inférieure à 1), en raison d'une diminution du taux de LT CD4 et/ou d'une augmentation de LT CD8. Il semblerait que l'inversion de ce ratio soit le marqueur d'une activation chronique du système immunitaire, conduisant à une dégradation de la qualité de ses réponses, phénomène dénommé immunosenescence. Deux situations ont particulièrement été étudiées : l'étude du ratio CD4/CD8 au cours du vieillissement et au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

1.1.1. Etablissement du ratio CD4/CD8

La prédominance de lymphocytes T CD4 par rapport aux lymphocytes T CD8 au niveau périphérique est connue depuis de nombreuses années² mais les raisons de cette prédominance sont peu claires. Au niveau thymique, les mécanismes de sélection des thymocytes simple positifs à partir de thymocytes double positifs sont connus : sélection de LT CD4+ en présence de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du soi de type II, sélection de LT CD8+ en présence de molécules de CMH du soi de type I. Ces mécanismes sont décrits plus en détail dans la suite du texte. Durant la sélection positive, la reconnaissance des molécules de classe II induit une voie de signalisation menant à l'activation de facteurs de transcription comme GATA-3 ou Kruppel-like factor³, et à la différenciation en LT CD4+. A l'inverse, la reconnaissance par les thymocytes des molécules de CMH de type I mène à l'induction cytokine-dépendante d'un programme de transcription médié par Runx3, aboutissant à la différenciation en LT CD8+⁴. Même si les mécanismes moléculaires de différenciation sont connus, nous en savons peu sur les causes d'une prédominance des LT CD4 sur les LT CD8. A notre connaissance, une seule étude a exploré les mécanismes menant à une telle différence⁵. Au cours de ce travail, les auteurs ont analysé l'évolution dynamique intra-thymique des différentes populations lymphocytaires, au cours de leurs différents stades de maturation. Pour cette équipe, la prédominance de LT CD4+ en périphérie provient d'une mortalité plus élevée des thymocytes reconnaissant les molécules du CMH de type I, au stade de double positif 2 (DP2). Les analyses transcriptomiques révèlent des différences significatives en membres de la famille Bcl2 (Bcl2, Bclxl, Bim), aboutissant à une susceptibilité accrue à la mort cellulaire. De manière intéressante, ces résultats complètent les données disponibles sur les demi-vies lymphocytaires : la demi-vie d'un lymphocyte T CD8 est plus élevée que celle d'un lymphocyte T CD4, expliquant pourquoi le ratio CD4/CD8 est plus élevé au niveau thymique qu'en périphérie^{6,7}.

1.1.2. Etude du ratio CD4/CD8 au cours du vieillissement T

Au cours du 20^{ème} siècle, une amélioration considérable de la qualité de la vie mais également de la longévité s'est mise en place chez l'homme. Le taux de mortalité par cancer augmente à partir du milieu de la vie jusqu'à environ 80 ans, pour diminuer

par la suite, alors que la mortalité imputable aux maladies infectieuses est élevée jusqu'à des âges avancés. Cette sensibilité aux infections est probablement due aux changements de l'immunité innée et adaptative au cours du vieillissement⁸. Parmi les phénomènes observés, on note une stabilité du nombre lymphocytes T malgré une involution thymique, une augmentation des phénomènes d'auto-immunité, une diminution du nombre de lymphocytes B, une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL6, TNFalpha, RANTES, MCP1), de récepteurs solubles (TNFR)⁹. Ces modifications immunitaires sont également responsables d'une moins bonne réponse aux vaccinations, et d'un état inflammatoire chronique, désigné sous le terme d' «inflamm-aging » par Franceschi⁹.

Plusieurs études ont cherché à identifier des marqueurs de risque immunitaire au cours du vieillissement et il a été notamment défini un profil de risque immunitaire (Immune Risk Profile, IRP) au cours de l'étude longitudinale d'un groupe de patients octogénaires¹⁰. Des travaux ultérieurs ont montré que ce profil de risque pouvait uniquement être résumé au ratio CD4/CD8 inversé avec un taux abaissé de LT CD4 et un taux augmenté de LT CD8¹¹. Plus récemment, au sein d'une cohorte de patients suédois âgés d'au moins 90 ans, il a été montré au cours d'un suivi longitudinal que les patients vivants jusqu'à 100 ans ne présentaient pas de modification de leur ratio CD4/CD8, avec absence d'inversion du ratio CD4/CD8. A l'inverse, au sein de cette cohorte de patients nonagénaires, tous les patients âgés de 90 ans au début du suivi avec ratio CD4/CD8 inversé étaient décédés à la fin du suivi de 6 ans, confirmant le caractère prédictif de survie de ce ratio chez les personnes âgées. Il a été également montré que l'IRP était prédicteur de mortalité, indépendamment du statut de santé de la personne âgée. L'absence d'IRP indique donc une bonne préservation du système immunitaire adaptatif, permettant la survie malgré la présence de comorbidités¹². Il semble que l'inversion de ce rapport soit en partie due à l'expansion de lymphocytes T CD8+CD28- spécifiques du cytomégalo virus (CMV)¹³. Cette activation lymphocytaire T CD8 spécifique du CMV est également responsable d'une attrition du répertoire lymphocytaire T, et *in fine* d'une moins bonne survie¹⁴. Plus récemment, au sein d'une cohorte suédoise de patients plus jeunes, sexagénaires, il a été retrouvé une inversion du rapport CD4/CD8 dans 15% des cas, de façon associée à une séropositivité CMV, et une augmentation du nombre de LT effecteurs mémoires avec différenciation terminale (TEMRA). Egalement, il est

retrouvé chez ces patients une diminution de la proportion de LT CD8+CCR7+CD45RA+ naïfs. Ces résultats suggèrent l'apparition de modifications phénotypiques lymphocytaires T induites par le CMV, avec augmentation des TEMRA au cours du vieillissement¹⁵.

L'inversion du ratio CD4/CD8 semble donc un marqueur pertinent au cours du vieillissement pour évaluer l'immunosénescence et la présence de cette inversion est prédictive d'une moins bonne survie chez les personnes âgées.

A l'inverse, l'augmentation de la valeur du ratio CD4/CD8 a peu été étudiée au cours des phénomènes d'immunosénescence. Une cohorte de patients belges âgés de plus de 80 ans a été étudiée récemment¹. Au sein de cette cohorte, 32,8% des patients présentaient un ratio CD4/CD8 supérieur à 5, parmi lesquels 62,3% étaient séropositifs pour le CMV. Ces patients ne présentaient pas de différence en nombre absolu de LT CD4 mais une diminution drastique du nombre de LT CD8. Le groupe de patients avec ratio élevé était caractérisé par une proportion significativement plus élevée de LT CD4+ et LT CD8+ naïfs.

De manière intéressante, un ratio supérieur à 5 était associé à une diminution des capacités fonctionnelles des patients. En outre, les patients avec ratio supérieur à 5 possédaient une moins bonne réactivité IgG dirigée contre le CMV. L'hypothèse avancée est celle qu'en raison d'une grande proportion de LT naïfs, les réactivations CMV seraient moins bien contrôlées, entraînant un état inflammatoire chronique.

Ces résultats semblent également indiquer que la préservation de cellules T naïves au cours du vieillissement n'est pas associée avec un avantage de survie au cours du vieillissement.¹

1.1.3. Etude du ratio CD4/CD8 au cours de l'infection par le VIH

Au cours de l'évolution de l'infection par le VIH, il survient une lymphopénie CD4 responsable d'une diminution du ratio CD4/CD8. Avant l'avènement des trithérapies antirétrovirales, un ratio CD4/CD8 abaissé était associé à la progression de la maladie.

Il a été montré une association entre le ratio CD4/CD8 et l'activation du système immunitaire (immunoactivation) chez des patients avec suppression virale prolongée et une charge virale indétectable¹⁶. Les mêmes auteurs ont montré en 2014 qu'une inversion du ratio CD4/CD8 chez des patients avec une charge virale indétectable, était associée à des marqueurs de maladies associées à l'âge (comorbidités) : athérosclérose infra-clinique (augmentation de l'épaisseur intima-media), diminution du débit de filtration glomérulaire, sarcopénie¹⁷. Enfin, la même équipe a montré que la persistance d'un ratio CD4/CD8 abaissé était associée à une mortalité non liée au VIH augmentée¹⁸.

Il semble donc qu'au cours de l'infection par le VIH, la persistance d'un ratio CD4/CD8 abaissé soit prédictif d'évènements morbides indépendants du virus, et que l'inversion de ce ratio soit le témoin d'une activation chronique lymphocytaire T. Cela suggère la nécessité de surveillance de ce paramètre en plus des paramètres habituellement contrôlés (nadir des LT CD4, valeur absolue des LT CD4) dans la mesure où ce ratio CD4/CD8 représente l'unique marqueur pronostique de la maladie.

1.2. Lymphocytes T CD4 et T CD8

Même si cette notion est actuellement largement discutée, le système immunitaire était défini autrefois par la notion de résistance des individus vis-à-vis des infections microbiennes (du latin *immunis*, libre de). Classiquement, on dit que le système immunitaire permet la défense de l'individu contre le « non-soi », en opposition aux éléments du « soi ». Récemment, d'autres façons de concevoir le déclenchement de la réponse immunitaire ont été proposées, et notamment le « modèle du danger » de Matzinger¹⁹ qui propose une vision opposée à la dichotomie soi/non-soi et qui a suscité un fort enthousiasme chez certains immunologistes. De manière résumée, cette théorie propose que certains constituants du « soi » peuvent déclencher une réponse immunitaire, s'ils sont dangereux (stress cellulaires, certaines autogreffes,..) ; alors que des constituants du « non-soi » peuvent être tolérés, s'ils ne sont pas considérés comme dangereux (foetus, flore commensale,..)²⁰.

Le système immunitaire comporte deux grands modes de réponse aux agressions extérieures : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

- Immunité innée

L'immunité innée constitue la première ligne de défense contre les agents pathogènes. Cette immunité innée se met en place de manière rapide et spontanée, sans nécessité de contact préalable avec l'agent étranger. Elle repose sur des effecteurs cellulaires et humoraux capables de reconnaître des motifs communs des agents pathogènes. Il s'agit d'une réponse transitoire qui n'engendre pas de mémoire immunitaire, mais qui permet une défense de « première ligne » contre les agents extérieurs. Certains acteurs de l'immunité innée, une fois activés, vont jouer un rôle déterminant dans le déclenchement de l'immunité adaptative, et il y a donc des interactions fortes et permanentes entre ces deux types de réponse immunitaire. Parmi ceux-ci, les cellules présentatrices d'antigène (CPA), cellules pivot qui intègrent les signaux de danger, et modulent les signaux de co-stimulation lymphocytaire T. Ces CPA disposent d'immunorécepteurs dotés d'une grande diversité de reconnaissance.

- Immunité adaptative

L'immunité adaptative repose sur l'action coordonnée de différents types cellulaires, dont les fonctions sont distinctes. Parmi ces cellules, on distingue les lymphocytes B principaux médiateurs de l'immunité humorale, et les lymphocytes T principaux médiateurs de l'immunité cellulaire. Les cellules présentatrices d'antigène (CPA), cellules de l'immunité innée, jouent un rôle dans le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative.

Parmi les lymphocytes T, on distingue deux grandes sous-populations : les lymphocytes T CD4 (LT CD4), auxiliaires, et les lymphocytes T CD8 (LT CD8) cytotoxiques. Il est également possible de distinguer les lymphocytes T en fonction de leur récepteur à l'antigène (T-cell receptor, TCR). Dans la majorité des cas, le TCR est composé d'une chaîne α et d'une chaîne β , on le nomme alors TCR $\alpha\beta$. Les LT CD4 et CD8 possèdent ce type de TCR. L'autre possibilité est un TCR composé d'une chaîne γ et d'une chaîne δ , formant un TCR gamma-delta ($\gamma\delta$). Généralement, les LT n'exprimant pas les molécules CD4 et CD8, les lymphocytes double-négatifs, expriment ce type de TCR $\gamma\delta$.

La caractéristique principale de l'immunité adaptative est la spécificité des acteurs cellulaires en jeu pour les substances étrangères qui induisent leur réaction (antigènes). Cette spécificité n'est pas absolue et repose sur des « degrés », d'autant plus que l'activation lymphocytaire est également sous la dépendance de l'activation des cellules dendritiques.

L'autre caractéristique essentielle propre aux réponses immunitaires adaptatives est qu'elles engendrent une mémoire immunitaire, avec persistance, durant plusieurs années, de clones lymphocytaires B et T spécifiques de l'antigène qui a engendré la réponse durant plusieurs années, permettant en cas de nouvelle rencontre antigène-système immunitaire une réponse plus rapide et plus intense.

1.2.1. Marqueurs des lymphocytes T

Le marqueur principal des lymphocytes T est le récepteur pour l'antigène (TCR). Comme dit précédemment, il s'agit d'un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques distinctes : $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$. Ces deux types de récepteurs sont associés au niveau de la membrane au complexe moléculaire CD3, qui joue un rôle prépondérant dans la transduction du signal d'activation lymphocytaire provoqué par la rencontre du récepteur à l'antigène et le peptide présenté par une molécule du CMH.

Parmi les lymphocytes T matures, on distingue donc les lymphocytes exprimant le marqueur CD4, lymphocytes auxiliaires, et les lymphocytes exprimant le marqueur CD8, lymphocytes cytotoxiques. Les lymphocytes T expriment également des molécules de co-stimulation (CD28) ou inhibitrice (CTLA4), et bien d'autres molécules non décrites ici.

1.2.2. Ontogénèse des lymphocytes T

Le thymus est le seul organe de la lymphopoïèse T et constitue l'organe principal de maturation des lymphocytes T. Il produit des cellules matures T qui circulent en périphérie et qui peuplent les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques,..). Les lymphocytes T sont issus, comme toutes les autres cellules sanguines circulantes, des cellules souches hématopoïétiques (CSH), présentes chez

l'adulte dans la moelle osseuse. Les cellules souches hématopoïétiques sont caractérisées par leur capacité d'auto-renouvellement, de prolifération et de multipotentialité, c'est-à-dire la potentialité de générer l'ensemble des cellules sanguines. La progénie des CSH entraîne l'apparition de cellules douées d'une plus grande capacité à se différencier, avec des capacités d'auto-renouvellement très abaissées. A ce stade, les cellules souches s'engagent vers la lignée lymphoïde pour générer des cellules lymphoïdes matures, ou vers la lignée myéloïde pour générer des macrophages, granulocytes, érythrocytes, plaquettes. Ce schéma d'engagement est soutenu par la mise en évidence dans la moelle osseuse d'un précurseur lymphoïde commun (common lymphoid progenitor, CLP) CD34+CD45RA+ CD7+/CD10+.

A partir de la moelle osseuse fœtale, une colonisation du thymus se met en place par des progéniteurs lymphocytaires T, appelés pro-thymocytes. Ces pro-thymocytes sont caractérisés par l'expression faible de CD34+, l'expression forte de CD45RA, et l'expression de CCR9. Cette colonisation se met en place durant les semaines 8-9 de gestation, et pendant les deux premiers trimestres de développement, pour persister à un faible niveau après la naissance²¹.

Le thymus est le premier organe lymphoïde à apparaître au cours de l'embryogénèse, et termine son organogénèse au cours de la vie fœtale, vers 20 semaines de gestation. Comme dit précédemment, le thymus est donc colonisé par des précurseurs lymphoïdes avec engagement vers la lignée T durant l'embryogénèse, avant la mise en place de la maturation des lymphocytes T. Cette maturation est caractérisée par l'acquisition ou la perte de certains marqueurs de membrane ainsi que par le réarrangement de gènes codant certaines chaînes des récepteurs T. La maturation lymphocytaire comporte de manière schématique trois étapes :

- stade I: les thymocytes « double-négatif »: issus des cellules souches de la moelle osseuse, ces thymocytes n'expriment pas les marqueurs membranaires CD4 ou CD8, d'où leur dénomination « double-négatif ». Le contact avec le stroma thymique va engager leur différenciation avec l'apparition de marqueurs spécifiques des cellules T, CD2 et CD7. Les lymphocytes double-négatif ont plusieurs stades de maturation : de DN1 à DN4. Au cours de cette maturation, on

observe un réarrangement des gènes codant les chaînes du TCR : γ , δ , puis β . Les cellules qui expriment de manière productive, sur un chromosome au moins, les gènes codant la chaîne β du TCR, vont l'exprimer à leur surface. A ce stade, le réarrangement des gènes codant la chaîne α ne s'est pas produit, et les lymphocytes expriment une variante de la chaîne α , la chaîne pré-T α . Cette chaîne pré-T α , exprimée de manière conjointe à la chaîne β , constitue un pré-TCR. Seuls les lymphocytes exprimant un pré-TCR vont être engagés dans la transition vers le stade de thymocytes double-positifs.

- stade II : les thymocytes doubles positifs : à ce stade, ces thymocytes expriment CD1 et de manière concomitante CD4 et CD8. A ce moment, le réarrangement des gènes codant la chaîne α du récepteur à l'antigène prend place, permettant l'expression d'un TCR. Plus de 95% de ces thymocytes double-positifs vont mourir par apoptose dans le thymus au cours de la sélection négative. Les survivants mûrent vers le stade final de thymocyte simple positif.
- stade III : les thymocytes simple-positifs : ces thymocytes subissent de grandes modifications phénotypiques et n'expriment que le CD4 ou CD8. Ils sont quasiment indistinguables des lymphocytes T présents en périphérie.

Cette maturation lymphocytaire permet in fine l'expression d'un TCR unique par lymphocyte T.

Ces étapes de maturation lymphocytaire T sont intimement liées à deux phénomènes de sélection thymique : la sélection négative et la sélection positive.

- Sélection positive : elle intervient au stade de thymocyte double positif. Elle implique l'interaction entre le récepteur T exprimé par le thymocyte, et les molécules d'histocompatibilité exprimées par les cellules de l'épithélium thymique. Ne sont donc sélectionnés que les thymocytes reconnaissant les molécules du « soi ». Cette expansion est spécifique des molécules du CMH de l'individu, et permet que les cellules T ainsi sélectionnées ne soient capables de reconnaître les peptides antigéniques, uniquement lorsque ceux-ci sont présentés par les molécules de CMH du soi. La sélection positive entraîne également une restriction

d'expression des molécules CD4 et CD8. Les thymocytes passent d'un stade double positif CD4+CD8+ à un stade simple positif CD4 ou CD8. En effet, les thymocytes reconnaissant les molécules du CMH de classe I vont s'engager vers l'expression du CD8, via la reconnaissance par le CD8 de la portion invariante $\alpha 3$ des molécules de CMH de type I. A l'inverse, les thymocytes reconnaissant les molécules du CMH de classe II n'exprimeront que l'antigène de membrane CD4, via la reconnaissance de la portion $\beta 2$ invariante des molécules du CMH de type II. Ce phénomène de sélection positive permet une augmentation de l'avidité cellulaire vis-à-vis de la cellule présentatrice d'antigène.

Au total, cette sélection positive entraîne la sélection d'un spectre d'affinité très large de lymphocytes portant des TCR auto-réactifs.

- Sélection négative : elle intervient au stade de thymocyte double positif et permet d'éliminer les clones les plus auto-réactifs. Au cours de cette sélection, les clones T reconnaissant avec une forte affinité les peptides du « soi » sont éliminés par apoptose. Sont également éliminés, les thymocytes avec des réarrangements non productifs du récepteur T (non fonctionnel).

Au total, ce système permet, via deux filtres séquentiels, la sélection de lymphocytes T présentant une affinité intermédiaire et faible pour les molécules du CMH du soi, ainsi que pour les peptides du soi. La spécificité du TCR n'étant pas totale, cette sélection permet également la reconnaissance de peptides étrangers, et jamais vus précédemment.

1.2.3. Les lymphocytes T auxiliaires CD4 +

Le rôle principal des LT CD4 est la production de cytokines impliquées dans la génération et la régulation de la réponse immunitaire adaptative. Il existe plusieurs populations de LT CD4 fonction de leur profil de sécrétion cytokinique : lymphocytes TH1, TH2, TH9, TH17, TH folliculaire. Nous ne décrivons que sommairement les plus importants.

Les lymphocytes TH1, produisant de manière préférentielle de l'interleukine 2 (IL2), de l'interféron gamma (INF γ), du TNF alpha (TNF α), sont impliqués dans l'activation macrophagique, les réactions d'hypersensibilité retardée, l'élimination des pathogènes intracellulaires.

Les lymphocytes TH2, synthétisant préférentiellement de l'IL4, de l'IL6, de l'IL10, de l'IL13 et de l'IL25, sont impliqués dans la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et la production de certaines classes d'anticorps (IgE). Ils produisent également de l'IL5, indispensable pour la croissance et la différenciation des polynucléaires éosinophiles.

Les lymphocytes TH1 et TH2 dérivent de cellules T helper, cellules naïves de toute stimulation par l'antigène, et ne produisant que de l'IL2, qui vont s'engager vers une voie TH1 ou TH2 fonction de l'antigène en jeu et de signaux cytokiniques délivrés par les CPA au moment de la reconnaissance antigénique et de l'activation lymphocytaire. Il est important de préciser qu'il existe un phénomène de contre-régulation réciproque entre les LT TH1 et les LT TH2, avec inhibition de chaque type cellulaire l'un par l'autre.

Autre sous-groupe parmi les LT CD4, celui des lymphocytes TH17, lymphocytes produisant de manière préférentielle l'IL17 (cytokine inflammatoire), mais également l'IL21 et l'IL22. Ces lymphocytes ont un rôle pro-inflammatoire, via l'induction de sécrétion cytokinique par d'autres types cellulaires, et le recrutement de polynucléaires neutrophiles (PNN).

Plus récemment, ont été décrits les lymphocytes TH9, produisant de manière préférentielle la cytokine IL9. Ces lymphocytes TH9 jouent chez l'homme un rôle au cours des manifestations atopiques, des maladies inflammatoires de l'intestin, du mélanome ou bien des infections à helminthes²².

Enfin, les lymphocytes T helper folliculaires (T^{HF}) jouent un rôle majeur dans la maturation lymphocytaire B au sein des centres germinatifs (CG) des organes lymphoïdes secondaires, au sein desquels sont sélectionnés les lymphocytes B avec une forte affinité pour l'antigène, notamment via le mécanisme d'hypermutation

somatique des gènes codant pour les immunoglobulines²³. Il a été montré que les LT^{HF} jouaient un rôle dans la taille des CG et régulaient l'entrée des LB au sein de ces GC en fonction de leur affinité. Les LT^{HF} jouent donc un rôle majeur dans la génération par les LB d'anticorps matures et affins, et donc sont impliqués au cours de l'immunité adaptative. Les LT^{HF} ont une implication dans la protection contre les pathogènes (notamment au cours de l'infection à VIH²⁴), mais également au cours de maladies systémiques avec production d'anticorps (syndrome de Sjogren, lupus érythémateux systémique, vascularite à ANCA)²⁵, et également au cours de l'immunité anti-tumorale²⁶.

1.2.4. Les lymphocytes T cytotoxiques, CD8+

En préambule, il est à noter que les lymphocytes cytotoxiques ne sont pas uniquement des lymphocytes CD8+, mais que certains lymphocytes CD4+ ont également des fonctions de cytotoxicité (un tiers d'entre eux).

L'action ultime des lymphocytes cytotoxiques CD8+ est la mort cellulaire de la cellule-cible. Ce phénomène de cytotoxicité comporte plusieurs phases :

- phase de reconnaissance de la cible : interaction entre le TCR et le peptide présenté par les molécules du CMH de classe I par une cellule présentatrice d'antigène, mise en jeu de molécules de co-stimulation.
- activation lymphocytaire avec modification de la répartition des éléments du cytoplasme, des organelles.
- exocytose de granules cytolytiques contenant des enzymes permettant la lyse de la cellule cible : perforine-granzyme.

A l'inverse, les lymphocytes T CD4+ cytotoxiques sont dépourvus de granules et exercent leur activité cytotoxique par l'intermédiaire du TNF membranaire (liaison à TNF-R1) et du Fas-L (liaison à Fas), entraînant l'apoptose de la cellule cible.

1.2.5. Les lymphocytes T régulateurs

En contre-régulation des phénomènes de prolifération homéostatique et d'auto-immunité, on retrouve l'action d'un type lymphocytaire T particulier : les

lymphocytes T régulateurs. Ces lymphocytes T régulateurs jouent un rôle indispensable dans l'homéostasie du système immunitaire, en exerçant des fonctions suppressives vis-à-vis de nombreuses cellules de l'immunité innée et adaptative : cellules dendritiques, lymphocytes T CD4 et CD8, lymphocytes B, lymphocytes NK, lymphocytes NKT. Une diminution de la production ou une altération fonctionnelle des lymphocytes T régulateurs mène à des phénomènes d'auto-immunité. Une des caractéristiques principales des LT régulateurs est la présence et le rôle joué par le facteur de transcription FoxP3. Il est le principal acteur de la différenciation des lymphocytes T régulateurs mais également de leurs fonctions suppressives²⁷. Les LT régulateurs sont des lymphocytes CD4⁺ exprimant la chaîne α du récepteur à l'IL2 : CD25. Ils exercent leurs fonctions suppressives via plusieurs mécanismes : sécrétion de cytokines inhibitrices (IL10, TGF β , IL35), compétition pour l'IL2, cytolysse par contact cellulaire direct dépendant de la sécrétion de granzymes, inhibition du cycle cellulaire par expression de molécules de surface (galectine-1)²⁸. Chez l'homme, les LT régulateurs jouent un rôle dans le contrôle des maladies auto-immunes, une diminution de leur nombre en périphérie ayant été observé au cours de certaines maladies auto-immunes^{29,30}. De plus, des fonctions altérées de ces LT régulateurs ont été observées au cours de la polyarthrite rhumatoïde et de la sclérose en plaques³¹. Egalement, les LT régulateurs jouent un rôle au cours des manifestations atopiques, un déséquilibre entre les LT^{REG} et les LT^{H2} menant à un phénotype atopique³². Les LT régulateurs jouent également un rôle en post-allogreffe, en diminuant l'auto-réactivité du greffon, et donc le risque de réaction du greffon contre l'hôte³³.

Au total, alors que l'élimination au stade thymique de clones auto-réactifs constitue un mécanisme de tolérance centrale, la présence de lymphocytes T régulateurs au niveau périphérique joue un rôle de tolérance périphérique et permet de contrebalancer une activation du système immunitaire trop intense menant à des phénomènes d'auto-immunité³⁴.

1.2.6. Activation lymphocytaire T

L'activation lymphocytaire T est médiée par différents signaux. Le premier signal (signal 1) est secondaire à la liaison entre le TCR et le complexe peptide-CMH porté

par une cellule présentatrice d'antigène. L'intensité de ce signal est notamment régulée par l'affinité du TCR pour le complexe CMH-peptide et la durée d'exposition de l'antigène au lymphocyte T.

L'activation lymphocytaire T nécessite cependant deux autres signaux : le second signal (signal 2) via des molécules de co-stimulation et le troisième signal (signal 3) via des cytokines de stimulation. Les principales molécules de co-stimulation font partie de la famille B7/CD28 et de la famille TNF/TNFR. L'expression de ces molécules de co-stimulation par les cellules dendritiques, cellules « professionnelles » de la présentation antigénique, est finement régulée, et permet de moduler l'activation lymphocytaire T. Une contre-régulation de ce second signal est apportée par des molécules inhibitrices de CD28 : CTLA4 et PD-1. L'importance de ces molécules de co-stimulation peut être apportée par l'exemple des cellules tumorales, qui échappent à la surveillance du système immunitaire, via la diminution d'expression de molécules de co-stimulation et l'augmentation d'expression de molécules inhibitrices, menant à une anergie lymphocytaire.

Le signal 3 est apporté par un certain nombre de cytokines. Concernant les lymphocytes CD8, on peut retenir le rôle de l'IL12, de l'IFN de type I dans la formation de lymphocytes CD8 mémoire. Ces cytokines sont responsables de la prolifération mais également de la différenciation lymphocytaire T CD8. A propos des lymphocytes T CD4, comme dit plus haut, un certain nombre de cytokines vont mener à leur activation et à leur différenciation (TH1, TH2,..). Pour exemple, l'IL12 va mener à la différenciation TH1, jouant un rôle moins important dans la prolifération. Autre cytokine majeure de l'activation lymphocytaire T, l'IL2 a été identifiée initialement comme facteur de croissance des lymphocytes, mais on sait maintenant que cette cytokine potentialise les premier et second signaux et joue donc un rôle majeur dans l'activation lymphocytaire T.

Au total, le mécanisme d'activation lymphocytaire T met en jeu plusieurs signaux et de nombreuses molécules activatrices ou inhibitrices, permettant une réponse lymphocytaire T finement régulée.

1.3. Rôle des lymphocytes T résidents mémoires et implication de leur présence au cours de l'étude de prélèvements sanguins

Pour des raisons de simplicité et des raisons éthiques, la plupart des études chez l'adulte s'intéressent aux lymphocytes circulants au niveau sanguin. Cependant, le compartiment de lymphocytes T sanguins ne représente qu'environ 2-3% de l'ensemble des lymphocytes T totaux³⁵.

Les lymphocytes T mémoires sont classiquement définis par l'expression de CD45RO et l'absence d'expression de CD45RA (CD45RO+ CD45RA-)³⁶. Il existe une hétérogénéité parmi cette population CD45RO+CD45RA-, avec notamment l'expression différentielle de CCR7 permettant de différencier plusieurs populations de LT mémoires. Les LT naïfs expriment CCR7, reflétant leur lieu de résidence principal au niveau des tissus lymphoïdes. Concernant les LT mémoires, on distingue ceux exprimant CCR7 (CD45RA-CCR7+) dénommés LT mémoires centraux (T central memory, T^{CM}), qui persistent au niveau des organes lymphoïdes et ceux n'exprimant pas CCR7 (lymphocytes CD45RA-CCR7-) nommés lymphocytes T effecteurs mémoires (T effector memory, T^{EM}) pouvant migrer au sein de nombreux tissus périphériques³⁷. Plus récemment, une nouvelle population de LT mémoires a été isolée : les LT mémoires souches (T stem cell memory, T^{SCM}). Ces lymphocytes T expriment le récepteur de mort CD95, et le marqueur mémoire CD122. Ces T^{SCM} sont cependant CD45RA+CD45RO-, expriment fortement CD27 et CD28, la chaîne alpha du récepteur à l'IL7 et CCR7³⁸. Ces lymphocytes T^{SCM} ont des capacités de prolifération accrues, des capacités d'auto-renouvellement, et de multipotentialité ; ils sont capables de se différencier en d'autres populations lymphocytaires T : T^{CM} et T^{EM}³⁹.

Cependant, l'ensemble de ces populations lymphocytaires T mémoires au niveau circulant ne représente qu'une faible proportion des LT mémoires. Récemment, a été isolée une population de lymphocytes résidents au niveau des tissus (*T resident memory*, T^{RM}), cellules T non circulantes et capables d'exercer une action protectrice *in situ*, au niveau tissulaire⁴⁰. Les lymphocytes T^{RM} sont des lymphocytes T présents au niveau des barrières épithéliales : peau, système gastro-intestinal, poumons, muqueuse vaginale. Les T^{RM} peuvent être scindés en T^{RM} CD4+ et T^{RM} CD8+. Chez la

souris, les T^{RM} CD4⁺ peuvent être générés à la suite d'une infection par le virus *influenza* au niveau pulmonaire, et sont caractérisés par la surexpression d'un marqueur d'activation précoce, CD69. Ces LT^{RM} CD4⁺ possèdent des capacités de protection accrues contre le virus *influenza* comparativement aux LT CD4 mémoires circulants⁴¹. Les T^{RM} CD8⁺ ont été identifiés dans de nombreux tissus : peau, muqueuse vaginale, intestins, poumons. Les T^{RM} CD8⁺ sont également caractérisés par un haut niveau d'expression de CD69, et par l'expression de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ ^{42,43}.

Les mécanismes menant à la génération des T^{RM} au niveau tissulaire restent encore à élucider. De manière schématique, un des phénomènes en jeu est la migration des T^{CM} et T^{EM} au niveau tissulaire^{44,45}. L'autre mécanisme est la génération de T^{RM} *in situ*, sous la dépendance de facteurs tissulaires propres. Pour exemple, les T^{RM} au niveau cutané expriment l'antigène cutané lymphocytaire (cutaneous lymphocyte antigen, CLA) et les récepteurs de chimiokines cutanés CCR4 et CCR10^{46,47}. Les T^{RM} présents au niveau du système gastro-intestinal expriment le récepteur de homing intestinal CCR9 et l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ ^{48,49}. Comme indiqué précédemment, les TRM expriment CD69, qui est un marqueur d'activation lymphocytaire T. Cependant, CD69 joue également un rôle d'inhibition du signal chémo-attractant d'un lipide nommé sphingosine-1-phosphate (S1P), trouvé en forte concentration dans le sang et les vaisseaux lymphatiques et attirant les lymphocytes T selon un gradient S1P-Receptor1 (S1P-R1)⁵⁰. Ce gradient S1P-R1 est le principal acteur du maintien au niveau tissulaire ou de la recirculation des lymphocytes T. Une diminution du gradient S1P-R1 mènera au maintien au niveau tissulaire des LT, alors qu'à l'inverse, une augmentation de S1P-R1 augmentera l'établissement des LT au niveau sanguin. Un des autres acteurs en jeu est le facteur de transcription Kruppel Like F2 (KLF2). Une expression de KLF2 diminuée mènera à la diminution du gradient S1P-R1 nécessaire à la rétention tissulaire de ces cellules.

Du fait de leur position anatomique, les T^{RM} jouent un rôle de réponse immédiate au cours des infections. Par exemple, une étude s'est intéressée à la clairance virale en présence ou non de T^{RM}. On observait chez les hôtes possédant des T^{RM} et des cellules mémoires circulantes, une réduction supérieure à 99,99% de la charge virale après une infection virale vaccinale, comparativement aux hôtes possédant

uniquement des cellules T mémoires circulantes⁵¹. Les lymphocytes T^{RM}, en dehors de leur rôle anti-infectieux, sont également capables d'activer des cellules de l'immunité innée et adaptative. Par exemple, la sécrétion d'interféron gamma par les T^{RM}, mène à l'augmentation endothéliale de la protéine *Vascular Cell Adhesion Molecule 1* (VCAM1), permettant le recrutement de LT CD8+ mémoires et de lymphocytes B⁵². La sécrétion d'IFN gamma (IFN γ) par les T^{RM} mène également à l'up-régulation de nombreux gènes de défense antibactérienne et antivirale⁵³.

La présence de ces lymphocytes T^{RM} a des implications importantes chez l'homme. Ces T^{RM} jouent un rôle majeur dans la protection épithéliale contre les infections, notamment virales, et sont impliqués dans les autres phénomènes inflammatoires au niveau tissulaire. Un autre exemple de l'impact de la présence de T^{RM} au cours de la pratique clinique est celui de l'Alemtuzumab (anticorps monoclonal anti-CD52), traitement très efficace pour la déplétion lymphocytaire au niveau circulant, mais qui n'a pas d'influence sur les T^{RM} au niveau cutané. Il s'agit donc d'une thérapie intéressante dans les leucémies à cellules T cutanées, avec présence de cellules circulantes, mais qui n'est pas efficace en cas de mycosis fongoïde, maladie au cours de laquelle aucune recirculation n'a lieu⁵⁴.

Au total, le compartiment des lymphocytes T résidents mémoires (T^{RM}) représente une population lymphocytaire majeure, avec un rôle crucial dans les défenses des barrières épithéliales. Cependant, ce compartiment lymphocytaire n'est pas accessible aux investigations lors d'études de prélèvements sanguins uniquement. Cette donnée introduit un biais, certes inévitable, mais à prendre en compte dans l'interprétation des résultats d'études au niveau sanguin des populations lymphocytaires, et donc notamment les résultats présentés dans ce travail. La présence de lymphocytes T au niveau circulant dépend en effet de la production thymique, des phénomènes de prolifération, d'amplification clonale, mais également du « trafic » lymphocytaire entre le compartiment sanguin, les organes lymphoïdes et les tissus de l'organisme.

1.4. Immunophénotypage lymphocytaire

L'immunophénotypage lymphocytaire est une analyse biologique permettant l'étude des lymphocytes circulants. Utilisant une technique de cytométrie en flux, cet examen permet d'analyser les marqueurs présents à la surface lymphocytaire. Il permet donc de séparer de manière virtuelle les différentes populations lymphocytaires présentes au niveau sanguin d'un patient (lymphocytes B, T CD4, CD8, NK, etc...), et également au sein de liquides biologiques contenant un nombre suffisant de cellules. Cet examen est donc utile pour analyser la taille et la composition des différents compartiments lymphocytaires, et permet de compléter la simple valeur de lymphocytes présents au niveau de la numération-formule sanguine. Fréquemment utilisé en pratique clinique, et notamment en Médecine interne, ces données apportent des renseignements précieux sur la répartition des lymphocytes circulants, mais également sur l'activation lymphocytaire. Il possède donc un intérêt d'évaluation des compartiments lymphocytaires, mais peut également constituer une aide diagnostique en présence de certains marqueurs (lymphocytes T $\gamma\delta$ et infection à CMV par exemple), et de surveillance dans certaines situations (lymphocytes B CD19+ et traitement par Rituximab).

1.5. Hypothèse de travail

Chez un certain nombre de patients, nous avons remarqué la présence d'un ratio CD4/CD8 élevé au cours de la réalisation d'immunophénotypages lymphocytaires. Cependant, dans l'état actuel des connaissances, les situations menant à une telle élévation de ce ratio CD4/CD8 restent mystérieuses.

Une de nos hypothèses est que, dans un certain nombre de cas, les patients ayant des ratios CD4/CD8 augmentés ont subi une **lymphopénie profonde**, et que le ratio au moment où il est mesuré après le nadir de lymphopénie correspond à l'analyse à un temps t (un « instantané ») d'un phénomène de reconstitution immune comportant une asymétrie temporelle entre le compartiment CD4 et le compartiment CD8, ce dernier pouvant rester inexistant.

2. OBJECTIFS DU TRAVAIL

2.1. Objectif principal

L'objectif principal de ce travail est de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec ratio CD4/CD8 élevé, au sein d'une cohorte de patients pour lesquels a été prescrit un immunophénotypage lymphocytaire au CHU de Bordeaux.

2.2. Objectif secondaire

L'objectif secondaire de ce travail est de décrire l'évolution longitudinale de l'élévation du ratio CD4/CD8.

3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Schéma d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique observationnelle et exploratoire, sur l'ensemble des immunophénotypages lymphocytaires du service d'Immunologie entre 1999 et 2015.

3.2. Eligibilité

La période d'étude était 1999-2015 (01 Janvier 1999 – 28 février 2015).

3.2.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus :

- tous les patients ayant eu une valeur de ratio CD4/CD8 supérieur au 99^{ème} percentile durant la période d'étude, au CHU de Bordeaux
et
- ayant eu au moins cinq prélèvements durant cette période d'étude.

Pour la définition du 99^{ème} percentile, nous avons étudié la distribution des ratios CD4/CD8 de patients ayant eu au moins un prélèvement durant la période 2010-2015, puis défini ce 99^{ème} percentile.

La stratégie de définition et de sélection d'une valeur de ratio CD4/CD8 significativement élevée a fait l'objet de réunions hebdomadaires et de discussions entre Jean-François Moreau, Jean-Luc Taupin, Thomas Pradeu, Quitterie Picat, Edouard Lhomme et Alexandre Guy.

3.2.2. Critères d'exclusion

Nous n'avons pas mis en place de critères d'exclusion.

3.3. Paramètres d'intérêt

3.3.1. Données cliniques

Nous avons recueilli :

- les caractéristiques d'âge, de sexe, de service d'origine des patients inclus
- les antécédents et notamment l'antécédent principal ayant conduit à l'hospitalisation et au suivi du patient
- le statut virologique vis-à-vis du CMV et de l'EBV
- les traitements immunosuppresseurs reçus durant la période d'étude et leur posologie lorsque disponibles
- la date de début et de fin de chaque traitement immunosuppresseur reçu
- la date de dernier suivi
- le statut décédé ou vivant au dernier suivi et la cause de décès lorsque disponible

Les données cliniques ont été analysées :

- de manière globale sur l'ensemble de la population
- en fonction du service d'hospitalisation du patient
- selon la pathologie principale du patient et le traitement administré

3.3.2. Données biologiques

Les données disponibles (en valeur absolue et en pourcentage par rapport aux lymphocytes totaux) à partir des immunophénotypes étaient le nombre de :

- lymphocytes totaux
- lymphocytes CD3-
- lymphocytes T CD3+ totaux
- lymphocytes T CD3+ CD4+
- lymphocytes T CD3+ CD8+
- lymphocytes T « double-négatif » CD3+ CD4- CD8-
- lymphocytes « double-positif » CD3+ CD4+ CD8+

Dans un certain nombre de cas, étaient disponibles le nombre de :

- lymphocytes T CD3+ HLADR+
- lymphocytes T CD4+ HLADR+
- lymphocytes T CD8+ HLADR+
- lymphocytes T exprimant un TCR de type gamma-delta ($\gamma\delta$)
- lymphocytes gamma-delta V γ 2

Pour les patients sélectionnés, nous avons recueilli les données suivantes :

- Valeur absolue de lymphocytes totaux
- Valeur absolue de lymphocytes T CD4 positif
- Valeur absolue de lymphocytes T CD8 positif
- Valeur du ratio lymphocytaire T CD4/CD8.

3.4. Stratégie d'analyse

3.4.1. Analyse descriptive

Nous avons recueilli des variables qualitatives et quantitatives pour chaque patient de la population d'étude.

Concernant les variables quantitatives, nous avons analysé les minimum, maximum, médiane, quartiles (premier, troisième).

Concernant les variables biologiques, nous avons étudié :

- l'évolution longitudinale du ratio CD4/CD8, des lymphocytes CD8 et lymphocytes CD4 pour chaque patient.
- la durée de suivi par immunophénotypage.
- les minimum, maximum, médiane, nombre moyen d'immunophénotypes par patient, de façon globale et en fonction du service d'hospitalisation

3.4.2. Détermination de sous-groupes de patients en fonction de l'évolution du ratio CD4/CD8

Nous avons déterminé trois sous-groupes de patients en fonction du profil d'évolution longitudinale du ratio CD4/CD8.

Au sein de chaque sous-groupe, nous avons analysé les caractéristiques cliniques :

- sexe
- âge
- antécédents et notamment l'antécédent principal ayant conduit à l'hospitalisation et au suivi du patient
- traitements immunosuppresseurs reçus durant la période d'étude et leur posologie lorsque disponibles
- traitements reçus
- survie

3.4.3. Description d'histoire clinique

Pour chaque patient, nous avons analysé de façon longitudinale l'évolution du ratio CD4/CD8, des lymphocytes T CD4, lymphocytes CD8, de manière parallèle aux traitements reçus.

3.4.4. Recueil et analyse des données

L'analyse des données a été effectuée grâce aux logiciels Excel, SAS, Prism. Le recueil et l'analyse des données ont été réalisés en collaboration avec Edouard Lhomme, interne à l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche au CHU de Bordeaux sous la direction du Docteur Marie-Quiterie Picat, que nous remercions chaleureusement. Le traitement des données de population initiales ainsi que le descriptif de celles-ci pour la sélection de l'échantillon final a été réalisé par Edouard Lhomme (via logiciel SAS permettant l'analyse d'un nombre élevé de données).

Le recueil des données a été fait pour chaque patient grâce aux informations disponibles à partir du logiciel informatique du CHU de Bordeaux (DxCare) et les dossiers cliniques des patients ont également été consultés de manière individuelle.

4. RESULTATS

4.1. Sélection de la population d'étude

Durant la période 2010-2015, le nombre d'immunophénotypes lymphocytaires analysés au CHU de Bordeaux est de 81 975. Parmi ces prélèvements, 1089 n'ont pas été retenus en l'absence d'identifiants patient disponibles, et nous avons retenu 80886 prélèvements, correspondant à 22847 patients. Pour chaque patient, nous avons retenu le dernier immunophénotype lymphocytaire, et isolé la valeur du ratio CD4/CD8. L'étude de la distribution des ratios a permis de définir le 99^{ème} percentile de cette distribution.

228 patients avaient une valeur de ratio CD4/CD8 supérieure au 99^{ème} percentile durant la période 2010-2015. Parmi ces 228 patients, 36 patients avaient eu au moins 5 prélèvements durant la période 1999-2015.

192 patients avec une valeur de ratio CD4/CD8 supérieure au 99^{ème} percentile ont été exclus de l'analyse car ils avaient au plus 4 prélèvements (Figure 1).

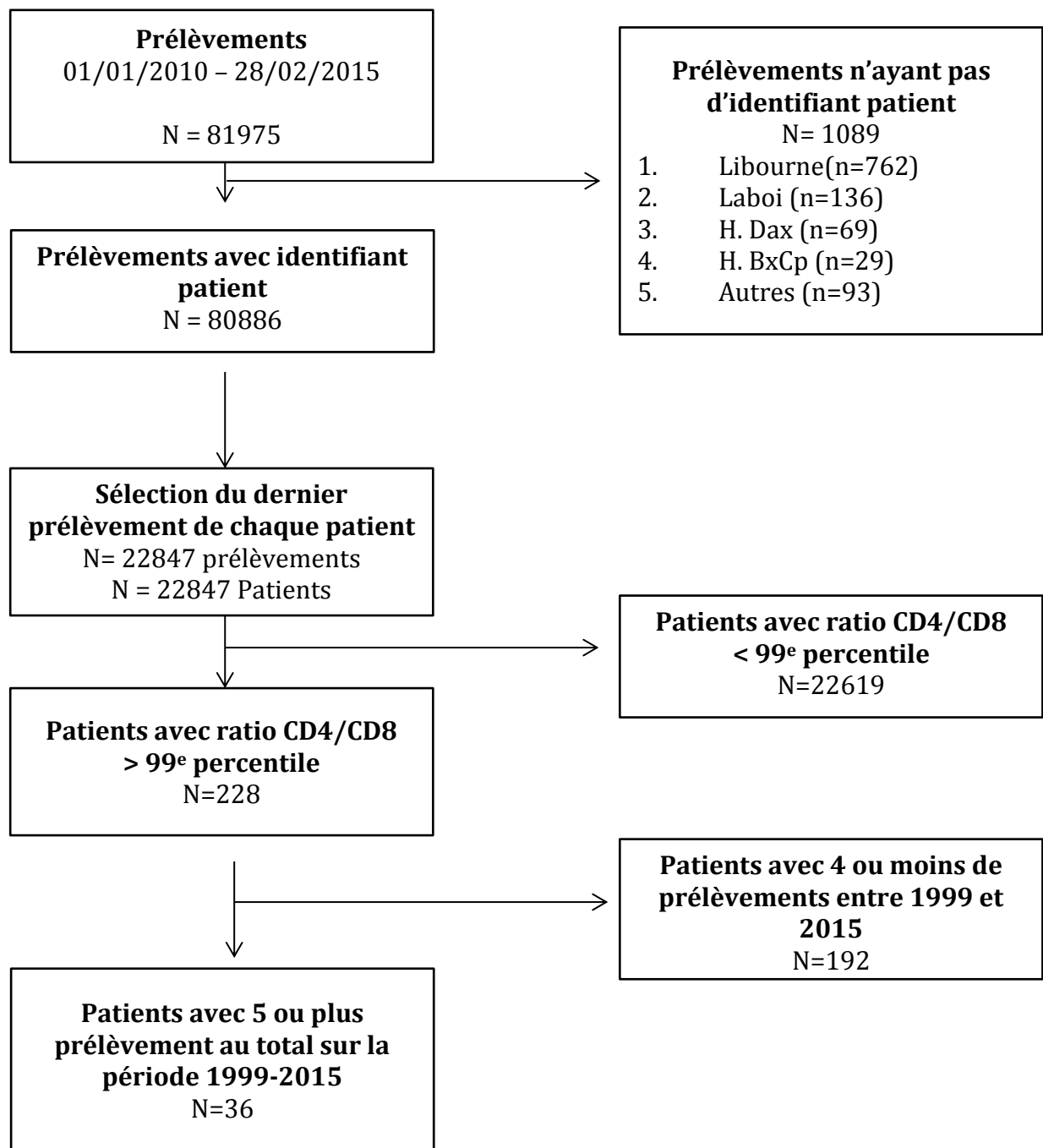


Figure 1 : Sélection des patients éligibles pour l'étude (diagramme de flux-Edouard Lhomme)

4.2. Valeur du 99^{ème} percentile de la distribution de ratios CD4/CD8

La valeur du 99^{ème} percentile de la distribution des ratios CD4/CD8 est de 8,98 (Tableau 1).

Quantile	Estimation
100% Max	1050
99%	8,98587
95%	5,23924
90%	4,0777
75% Q3	2,7568
50% Médiane	1,830371
25% Q1	1,08823
10%	0,614379
5%	0,42533
1%	0,183707
0% Min	0,00587166

*Tableau 1 : Distribution de la valeur des ratios CD4/CD8 au cours de la période 2010-2015
(Edouard Lhomme)*

4.3. Caractéristiques cliniques de la population d'étude

4.3.1. Caractéristiques démographiques

Le minimum d'âge est de 43 ans, le maximum de 91 ans. La médiane d'âge de la population est de 71 ans. Le premier quartile a une valeur de 58,5 et le troisième une valeur de 81,25. Parmi les patients, quatorze sont des hommes et vingt-deux des femmes, avec un sex-ratio homme/femme à 0,7. Durant la période d'étude, neuf patients sont décédés (25%), et six ont été perdus de vue (17%) (Tableau 2).

<u>Age (années)</u>	
Minimum	43
Maximum	91
Médiane	71
Quartile 25	58,5
Quartile 75	81,25
<u>Sexe</u>	
Homme (n, %)	14 (39)
Femme (n, %)	22 (61)
Sex-ratio H/F	0,7
<u>Survie</u>	
Décès (n, %)	9 (25)
Perdus de vue (n, %)	6 (17)

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques de la population d'étude

4.3.2. Services d'origine

Vingt patients sont issus des services de Médecine interne (CHU Saint-André et Haut-Levêque), six du service de Néphrologie, quatre du service de Dermatologie, trois du service d'Hématologie, deux du service de Rhumatologie, et un du service d'Hépto-Gastro-Entérologie.

Service	Médecine interne	Néphrologie	Dermatologie	Hématologie	Rhumatologie	HGE
N	20	6	4	3	2	1
%	56	17	11	8	7	3

Tableau 3 : Répartition des services d'origine des patients de la population d'étude

4.3.3. Pathologies principales

Parmi ces patients, neuf (25%) étaient atteints d'une connectivite, neuf (25%) d'une vascularite. Cinq patients (14%) avaient des antécédents de greffe rénale, quatre (11%) patients des antécédents d'hémopathies, quatre (11%) patients des antécédents de mycosis fungoïde, trois (8%) patients des antécédents d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, un patient (3%) un antécédent de maladie de Crohn, et un patient (3%) avec un antécédent de Syndrome de Goodpasture (Tableau 4).

Connectivite	9(25)
Vascularite	9(25)
Greffe rénale	5(14)
Hémopathies (sans allogreffe)	4(11)
Mycosis fungoïde/Syndrome de Sezary	4(11)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	3(8)
Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales	1(3)
Syndrome de Goodpasture	1(3)

Tableau 4 : Répartition des pathologies principales des patients de la population d'étude

Nous avons détaillé les pathologies principales en fonction du service d'origine des patients.

Au sein des services de Médecine Interne, trois patients avaient un lupus systémique, trois une granulomatose avec polyangéite et éosinophilie (EGPA, anciennement Maladie de Churg et Strauss), trois une granulomatose avec polyangéite (GPA, anciennement Maladie de Wegener). Parmi ces patients, ont été diagnostiqués deux périartérites noueuses, une hémophilie acquise, un syndrome myéloprolifératif, un syndrome des anti-synthétases, un syndrome des anti-phospholipides, une pneumopathie interstitielle, une vascularite urticarienne, une vascularite à ANCA, un purpura thrombopénique immunologique et un syndrome de chevauchement (Tableau 5).

Lupus systémique	3 (15)
EGPA	3 (15)
Périartérite noueuse	2 (10)
Hémophilie acquise	1 (5)
GPA	1(5)
Neuropathie anti-MAG	1(5)
Syndrome myélo-prolifératif	1(5)
Syndrome des anti-synthétases	1(5)
Syndrome des anti-phospholipides	1(5)
Sclérodermie systémique	1(5)
Pneumopathie interstitielle	1(5)
Vascularite urticarienne	1(5)
Vascularite à ANCA	1(5)
Purpura thrombopénique immunologique	1(5)
Syndrome de chevauchement	1(5)

Tableau 5 : Pathologies principales des patients des services de Médecine Interne (n=20)

Au sein des services de Dermatologie, tous les patients étaient atteints d'un mycosis fungoïde/syndrome de Sézary (Tableau 6).

Mycosis fungoïde	4(100)
------------------	--------

Tableau 6 : Pathologies des patients issus du service de Dermatologie (n=4)

Au sein du service d'Hématologie, tous les patients ont eu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Deux patients étaient atteints d'une leucémie aigüe myéloblastique (LAM) et un patient était atteint d'un lymphome malin non hodgkinien (LMNH) T (Tableau 7).

Allogreffe CSH	3 (100)
Maladie hématologique initiale	
LMNH T	1(33)
LAM 4	1(33)
LAM 5	1(33)

Tableau 7 : Pathologies principales des patients issus du service d'Hématologie (n=3)

Au sein des services de Néphrologie, cinq patients (83%) ont bénéficié d'une greffe rénale, et un patient (17%) était atteint d'un syndrome de Goodpasture. Parmi les cinq patients avec greffe rénale, trois patients étaient atteints d'une polykystose hépato-rénale, un patient d'une toxicité des anti-calcineurines. Pour un patient, nous ne disposons pas du diagnostic de la maladie rénale initiale (Tableau 8).

Greffe rénale	5 (83)
Syndrome de GoodPasture	1 (17)
Maladie rénale initiale	
Polykystose hépato-rénale	3 (50)
Toxicité anti-calcineurine	1 (16,7)
Non connue	1 (16,7)

Tableau 8 : Pathologies principales des patients issus des services de Néphrologie (n=6)

4.3.4. Traitements immunosuppresseurs reçus

Au sein de la population d'étude, la majorité des patients ont reçu au moins un traitement immunosuppresseur.

Le minimum de traitements administrés est de 0, le maximum de 8. La médiane du nombre de traitements immunosuppresseurs est de 3 avec une valeur de premier quartile à 2, de troisième quartile à 5 (Tableau 9).

Traitements principaux	
Minimum	0
Maximum	8
Médiane	3
Quartile 25	2
Quartile 75	5

Tableau 9 : Caractéristiques des traitements immunosuppresseurs

Parmi la population, 7 patients (19,4%) ont reçu une ligne de traitement, 9 patients (25%) deux lignes de traitement, 5 patients (13,9%) trois lignes de traitement, 5 patients (13,9%) quatre lignes de traitement. 2 patients (5,6%) ont reçu 5 traitements immunosuppresseurs successifs. 5 patients (13,9%) ont reçu 6 traitements immunosuppresseurs successifs. 1 patient (2,8%) a reçu 7 traitements immunosuppresseurs successifs, et 1 patient (2,8%) 8 traitements. 19 patients (52,8) ont reçu au moins 3 traitements immunosuppresseurs au cours de la période d'étude (Tableau 10).

Traitements principaux (n. %)	
0	1 (2,8)
1	7 (19,4)
2	9 (25)
3	5 (13,9)
4	5 (13,9)
5	2 (5,6)
6	5 (13,9)
7	1 (2,8)
8	1 (2,8)

Tableau 10 : Répartition des traitements immunosuppresseurs administrés

Parmi les 36 patients de la population étudiée, 6 patients (16,7%) ont reçu des bolus de cyclophosphamide, 2 patients (5,6%) des bolus de corticoïdes, 19 patients (52,8%) une corticothérapie générale, 9 patients (25%) du méthotrexate, 9 patients (25%) de l'azathioprine, 11 patients (30,6%) du mycophénolate Mofétil.

Quatorze patients (38,9%) ont reçu une chimiothérapie lourde (c'est à dire aracytine, daunorubicine, CHOPⁱ, RCDⁱⁱ, DHACⁱⁱⁱ, Etoposide). 3 patients (8,3%) ont reçu des immunoglobulines intraveineuses, 5 patients (13,9%) des anti-TNFalpha, 2 patients (5,6%) un traitement par anti-IL6, 4 patients (11,1%) un traitement par Rituximab. Deux patients (5,6%) ont reçu un traitement par anti-CD52 (alemtuzumab). Un traitement par epratuzumab, sifalimumab, abatacept, échanges plasmatiques a été prescrit chez un patient (2,8%).

Quatre patients (11,1%) ont reçu de l'hydroxychloroquine, quatre patients une photophérèse, et 5 patients (13,9%) un traitement par anti-calcineurine (Tableau 11).

<u>Traitements principaux</u>	
Cyclophosphamide (bolus)	6 (16,7)
Corticothérapie (bolus)	2 (5,6)
Corticothérapie	19 (52,8)
Méthotrexate	9 (25)
Azathioprine	9 (25)
Mycophénolate	11(30,6)
Chimiothérapie	14 (38,9)
Immunoglobulines IV	3 (8,3)
Anti-TNF	5 (13,9)
Anti-IL6	2 (5,6)

ⁱ CHOP : Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone

ⁱⁱ RCD : Rituximab, Cyclophosphamide, Dexaméthasone

ⁱⁱⁱ DHAC : Rituximab, Carboplatine, Aracytine, Dexaméthasone

Traitements principaux	
Rituximab	4 (11,1)
Epratuzumab	1 (2,8)
Alemtuzumab	2 (5,6)
Sifalimumab	1 (2,8)
Abatacept	1 (2,8)
Echanges plasmatiques	1 (2,8)
Hydroxychloroquine	4 (11,1)
Photophérèse	4 (11,1)
Anti-calcineurine	5 (13,9)

Tableau 11 : Répartition des traitements administrés au sein de la population d'étude (n=36)

Nous avons détaillé les traitements immunosuppresseurs reçus en fonction du service d'origine : Médecine interne (Tableau 10), Hématologie (Tableau 11), Dermatologie (Tableau 12), Néphrologie (Tableau 13).

Dans les services de Médecine Interne 5 patients (25%) ont reçu des bolus de cyclophosphamide, 2 patients (10%) des bolus de corticoïdes, 13 patients (65%) une corticothérapie générale. 3 patients (15%) ont reçu du méthotrexate, 9 patients (45%) du mycophénolate, 4 patients (20%) de l'azathioprine. 2 patients (10%) ont reçu des immunoglobulines intraveineuses, et une chimiothérapie lourde. 4 patients (20%) ont reçu du rituximab et 4 patients de l'hydroxychloroquine.

Un traitement par anti-TNFalpha, par anti-IL6 (Tocilizumab), par anti-CD22 (Epratuzumab), par anti-INFalpha (Sifalimumab) a été administré chez 1 patient.

Traitements principaux	
Cyclophosphamide (bolus)	5 (25)
Corticothérapie (bolus)	2 (10)
Corticothérapie	13 (65)
Méthotrexate	3 (15)
Mycophénolate	9 (45)
Azathioprine	4 (20)
Chimiothérapie	2 (10)
IgIV	2 (10)
Anti-TNF	1 (5)
Anti-IL6	1 (5)
Rituximab	4 (20)
Epratuzumab	1 (5)
Sifalimumab	1 (5)
Hydroxychloroquine	4 (20)

Tableau 12 : Répartition des traitements administrés au sein des services de Médecine interne (n=20)

Concernant les patients issus du service d'Hématologie, tous ont reçu en post-allogreffe un traitement par anti-calneurine. 2 patients (67%) ont reçu un traitement d'induction par aracytine/daunorubicine puis de consolidation par aracytine. Concernant le troisième patient, il a reçu des premières lignes de traitement par RDHAC (Rituximab, Carboplatine, Aracytine, Dexaméthasone), ACVP/Velcade (Adriamycine, Cyclophosphamide, Bléomycine, Prednisone, Bortézomib). Une corticothérapie générale a été administrée chez 1 patient (33,3%), tout comme un traitement par mycophénolate et immunoglobulines intraveineuses.

Traitements principaux	
Anti-calcineurine	3 (100)
Aracytine/Daunorubicine (induction)	2 (67)
Aracytine (consolidation)	2 (67)
RDHAC	1 (33,3)
ACVP/Velcade	1 (33,3)
Corticothérapie générale	1 (33,3)
Mycophénolate mofétil	1 (33,3)
IgIV	1 (33,3)

Tableau 13 : Répartition des traitements administrés au sein des services d'Hématologie (n=3)

Au sein des services de Dermatologie, tous les patients ont reçu un traitement par méthotrexate et photophérèses. 3 patients (75%) ont reçu du chloraminophène, 3 patients un anticorps anti-CD52 (alemtuzumab). 2 patients (50%) ont reçu de la gemcitabine. 1 patient (25%) a reçu une chimiothérapie par CHOP (Ciclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone), et 1 patient un traitement inhibiteur d'histone-désacetylase (Vorinostat).

Traitements principaux	
Méthotrexate	4 (100)
Photophérèse	4 (100)
Choraminophène	3 (75)
Alemtuzumab	3 (75)
Gemcitabine	2 (50)
CHOP	1 (25)
Vorinostat	1 (25)

Tableau 14 : Répartition des traitements administrés au sein des services de Dermatologie (n=4)

En Néphrologie, 5 patients (83%) ont reçu un traitement par anti-calcineurine : ciclosporine ou tacrolimus. 5 patients (83%) ont reçu un traitement par mycophénolate. 2 patients (33,3%) ont reçu de l'azathioprine. 1 patient (17%) a reçu une chimiothérapie lourde, 1 patient des immunoglobulines intraveineuses, 1 patient des échanges plasmatiques, et 1 patient des bolus de cyclophosphamide.

Traitements principaux	
Anti-calcineurine	5 (83)
Mycophénolate mofétil	5 (83)
Cyclophosphamide (bolus)	1 (17)
Corticothérapie	1 (17)
Azathioprine	2 (33,3)
Chimiothérapie	1 (17)
IgIV	1 (17)
Echanges plasmatiques	1 (17)

Tableau 15 : Répartition des traitements administrés au sein des services de Néphrologie (n=6)

4.4. Caractéristiques biologiques de la population d'étude

4.4.1. Données virologiques des patients

Parmi les patients de la population d'étude, concernant l'infection à EBV, 16 patients (44%) présentaient une immunité ancienne vis-à-vis de ce virus, 1 patient (3%) ne disposait pas d'immunité contre EBV et nous ne disposions pas du statut sérologique pour 19 patients (53%).

Concernant l'infection à CMV, 11 patients (31%) avaient des IgG anti-CMV, alors que 7 patients (19%) ne disposaient pas d'immunité anti-CMV. Nous ne disposions pas des données sérologiques chez 18 patients (50%).

Statut sérologique (n,%)	EBV	CMV
Immunité ancienne	16 (44)	11 (31)
Absence d'immunité	1 (3)	7 (19)
Statut non connu	19 (53)	18 (50)

Tableau 16 : Caractéristiques virologiques des patients de la population d'étude

4.4.2. Données d'immunophénotypage lymphocytaire des patients de la population d'étude

- Caractéristiques des immunophénotypages lymphocytaires

Nous avons analysé les principales caractéristiques des immunophénotypages (IP) des patients sélectionnés de manière globale et en fonction du service d'origine (Tableau 14).

Au sein de la population d'étude, on note un minimum d'IP à 5, un maximum à 37, un nombre médian à 10, une valeur de 1^{er} quartile à 8, et de troisième quartile à 15,25.

Le nombre moyen d'immunophénotypages par patient est de 15 dans la population d'étude, de 21,85 en Médecine interne, de 11 en Néphrologie, de 7 en Dermatologie, de 11 en Hématologie.

Population d'étude (n=36)	
Minimum	5
Maximum	37
Médiane	10
Quartile 25	8
Quartile 75	15,25
Service de Médecine Interne (n=20)	
Minimum	5
Maximum	37
Médiane	10
Quartile 25	8
Quartile 75	16
Nombre moyen IP patients	21,85
Service de Néphrologie (n=6)	
Minimum	6
Maximum	16
Médiane	10
Quartile 25	8
Quartile 75	15,25
Nombre moyen IP/patient	11
Service de Dermatologie (n=4)	
Minimum	5
Maximum	9
Médiane	10,5
Quartile 25	8,75
Quartile 75	18,75
Nombre moyen IP/patient	7

Service d'Hématologie (n=4)	
Minimum	6
Maximum	17
Médiane	10
Quartile 25	8
Quartile 75	13,5
Nombre moyen IP/patient	11

Tableau 17 : Caractéristiques d'immunophénotypage lymphocytaire des patients de la population d'étude

- Description des évolutions longitudinales des ratios CD4/CD8

Nous avons dans un premier temps observé l'évolution longitudinale des ratios CD4/CD8 de chaque patient (Figure 1).

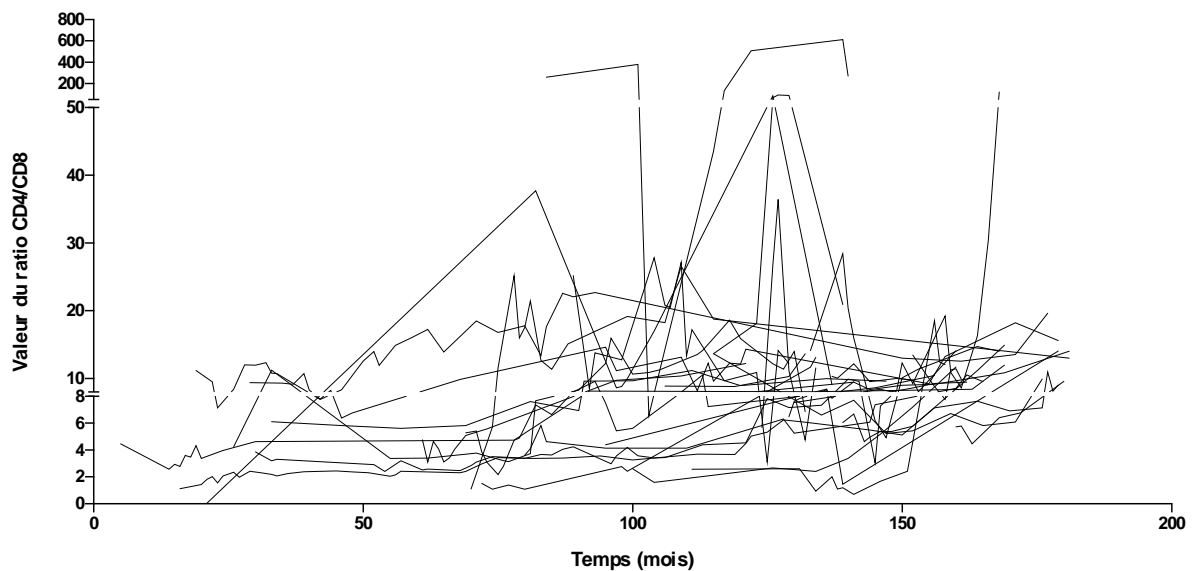


Figure 1 : Evolution longitudinale des ratios CD4/CD8 de la population d'étude (n=36)

Dans un second temps, nous avons isolé trois modes d'évolution des ratios (Figure 2, 3 et 4) :

- premier mode d'évolution : évolution ascendante des ratios CD4/CD8
- second mode d'évolution: oscillations importantes des valeurs de ratio CD4/CD8
- troisième mode d'évolution : stabilité des valeurs de ratio CD4/CD8

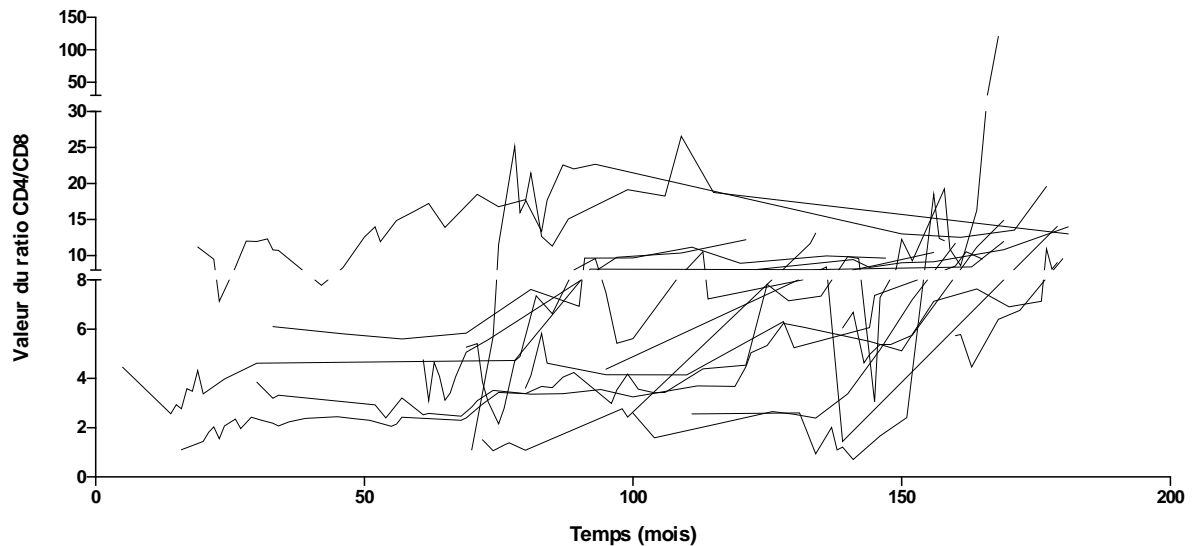


Figure 2 : Premier mode d'évolution des ratios CD4/CD8 (n=17) : évolution ascendante du ratio

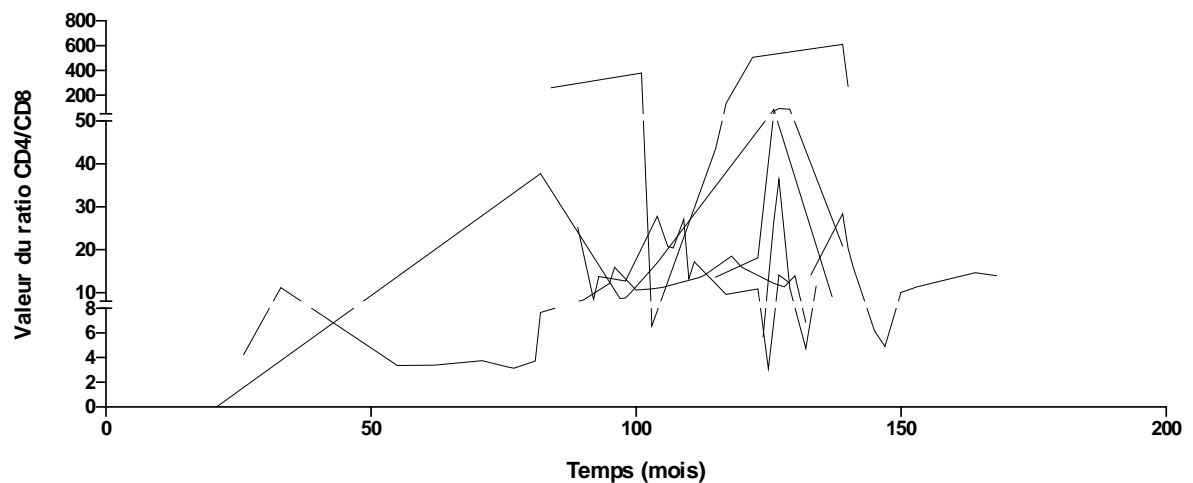


Figure 3 : Second mode d'évolution des ratios CD4/CD8 (n=7) : évolution oscillante du ratio

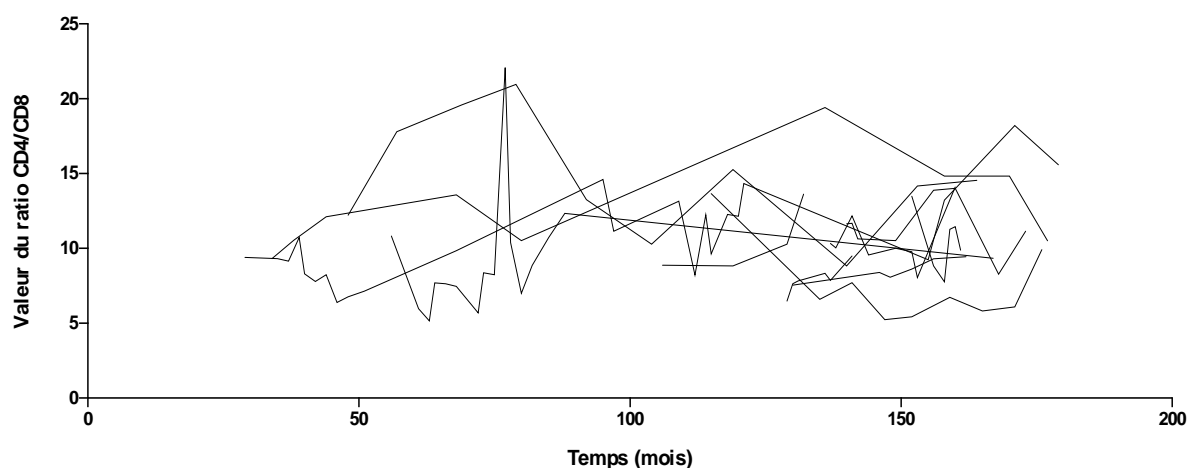


Figure 4 : Troisième mode d'évolution des ratios CD4/CD8 (n=12) : évolution stable du ratio

4.5. Description clinique en fonction du mode d'évolution

4.5.1. Caractéristiques démographiques

Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les trois modes d'évolution concernant l'âge, avec une médiane d'âge dans le premier, second, troisième mode respectivement à 75, 76, et 61 ans. On note une mortalité de 57% au sein du mode 2, contre 17,6% dans le mode 1 et 17% dans le mode 3. Concernant le sexe, on observe une prédominance d'hommes au sein du premier mode d'évolution (sex-ratio=0,89), du second mode (sex-ratio=0,75) et de femmes dans le troisième mode (sex-ratio = 0,33) (Tableau 15).

	Mode 1 (n=17)	Mode 2 (n=7)	Mode 3 (n=12)
<u>Age au dernier suivi</u> (années)			
Minimum	43	52	45
Maximum	91	86	88
Médiane	75	76	61
Q25	65	71,5	55,75
Q75	82	81,5	73,25

<u>Sexe</u>			
Homme (n,%)	8 (47)	3 (43)	3
Femme (n,%)	9 (53)	4 (57)	9
S/R	0,89	0,75	0,33
<u>Survie</u>			
Décès (n,%)	3 (17,6)	4 (57)	2 (17)
Perte de vue (n,%)	3 (17,6)	2 (28,5)	2 (17)

Tableau 18 : Caractéristiques démographiques en fonction du mode d'évolution du ratio CD4/CD8

4.5.2. Caractéristiques des pathologies au sein des différents modes d'évolution

Au sein du premier mode d'évolution, 3 patients (17,6%) ont eu une greffe rénale, quatre patients (23,5%) une vascularite, trois patients (17,6%) une connectivite, deux patients (11,6%) une hémopathie sans allogreffe, un patient (5,8%) une allogreffe de CSH, un patient une maladie de Crohn, un patient un mycosis fungoïde, un patient un syndrome de GoodPasture et un patient était atteint d'une pneumopathie interstitielle.

Au sein du second mode d'évolution, 3 patients (42,9%) étaient atteints d'un mycosis fungoïde. Deux patients (28,6%) étaient atteints d'une vascularite. Un patient (14,3%) était atteint d'une connectivite et un patient (14,3%) a bénéficié d'une allogreffe de CSH.

Au sein du troisième mode d'évolution, 4 patients (33,2%) étaient atteints d'une connectivite, trois patients (25%) d'une hémopathie sans allogreffe. Deux patients (16,6%) ont eu une greffe rénale, deux patients avaient une vascularite. Un patient (8,3%) a bénéficié d'une allogreffe.

	Allogreffe	Grefte rénale	Vascularité	Connectivite	MICI	Mycosis fongoïde	Hémopathies	GP	PNPI
Mode 1 (n=17)	1 (5,8)	3 (17,6)	4 (23,5)	3 (17,6)	1 (5,8)	1 (5,8)	2 (11,6)	1 (5,8)	1 (5,8)
Mode 2 (n=7)	1 (14,3)		2 (28,6)	1 (14,3)		3 (42,9)			
Mode 3 (n=12)	1 (8,3)	2 (16,6)	2 (16,6)	4 (33,2)			3 (25)		

Tableau 19 : Répartition des pathologies principales des patients de la population d'étude en fonction du mode d'évolution des ratios CD4/CD8

4.5.3. Caractéristiques des traitements reçus en fonction du mode d'évolution

Nous avons détaillé les traitements principaux reçus par les patients en fonction du mode d'évolution (Tableau 17).

Au sein du 1^{er} mode d'évolution, 3 patients (17,6%) ont reçu des bolus de cyclophosphamide, contre 2 patients (28,6%) au sein du second mode et 1 patient (8,3%) au sein du troisième. Des bolus de corticoïdes ont été administrés chez 1 patient (5,9%) au sein du 1^{er} mode d'évolution, 1 patient (14,3%) au sein du second mode et aucun patient dans le dernier mode. Une corticothérapie générale a été initiée chez 12 patients (70,6%) du premier mode, 2 patients (28,6%) du second mode et 5 patients (41,7%) du dernier mode.

Un traitement par méthotrexate a été administré chez respectivement 4 patients (23,5%), 4 patients (28,6%) et 5 patients (25%) du premier, second et troisième mode. Un traitement par azathioprine a été initié chez 7 patients (41,2%) du premier mode, 1 patient (14,3%) du second mode et 2 patients (16,6%) du troisième mode. Chez 8 patients (47%) du premier mode, 2 patients (28,6%) du second mode et 3 patients (25%) du troisième mode, on retrouve un traitement par mycophénolate. Une chimiothérapie lourde a été initiée chez 7 patients (41,2%) du 1^{er} mode, 6 patients (85,7%) du second mode et 4 patients (33,3%) du dernier mode. Un patient du 1^{er} mode (5,9%) a reçu des immunoglobulines intraveineuses,

contre aucun patient dans les deux autres modes. 2 patients (11,7%) ont reçu un traitement par anti-TNFalpha au sein du 1^{er} mode, contre aucun patient dans les deux autres modes. Un traitement par tocilizumab a été administré chez 1 patient (14,3%) du second mode. Concernant le rituximab, ce traitement a été administré chez 1 patient du 1^{er} mode (5,9%), 1 patient (14,3%) du second mode et 2 patients du dernier mode (16,7%). L'epratuzumab (anti-CD22) a été initié chez un patient du 1^{er} mode, et l'alemtuzumab (anti-CD52) chez 3 patients (42,9%) du second mode. Les traitements par sifalimumab (anti-interféron de type I) et abatacept (CD152-Ig soluble) ont été initiés chez 1 patient différent du 3^{ème} mode (8,3%). Des échanges plasmatiques ont été initiés chez un patient (5,9%) du premier mode. Un traitement par hydroxychloroquine a été administré respectivement chez 1 patient (5,9%) du premier mode, 1 patient (14,3%) du second mode et deux patients (16,6%) du dernier mode. 3 patients du second mode (42,9%) ont reçu des séances de photophérèses, contre 1 patient (5,9%) au sein du 1^{er} mode. Enfin, un traitement par anti-calcineurine a été administré chez 3 patients (17,6%) du 1^{er} mode et 2 patients (16,6%) du 3^{ème} mode.

Traitements (n, %)	Mode 1 (n=17)	Mode 2 (n=7)	Mode 3 (n=12)
Cyclophosphamide (bolus)	3 (17,6)	2 (28,6)	1 (8,3)
Corticothérapie (bolus)	1 (5,9)	1 (14,3)	
Corticothérapie	12 (70,6)	2 (28,6)	5 (41,7)
Méthotrexate	4 (23,5)	4 (57,1)	3 (25)
Azathioprine	7 (41,2)	1 (14,3)	2 (16,6)
Mycophénolate	8 (47)	2 (28,6)	3 (25)
Chimiothérapie	7 (41,2)	6 (85,7)	4 (33,3)
IgIV	1 (5,9)		
Anti-TNF	2 (11,7)		
Anti-IL6		1 (14,3)	
Rituximab	1 (5,9)	1 (14,3)	2 (16,7)

Traitements (n, %)	Mode 1 (n=17)	Mode 2 (n=7)	Mode 3 (n=12)
Epratuzumab	1 (5,9)		
Alemtuzumab		3 (42,9)	
Sifalimumab			1 (8,3)
Abatacept			1 (8,3)
Echanges plasmatiques	1 (5,9)		
Hydroxychloroquine	1 (5,9)	1 (14,3)	2 (16,6)
Photophérèse	1 (5,9)	3 (42,9)	
Anti-calcineurine	3(17,6)		2 (16,6)

*Tableau 20 : Caractéristiques des traitements en fonction du mode d'évolution du ratio
CD4/CD8*

4.6. Description clinique et biologique des patients inclus dans la population d'étude

4.6.1. Tableau récapitulatif

Patient	Age	Sexe	Service	Antécédent	Date greffe	Date diagnostic	Traitements	Suivi IP
1	78	Masculin	Néphrologie	Greffe rénale	1987		IgIV/Ciclosporine/Imurel	10
2	68	Féminin	Médecine Interne	EGPA		2001	Cyclophosphamide/Imurel/MTX/Corticoïdes	1
3	52	Féminin	Médecine Interne	LES		2002	Corticoïdes/Azathioprine	1
4	65	Masculin	Néphrologie		2010		Etoposide	4
5	57	Masculin	Médecine Interne	Sclérodermie		2000	Mycophénolate/Corticoïdes	1
6	70	Masculin	Néphrologie		2005		Anti-calcineurine	5
7	75	Masculin	Médecine Interne	GPA		2005	Cyclophosphamide/Corticoïdes	7
8	83	Féminin	Médecine Interne	Vascularite à ANCA		2011	Corticoïdes/Azathioprine	2
9	77	Féminin	Néphrologie	Goodpasture		2013	Cyclophosphamide/Azathioprine	1
10	43	Masculin	HGE	Crohn		2010	Infliximab/Azathioprine	5
11	82	Féminin	Médecine Interne	EGPA		2005	Corticoïdes/Mycophénolate	7
12	88	Féminin	Médecine Interne	PNP interstitielle		2008	Corticoïdes/Mycophénolate	5
13	66	Masculin	Médecine Interne	Hémophilie acquise		2010	Bolus de corticoïdes/Rituximab	1
14	79	Féminin	Dermatologie	Mycosis fungoïde		2006	Méthotrexate/Chloraminophène / Gemcitabine	7
15	54	Masculin	Hématologie	Allogreffe CSH	2007		Chimiothérapie/Allogreffe	4
16	91	Masculin	Médecine Interne	PTI	2005		Agoniste de la TPO	5
17	83	Féminin	Médecine Interne	Syndrome anti-synthétases	2001		Corticoïdes/Mycophénolate	1
18	76	Masculin	Médecine Interne	PAN		2001	Cyclophosphamide/Rituximab/Corticoïdes	
19	86	Masculin	Dermatologie	Mycosis fungoïde		2008	MTX/Chloraminophène/ Alemtuzumab	2
20	81	Féminin	Médecine Interne	LES		2007	Mycophénolate/Corticoïdes	3
21	76	Féminin	Dermatologie	Mycosis fungoïde		2004	Chloraminophène/MTX/Corticoïdes	4
22	67	Féminin	Dermatologie	Mycosis fungoïde		2000	MTX/Photophérèses/CHOP	1
23	82	Masculin	Médecine Interne	EGPA		2011	Cyclophosphamide/Corticoïdes/Azathioprine	3
24	52	Féminin	Hématologie	Allogreffe		2011	Aracytine/Allogreffe	1
25	88	Féminin	Médecine Interne	PAN		2004	Endoxan/Azathioprine	9
26	72	Masculin	Néphrologie	Greffe rénale	1988		Anti-calcineurine	1
27	67	Féminin	Médecine Interne	SAPL		2010	Hydroxychloroquine	1
28	87	Féminin	Médecine Interne	TE		2011		3
29	59	Féminin	Rhumatologie	LES		2006	MTX/Corticoïdes	2
30	55	Féminin	Rhumatologie	PR		2010	MTX/Cortancyl/Azathioprine	2
31	56	Masculin	Néphrologie	Greffe rénale	2010		Anti-calcineurine	2
32	45	Féminin	Médecine Interne	Syndrome de chevauchement		2006	Corticoïdes	2
33	60	Féminin	Hématologie	Allogreffe	2012		Aracytine/Allogreffe	1
34	62	Féminin	Médecine Interne	Vascularite		2009	Disulone	5
35	77	Féminin	Néphrologie	PR		1994	Anti-TNF/Abatacept	1
36	50	Masculin	Médecine Interne	Neuropathie anti-MAG		2010	Rituximab	1

Tableau 21 : Résumé des principales caractéristiques des patients de la population d'étude

4.6.2. Histoires cliniques et biologiques détaillées

Pour chaque patient, nous avons détaillé d'une part l'évolution longitudinale du ratio CD4/CD8, d'autre part l'évolution des lymphocytes T CD4 et CD8, sur deux graphiques successifs. Sur le premier graphique, est figuré en x le temps et en y la valeur du ratio CD4/CD8 (courbe en noir). Sur le second graphique, est figuré en x le temps et en y les valeurs de lymphocytes T CD4 et T CD8. La courbe de couleur rouge correspond à la valeur des lymphocytes T CD4, celle en bleu la valeur de lymphocytes T CD8.

Nous avons également analysé l'histoire clinique de chaque patient.

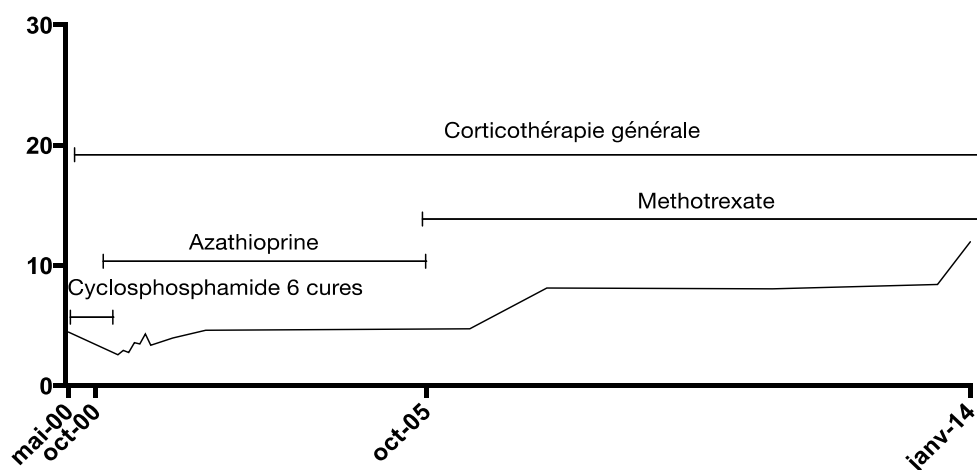
Nous avons sélectionné au sein de chaque mode d'évolution les histoires cliniques et biologiques de patients qui nous semblaient représentatifs de situations « typiques » possiblement rencontrées en pratique clinique :

- 8 patients au sein du 1^{er} mode (sur un total de 17 patients)
- 4 patients au sein du 2^{ème} mode (sur un total de 7 patients)
- 4 patients au sein du 3^{ème} mode (sur un total de 12 patients)

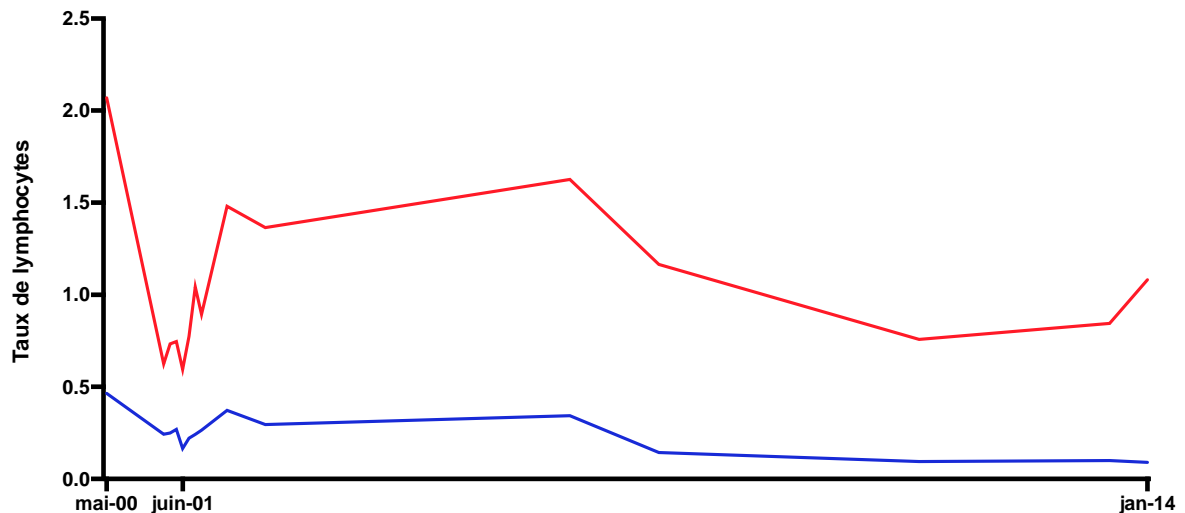
L'ensemble des descriptions des autres patients est disponible en annexe 1.

4.6.2.1. Patients au sein du 1er mode d'évolution

Patient 2



Durée de suivi: 14 ans



Description clinique

Patiente de 68 ans avec diagnostic de granulomatose avec polyangéite et éosinophilie diagnostiquée en 2000. La patiente a reçu un traitement d'induction par 6 cures de Cyclophosphamide, avec un relais par Azathioprine. En 2006, est introduit un traitement par Méthotrexate, de manière parallèle à une corticothérapie générale, avec un arrêt de l'Azathioprine.

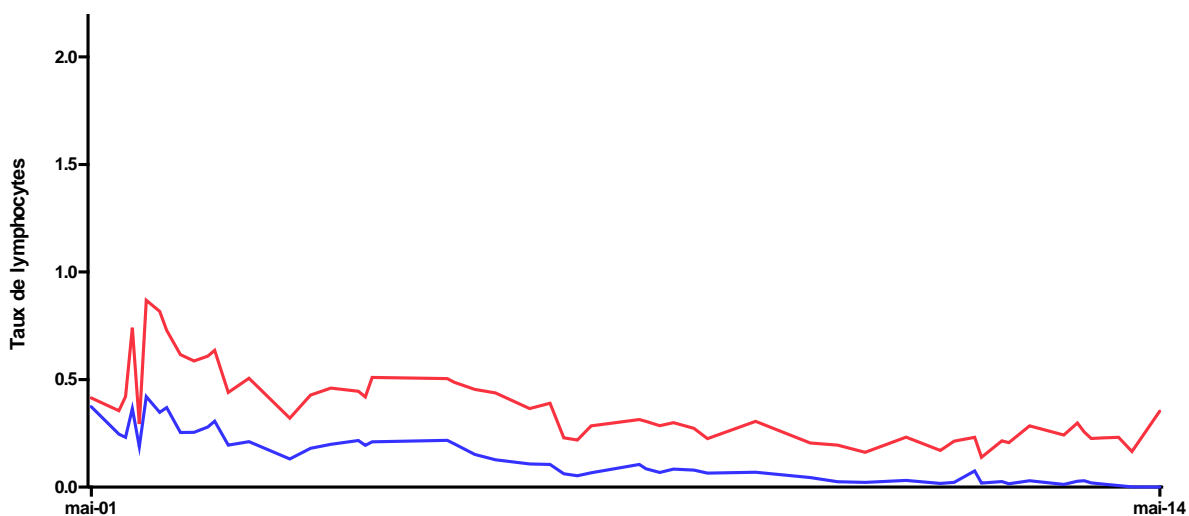
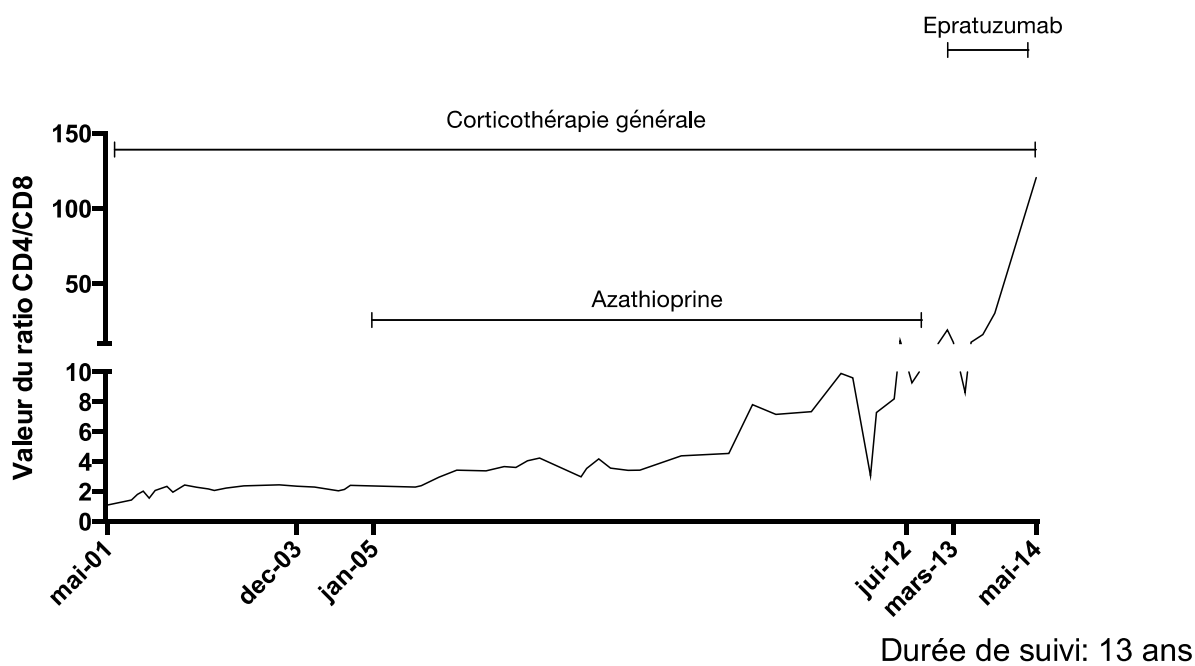
Description biologique

La période de suivi est de 14 ans. Le ratio augmente durant cette période de 4,5 à 12. Concernant les lymphocytes, on observe une baisse des LT CD4 et CD8 de Mai 2000 à Juin 2001 suivie d'une augmentation des LT CD4 à partir de Juin 2001.

Interprétation

On observe un phénomène de reconstitution immunitaire avec augmentation des LT CD4 et persistance d'une lymphopénie CD8.

Patient 3



Description clinique

Patiente de 52 ans avec diagnostic de lupus systémique avec atteinte cutané-articulaire en 2001. De 2001 à 2003, la patiente reçoit une corticothérapie générale associée à de l'hydroxychloroquine. En 2005, est introduit de l'azathioprine jusqu'en 2012. En Mars 2013, la patiente est incluse dans le protocole Epratuzumab (anticorps anti-CD22, récepteur associé au récepteur du lymphocyte B, *B Cell*

Receptor ou BCR), et recevra quatre injections, avant qu'un relais soit pris par du méthotrexate.

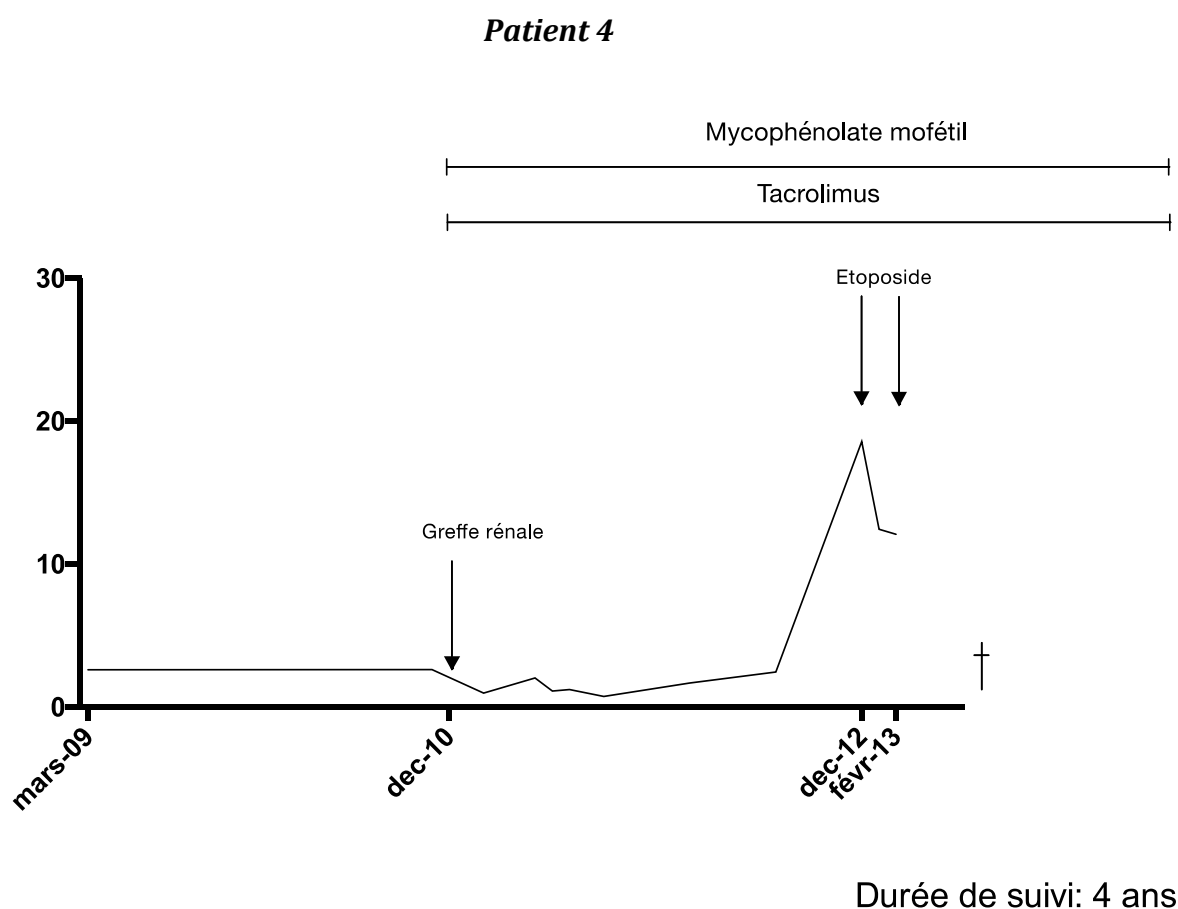
Description biologique

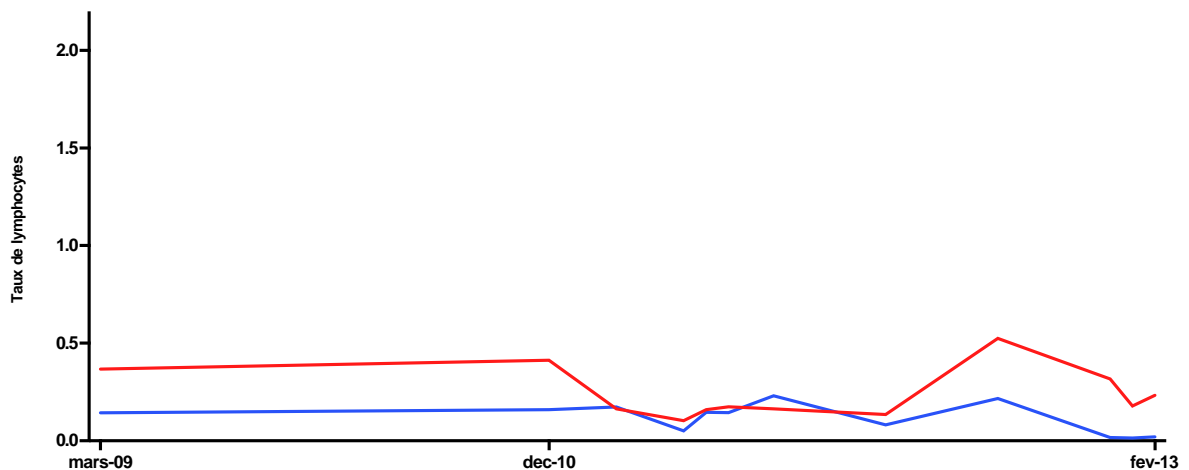
D'Avril 2001 à Janvier 2010, la valeur du ratio augmente peu (1,1-4,4). De Janvier 2010 à Mai 2014, le ratio augmente de manière franche (4,4-120).

Cette augmentation de ratio est secondaire à la persistance d'une lymphopénie CD8 majeure, avec stabilité au cours du temps du nombre de LT CD4.

Interprétation

On note l'installation d'une lymphopénie CD8 franche, et il est difficile d'en préciser les causes (imputabilité de l'azathioprine ? de l'epratuzumab ?)





Description clinique

Patient de 65 ans atteint d'une insuffisance rénale chronique terminale secondaire à une toxicité des anti-calcineurine, dans le cadre d'un traitement post-transplantation hépatique. Il bénéficie d'une transplantation rénale en Décembre 2010. Le patient reçoit par la suite un traitement immunosuppresseur post-greffe par tacrolimus et mycophénolate. En Mars 2012, le patient est atteint d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM), traité par étoposide. Il va présenter des récives de SAM en Mars 2013, et Juin 2013, menant au décès.

Description biologique

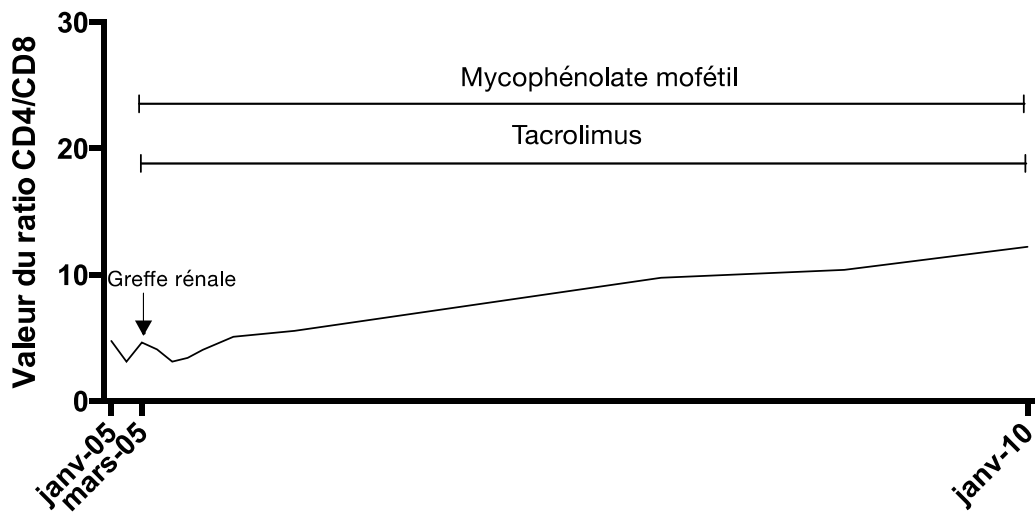
Le ratio CD4/CD8 augmente de manière franche d'Août à Décembre 2012 (2,4-18,5), avant de diminuer de Décembre 2012 à Février 2013 (18,5-12).

En post-greffe, on observe une augmentation du nombre de LT CD4, plus marquée à partir d'Août 2012.

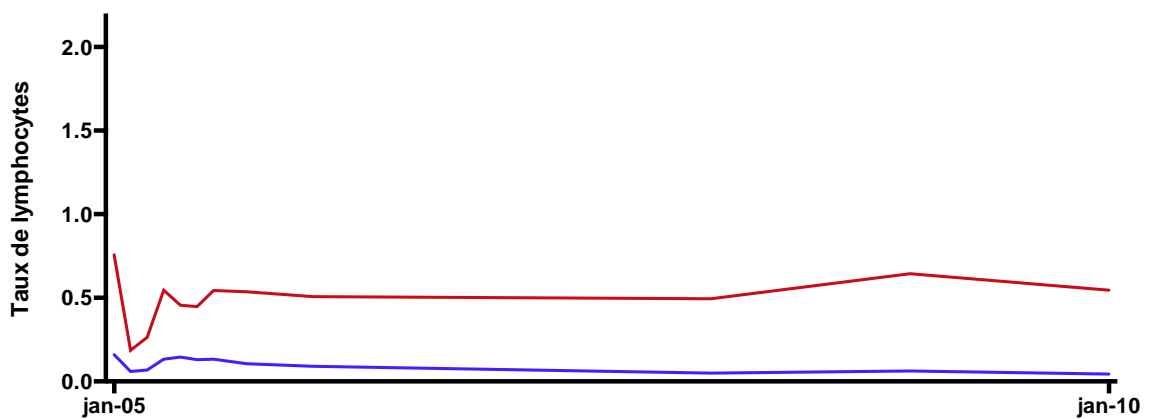
Interprétation

L'hypothèse est celle d'une reconstitution immune en post-greffe, mais nous ne pouvons exclure une activation T CD4 dans le cadre du syndrome d'activation macrophagique.

Patient 6



Durée de suivi: 5 ans



Description clinique

Patient de 70 ans ayant bénéficié d'une greffe rénale en 2005. Le conditionnement n'est pas connu. Le patient reçoit en post-greffe un traitement immunosuppresseur par tacrolimus et mycophénolate mofétil.

Description biologique

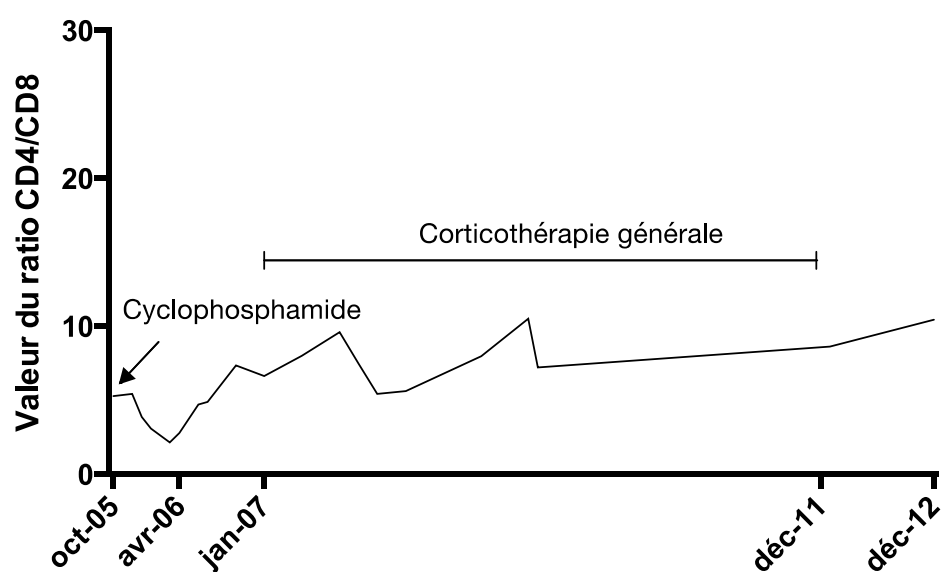
Le ratio CD4/CD8 augmente de Mai 2005 à Février 2010 (3,1-12,2). Concernant les lymphocytes, on observe une baisse brutale de Janvier à Mars 2005, puis une

augmentation rapide des LT CD4. Il persiste une lymphopénie CD8 de manière prolongée.

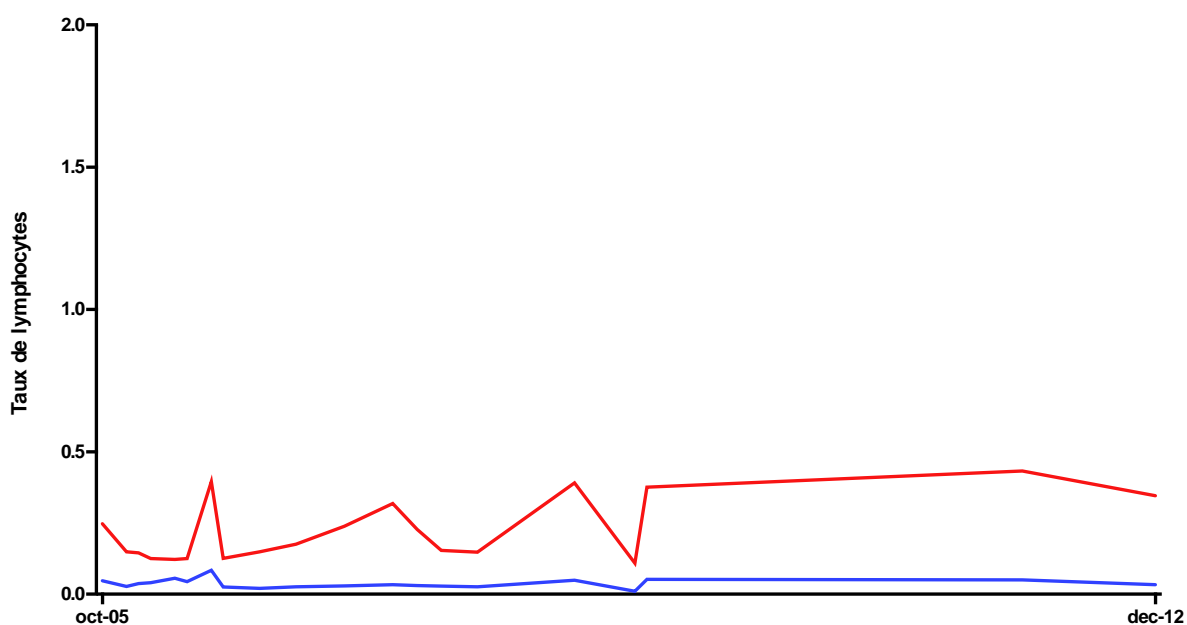
Interprétation

On observe un phénomène de reconstitution immunitaire ne concernant que les lymphocytes T CD4 et persistance d'une lymphopénie CD8.

Patient 7



Durée de suivi : 7 ans



Description clinique

Patient de 53 ans avec diagnostic de granulomatose avec polyangéite en 2005. Le patient reçoit un traitement initial par cures de Cyclophosphamide, de manière parallèle à une corticothérapie. La corticothérapie est arrêtée en Décembre 2011.

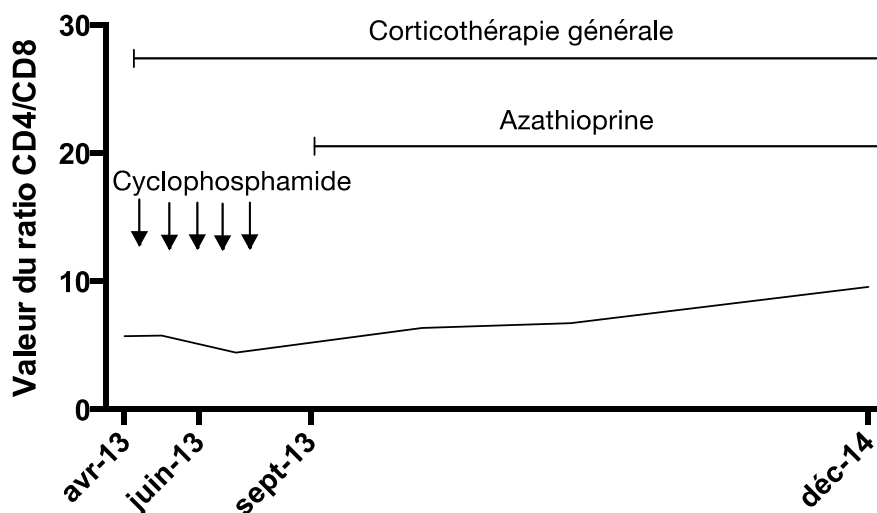
Description biologique

On observe une baisse du ratio CD4/CD8 d'Octobre 2005 à Avril 2006 (5,4-2,2) suivi d'une augmentation d'Avril 2006 à Décembre 2012 (2,2-10,5).

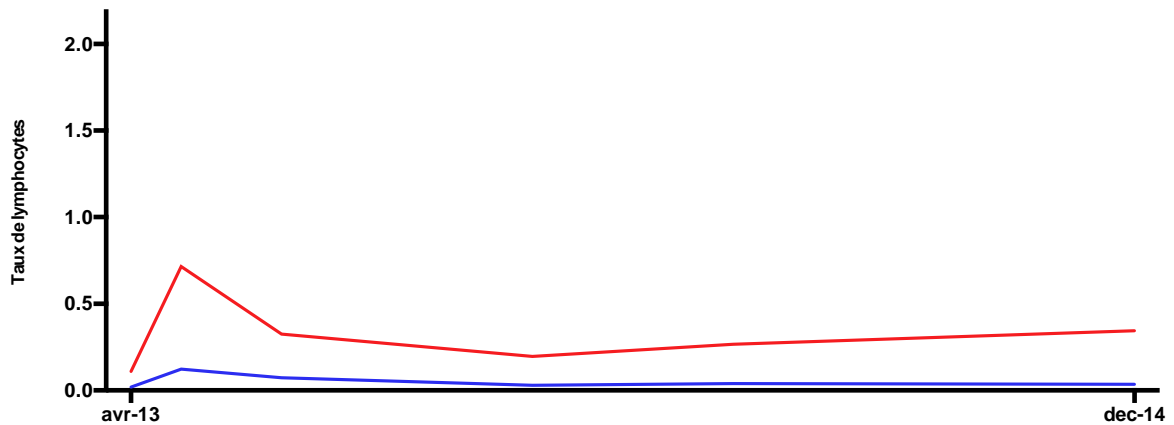
Interprétation

On observe une lymphopénie globale en post-cyclophosphamide (Octobre 2005-Avril 2006) suivie d'une augmentation des LT CD4 exclusive, au cours d'un phénomène de reconstitution immunitaire.

Patient 9



Durée de suivi: 20 mois



Description clinique

Patiente de 77 ans avec diagnostic de syndrome de Goodpasture en Juin 2013, nécessitant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur par bolus de cyclophosphamide, corticothérapie générale, et échanges plasmatiques. Malheureusement, on observe l'évolution vers une insuffisance rénale terminale avec nécessité de début d'une hémodialyse. Il est mis en place un traitement d'entretien par corticothérapie et azathioprine.

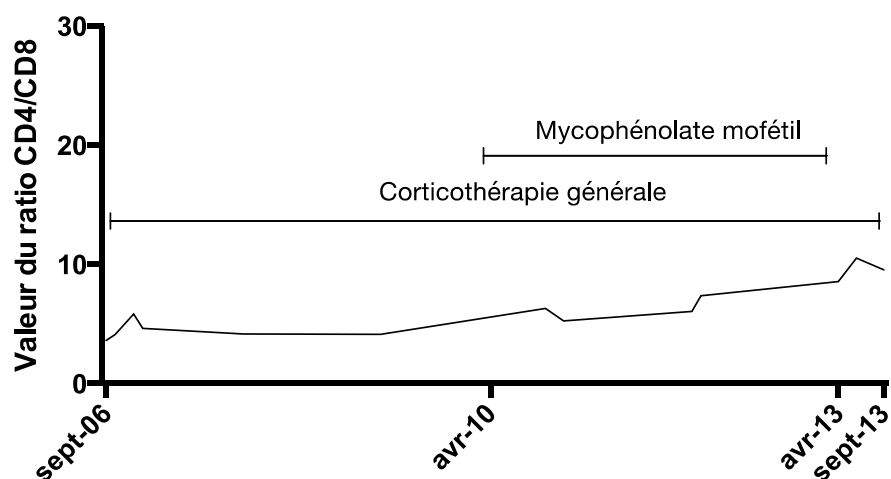
Description biologique

Après une baisse d'Avril à Juillet 2013 (5,7-4,5), on observe une augmentation de Juillet 2013 à Décembre 2014 (4,5-9,6). Après une augmentation des LT CD4 et LT CD8, une baisse des LT CD4 de Juillet 2013 à Avril 2014, on observe une augmentation des LT CD4 de Avril 2014 à Décembre 2014, de manière concomitante à une diminution des LT CD8.

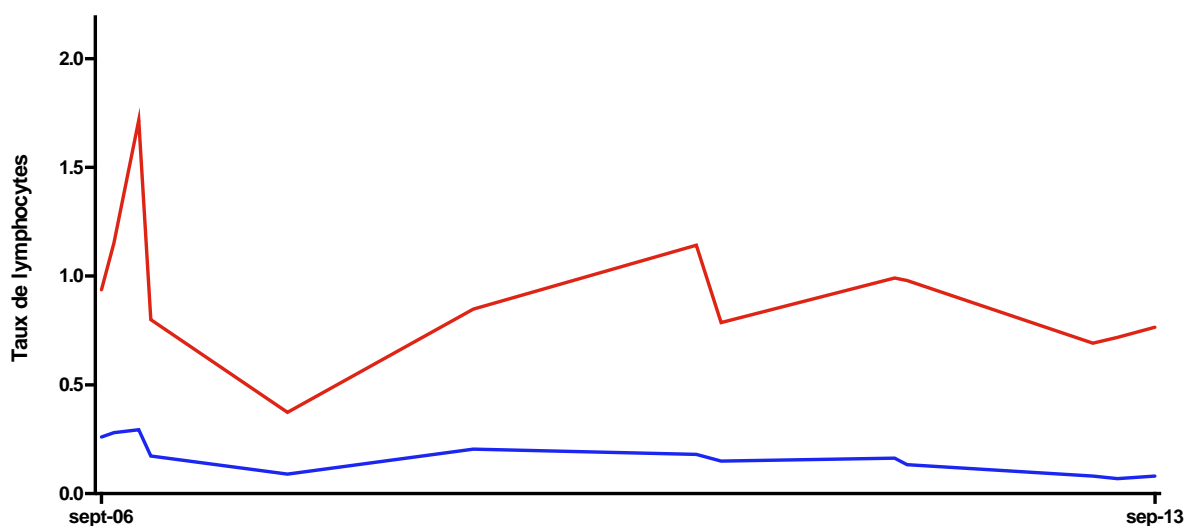
Interprétation

On observe une lymphopénie induite par les bolus de cyclophosphamide suivie par une reconstitution immunitaire, portant sur les LT CD4 uniquement.

Patient 11



Durée de suivi: 7 ans



Description clinique

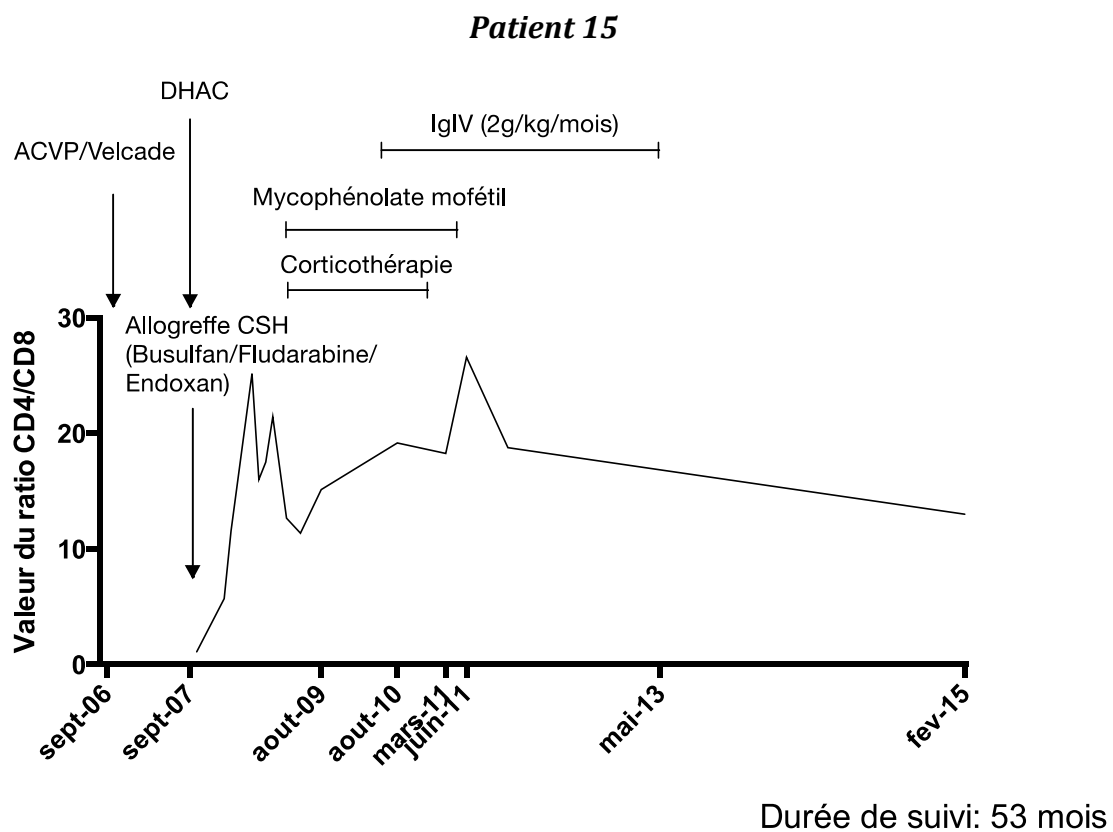
Patiente de 88 ans avec diagnostic de granulomatose avec polyangéite et éosinophilie (ex-Churg et Strauss) en 2005, nécessitant la mise en place d'une corticothérapie générale et de mycophénolate en Avril 2010, jusqu'en Avril 2013.

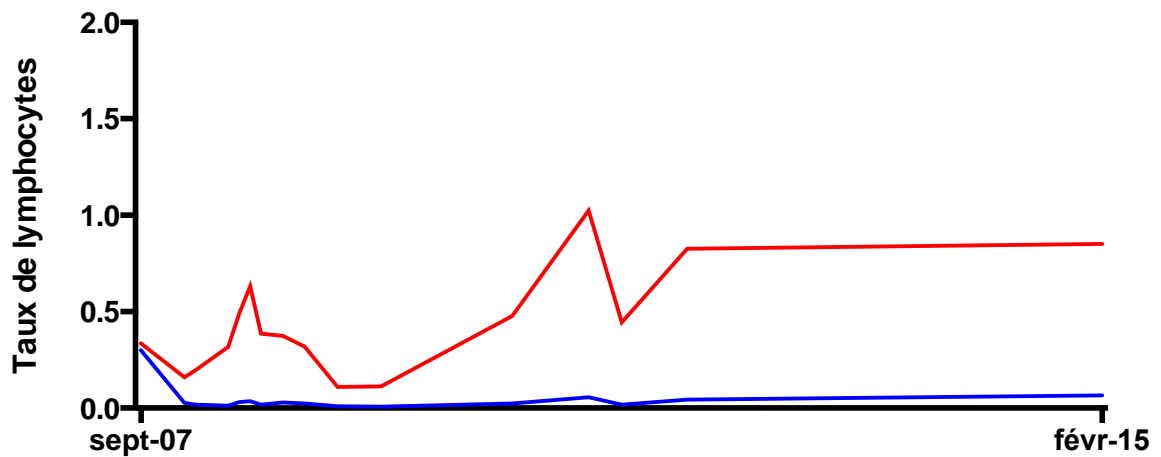
Description biologique

Le ratio CD4/CD8 augmente durant la période de suivi de 3,6 à 9,6. Les lymphocytes CD4 et CD8 diminuent initialement avec augmentation du nombre de LT CD4 dans un second temps.

Interprétation

On observe un phénomène de reconstitution immunitaire avec augmentation du nombre LT CD4 exclusive, et la persistance d'une lymphopénie CD8.





Description clinique

Patient de 54 ans avec diagnostic de lymphome T stade IV en 2006. Le patient reçoit une 1^{ère} ligne thérapeutique par ACVP et Velcade en 2006, avec une réponse hématologique partielle. En 2007, il reçoit trois cures de DHAC. En Novembre 2007, le patient bénéficie d'une allogreffe de sang de cordon, avec conditionnement par Busulfan/Fludarabine/Cyclophosphamide. En prévention de la réaction du greffon contre l'hôte, il reçoit un traitement par ciclosporine et mycophénolate. En Janvier 2009, il est diagnostiqué une polyradiculonévrite nécessitant la mise en place d'une corticothérapie et d'immunoglobulines intraveineuses. La corticothérapie est arrêtée en Avril 2010, le Mycophénolate en Août 2010.

Description biologique

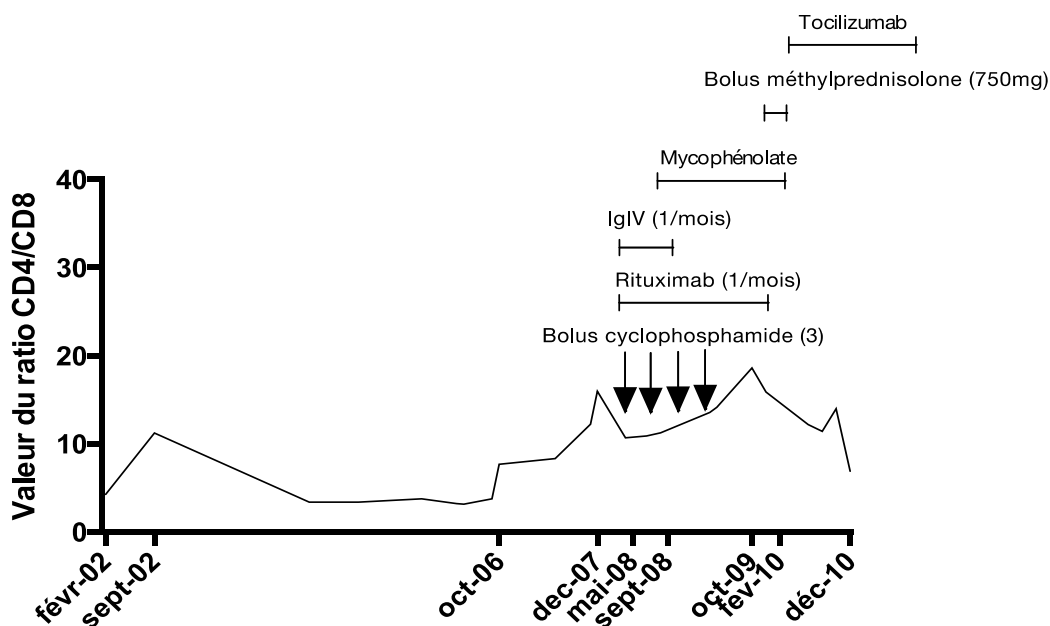
Le ratio augmente de Septembre 2007 à Juin 2011 (1,1-26,6), avant de diminuer de façon modérée de Juin 2011 à Février 2015 (26,6-13). A partir de Septembre 2007, on observe une diminution des LT CD4 et CD8, avant une augmentation du nombre de LT CD4 et la persistance d'une lymphopénie CD8 profonde.

Interprétation

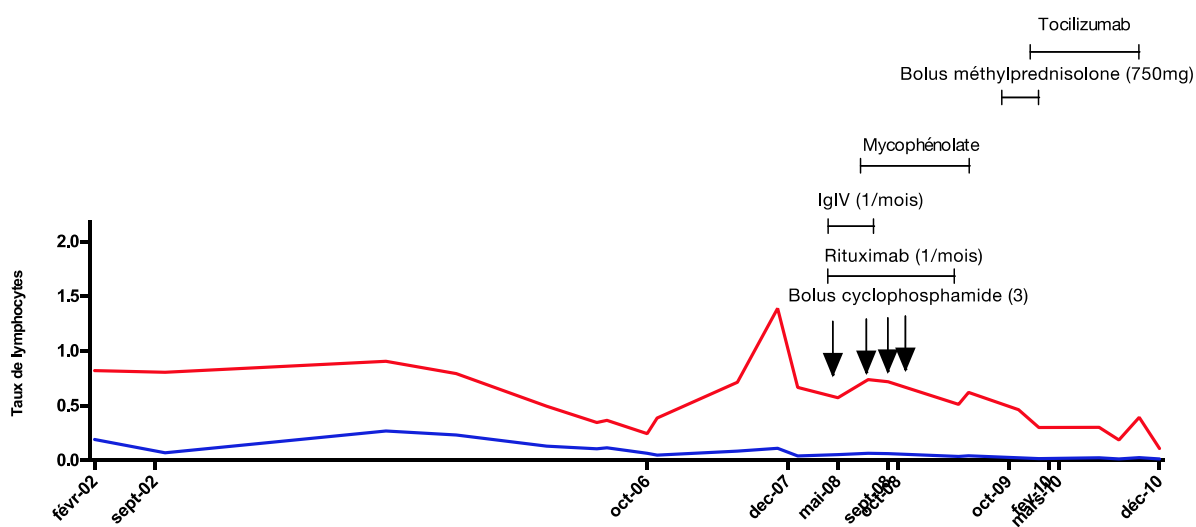
En post-greffe, on observe un phénomène de reconstitution immunitaire avec augmentation du nombre de LT CD4 sans reconstitution du compartiment CD8+.

4.6.2.2. Patients au sein du 2^{ème} mode d'évolution

Patient 18



Durée de suivi: 9 ans



Description clinique

Patient de 76 ans chez qui, en 2001, un diagnostic de périartérite noueuse a été fait. En 2008, devant une poussée de la maladie le patient reçoit trois bolus de cyclophosphamide, associé à un traitement par rituximab et immunoglobulines

intraveineuses. Un relais est effectué par azathioprine puis mycophénolate, avec poursuite des immunoglobulines intraveineuses de manière mensuelle et corticothérapie générale. En Février 2010, le patient reçoit trois bolus de méthylprednisolone et un traitement par anti-IL6 est mis en place de Mars 2010 à Mars 2011.

Description biologique

Concernant le ratio, celui-ci varie de façon importante au gré des traitements administrés :

- Augmentation de Février à Juillet 2002 (4,24-11,2)
- Diminution puis stabilité de Juillet 2002 à Octobre 2006 (11,2-3,7)
- Augmentation d'Octobre 2006 à Décembre 2007 (7,7-15,9)
- Augmentation de Décembre 2007 à Octobre 2009 (15,9-18,6)
- Diminution d'Octobre 2009 à Décembre 2010 (18,9- 6,87)

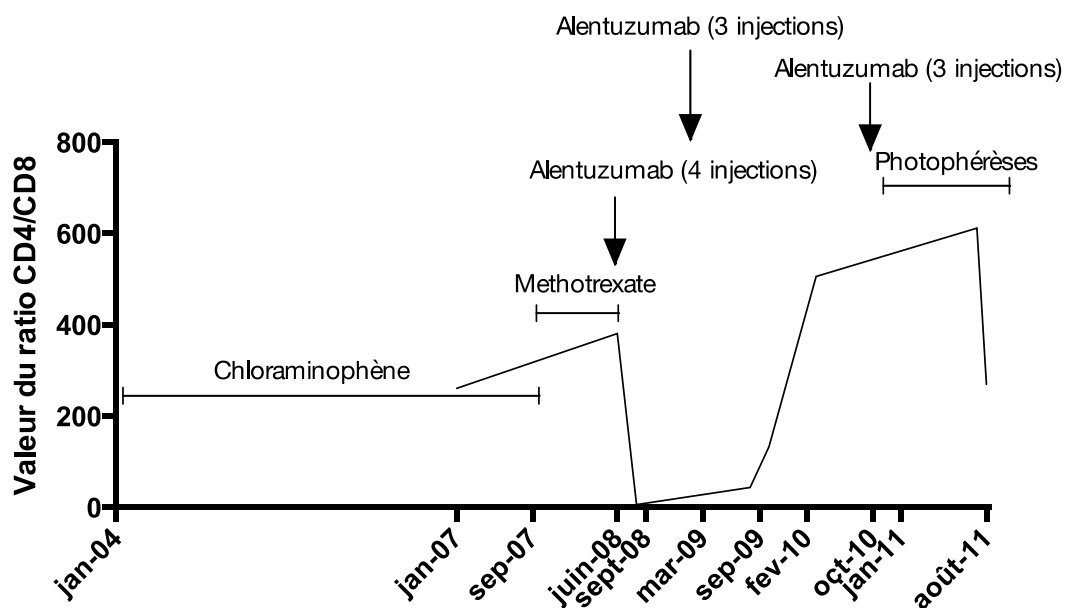
De manière parallèle, on observe des variations importantes des valeurs de lymphocytes :

- Diminution des LT CD8 de Février à Juillet 2002 avec stabilité des LT CD4
- Puis augmentation des LT CD8 et diminution des LT CD4 jusqu'en Octobre 2006
- Augmentation des LT CD4 et lymphopénie CD8 persistante d'Octobre 2006 à Décembre 2007
- Diminution des LT CD4 de Décembre 2007 à Décembre 2010

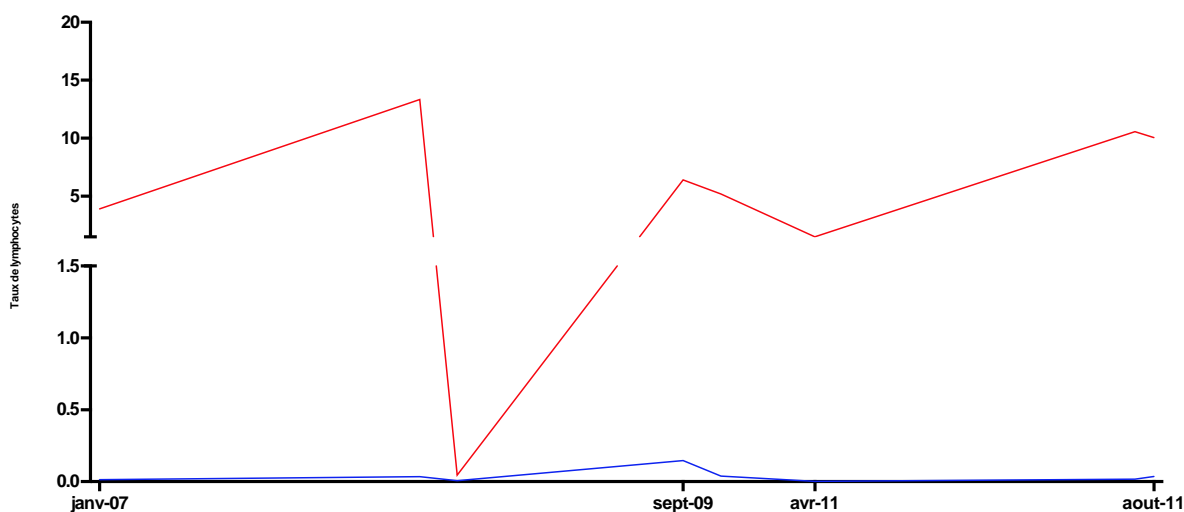
Interprétation

On observe une lymphopénie CD4 et CD8 induite par les bolus de cyclophosphamide. En fin de suivi, on note une lymphopénie CD4 persistante, possiblement induite par les bolus de corticoïdes et le cyclophosphamide.

Patient 21



Durée de suivi : 50 mois



Description clinique

En 2004, un diagnostic de syndrome de Sézary est effectué chez cette patiente de 76 ans. De 2004 à 2008, le patient reçoit un traitement par chloraminophène, méthotrexate, corticothérapie générale. En Juin 2008, le patient reçoit 3 injections d'alentuzumab, et en Mars 2009, trois nouvelles injections. Le traitement par alentuzumab sera réitéré en Février et Octobre 2010.

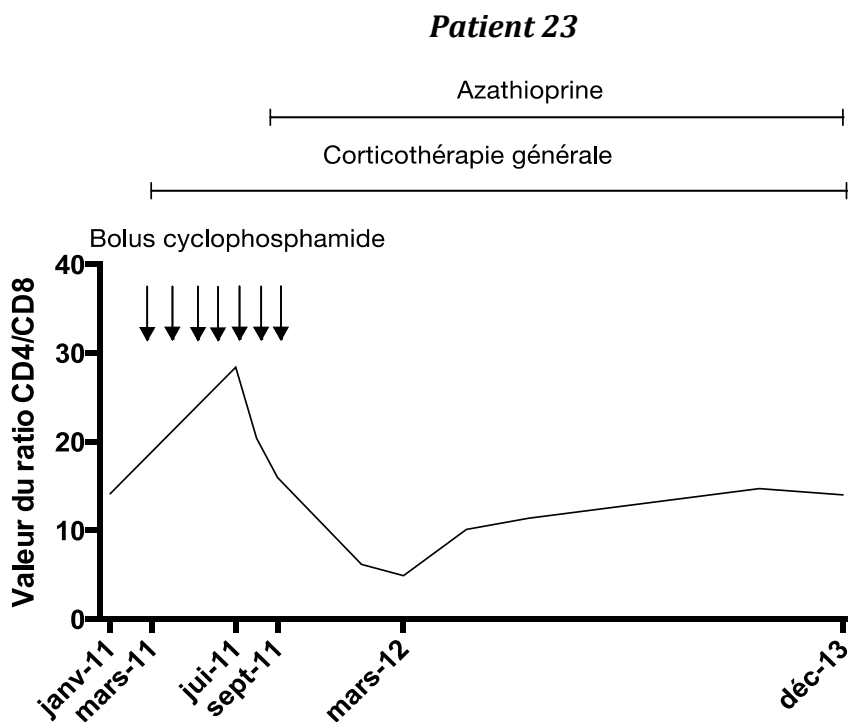
Description biologique

On observe des valeurs extrêmes du ratio au cours du suivi, avec des variations importantes.

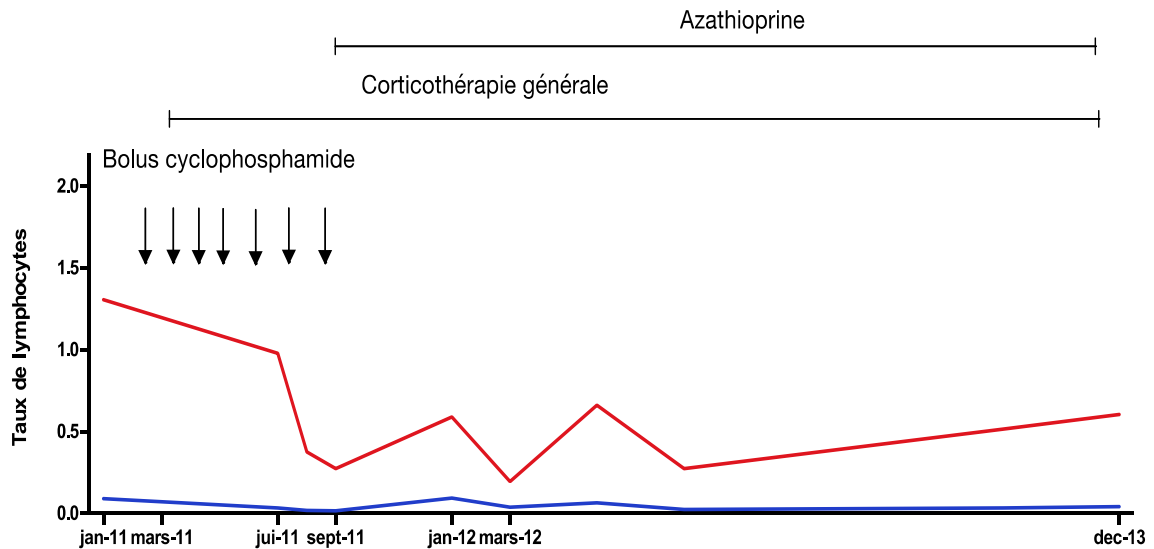
Interprétation

L'interprétation des valeurs du ratio CD4/CD8 est biaisée par la présence de cellules de Sézary durant le long du suivi. Le pourcentage de cellules de Sézary circulantes s'énonce comme suit :

- Février 2009 : 36%
- Mai 2009 : négatif
- Septembre 2010 : 37%
- Octobre 2010 : 33%
- Mars 2011 : 46%
- Août 2011 : 38%
- Février 2012 : 7%
- Avril 2012 : 59%



Durée de suivi: 3 ans



Description clinique

Patient de 76 ans chez qui, en Mars 2011, un diagnostic de granulomatose avec polyangéite et éosinophilie est effectué et le patient reçoit 7 bolus de cyclophosphamide. Un relais par azathioprine et corticothérapie générale est effectué.

Description biologique

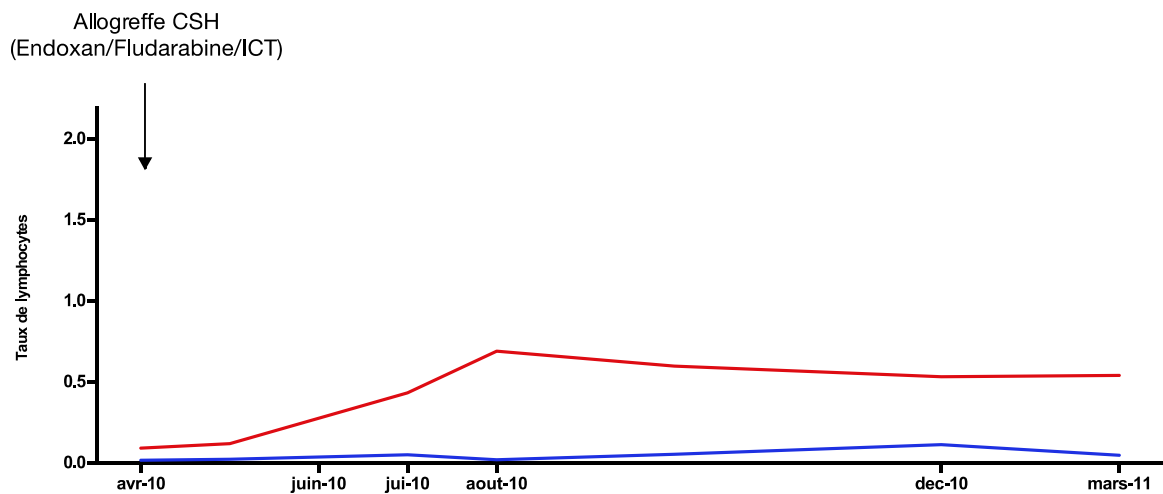
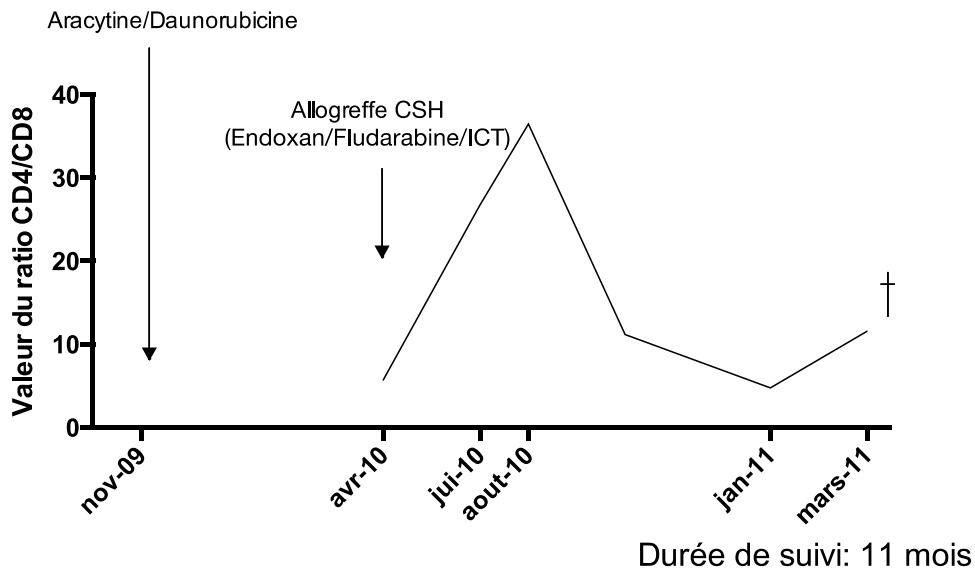
Le ratio CD4/CD8 augmente de Janvier à Juillet 2011 (14-28) avant de diminuer de Juillet 2011 à Mars 2012 (28-5), et d'augmenter de nouveau de Mars 2012 à Décembre 2013 (5-14). Concernant les lymphocytes, on note une diminution des LT CD4 et CD8 de Janvier à Juillet 2011 prédominante sur les LT CD8. De Mars 2012 à Décembre 2013, on note une augmentation du nombre de LT CD4.

Interprétation

Augmentation du ratio de Janvier à Juillet 2011 du fait d'une lymphopénie CD4 et CD8 induite par les bolus de cyclophosphamide, prédominante sur les LT CD8

Reconstitution immunitaire à partir de Mars 2012 avec augmentation de la valeur des LT CD4 et persistance d'une lymphopénie CD8

Patient 24



Description clinique

Patiente de 52 ans. Un diagnostic de leucémie aigüe myéloblastique de type 5 est fait en 2009, et un traitement d'induction puis de consolidation est entrepris par aracytine et daunorubicine. En Avril 2010, la patiente reçoit une allogreffe de sang de cordon avec un conditionnement par cyclophosphamide, fludarabine et irradiation corporelle totale. On observe une rechute de la maladie en Janvier 2011

Description biologique

Le ratio CD4/CD8 augmente d'Avril à Août 2010 (5,7-36,4), puis diminue d'Août 2010 à Mars 2011 (36,4-11,6). Concernant les lymphocytes, on retrouve une lymphopénie CD4 et CD8 dès Avril 2010 avec une augmentation secondaire des LT CD4 d'Avril à Août 2010.

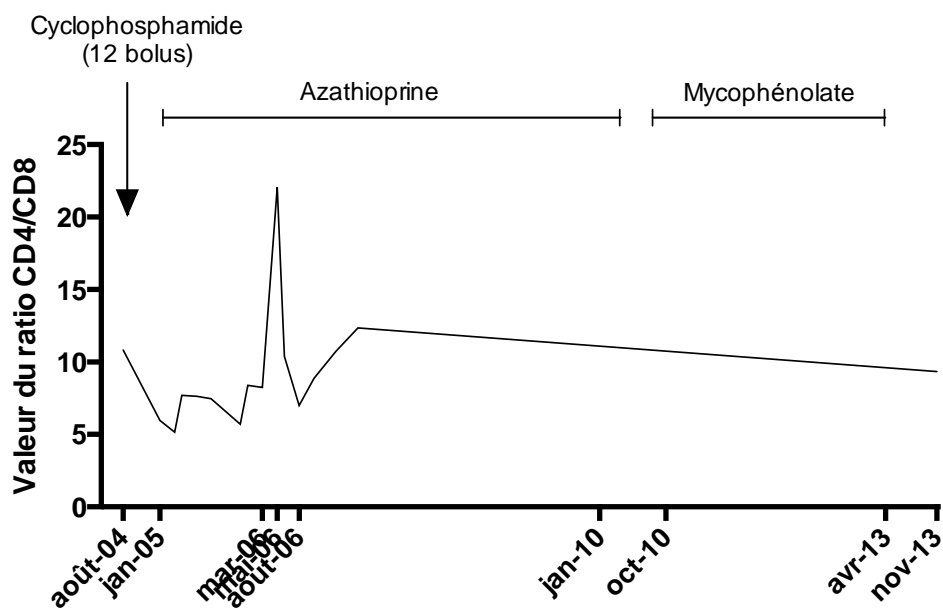
Interprétation

Lymphopénie CD4 et CD8 en post-greffe immédiat, du fait du conditionnement myéloablatif (cyclophosphamide/fludarabine/ICT).

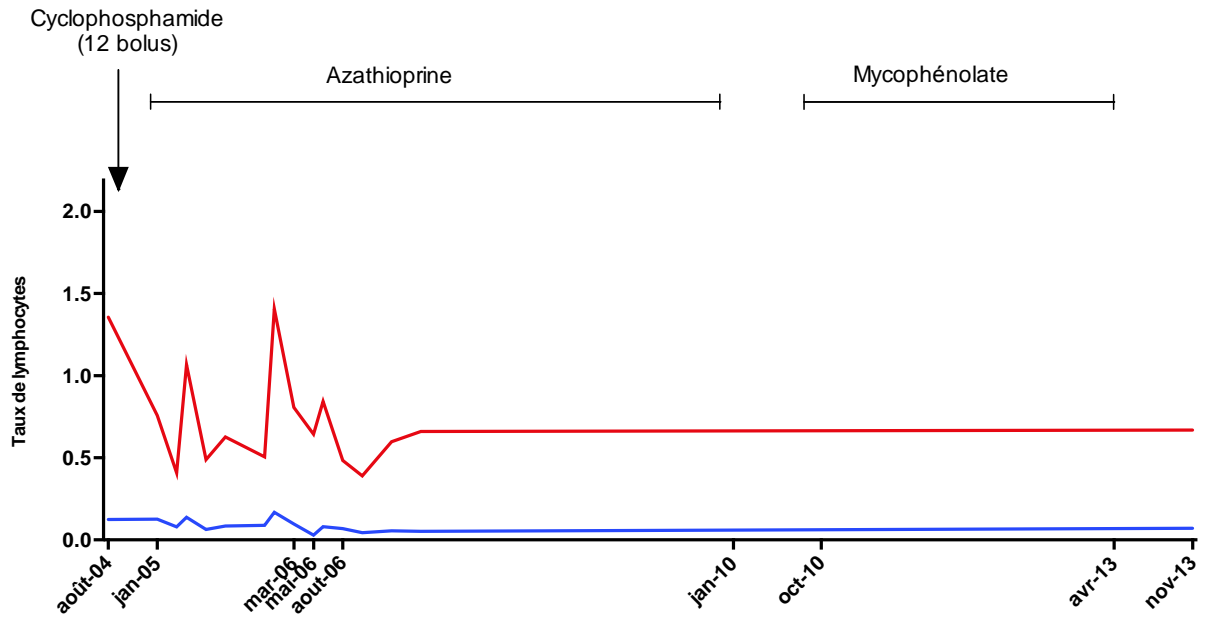
Reconstitution immune rapide des LT CD4 expliquant l'augmentation du ratio, puis reconstitution lente et décalée dans le temps des LT CD8 expliquant la diminution secondaire du ratio, mais restant toujours élevé.

4.6.2.3. Patients au sein du 3^{ème} mode d'évolution

Patient 25



Durée de suivi: 9 ans



Description clinique

Chez cette patiente de 88 ans, un diagnostic de périartérite noueuse est effectué en 2004. La patiente reçoit un traitement immunosuppresseur par douze bolus de Cyclophosphamide, avec un relais effectué par azathioprine et corticothérapie générale. En Mars 2010, le traitement par azathioprine est arrêté, et un relais par mycophénolate est débuté en Octobre 2010, jusqu'en Avril 2013.

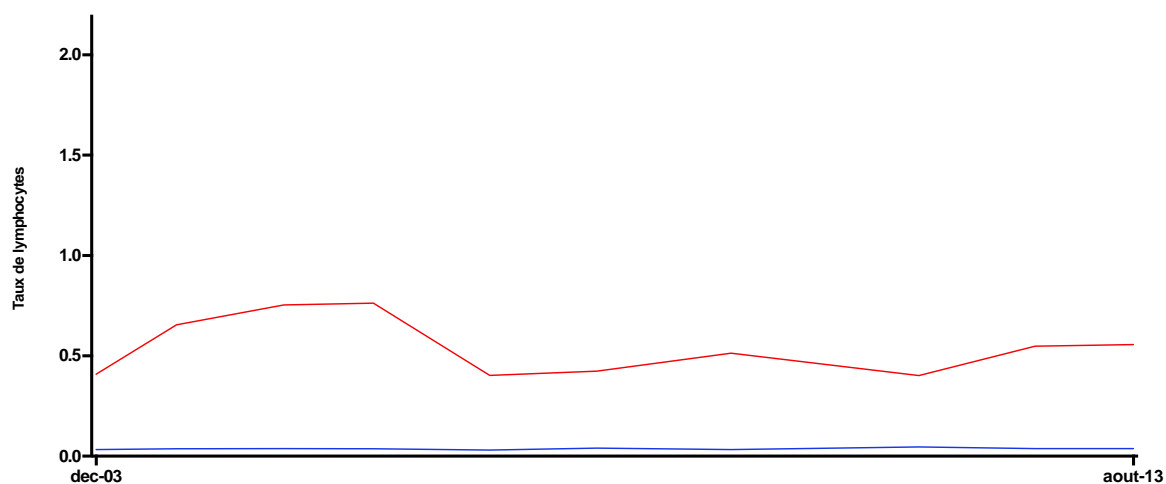
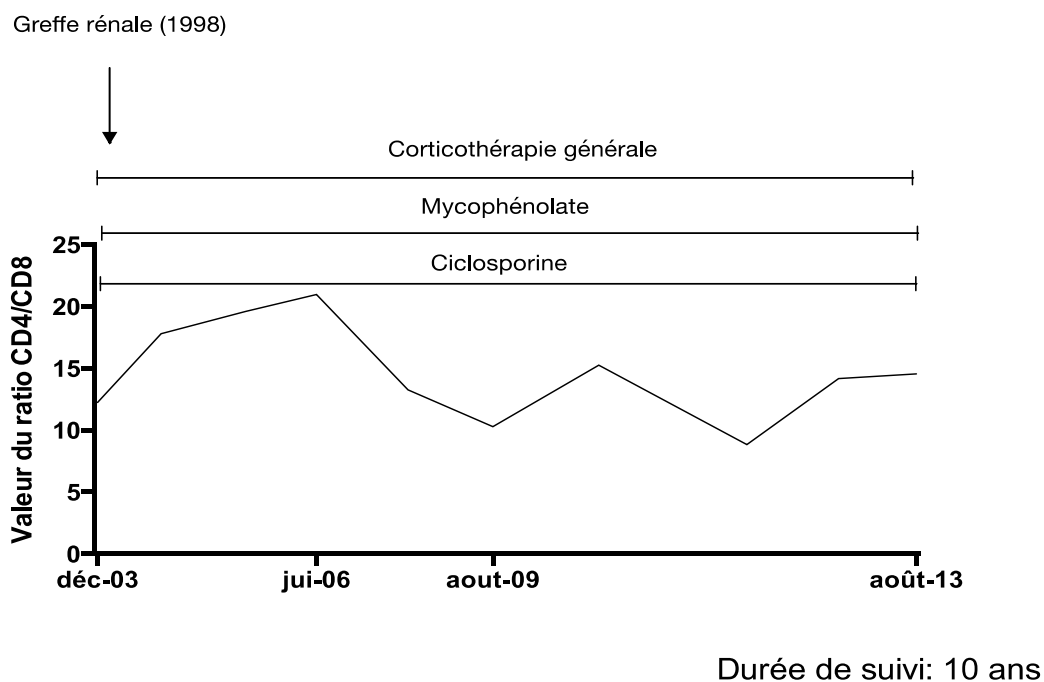
Description biologique

On observe une augmentation du ratio (8-22) de Mars à Mai 2006, suivie d'une diminution (22-6) jusqu'en Août 2006, et une stabilité de Août 2006 à Décembre 2013.

Interprétation

On note une lymphopénie CD4 et CD8 induite par le cyclophosphamide. On observe une reconstitution immunitaire portant sur les LT CD4, et la persistance d'une lymphopénie CD8.

Patient 26



Description clinique

Ce patient de 72 ans a bénéficié d'une greffe rénale en 1998, dans le cadre d'une insuffisance rénale terminale secondaire à une polykystose hépato-rénale. Le patient reçoit un traitement au long cours par anti-calcineurine, corticothérapie générale et mycophénolate.

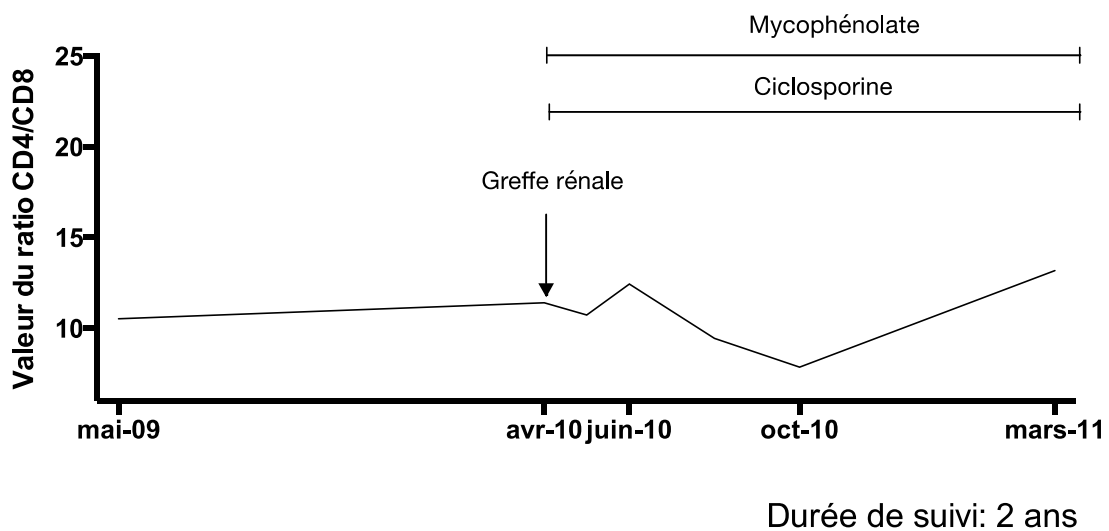
Description biologique

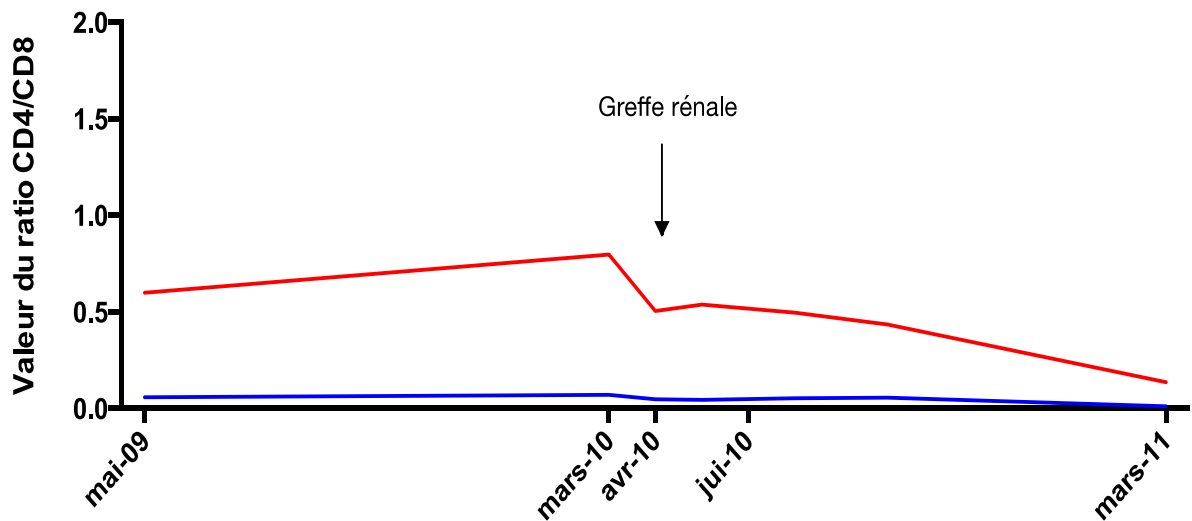
Le ratio CD4/CD8 augmente de Décembre 2003 à Juillet 2006 (12-21), puis diminue jusqu'en Août 2009, avant d'être stable de Août 2009 à Août 2013. On remarque une lymphopénie CD8 sur l'ensemble du suivi, avec une augmentation des LT CD4 de Décembre 2003 à Juillet 2006. Les LT CD4 diminuent modérément de Juillet 2006 à Août 2009, avant d'être stables.

Interprétation

On observe une lymphopénie CD8 et CD4, persistance sur les LT CD8, à distance de la greffe rénale

Patient 31





Description clinique

Ce patient de 56 ans a bénéficié d'une greffe rénale en Avril 2010, dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique terminale secondaire à une polykystose hépatorénale. En post-greffe, il bénéficie d'un traitement anti-rejet par ciclosporine et mycophénolate. Suite à une hémorragie intra-abdominale, le patient est décédé en Avril 2011.

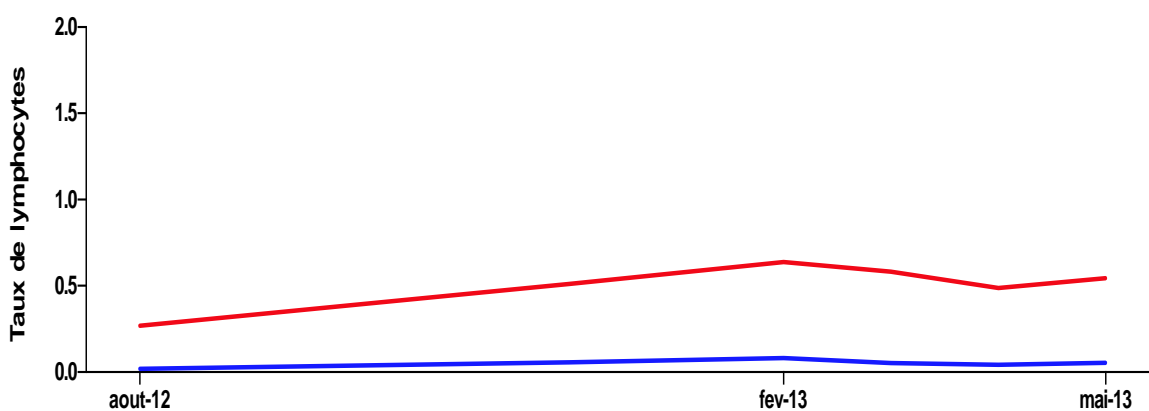
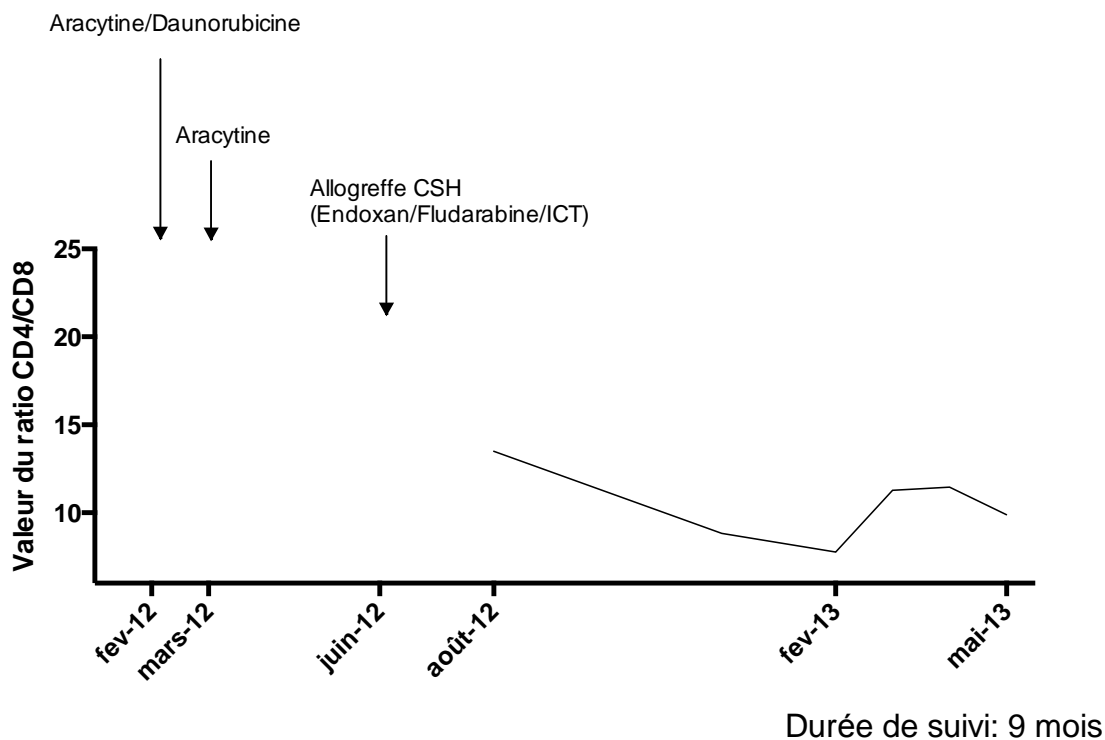
Description biologique

Le ratio CD4/CD8 reste relativement stable (10,5-13) de Mai 2009 à Mars 2011. Concernant les lymphocytes, on note une lymphopénie CD8 dès le début du suivi et une lymphopénie CD4 en post-greffe.

Interprétation

Nous ne disposons probablement pas du recul suffisant pour observer une reconstitution CD4 avec augmentation du ratio à partir d'Octobre 2010 uniquement expliquée par une lymphopénie profonde CD8.

Patient 33



Description clinique

Chez cette patiente de 60 ans, un diagnostic de leucémie aiguë myéloblastique de type 4 (LAM4) a été porté en Février 2012. La patiente a reçu un traitement d'induction par aracytine/daunorubicine, avant un traitement de consolidation par aracytine. En Juin 2012, la patiente a bénéficié d'une allogreffe de sang de cordon avec un conditionnement par cyclophosphamide, fludarabine et irradiation corporelle totale.

Description biologique

Le ratio CD4/CD8 est élevé dès le début du suivi (13,7). Sa valeur diminue d'août 2012 à février 2013 (13,7-7,8) avant d'augmenter de février 2013 à mai 2013 (7,7-9,9). Concernant les lymphocytes, on note une augmentation des LT CD4 et CD8, proportionnellement plus importante pour les LT CD8. Dans un second temps, on note une baisse modérée des LT CD4 et LT CD8, plus importante pour les LT CD8.

Interprétation

On observe une reconstitution immunitaire avec augmentation des LT CD4 à 2 mois post-allogreffe, jusqu'en février 2013.

5. DISCUSSION

5.1. Intérêt d'une meilleure connaissance des mécanismes menant à l'élévation du ratio CD4/CD8

Le ratio CD4/CD8 est une donnée disponible lorsqu'est prescrit un immunophénotypage lymphocytaire, simple et accessible. Cependant, pour les cliniciens, cette donnée est pour le moment peu prise en compte au cours de la prise en charge des patients. Quelques étiologies sont envisagées lorsque la valeur de ce ratio est basse (infection à VIH, réaction antivirale,..) mais nous ne connaissons pas la signification de valeurs élevées de ce ratio. De leur côté, les biologistes effectuant les immunophénotypages lymphocytaires mesurent la valeur du ratio CD4/CD8 mais ont des difficultés également à donner une signification à une valeur élevée de ratio CD4/CD8. C'est dans l'optique d'une meilleure compréhension des variations hautes des valeurs du ratio CD4/CD8 qu'a été conduit ce travail, et *in fine* afin d'obtenir une meilleure compréhension des variations au niveau sanguin des taux de lymphocytes T CD4 et CD8, possiblement en lien avec des phénomènes de reconstitution immune. Une meilleure connaissance des mécanismes et des causes menant à une élévation de valeur de ce ratio CD4/CD8 semble importante tant pour le clinicien que pour le biologiste, afin de mieux prendre en charge les patients.

5.2. Discussion des résultats principaux au sein de la population d'étude

Nous avons choisi de manière arbitraire de définir la valeur de ratio CD4/CD8 en choisissant le 99^{ème} percentile d'une distribution de ratios. Cette méthode permet la sélection d'une valeur de ratio CD4/CD8 élevée à 8,98. Les valeurs normales estimées dans la littérature pour ce ratio sont comprises entre 1,5 et 2. De manière comparative, nous avons étudié la distribution des ratios CD4/CD8 au sein d'une population de patients témoins (donneurs de sang de l'EFS), au sein de laquelle nous retrouvons en effet une valeur médiane à 2 (Annexe 2). Il semble donc que la valeur de 8,98 retenue pour la sélection des patients éligibles soit une valeur significativement haute, nous permettant de nous affranchir de variations interindividuelles trop importantes. Cependant, le choix d'une valeur haute limite le

nombre de patients admis dans l'étude. Nous remarquons que 228 patients (0,99%) ont présenté durant la période 2010-2015 une valeur de ratio supérieure à 8,98. Cependant, nous n'avons retenu que les patients ayant eu au moins 5 prélèvements, nous permettant d'établir une cinétique d'évolution correcte des ratios CD4/CD8. Le choix de cinq prélèvements a été fait de manière arbitraire cependant il nous semblait que ce nombre permettait une étude de cinétique appropriée, bien que les durées totales d'observation soient très variables, avec des mesures sur des intervalles également très variables.

Concernant les caractéristiques démographiques de la population d'étude, nous observons une valeur médiane d'âge élevée (71 ans), en accord avec l'hypothèse selon laquelle **les phénomènes de reconstitution immune semblent altérés au cours des processus de vieillissement**, bien que les pathologies rencontrées dans l'étude ne soient pas exclusivement réservées aux âges avancés. La population d'étude est constituée majoritairement de femmes avec un sex-ratio H/F à 0,7. On remarque un taux de décès élevés au cours de la période de suivi disponible, avec neuf patients décédés soit 25% de la population d'étude. Il n'est pas possible au cours de ce travail de relier ce taux de décès élevé avec une élévation de valeur de ratio CD4/CD8, la population étant âgée et avec une prédominance de pathologies graves, avec intrinsèquement une mortalité importante. La majorité des patients inclus (20 patients) provient des services de Médecine interne. Un des biais de recrutement est représenté par le fait que la majorité des immunophénotypages sont effectués dans les services de Médecine interne au CHU de Bordeaux. Concernant les pathologies principales présentées par les patients, on observe que la moitié des patients inclus présentent une maladie auto-immune avec 25% de patients atteints de connectivites et 25% de patients atteint de vascularites (granulomatose avec polyangéite, granulomatose avec polyangéite et éosinophilie, vascularite à ANCA,). 14% des patients ont subi une greffe rénale et 8% une allogreffe de CSH. De manière logique, la majorité des patients hospitalisés en Médecine interne étaient atteints de connectivites ou de vascularites. Au sein du service de Dermatologie, la totalité des patients (4 patients) était atteinte de mycosis fungoïde. Cinq des 6 patients issus du service de Néphrologie ont bénéficié d'une greffe rénale, tandis que tous les patients de la population d'étude issus du

service d'Hématologie (3 patients) ont bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

On remarque que la majorité des patients de la population d'étude ont reçu plusieurs lignes de traitements immunosuppresseurs responsables ou non d'une déplétion lymphocytaire, avec 53% des patients ayant reçu au moins trois traitements, et 25% des patients ayant reçu au moins 5 traitements immunosuppresseurs. De manière non surprenante, on observe que la plupart des traitements administrés aux patients de la population d'étude sont associés au caractère déplétant. Six patients (17%) ont reçu des bolus de cyclophosphamide, 14 patients (39%) des chimiothérapies lourdes, 8 patients (22%) un conditionnement dans le cadre de leur greffe rénale ou de leur allogreffe de CSH. A propos des corticoïdes, 2 patients (5,6%) ont reçu des bolus de corticoïdes et 19 patients (52,8%) une corticothérapie générale. Au long cours, 9 patients (25%) ont reçu du méthotrexate, 9 patients (25%) de l'azathioprine, 11 patients (30,6%) du mycophénolate mofétil.

Ces résultats sont en faveur du fait que les patients avec ratio CD4/CD8 élevé ont eu dans un certain nombre de cas, au cours de leur histoire médicale, une **immunosuppression avec déplétion lymphocytaire**. Nous observons également qu'il s'agit d'une population de patients âgés.

Nous avons analysé au sein de la population d'étude le statut sérologique vis-à-vis du cytomégalovirus (CMV) et de l'Ebstein-Barr Virus (EBV). En effet, chez les patients lymphopéniques, on peut observer un phénomène de réactivation virale et d'amplification clonale des lymphocytes T CD8 susceptible de diminuer la valeur du ratio CD4/CD8, ce qui représenterait un facteur confondant chez des patients immunosupprimés. Il nous semblait important de connaître le statut virologique des patients, en particulier pour l'analyse ultérieure des courbes d'évolution des lymphocytes CD8+. Concernant l'infection à EBV, 16 patients (44%) présentaient une immunité ancienne vis-à-vis de ce virus, 1 patient (3%) ne disposait pas d'immunité contre EBV et nous ne disposions pas du statut sérologique pour 19 patients (53%). Concernant l'infection à CMV, 11 patients (31%) avaient des IgG anti-CMV, alors que 7 patients (19%) ne disposaient pas d'immunité anti-CMV. Nous

ne disposons pas des données sérologiques chez 18 patients (50%). On remarque donc que 44% patients de la population ont une immunité ancienne vis-à-vis de l'EBV, alors que 31% des patients ont une immunité ancienne vis-à-vis du CMV. Chez ces patients, une augmentation de la valeur absolue des LT CD8, et une réduction d'une valeur élevée de ratio CD4/CD8, pourrait être médiée par une réactivation virale consécutive à une immunodépression, ici de type iatrogène. Malheureusement, nous remarquons que nous ne disposons pas du statut sérologique vis-à-vis de l'EBV et du CMV chez environ la moitié de la population d'étude, limitant les conclusions.

5.3. Discussion des résultats en fonction du mode d'évolution du ratio

Nous avons établi une évolution longitudinale des ratios. Pour aller plus loin dans la réflexion, il nous semblait important de classer les patients en fonction du mode d'évolution des ratios dans le temps, d'où l'intérêt du recueil longitudinal. Même si cette classification est discutable, cela n'entache en aucune façon notre réflexion en raison d'une analyse individuelle qui suit. Le but de cette classification en différents modes d'évolution est d'analyser les principales caractéristiques d'âge, de pathologies principales, de traitements administrés en fonction des modes d'évolution. Nous avons déterminé trois modes d'évolution. Le premier isole des évolutions ascendantes au cours du temps de la valeur du ratio CD4/CD8 et comprend dix-sept patients (47,2%). Le deuxième mode d'évolution englobe des évolutions de valeurs de ratio avec des variations descendantes ou ascendantes importantes, et comprend sept patients (19,4%). Enfin, le troisième et dernier « mode » d'évolution comprend des évolutions longitudinales stables ou d'évolution descendante dans le temps. Il comprend douze patients (33,3%).

Nous ne retrouvons pas de différence majeure d'âge entre les différents modes concernant les caractéristiques démographiques. Comme noté précédemment, tous ont un âge élevé avec des médianes d'âge de 76, 75 et 61 ans au sein respectivement des premier, second et troisième modes. Concernant les taux de décès, on retrouve un taux de décès augmenté dans le mode d'évolution numéro 2, cependant il existe un biais de sélection du fait de la présence de mycosis fongoïde prédominante dans

celui-ci (43% des patients). Cette maladie est en effet grevée en elle-même d'une mortalité élevée.

Concernant les traitements administrés, on remarque une administration de traitements immunosuppresseurs et notamment de cyclophosphamide, plus fréquente au sein des deux premiers modes d'évolution. Par exemple, un traitement par bolus de cyclophosphamide a été administré chez 17,6% des patients du 1^{er} mode, 28,6% des patients du second mode et 8,3% des patients du dernier mode. Egalement, une corticothérapie générale a été administrée chez 70,6% des patients du 1^{er} mode, 28,6% du second mode et 42% du dernier mode.

Enfin, nous ne retrouvons pas de différence majeure de pathologies principales en fonction du mode d'évolution du ratio, en dehors d'une prédominance de mycosis fongicoïde au sein du second mode, comme dit précédemment.

5.4. Discussion des résultats de suivi clinique et biologique individuel

Concernant les descriptions individuelles des patients, nous remarquons des phénomènes de **reconstitution immune** chez onze patients (31%). La limite de cette analyse de manière individuelle est la durée de suivi qui varie entre chaque patient, limitant une analyse de manière homogène. Egalement, les intervalles entre deux prélèvements sont variables et il est possible que nous n'ayons pu détecter certaines variations de valeurs de ratio en cas d'intervalle de temps élevé.

Nous observons que les variations des lymphocytes T CD4 et CD8 sont principalement imputables aux traitements administrés. Parmi les traitements particulièrement lymphopéniants, nous pouvons retenir le cyclophosphamide, les conditionnements de greffe rénale et d'allogreffes de CSH, notamment les conditionnements comprenant du sérum anti-lymphocytaire (SAL). Les situations d'allogreffes de CSH représentent une situation particulière en raison de l'implantation chez le greffé d'un « nouveau » système immunitaire.

Nous remarquons que la corticothérapie générale, l'azathioprine, le mycophénolate ont des effets peu importants sur le taux de lymphocytes et le ratio CD4/CD8.

A noter le cas particulier représenté par le groupe de patients atteints par un syndrome de Sézary, situation au cours de laquelle le ratio CD4/CD8 semble être altéré par la présence de cellules de Sézary circulantes, avec une augmentation importante du nombre de lymphocytes T CD4+ détectée en cytométrie en flux qui sont en fait des cellules de Sézary, signant une rechute de la maladie. Les cellules de Sézary sont des lymphocytes T CD4+ le plus souvent (il est possible de détecter des cellules CD4+ CD8+, ou CD4- CD8+) ayant parfois perdu un antigène pan-T (CD7)⁵⁵.

Enfin, dans un certain nombre de cas, nous ne retrouvons pas de cause évidente à la présence d'un ratio CD4/CD8 élevé, la plupart du temps induite par une **lymphopénie inexplicée**. Quelques études se sont intéressées à la survenue d'une lymphopénie CD4 idiopathique, le plus souvent accompagnée d'une lymphopénie T CD8, B et NK. Cependant, nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de travaux portant sur un abaissement idiopathique seul des lymphocytes T CD8⁵⁶, et nous ne disposons pas des valeurs de lymphocytes B et NK. Ce point est important, car dans le cas d'un ratio CD4/CD8 élevé noté à un instant t et sans immunophénotypage préalable, l'on aurait pu postuler l'existence de mécanismes conduisant à une lymphopénie CD8+ exclusive avec conservation des lymphocytes CD4+, ce qui ne semble pas être le cas. Il semble toujours exister une lymphopénie globale quelle qu'en soit l'origine, puis s'établit une phase de reconstitution des lymphocytes CD8+, qui est soit décalée dans le temps, soit inexistante, chez des sujets âgés.

5.5. Forces et faiblesses de ce travail

Au sein de la littérature, de nombreux articles ont analysé les situations au cours desquelles il est retrouvé un ratio CD4/CD8 bas, mais à notre connaissance, un seul travail¹ a été mené sur la présence d'un ratio CD4/CD8 élevé au sein d'une population de personnes âgées et aucun travail ne s'est intéressé à la présence d'un ratio CD4/CD8 élevé au sein d'une population générale. La force de ce travail est la présence de critères d'inclusion simples (ratio CD4/CD8 élevé, nombre de prélèvements supérieur ou égal à 5) sans critères d'exclusion. Les résultats sont donc applicables de manière concrète pour les cliniciens. Les faiblesses de ce travail sont son caractère rétrospectif, l'inclusion d'un faible nombre de patients, ne permettant pas d'analyse statistique robuste. Egalement, nous ne disposons pas de

durées de suivi homogènes pour tous les patients inclus. En outre, nous avons choisi un seuil de ratio discriminant élevé nous privant d'une partie des patients, puisque notre objectif était d'isoler un maximum de patients avec une augmentation indubitable de ce ratio.

L'utilisation du ratio CD4/CD8 semble donc un marqueur intéressant à utiliser en pratique clinique, en raison de sa demande aisée et sa simplicité d'interprétation. Celui-ci peut éventuellement constituer un **signe d'alerte** pour le clinicien, et faire poser la question d'une **immunosuppression ancienne aux conséquences graves et durables pour le patient**. Il est bien sûr important dans un second temps d'analyser les valeurs absolues de lymphocytes T CD4 et T CD8 et la cinétique d'évolution du ratio CD4/CD8, des lymphocytes T CD4 et T CD8. En effet, une même valeur de ratio peut refléter plusieurs situations : élévation du ratio secondaire à une élévation des LT CD4, à une diminution ou un maintien d'une valeur basse de LT CD8 après survenue d'une lymphopénie, ou une diminution des deux populations lymphocytaires, prédominante sur les LT CD8. Ces différentes cinétiques d'évolution témoignent de situations cliniques différentes comme nous l'avons vu dans les descriptions individuelles de patients.

Une des limites de l'utilisation du ratio CD4/CD8 est que celui-ci peut être soumis à un degré d'incertitude important en présence d'un taux très bas de lymphocytes T CD8 ; l'augmentation de durée de suivi et la répétition des mesures permettant cependant une meilleure appréciation de l'évolution des LT CD8 et donc de la valeur du ratio. La seconde limite est la difficulté d'étude de la cinétique de ce ratio chez des patients soumis à des traitements immunosuppresseurs à répétition, avec des variations importantes de valeurs de ce ratio, et une abolition cyclique des phénomènes de prolifération homéostatiques compensatoires.

Dans un certain nombre de cas, nous observons des courbes d'évolution des ratios CD4/CD8 relativement linéaires et il est possible d'en déduire des hypothèses sur l'évolution de la reconstitution immune. Cependant, dans un nombre non négligeable de situations, l'étude clinique est rendue difficile par de nombreux facteurs confondants (notamment l'administration de traitements à répétition). Nous nous retrouvons à la limite de l'application d'hypothèses fondamentales à

notre pratique clinique. Comme on le sait, ce qui semble vrai au sein d'un laboratoire de recherche, dans des modèles murins, semble difficilement applicable en pratique clinique, du fait de facteurs non maîtrisables.

5.6. Des conséquences de l'immunosuppression et discussion sur la reconstitution immune

Ce travail permet également d'ouvrir la réflexion clinico-biologique sur les conséquences de traitements immunosuppresseurs prolongés. Nous voyons que certains traitements ont des conséquences lourdes sur les valeurs absolues de lymphocytes T, créant un état d'immunodépression sévère et durable. Nous sommes confrontés à une balance bénéfice/risque avec d'un côté des maladies graves nécessitant des traitements lourds, et de l'autre côté les conséquences d'une immunosuppression à long terme conduisant à une morbidité et une mortalité accrue.

Enfin, ce travail permet une discussion sur les phénomènes de reconstitution immunitaire et les conséquences d'une déplétion lymphocytaire T. Dans une perspective d'homéostasie, une diminution initiale du nombre de lymphocytes T sera suivie de phénomènes de prolifération homéostatique menant à une augmentation secondaire du nombre de lymphocytes T en périphérie sans génération de nouveaux TCR. Il est à noter qu'à un nombre donné de lymphocytes T, ne correspond pas un nombre donné de TCR distincts. Plusieurs lymphocytes peuvent en effet exprimer un même TCR, et donc le nombre de lymphocytes T ne reflète pas la diversité du répertoire T, alors que c'est ce paramètre qui est important pour la survie des individus. Enfin, comme dit précédemment, le nombre de lymphocytes T circulants ne correspond qu'à une très faible proportion de l'ensemble des lymphocytes T (moins de 5%), et la présence au niveau circulant de lymphocytes T est le reflet d'un trafic avec l'ensemble des tissus du corps humain. En d'autres termes, on n'observe dans le sang que ce qui s'y trouve et donc les mécanismes à l'origine de ce « homing » particulier. Ce point est fondamental à considérer afin d'analyser les résultats d'un immunophénotypage lymphocytaire sur du sang périphérique.

Lors d'une déplétion lymphocytaire, le premier mécanisme de compensation est **l'efflux thymique**, qui est plus efficace chez les personnes jeunes que chez les personnes âgées⁵⁷. Le thymus est le seul organe lymphoïde primaire capable de générer de novo des lymphocytes T, et par conséquent de nouveaux TCR, permettant de maintenir la diversité du répertoire T. En cas d'extinction de l'efflux thymique, comme chez les personnes âgées, la diversité du répertoire est par conséquent sévèrement déprimée, indépendamment du nombre de lymphocytes.

Le second mécanisme est l'amplification clonale des LT CD8. Comme dit précédemment, les LT CD8 vont reconnaître des peptides, notamment viraux, entraînant une activation clonale, avec pour finalité l'élimination du virus en cause. C'est ce phénomène **d'amplification clonale** que nous retrouvons lors du contact de patients avec un virus comme le CMV ou l'EBV, responsable d'un « syndrome mononucléosique » et une inversion du rapport CD4/CD8. Le nombre de LT CD8 augmente de façon rapide, (la valeur de LT CD8 au cours d'une primo-infection EBV pouvant atteindre 8000/ μ L) de manière parallèle à une diminution de diversité du répertoire dans le sang des patients. Ce phénomène est très spécifique d'une infection virale, et affecte uniquement le compartiment CD8+.

Le troisième mécanisme est la **prolifération homéostatique**. Le terme homéostatique postule l'existence de mécanismes permettant le maintien dans le sang et dans les autres compartiments, d'un nombre constant de lymphocytes, sa diminution entraînant la mise en route de mécanismes compensatoires pour revenir à l'équilibre. Ce mécanisme est en jeu chez l'adulte dans l'homéostasie lymphocytaire. En effet, l'absence d'efflux thymique chez l'adulte est responsable de la prolifération « en périphérie » de lymphocytes T naïfs et mémoires. Comme nous l'avons vu plus haut, au cours de la maturation lymphocytaire, il survient un phénomène de sélection positive avec *in fine* la mise en place de LT « auto-réactifs ». Le répertoire T est donc profondément fondé sur une reconnaissance du soi, appelée auto-réaction, à distinguer de l'auto-immunité, qui constitue la manifestation pathologique de l'auto-réaction. La prolifération survient en réponse à une lymphopénie induite après une infection par le VIH, une chimiothérapie lourde anti-cancéreuse, une transplantation d'organe, et bien d'autres situations. Dans ces situations, on peut observer une augmentation de lymphocytes T, à partir

de LT préexistants qui vont proliférer sur la base de leur propension à l'auto-réactivité et la disponibilité d'une cytokine, l'IL7. Dans des modèles murins de lymphopénie, les LT avec la plus grande affinité pour les molécules du CMH portant les peptides du soi, prolifèrent plus rapidement que celles avec une moins grande affinité. Au cours de la prolifération, les LT naïfs acquièrent un phénotype mémoire et n'expriment pas les marqueurs d'activation comme CD25 ou CD69. A noter que ce phénomène de prolifération homéostatique a été étudié chez la souris, via la mise au point d'un modèle mathématique permettant de prédire la cinétique et la durée d'un phénomène de prolifération homéostatique suivant une lymphopénie induite⁵⁸.

Ces trois mécanismes vont concourir à une augmentation du nombre de lymphocytes T après une déplétion lymphocytaire, phénomène globalement appelé reconstitution immune.

On observe au cours de ce travail, dans un certain nombre de cas, que la survenue d'un rapport CD4/CD8 élevé a lieu après une déplétion lymphocytaire T importante, le plus souvent induite par des traitements lymphopéniants immunosuppresseurs. Il est probable que nous observions donc une reconstitution immune avec augmentation lymphocytaire T CD4 précédant l'augmentation des lymphocytes T CD8. Malheureusement, ce travail étant rétrospectif, nous n'avons pu analyser en détail les populations lymphocytaires en jeu (lymphocytes T effecteurs mémoire ?).

Concernant les travaux sur la reconstitution immune, il a été montré en 2008 que l'ablation de la production thymique chez la souris (via ablation du gène RAG) était responsable d'une lymphopénie portant sur les LT CD4 et CD8 naïfs alors qu'il persistait un taux de lymphocytes relativement constant en périphérie due à une prolifération lymphocytaire T CD4 et CD8 mémoire⁵⁹. Les lymphocytes T mémoires peuvent être scindés en deux populations : les lymphocytes T mémoire centraux (Tcm) et les lymphocytes T mémoires effecteurs (Tem), distincts de par des différences de récepteurs de homing dans les organes lymphoïdes secondaires (OLS) et par leurs propriétés effectrices³⁷. Les Tcm sont présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires, c'est-à-dire les ganglions lymphatiques et la pulpe blanche splénique. Après reconnaissance antigénique, les Tcm prolifèrent de manière rapide et intense, se différencient en cellules effectrices et migrent des OLS

en direction des autres tissus de l'organisme. A l'inverse, les Tem ne possèdent pas de récepteurs de homing au niveau des organes lymphoïdes (CD62L, CCR7) et il a été proposé que les Tem circulent entre la circulation sanguine et les tissus non-lymphoïdes.

Dans ce débat, les lymphocytes T résidant au niveau des tissus, les lymphocytes T résidents-mémoire (T^{RM}), sont importants à considérer. Il a été montré que les lymphocytes T^{RM} possédaient des caractéristiques phénotypiques particulières (perte d' $\alpha 4\beta 7$, downregulation de Ly6C et de CD122), acquises lors de leur migration dans les tissus résidents. Cela était l'hypothèse intéressante que le phénotype lymphocytaire est lié en partie à la localisation de ces lymphocytes et que les tissus non lymphoïdes jouent un rôle dans la différenciation des T^{RM} ⁵².

Un autre modèle de reconstitution immune étudié est celui de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). En 2010, un travail a porté sur la reconstitution immune en post-allogreffe de CSH provenant de sangs de cordon⁶⁰. A l'inverse de nos résultats, les auteurs retrouvaient en post-greffe une reconstitution immune portant en premier sur les LT CD8 (valeurs normales à 1 an de la greffe), puis en second sur les LT CD4, avec comme conséquence un ratio CD4/CD8 inversé. Cette augmentation initiale du nombre de LT CD8 était due à un phénomène d'amplification clonale liée aux réponses anti-virales. Au cours de ce travail, nous remarquons en post-allogreffe de CSH une reconstitution immune plus rapide pour les LT CD4, avec pour conséquence la présence d'un ratio CD4/CD8 élevé, possible conséquence de patients plus jeunes.

Un certain nombre de patients au sein de la population d'étude ont reçu des chimiothérapies lourdes (CHOP, DHAC,..). Une étude s'est intéressée à la reconstitution immune chez des patientes prises en charge dans le cadre de cancers du sein par des chimiothérapies lourdes⁶¹. Cette étude s'intéressait spécifiquement à la reconstitution CD8. Au cours de ce travail, les auteurs ont montré que la première population à se reconstituer était la population de cellules T CD8+ CD28- (LT CD8 effecteurs mémoires), et que la diminution de LT CD8 naïfs persistait à distance (3 ans) de la chimiothérapie lourde, confirmant le rôle prépondérant des LT mémoires dans la reconstitution immune.

Enfin, nous remarquons qu'au sein de notre population d'étude, plusieurs patients ont bénéficié d'un traitement par alemtuzumab, dans le cadre d'un mycosis fongoïde. Les phénomènes de reconstitution immunitaire ont été étudiés au cours de la sclérose en plaques en post-traitement par anti-CD52 (alemtuzumab). L'anticorps monoclonal anti-CD52 (alemtuzumab) est responsable d'une déplétion lymphocytaire T et B sévère et de longue durée, avec des taux de CD4 et CD8 revenant à la normale au bout de 35 et 20 mois respectivement⁶². Il semblerait qu'au cours de la reconstitution immunitaire post-Alemtuzumab, se développe une auto-immunité : 30% d'auto-immunité anti-thyroïde, 1% de PTI. Cette auto-immunité semble liée, comme dit précédemment, au phénomène de prolifération homéostatique⁶³, ce phénomène entraînant par nature une production accrue d'effecteurs auto-réactifs en « décalage » avec le nombre de lymphocytes T régulateurs (l'autre exemple étant le syndrome de reconstitution immunitaire au cours de l'infection à VIH-IRIS).

Une dernière étude a étudié la reconstitution immunitaire chez l'homme en post-alemtuzumab au cours de la sclérose en plaques ⁶². Dans cette étude, il est retrouvé une reconstitution immunitaire CD4 moins importante avec l'âge et diminuée après plusieurs cycles de traitement successifs. Il est également retrouvé une prolifération homéostatique prédominante, avec un taux élevé de LT effecteurs mémoires, particulièrement au sein du compartiment CD8 (CD45RA+CCR7-CD8+). En dehors des CD8 TEMRA, lymphocytes présents en cas de réactivation CMV, l'ensemble des populations lymphocytaires montrait des signes d'activation (HLADR) et une susceptibilité accrue à l'apoptose médiée par Fas (CD95). Il était montré par l'étude des cercles d'excision produits lors des réarrangements des loci des TCR (TRECs) une diminution de l'efflux thymique en post-alemtuzumab, ainsi qu'une attrition du répertoire, particulièrement au sein de la population CD8, illustrant la nature homéostatique de ce type de reconstitution. Nous n'avons pas remarqué de phénomène d'auto-immunité chez nos patients traités par alemtuzumab. Cependant, les indications de traitement au sein de notre population étaient différentes (mycosis fongoïde) et la durée de suivi précédant leur décès possiblement trop courte.

5.7. Discussion sur les raisons de l'absence d'amplification clonale lymphocytaire CD8+

Le dernier point est que nous n'avons pas observé au sein de notre population d'étude de phénomène d'amplification clonale CD8+, alors que le contexte d'immunosuppression est favorable aux réactivations virales et donc à la survenue d'un tel phénomène. Les hypothèses que nous pouvons formuler sont la présence de traitements immunosuppresseurs puissants inhibant cette réactivation, la possibilité de présence de LT régulateurs inhibant cette amplification clonale, ou bien des modifications de répertoire lymphocytaire T CD8.

De manière parallèle à l'absence d'observation d'amplification clonale CD8, nous remarquons également dans un certain nombre de cas la persistance d'une lymphopénie CD8, de manière concomitante à une reconstitution CD4. Même si nous ne disposons pas de réponse à cette observation, on peut supposer des mécanismes de reconstitution différents entre ces deux populations lymphocytaires.

Cette observation tendrait à démontrer une altération très profonde de l'homéostasie du compartiment CD8, et différente dans sa nature. En tout cas, elle semble beaucoup plus profonde et stable que celle touchant le compartiment CD4, ceci dans le sang.

5.8. Perspectives

Au final, le ratio CD4/CD8 élevé semble pouvoir représenter un **marqueur de lymphopénie ancienne** qu'elle qu'en soit l'origine, dans un bon nombre de cas. Il serait intéressant de mener un travail prospectif pour étudier les conséquences de la présence d'un ratio CD4/CD8 élevé, et a fortiori d'une lymphopénie CD8 prolongée. Les patients avec ratio élevé font-ils plus souvent des infections ? des cancers ? Le plus intéressant serait de déterminer de façon prospective un « cut-off » de ratio à partir duquel nous pourrions mettre en place une surveillance accrue. Il nous semble, à partir de ce travail, qu'une valeur comprise entre 5 et 8 serait pertinente.

Ce travail représente donc un travail préliminaire nous permettant une description des situations dans lesquelles il est retrouvé un ratio CD4/CD8 élevé. Il serait intéressant d'effectuer des prélèvements sanguins chez les patients avec ratio CD4/CD8 élevé et de caractériser quels sont les types de lymphocytes présents au niveau périphérique. Notre hypothèse est qu'il s'agit de lymphocytes T mémoires CD4 et CD8 dans le cadre d'un phénomène de prolifération homéostatique prédominant. Egalement, il serait souhaitable d'analyser la part d'amplification clonale CD8.

6. CONCLUSION

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique observationnelle descriptive portant sur l'élévation du ratio CD4/CD8 au sein d'une population de patients hospitalisés au CHU de Bordeaux entre 1999 et 2015. Hormis un travail réalisé au sein d'une population de personnes âgées, aucun travail ne s'était intéressé à cette problématique jusque-là. Nous avons sélectionné une population de faible effectif (36 patients), dont la majorité était issue des services de Médecine interne du CHU de Bordeaux (20 patients). Nous remarquons que cette population est constituée de patients âgés, avec un âge médian de 71 ans. Une autre constatation est qu'un certain nombre de patients était atteint d'une maladie auto-immune, connectivite ou vascularite. Enfin, ce travail révèle que dans la majorité des cas, les patients ont reçu des traitements immunosuppresseurs lourds et/ou répétés.

Nous avons analysé l'évolution longitudinale des valeurs de ratio CD4/CD8 permettant de dégager trois modes d'évolution des ratios : évolution ascendante, évolution soumise à des variations importantes, évolution stable. Dans un second temps, l'analyse individuelle a permis de mettre en évidence plusieurs situations : élévation des LT CD4 avec persistance d'une lymphopénie CD8, stabilité du taux de LT CD4 et diminution du taux de LT CD8, diminution des deux populations lymphocytaires prédominante sur les LT CD8. Dans un certain nombre de cas, nous remarquons que la présence d'un ratio CD4/CD8 témoigne d'une lymphopénie iatrogène passée, cause d'une immunodépression, avec apparition d'un phénomène de reconstitution immune secondaire.

Le ratio CD4/CD8 semble donc représenter une analyse intéressante en pratique clinique, permettant en cas d'élévation importante d'alerter sur une immunosuppression passée ou actuelle, tout en soulignant le caractère gravissime de ces situations.

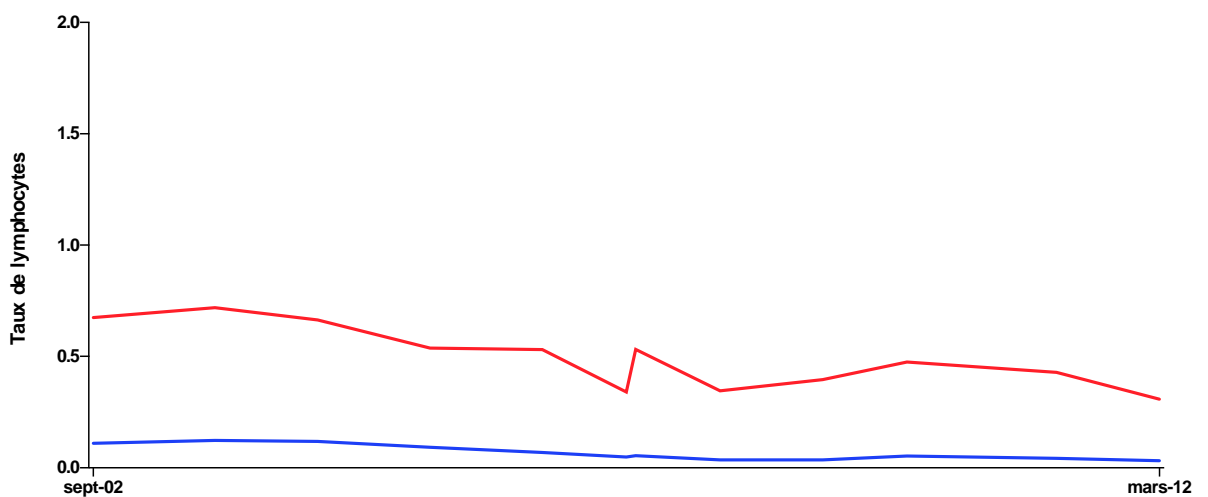
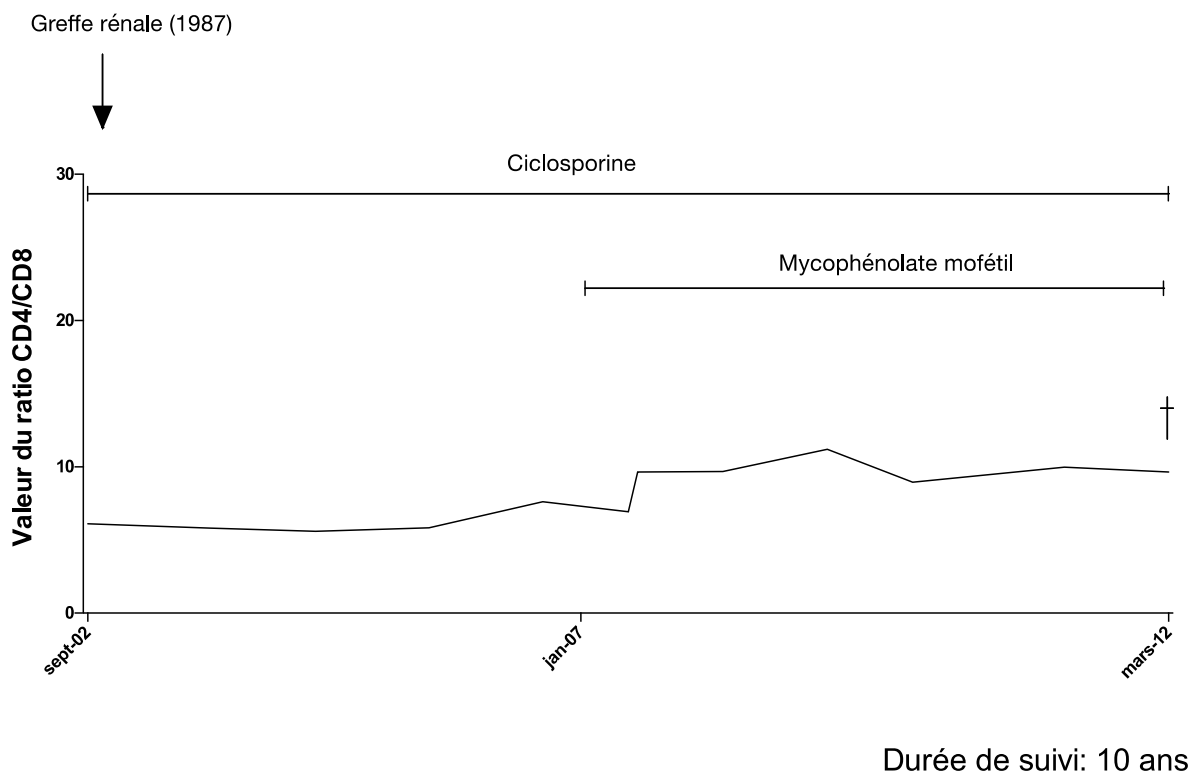
Il serait intéressant de compléter ce travail par une étude prospective pour analyser les conséquences de la présence d'un ratio CD4/CD8 élevé, et les caractéristiques phénotypiques des LT CD4 et LT CD8 chez ces patients.

7. ANNEXES

7.1. Description clinique et biologique des patients non sélectionnés

- Patients du 1^{er} mode d'évolution

Patient 1



Description clinique

Patient de 78 ans atteint d'une polykystose hépatorénale, responsable d'une insuffisance rénale chronique terminale ayant nécessité une greffe en rénale en 1987. Le patient a reçu un traitement immunosuppresseur en post-greffe par anti-calcineurine et azathioprine.

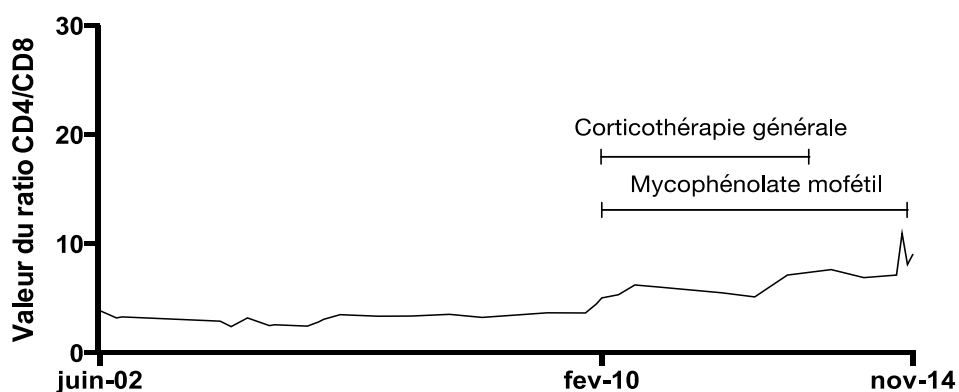
Description biologique

Nous disposons d'immunophénotypages lymphocytaires à distance de la greffe. Le ratio CD4/CD8 augmente de manière progressive (6,11 à 9,64), sur une période de suivi de 10 années. Cette augmentation est secondaire à une diminution globale des LT CD4 et CD8, plus marquée concernant les lymphocytes T CD8

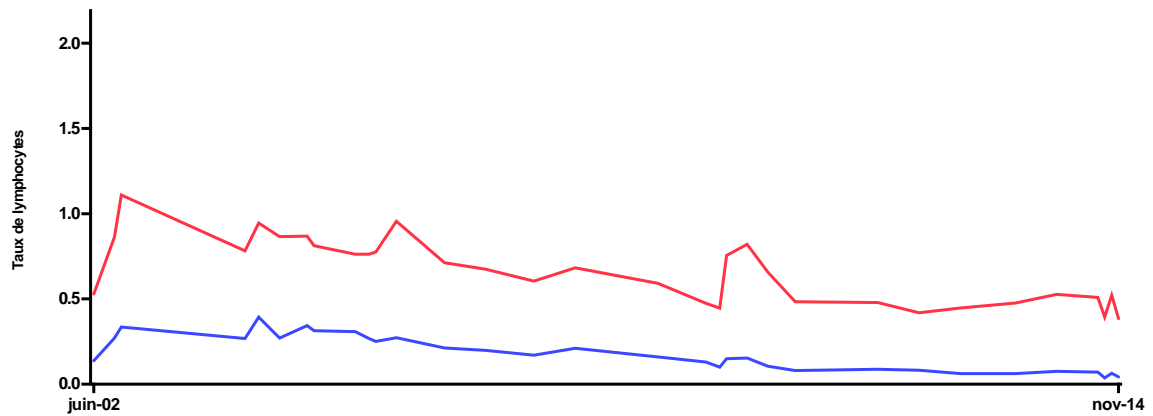
Interprétation

On observe une lymphopénie CD4 et CD8 à distance de la greffe, prédominante sur les LT CD8, responsable d'une élévation du ratio CD4/CD8

Patient 5



Durée de suivi: 12 ans



Description clinique

Patiente de 57 ans avec diagnostic de sclérodémie systémique en 2000. Un traitement par mycophénolate mofetil est débuté en Février 2000, de manière parallèle à une corticothérapie générale. La corticothérapie générale est progressivement sevrée et le mycophénolate maintenu jusqu'en Novembre 2014.

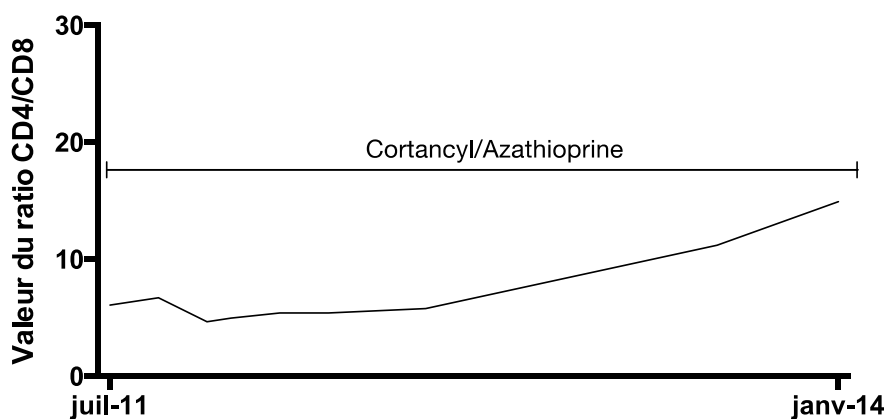
Description biologique

Le ratio CD4/CD8 augmente de manière progressive de Février 2000 à Août 2014 (3,6-7,1) puis de manière plus franche d'Août 2014 à Novembre 2014 (7,1-9,1).

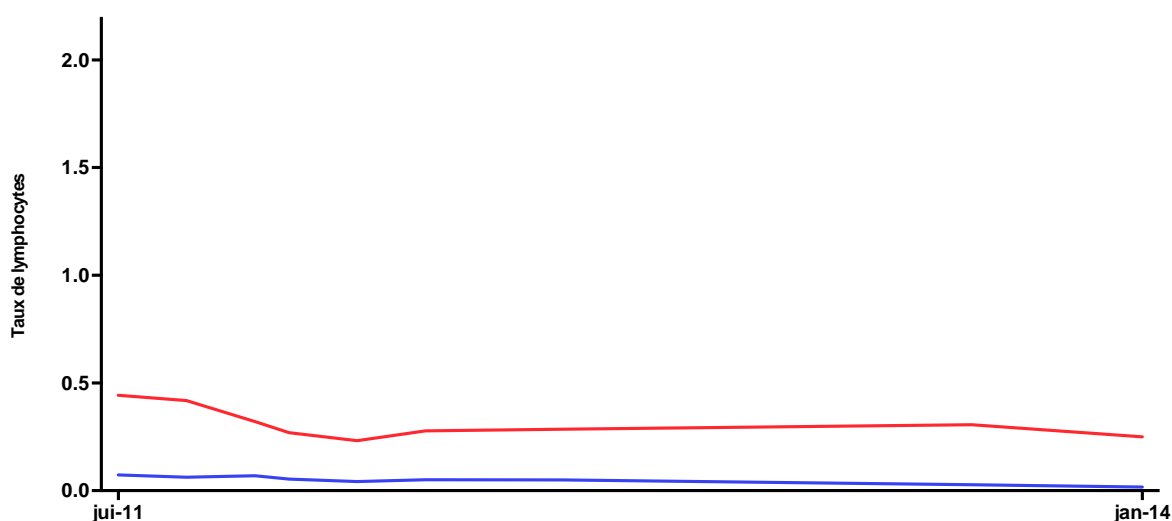
Interprétation

Cette élévation est secondaire à une lymphopénie d'installation progressive, prédominante sur les LT CD8 de Novembre 2002 à Mai 2014.

Patient 8



Durée de suivi: 2,5 ans



Description clinique

Patiente de 83 ans avec diagnostic de vascularite à ANCA en Juin 2011, nécessitant l'introduction d'une corticothérapie, puis d'un traitement par azathioprine en Juillet 2011. En Septembre 2014, le traitement par azathioprine est arrêté, avec poursuite seule de la corticothérapie.

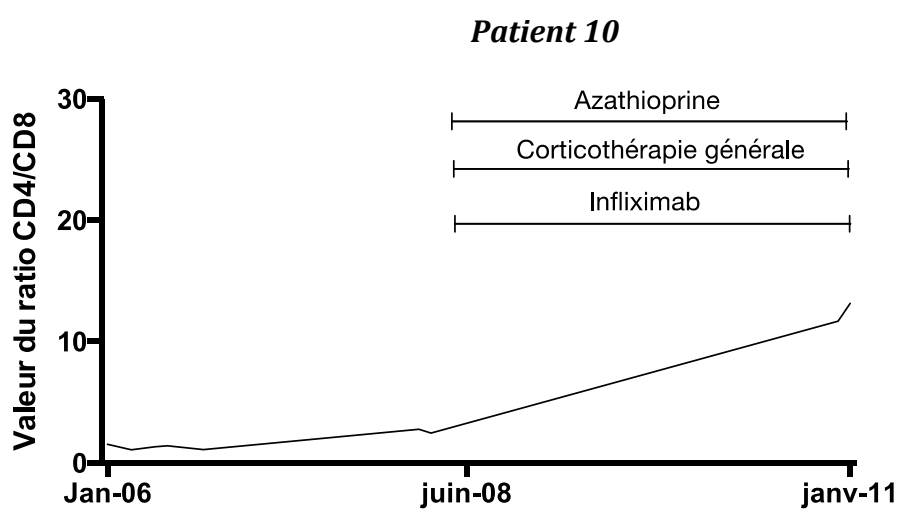
Description biologique

Après une baisse de Juillet à Novembre 2011 (6,1-4,6), on observe une augmentation de celui-ci de Novembre 2011 à Septembre 2014 (4,6-14,9). Pour les

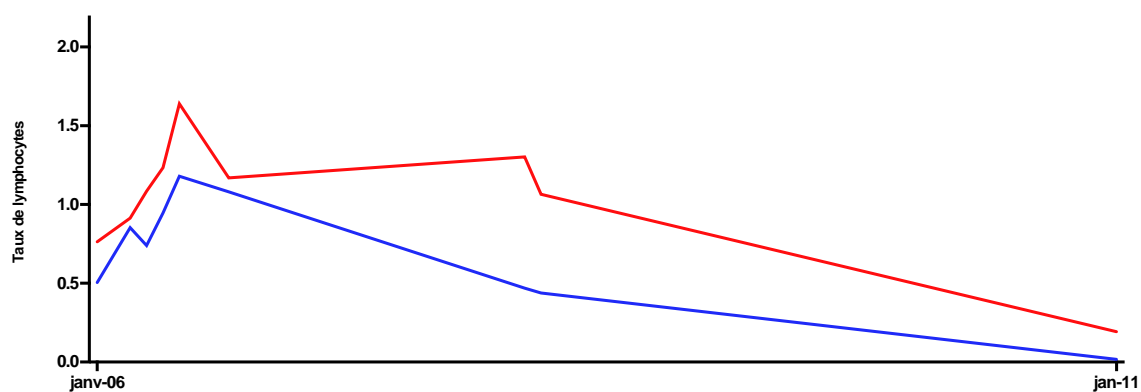
lymphocytes, on observe une diminution du nombre de LT CD4 et CD8, prédominante sur les LT CD8.

Interprétation

On observe une lymphopénie globale dont il est difficile de préciser les causes (imputabilité de la corticothérapie générale ? de l'azathioprine ?), mais qui n'est pas observée chez les autres patients ayant également bénéficié de ces traitements.



Durée de suivi: 5 ans



Description clinique

Patient de 43 ans avec diagnostic de Maladie de Crohn effectué en Juin 2008, nécessitant la mise en place d'un traitement associant corticothérapie générale, anti-TNFalpha (infiximab), et azathioprine. Le traitement par anti-TNFalpha est poursuivi jusqu'en Janvier 2011, date à laquelle survient un syndrome d'activation macrophagique.

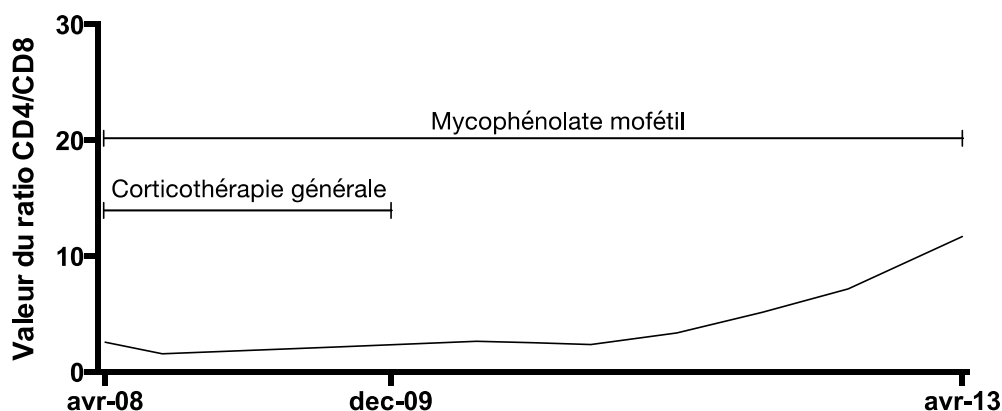
Description biologique

Le ratio CD4/CD8 augmente de Janvier 2006 à Janvier 2011 (1,5-13,3). Concernant les lymphocytes, on constate une augmentation des LT CD4 et CD8 de Janvier à Juin 2006, puis une diminution du nombre des deux sous-populations de Juin 2006 à Janvier 2011, prédominante sur les LT CD8.

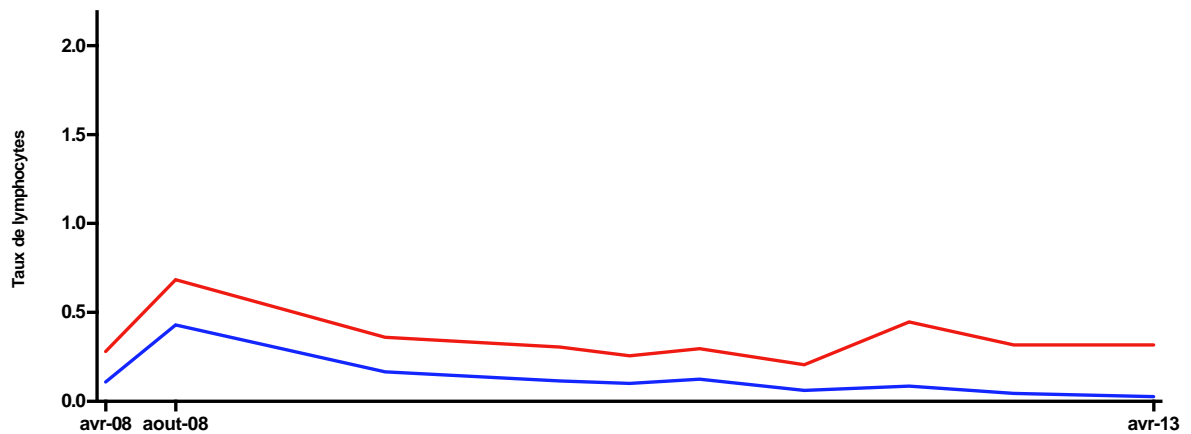
Interprétation

On observe la survenue d'une lymphopénie CD4 et CD8 au cours du suivi.

Patient 12



Durée de suivi : 5 ans



Description clinique

En 2008, un diagnostic de pneumopathie interstitielle associée à une dysimmunité est effectué chez cette patiente de 88 ans, et un traitement associant corticothérapie générale et mycophénolate est débuté. La corticothérapie est arrêtée en 2009 avec poursuite du traitement par mycophénolate.

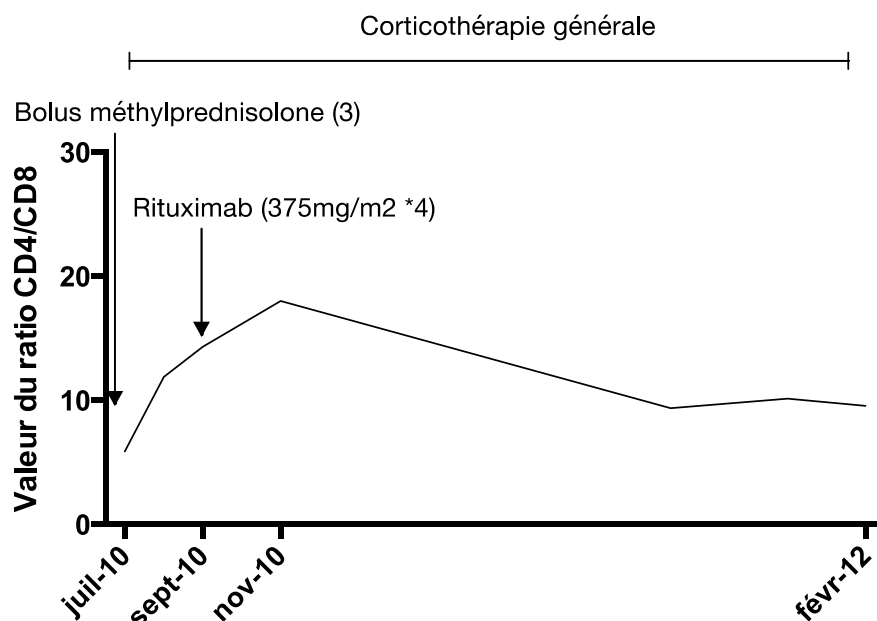
Description biologique

Après une augmentation du nombre de LT CD4 et CD8 d'Avril à Août 2008, on observe une diminution des deux populations lymphocytaires, prédominante sur les LT CD8.

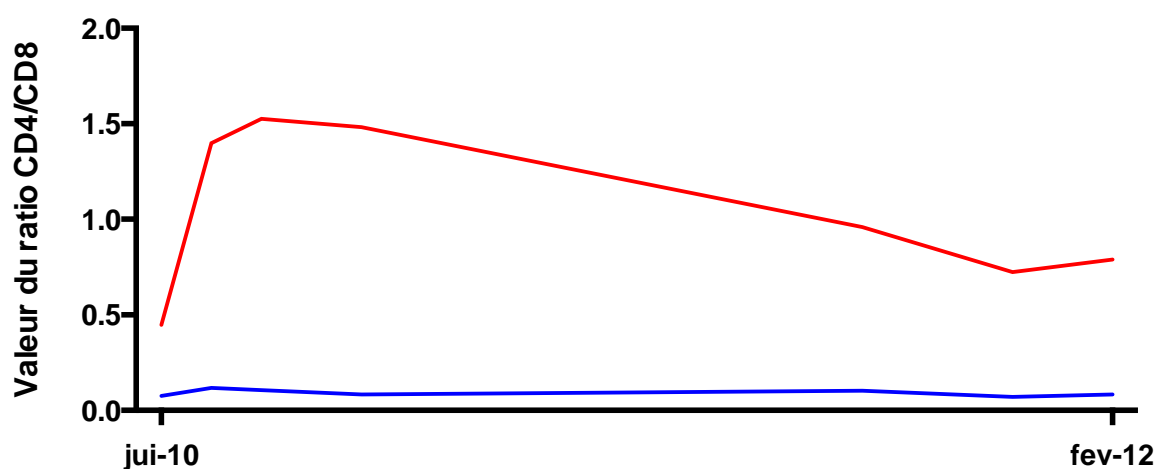
Interprétation

La lymphopénie globale est-elle induite par le Mycophénolate et/ou la corticothérapie générale ?

Patient 13



Durée de suivi: 20 mois



Description clinique

En Août 2010, un diagnostic d'hémophilie acquise avec anticorps anti-facteur VIII est effectué chez ce patient de 66 ans. Un traitement par bolus de méthylprednisolone est débuté puis un relais par corticothérapie générale est mis en place. Egalement, le patient reçoit 4 cures de rituximab à une semaine d'intervalle en Septembre 2010.

La corticothérapie est diminuée progressivement pour être arrêtée en Février 2013.

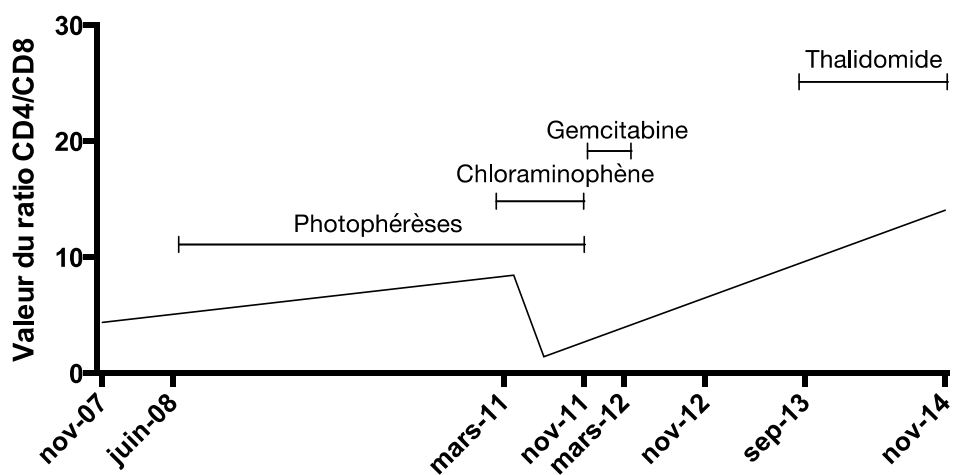
Description biologique

La valeur du ratio CD4/CD8 augmente de Juillet à Novembre 2010 (5,9-18) puis diminue de Novembre 2010 à Février 2012 (18-9,5). Les lymphocytes T CD4 augmentent de Juillet à Novembre 2010, avant de diminuer. On observe une lymphopénie CD8 sur l'ensemble du suivi.

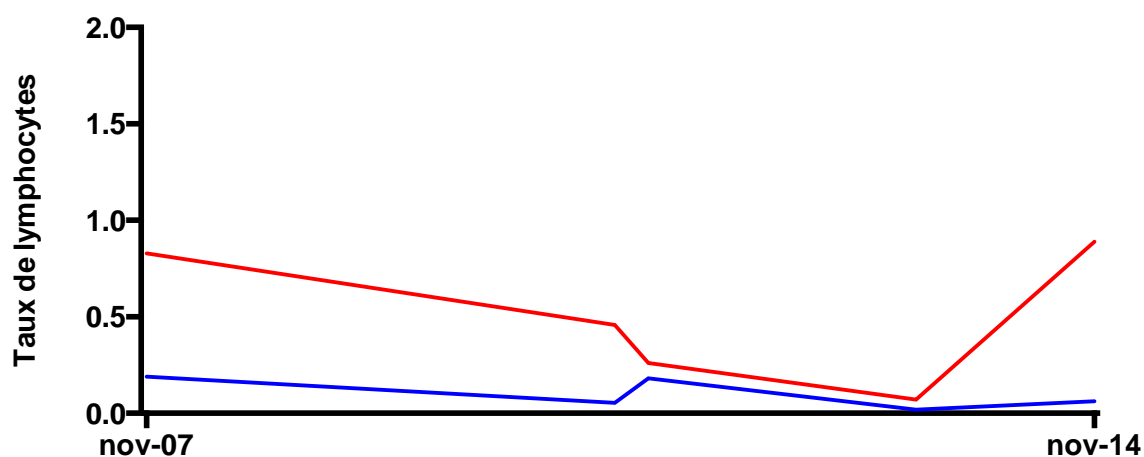
Interprétation

On observe une diminution au cours du suivi du nombre de lymphocytes T CD4, alors que les lymphocytes CD8 sont bas de manière stable.

Patient 14



Durée de suivi: 7 ans



Description clinique

Un diagnostic de mycosis fungoïde en Novembre 2006 est fait chez cette patiente de 78 ans. Après un traitement initial par méthotrexate, un traitement par photophorèses est mis en place de Juin 2008 à Novembre 2011. En Mars 2011, il est également débuté un traitement par chloraminophène. En Novembre 2011, il est introduit un traitement par gemcitabine devant une progression de la maladie. Enfin en Septembre 2013, une nouvelle ligne thérapeutique par thalidomide est débutée

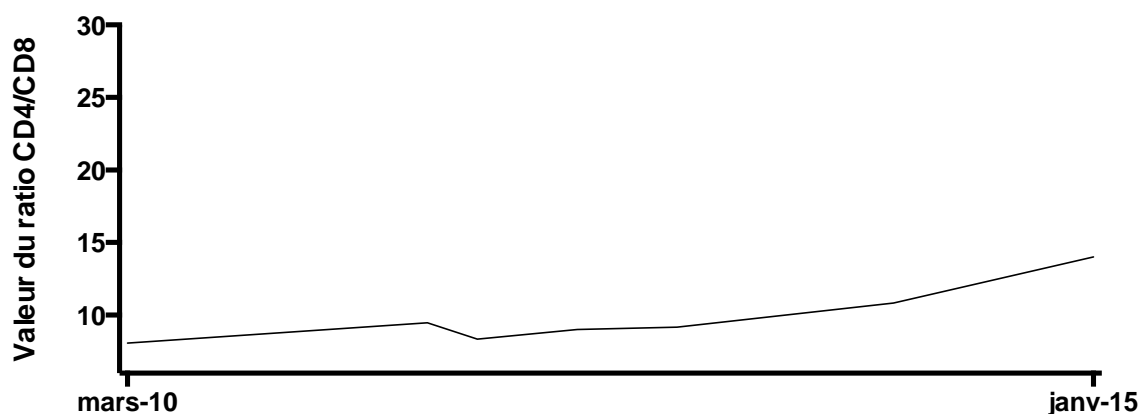
Description biologique

Le ratio CD4/CD8 augmente de Novembre 2007 à Novembre 2014 avec une diminution franche de Mars à Novembre 2011. On observe une diminution du taux de lymphocytes T CD4 et CD8 durant l'ensemble du suivi hormis une augmentation modérée du taux de LT CD8 en Mars 2011, et une augmentation du nombre de LT CD4 en fin de suivi.

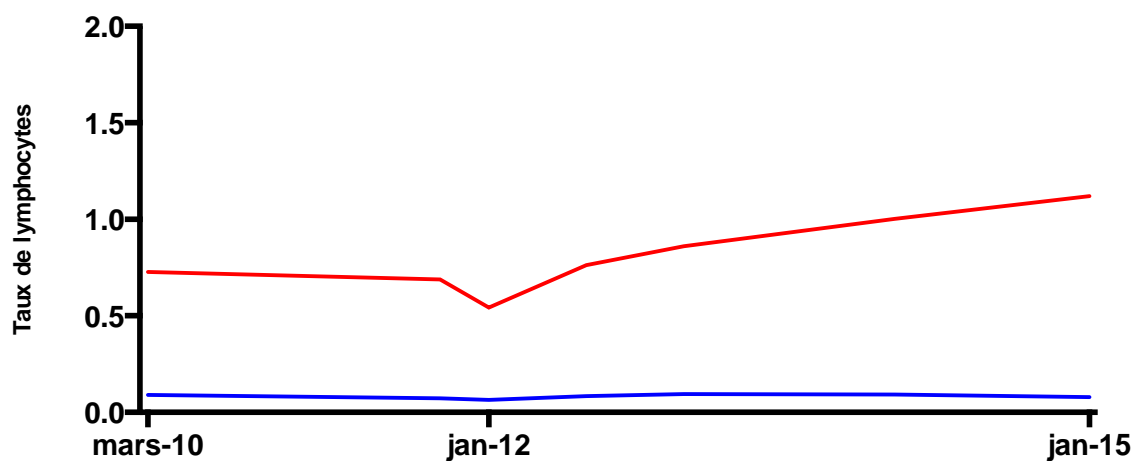
Interprétation

Ces données sont difficilement interprétables en raison de cellules de Sézary CD4+ circulantes chez ce patient.

Patient 16



Durée de suivi: 5 ans



Description clinique

Diagnostic de purpura thrombopénique immunologique en 2005 chez ce patient de 91 ans, avec introduction d'agoniste de la thrombopoïétine en Octobre 2011.

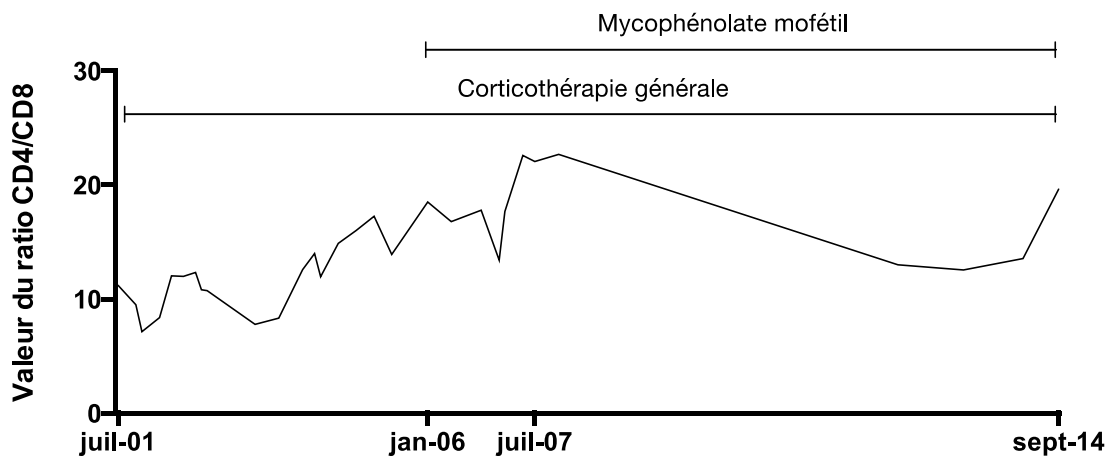
Description biologique

On observe une valeur de ratio élevée dès le début du suivi (8,07), avec une augmentation de Mars 2010 à Janvier 2015 (8,07-14,1). On note une augmentation des LT CD4 de Janvier 2012 à Février 2015, et une diminution modérée des LT CD8.

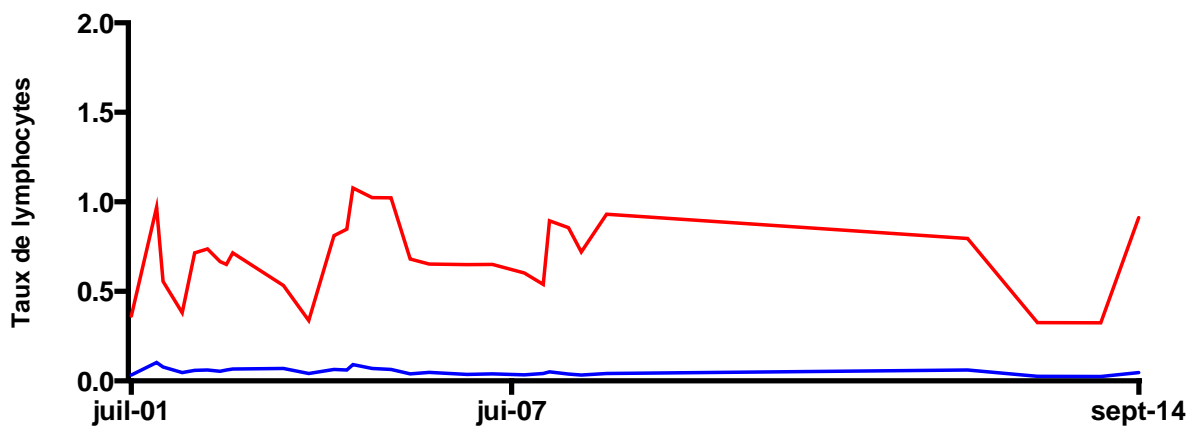
Interprétation

Nous ne retrouvons pas de cause dans l'histoire médicale du patient expliquant un ratio CD4/CD8 élevé, avec lymphopénie CD8 stable dans le temps.

Patient 17



Durée de suivi: 13 ans



Description clinique

Patiente de 83 ans chez qui un diagnostic de syndrome des anti-synthétases en 2001 est effectué, compliqué d'une pneumopathie interstitielle. En 2001, est introduit une

corticothérapie générale. En 2006, le traitement est intensifié avec ajout de mycophénolate.

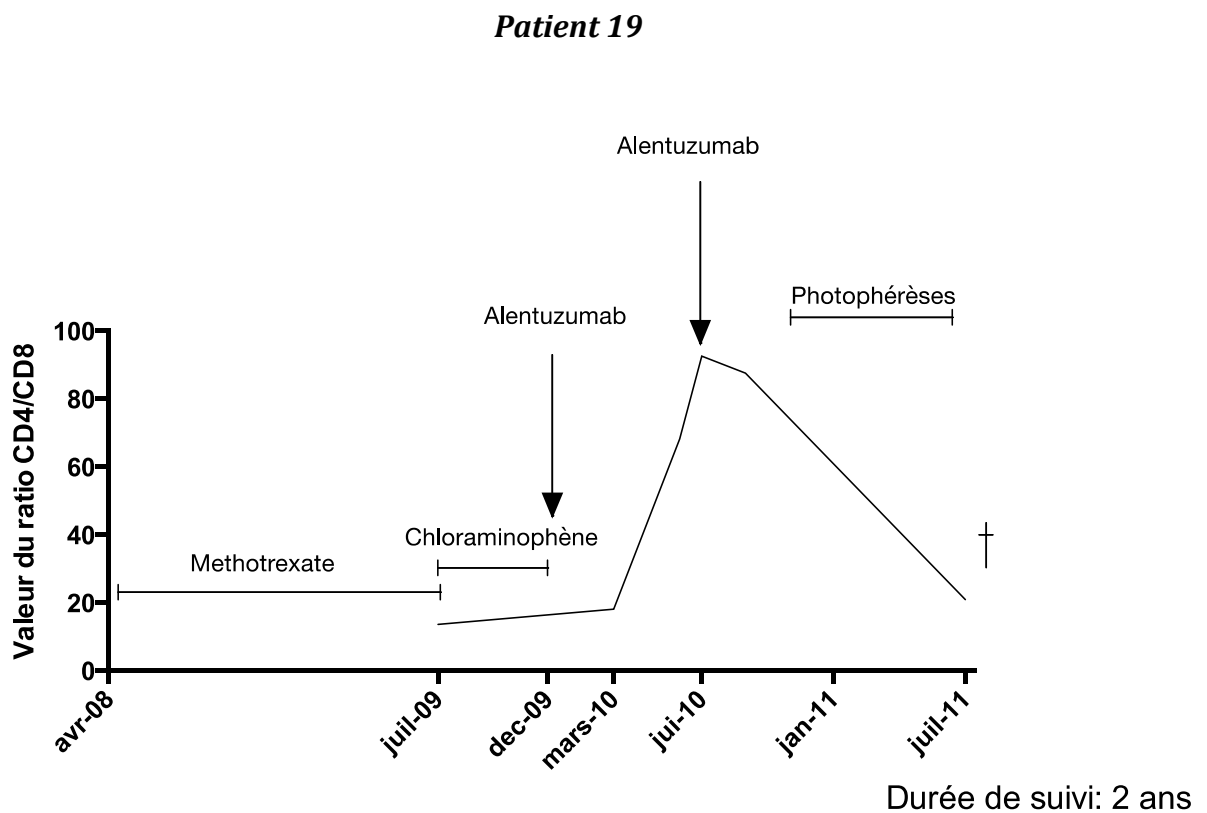
Description biologique

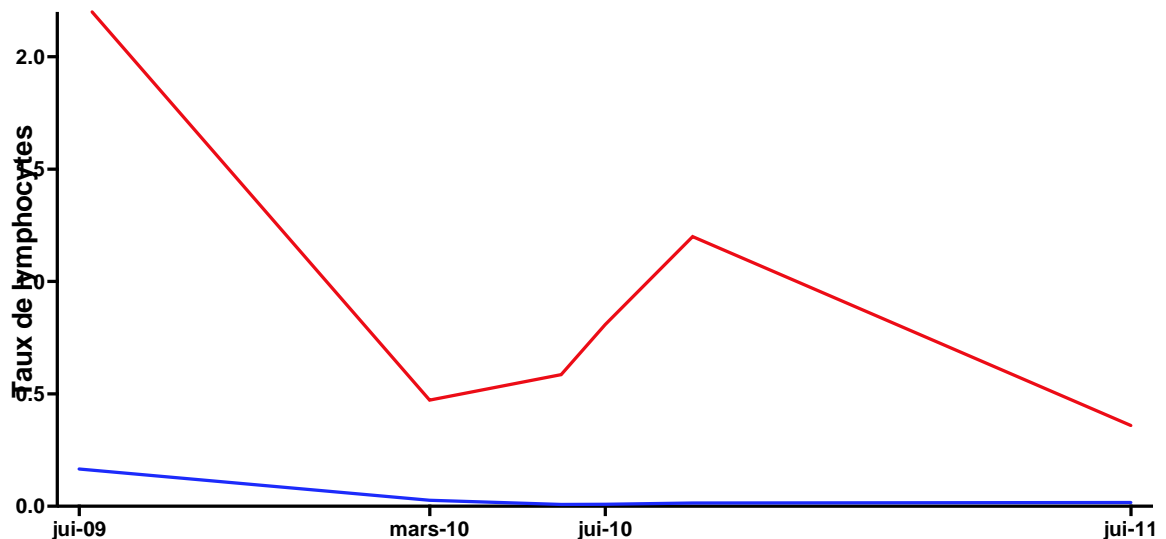
Le ratio CD4/CD8 augmente de Juin 2001 à Juillet 2007 (11-22), avant de diminuer de façon modérée jusqu'en Septembre 2014 (22-19). On observe une augmentation des LT CD4 de Juin 2001 à Juillet 2007, avec une diminution des LT CD8 au cours du suivi.

Interprétation

On observe des variations importantes du taux de lymphocytes T CD4, avec une lymphopénie CD8 majeure et persistante.

- Patients du 2ème mode d'évolution





Description clinique

En Mars 2008, a été diagnostiqué un mycosis fungoïde chez ce patient de 86 ans et un traitement par méthotrexate et photothérapie UVB est initié. En Juillet 2009, un traitement par chloraminophène est introduit, avant d'initier un traitement par Alentuzumab en Octobre 2009 et Juillet 2010. En Janvier 2011, devant une rechute, un traitement par photophérèses est repris.

Description biologique

On note un ratio élevé dès le début du suivi (13,6) avec une augmentation jusqu'en Juillet 2010 (92). Le ratio diminue ensuite de Juillet 2010 à Juillet 2011 (92-20). On note une baisse majeure des LT CD4 et CD8 de Juillet 2009 à Mars 2010 prédominante sur les LT CD8. Les valeurs de LT CD4 augmentent de Mars 2010 à Juillet 2010, avant de diminuer de Juillet 2010 à Juillet 2011

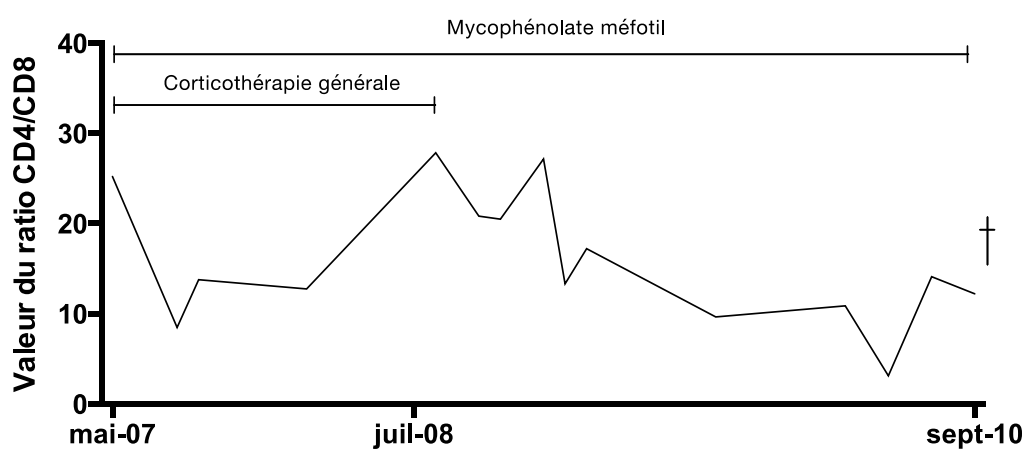
Interprétation

L'interprétation des valeurs du ratio CD4/CD8 est biaisée par la présence de cellules de Sézary durant le long du suivi :

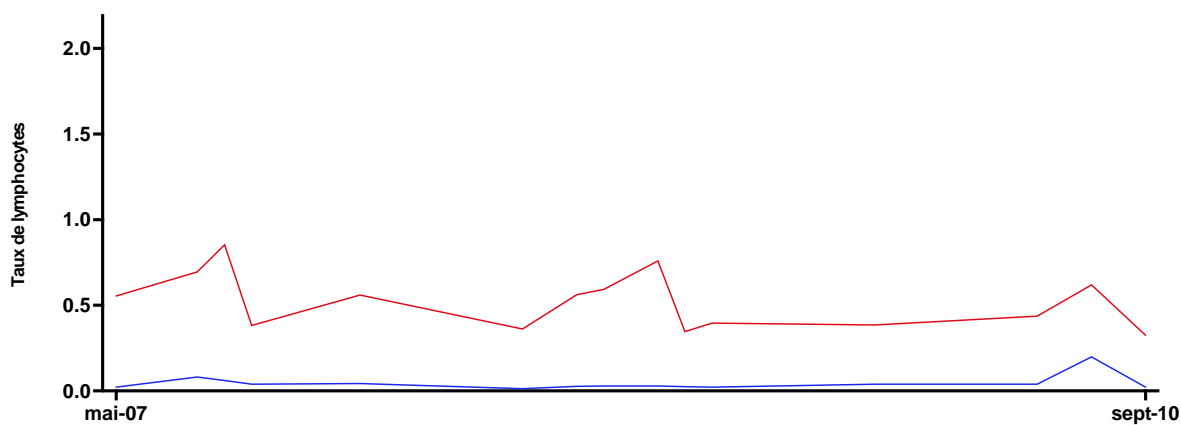
- Août 2009 : 68%
- Septembre 2009 : 65%

- Janvier 2010 : 66%
- Mai 2010 : 70%
- Juin 2010 : 75%
- Octobre 2010 : 57%
- Novembre 2010 : 70%
- Mars 2011 : 36%
- Avril 2011 : 40%

Patient 20



Durée de suivi: 38 mois



Description clinique

En Mai 2007, il est diagnostiqué un lupus systémique chez cette patiente de 81 ans, et une corticothérapie générale est débutée. En Octobre 2007, un traitement par mycophénolate est initié. La corticothérapie générale est arrêtée en Juillet 2008.

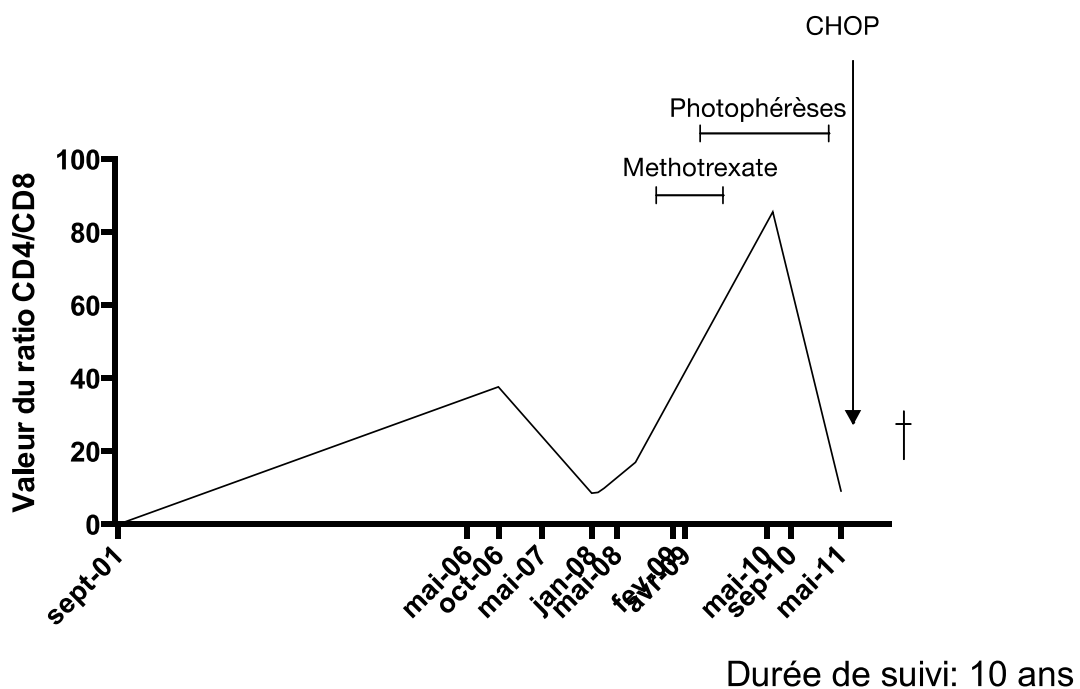
Description biologique

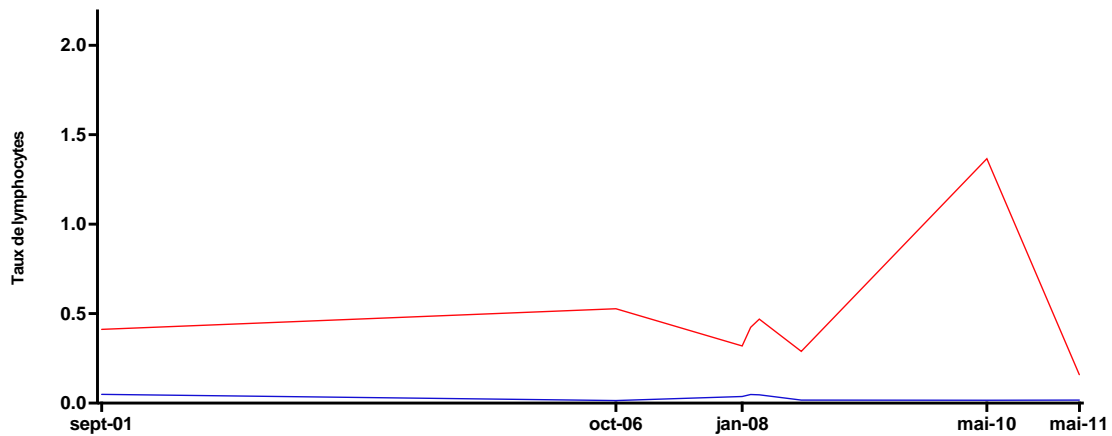
Le ratio CD4/CD8 est élevé dès le début du suivi (valeur= 20). On note des variations importantes du ratio avec des valeurs comprises entre 20 et 8. Concernant les lymphocytes, on observe une lymphopénie CD8 importante dès le début du suivi, et une lymphopénie CD4 modérée.

Interprétation

Nous n'avons pas retrouvé de cause à la lymphopénie CD8. Les variations du ratio CD4/CD8 sont expliquées par les variations du taux de LT CD4. Nous retrouvons un effet modéré de la corticothérapie générale ou du mycophénolate.

Patient 22





Description clinique

Un diagnostic de mycosis fungoïde a été effectué en 2008 chez cette patiente de 67 ans. Initialement, la patiente reçoit un traitement par méthotrexate et photophérèses mensuelles. En Décembre 2010, un traitement par gemcitabine est initié jusqu'en Juillet 2011. En Août 2011, il est fait un diagnostic de lymphome anaplasique T et la patiente reçoit une nouvelle chimiothérapie par CHOP.

Description biologique

On observe des variations importantes du ratio au cours du suivi, médiée par des variations importantes du taux de LT CD4, et une lymphopénie CD8 prolongée.

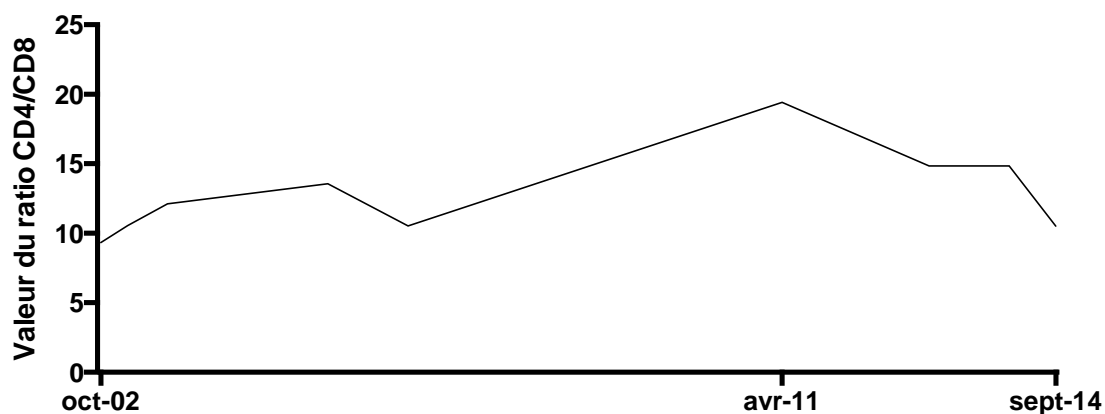
Interprétation

Le ratio CD4/CD8 est probablement ininterprétable du fait de cellules de Sezary circulantes :

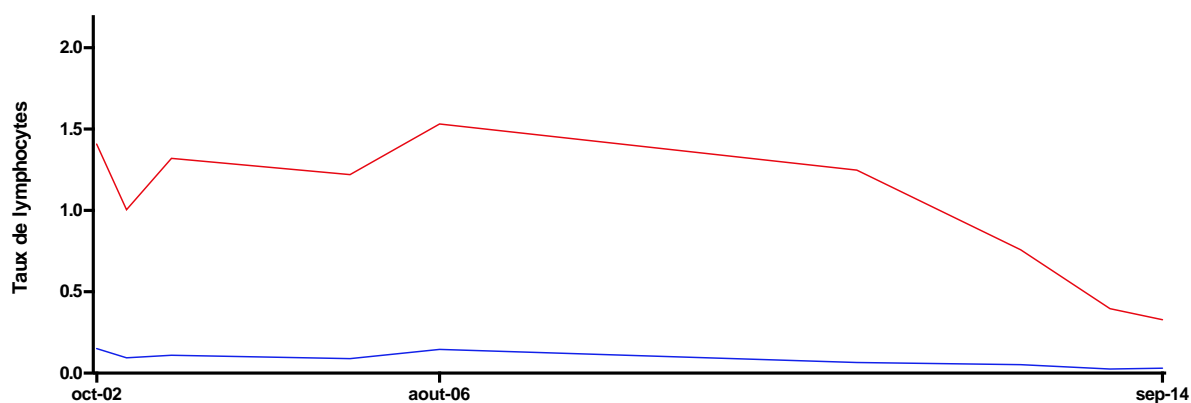
- Juin 2009 : 10%
- Juin 2010 : 18%
- Pas de cellules de Sezary détectable dans la suite du suivi

- Patients du 3ème mode d'évolution :

Patient 27



Durée de suivi: 12 ans



Description clinique

Patiente de 67 ans chez qui est diagnostiqué un syndrome de Raynaud en 2002, et un syndrome des anti-phospholipides en 2010. La patiente a reçu un traitement par hydroxychloroquine de Janvier 2012 à Mars 2015.

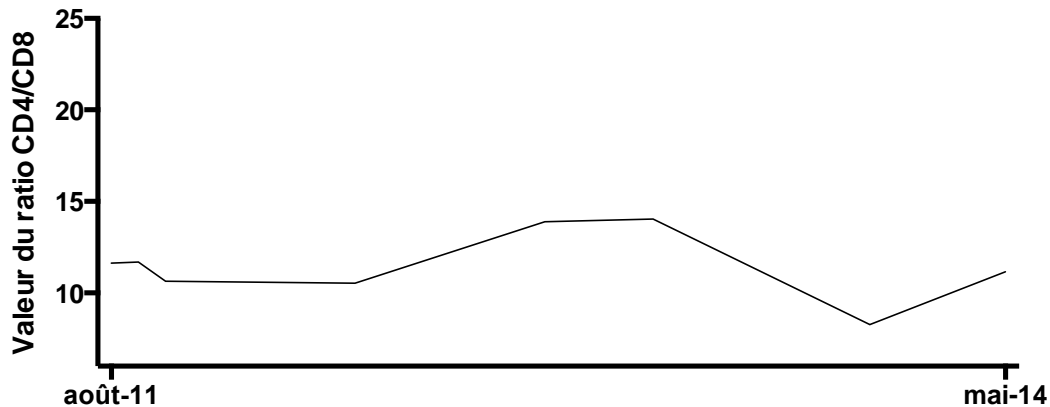
Description biologique

On observe une valeur élevée de ratio qui reste stable d'Octobre 2002 à Septembre 2014.

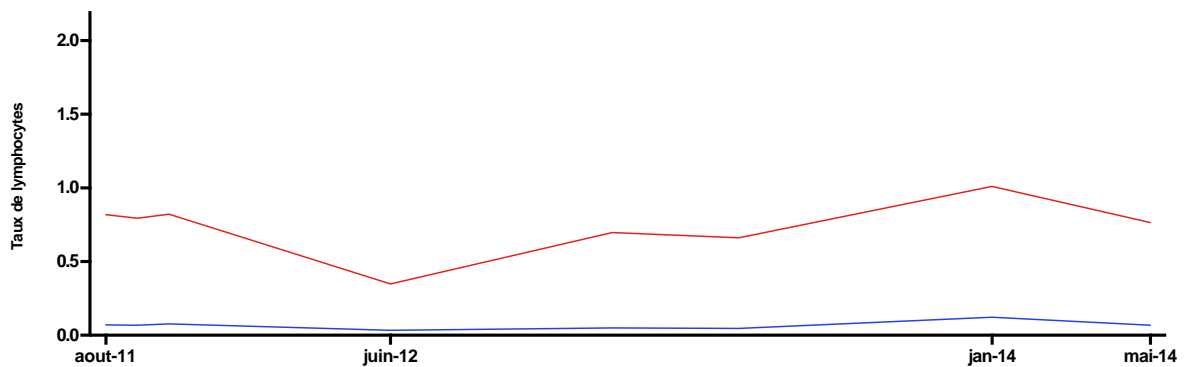
Interprétation

Il existe une lymphopénie CD8 sans cause évidente retrouvée au cours du suivi.

Patient 28



Durée de suivi: 33 mois



Description clinique

Patiente de 87 ans chez qui un diagnostic de thrombocytémie essentielle avec mutation JAK2 est fait en Octobre 2011, et pour lequel un traitement par hydroxyurée a été initié, rapidement arrêté du fait d'une mauvaise tolérance.

Description biologique

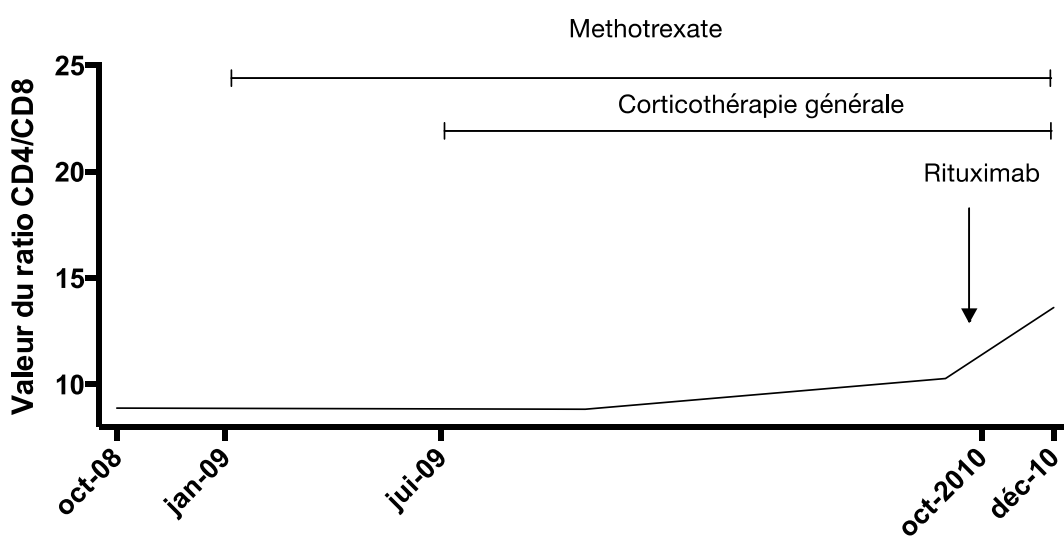
On observe une stabilité du ratio (11,6-11,1) d'août 2011 à Mai 2014. Concernant les lymphocytes, on observe une diminution des LT CD4 et CD8 d'août 2011 à Juin

2012. La valeur des LT CD4 augmente de Juin 2012 à Janvier 2014 avant de diminuer jusqu'en Mai 2014

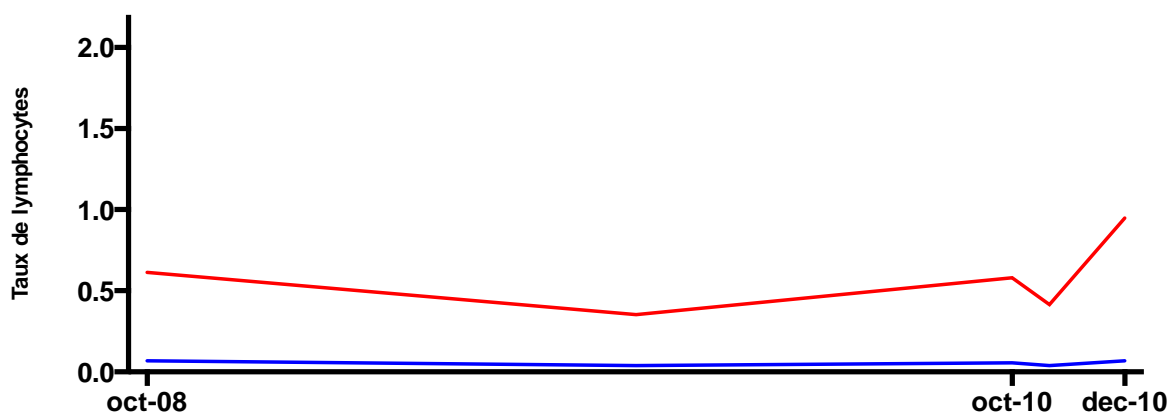
Interprétation

Le ratio est élevé du fait d'une lymphopénie CD8, non expliquée. Nous n'avons pas retrouvé de facteurs expliquant les variations du taux de LT CD4.

Patient 29



Durée de suivi: 2 ans



Description clinique

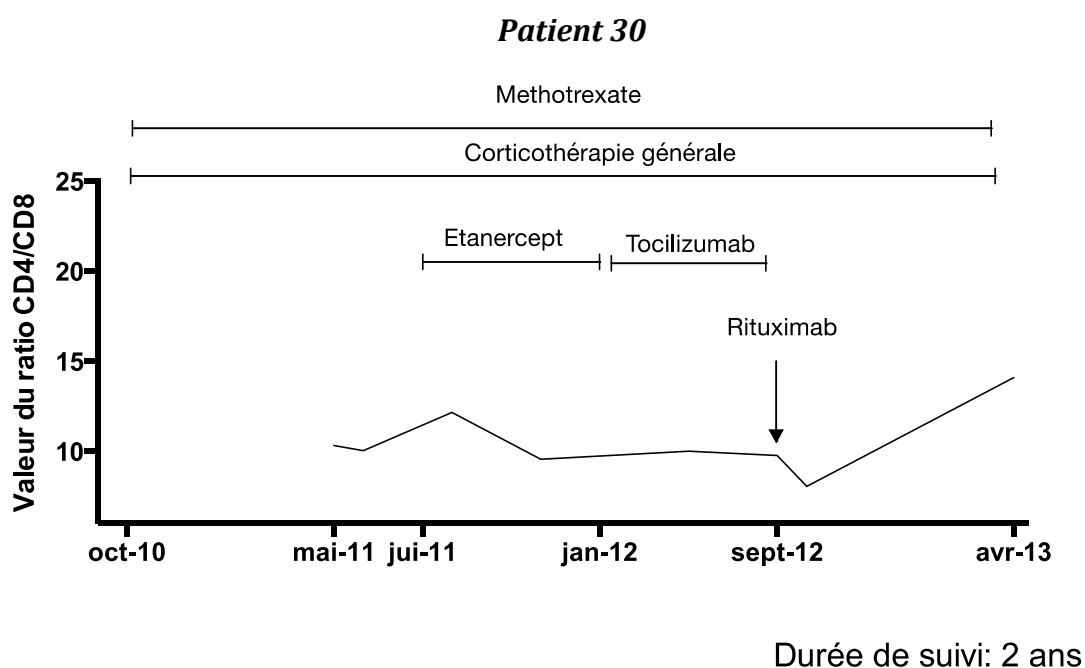
Un diagnostic de lupus systémique a été effectué en 2006 chez cette patiente de 59 ans. En Janvier 2009, la patiente reçoit un traitement par méthotrexate et corticothérapie générale. En Octobre 2010, la patiente reçoit un traitement par rituximab (J1-J15), et en Juin 2012, la patiente est incluse dans le protocole Sifalimumab (jusqu'en Juin 2013).

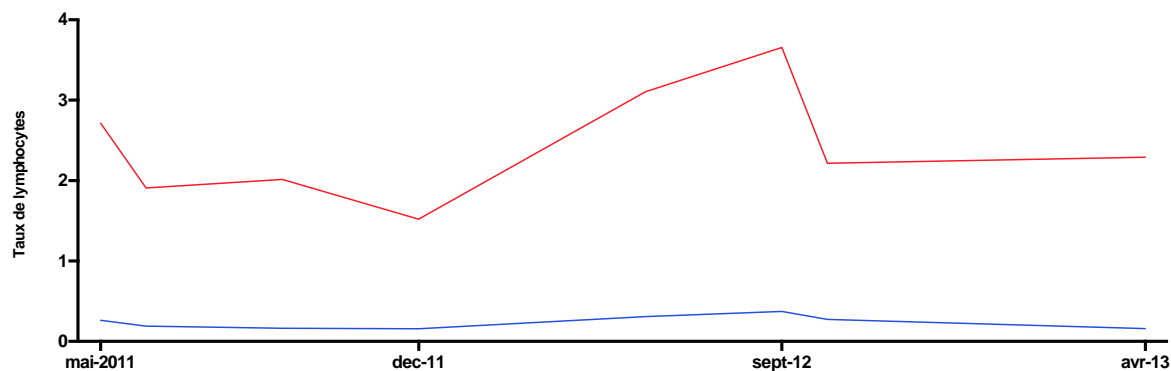
Description biologique

Le ratio CD4/CD8 est stable d'Octobre 2008 à Octobre 2010 (8,9-10,3), avant d'augmenter de façon modérée d'Octobre 2010 à Décembre 2010 (10,5-13,5). Concernant les lymphocytes, on note une lymphopénie CD8 durant la période de suivi, une stabilité des LT CD4 d'Octobre 2008 à Octobre 2010, suivi d'une augmentation de Novembre à Décembre 2010.

Interprétation

Nous n'avons pas retrouvé de cause à la lymphopénie CD8, ni à l'augmentation de valeur des LT CD4 en fin de suivi.





Description clinique

Un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde a été effectué chez cette patiente de 55 ans en Septembre 2010, menant à un traitement par méthotrexate et corticothérapie générale en Octobre 2010. En Juillet 2011, un traitement par anti-TNFalpha est introduit jusqu'en Janvier 2012, puis un relais par anti-IL6 est débuté. De Septembre 2012 à Mai 2013, la patiente reçoit un traitement par rituximab (J1-J15), jusqu'en Mai 2013. De Novembre 2013 à Mars 2015, une nouvelle ligne de traitement par anti-TNF est initiée.

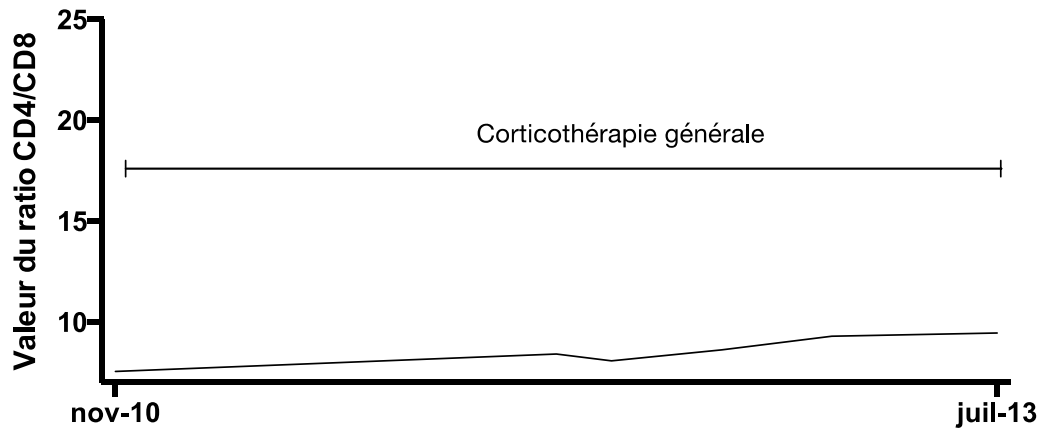
Description biologique

On observe une stabilité du ratio de Mai 2011 à Septembre 2012 (10,3-8,6), avant une augmentation de Septembre 2012 à Avril 2013 (8,6-14,3). Diminution des LT CD4 de Mai 2011 à Décembre 2011 puis une augmentation de Décembre à Septembre 2012

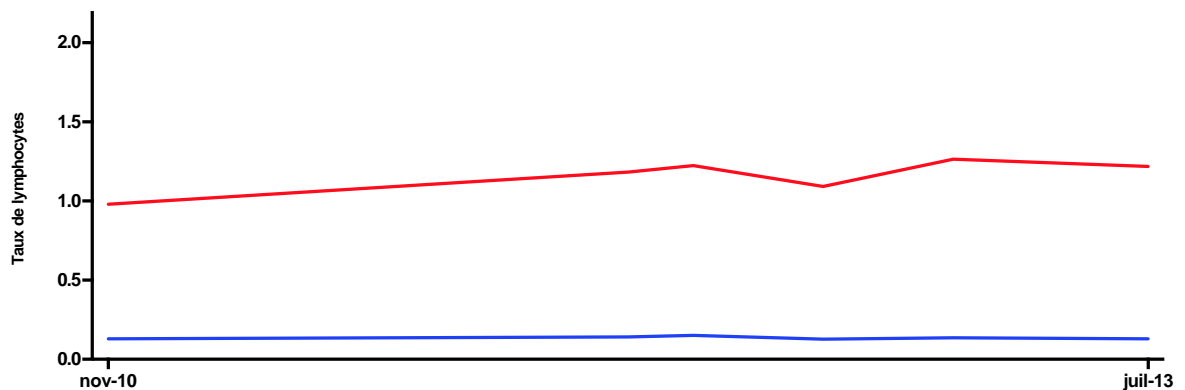
Interprétation

On observe un effet modéré de la corticothérapie générale, de l'etanercept, du tocilizumab et du rituximab sur les valeurs absolues de LT CD4 et LT CD8

Patient 32



Durée de suivi: 32 mois



Description clinique

Un diagnostic de syndrome de chevauchement a été diagnostiqué en 2006 chez cette patiente de 45 ans, avec introduction d'une corticothérapie générale.

Description biologique

On observe une stabilité du ratio CD4/CD8, des lymphocytes T CD4 et T CD8 sur la période de suivi.

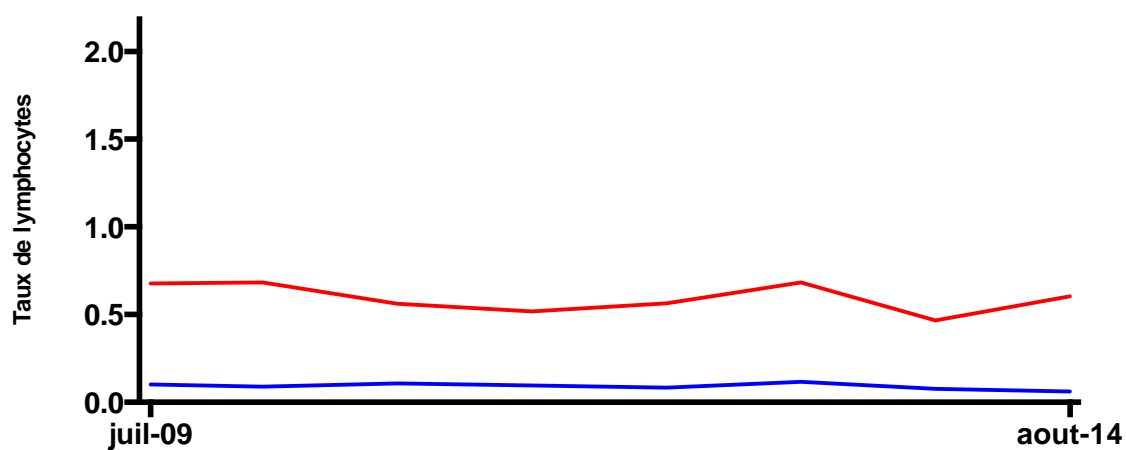
Interprétation

On observe un effet modéré de la corticothérapie générale sur les valeurs de LT CD4, LT CD8 et donc du ratio CD4/CD8.

Patient 34



Durée de suivi: 5 ans



Description clinique

Patiente de 62 ans chez qui un diagnostic de vascularite urticarienne a été fait en 2009, avec introduction d'un traitement par disulone de 2009 à 2015.

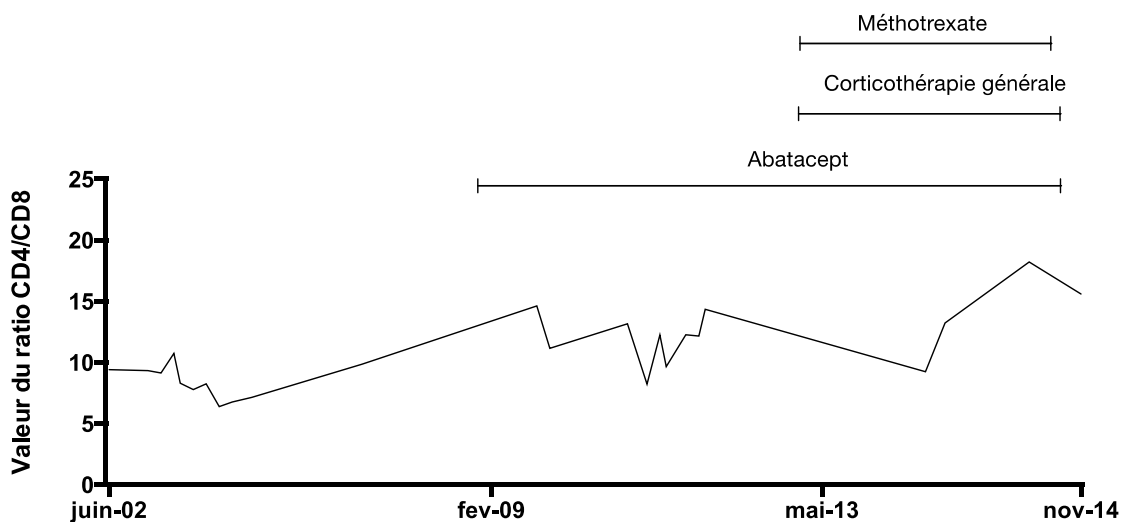
Description biologique

On observe une valeur de ratio élevée dès le début du suivi (13,6), avec une diminution modérée au cours du suivi (13,6-9,5).

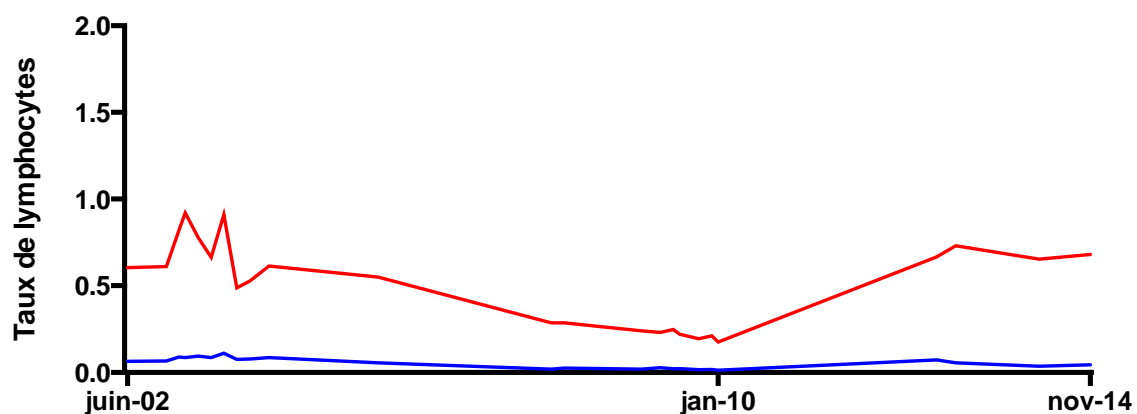
Interprétation

La disulone a un effet nul sur les valeurs de lymphocytes T CD4 et CD8.

Patient 35



Durée de suivi: 12 ans



Description clinique

Chez cette patiente de 77 ans, un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde a été fait en 1994. Après plusieurs traitements par anti-TNFalpha, un traitement par abatacept a été débuté en 2009 jusqu'en Mai 2013.

Description biologique

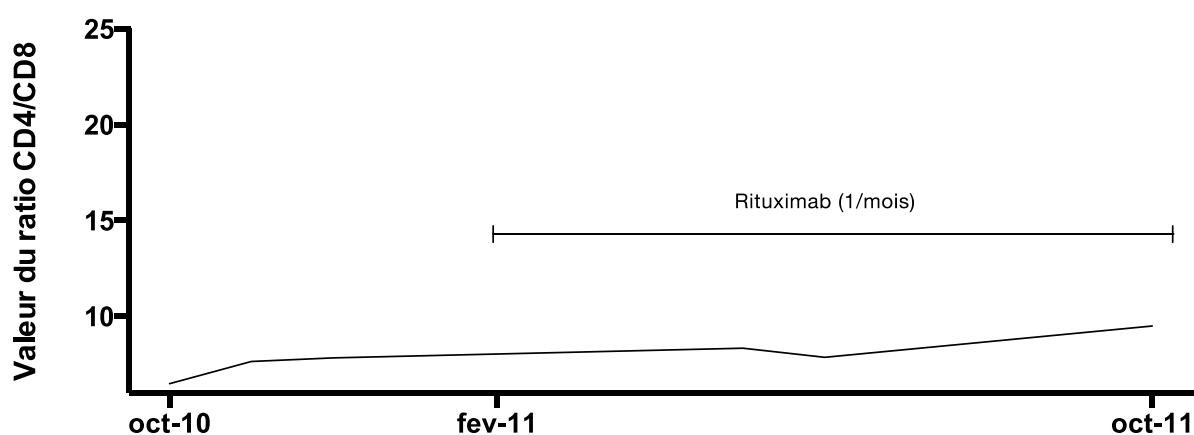
On observe une valeur de ratio élevée au début du suivi (9,4), avec une augmentation modérée entre Juin 2002 et Novembre 2014 (9,4-15,6). Concernant

les lymphocytes, les LT CD4 et CD8 diminuent de Juin 2002 à Février 2010, avec une réascension des LT CD4 de Février 2010 à Novembre 2014.

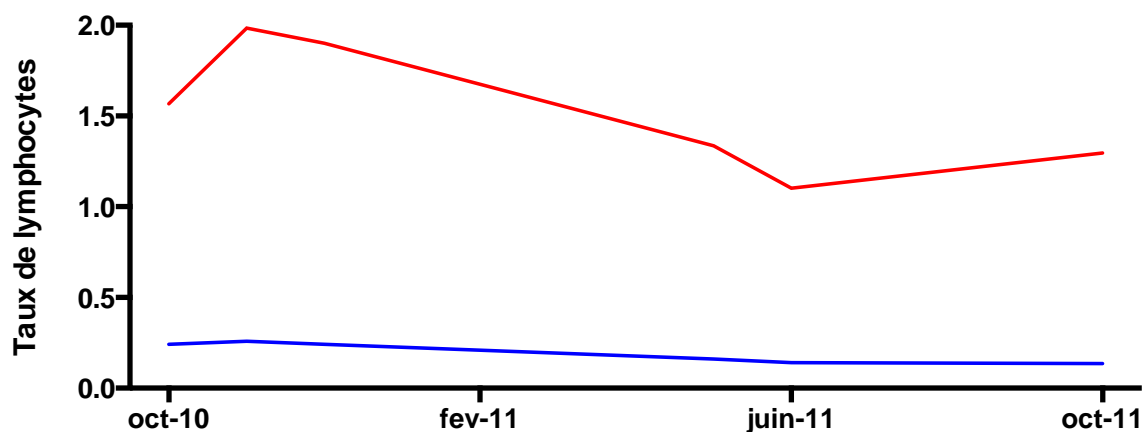
Interprétation

On retrouve un effet modéré de l'abatacept et de la corticothérapie générale sur les valeurs de LT CD4 et CD8.

Patient 36



Durée de suivi: 1 an



Description clinique

En 2010, un diagnostic de polyneuropathie à anticorps anti-MAG (myelin associated glycoprotein), secondaire à une gammopathie monoclonale IgM a été fait chez ce

patient de 50 ans. En Octobre 2010, un traitement par immunoglobulines intraveineuses a été initié, relayé par un traitement par rituximab en Février 2011. En Octobre 2011, le patient reçoit devant une progression de la maladie 6 cures de Rituximab/Cyclophosphamide/Dexaméthasone, permettant l'obtention d'une rémission.

Description biologique

On observe une augmentation modérée de la valeur du ratio durant la durée du suivi (6,5-9,5), avec une diminution des deux populations CD4 et CD8.

Interprétation

On observe une augmentation de valeur du ratio CD4/CD8, avant l'administration de traitements lymphopéniant comme le cyclophosphamide.

7.2. Distribution de ratio CD4/CD8 au sein d'une population de patients donneurs de sang à l'EFS du CHU de Bordeaux

Quantile	Estimation
100% Max	7,53
99%	5,7
95%	4,43
90%	3,93
75% Q3	2,87
50% Médiane	2,07
25% Q1	1,63
10%	1,3
5%	1,13
1%	0,9
0% Min	0,5

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Adriaensen, W. *et al.* CD4:8 Ratio >5 Is Associated With a Dominant Naive T-Cell Phenotype and Impaired Physical Functioning in CMV-Seropositive Very Elderly People: Results From the BELFRAIL Study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **70**, 143–154 (2015).
2. Reinherz, E. L., Kung, P. C., Goldstein, G. & Schlossman, S. F. Separation of functional subsets of human T cells by a monoclonal antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **76**, 4061–4065 (1979).
3. Wang, L. *et al.* Distinct functions for the transcription factors GATA-3 and ThPOK during intrathymic differentiation of CD4+ T cells. *Nat. Immunol.* **9**, 1122–1130 (2008).
4. Sato, T. *et al.* Dual Functions of Runx Proteins for Reactivating CD8 and Silencing CD4 at the Commitment Process into CD8 Thymocytes. *Immunity* **22**, 317–328 (2005).
5. Sinclair, C., Bains, I., Yates, A. J. & Seddon, B. Asymmetric thymocyte death underlies the CD4:CD8 T-cell ratio in the adaptive immune system. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **110**, E2905–E2914 (2013).
6. Braber, I. den *et al.* Maintenance of Peripheral Naive T Cells Is Sustained by Thymus Output in Mice but Not Humans. *Immunity* **36**, 288–297 (2012).
7. Seddon, B. & Zamoyska, R. TCR Signals Mediated by Src Family Kinases Are Essential for the Survival of Naive T Cells. *J. Immunol.* **169**, 2997–3005 (2002).
8. Solana, R., Pawelec, G. & Tarazona, R. Aging and Innate Immunity. *Immunity* **24**, 491–494 (2006).
9. Franceschi, C. *et al.* Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **908**, 244–254 (2000).
10. Ferguson, F. G., Wikby, A., Maxson, P., Olsson, J. & Johansson, B. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **50**, B378–B382 (1995).
11. Wikby, A. *et al.* An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allostatic load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **60**, 556–565 (2005).
12. Nilsson, B.-O. *et al.* Morbidity does not influence the T-cell immune risk phenotype in the elderly: findings in the Swedish NONA Immune Study using sample selection protocols. *Mech. Ageing Dev.* **124**, 469–476 (2003).
13. Hadrup, S. R. *et al.* Longitudinal Studies of Clonally Expanded CD8 T Cells Reveal a Repertoire Shrinkage Predicting Mortality and an Increased Number of Dysfunctional Cytomegalovirus-Specific T Cells in the Very Elderly. *J. Immunol.* **176**, 2645–2653 (2006).
14. Strindhall, J. *et al.* No Immune Risk Profile among individuals who reach 100 years of age: Findings from the Swedish NONA immune longitudinal study. *Exp. Gerontol.* **42**, 753–761 (2007).
15. Strindhall, J. *et al.* The inverted CD4/CD8 ratio and associated parameters in 66-year-old individuals: the Swedish HEXA immune study. *AGE* **35**, 985–991 (2013).
16. Serrano-Villar, S. *et al.* The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *J. Infect.* **66**, 57–66 (2013).
17. Serrano-Villar, S. *et al.* The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological

- recovery: HIV, CD4:CD8 ratio and subclinical aging. *HIV Med.* **15**, 40–49 (2014).
18. Serrano-Villar, S. *et al.* Increased Risk of Serious Non-AIDS-Related Events in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy Associated with a Low CD4/CD8 Ratio. *PLoS ONE* **9**, e85798 (2014).
 19. Matzinger, P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* **296**, 301–305 (2002).
 20. Pradeu, T. & Cooper, E. L. The danger theory: 20 years later. *Front. Immunol.* **3**, (2012).
 21. Parcelier, A. *et al.* AF1q/MLLT11 regulates the emergence of human prothymocytes through cooperative interaction with the Notch signaling pathway. *Blood* **118**, 1784–1796 (2011).
 22. Kaplan, M. H., Hufford, M. M. & Olson, M. R. The development and in vivo function of T helper 9 cells. *Nat. Rev. Immunol.* **15**, 295–307 (2015).
 23. Crotty, S. T Follicular Helper Cell Differentiation, Function, and Roles in Disease. *Immunity* **41**, 529–542 (2014).
 24. Cubas, R. A. *et al.* Inadequate T follicular cell help impairs B cell immunity during HIV infection. *Nat. Med.* **19**, 494–499 (2013).
 25. He, J. *et al.* Circulating Precursor CCR7loPD-1hi CXCR5+ CD4+ T Cells Indicate Tfh Cell Activity and Promote Antibody Responses upon Antigen Reexposure. *Immunity* **39**, 770–781 (2013).
 26. Bindea, G. *et al.* Spatiotemporal Dynamics of Intratumoral Immune Cells Reveal the Immune Landscape in Human Cancer. *Immunity* **39**, 782–795 (2013).
 27. Hori, S., Nomura, T. & Sakaguchi, S. Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor Foxp3. *Science* **299**, 1057–1061 (2003).
 28. Shevach, E. M. Mechanisms of Foxp3+ T Regulatory Cell-Mediated Suppression. *Immunity* **30**, 636–645 (2009).
 29. Tritt, M., Sgouroudis, E., d’Hennezel, E., Albanese, A. & Piccirillo, C. A. Functional Waning of Naturally Occurring CD4+ Regulatory T-Cells Contributes to the Onset of Autoimmune Diabetes. *Diabetes* **57**, 113–123 (2008).
 30. Miyara, M. *et al.* Global Natural Regulatory T Cell Depletion in Active Systemic Lupus Erythematosus. *J. Immunol.* **175**, 8392–8400 (2005).
 31. Viglietta, V. Loss of Functional Suppression by CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Patients with Multiple Sclerosis. *J. Exp. Med.* **199**, 971–979 (2004).
 32. Akdis, M. Immune Responses in Healthy and Allergic Individuals Are Characterized by a Fine Balance between Allergen-specific T Regulatory 1 and T Helper 2 Cells. *J. Exp. Med.* **199**, 1567–1575 (2004).
 33. Hoffmann, P., Ermann, J., Edinger, M., Fathman, C. G. & Strober, S. Donor-type CD4+CD25+ Regulatory T Cells Suppress Lethal Acute Graft-Versus-Host Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *J. Exp. Med.* **196**, 389–399 (2002).
 34. Singer, B. D., King, L. S. & D’Alessio, F. R. Regulatory T Cells as Immunotherapy. *Front. Immunol.* **5**, (2014).
 35. Ganusov, V. V. & De Boer, R. J. Do most lymphocytes in humans really reside in the gut? *Trends Immunol.* **28**, 514–518 (2007).
 36. Sanders, M. E. *et al.* Human memory T lymphocytes express increased levels of three cell adhesion molecules (LFA-3, CD2, and LFA-1) and three other molecules (UHL1, CDw29, and Pgp-1) and have enhanced IFN-gamma production. *J. Immunol.* **140**, 1401–1407 (1988).
 37. Sallusto, F., Lenig, D., Förster, R., Lipp, M. & Lanzavecchia, A. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature* **401**, 708–712 (1999).

38. Gattinoni, L. *et al.* A human memory T cell subset with stem cell-like properties. *Nat. Med.* **17**, 1290–1297 (2011).
39. Gattinoni, L., Ji, Y. & Restifo, N. P. Wnt/ β -Catenin Signaling in T-Cell Immunity and Cancer Immunotherapy. *Clin. Cancer Res.* **16**, 4695–4701 (2010).
40. Gebhardt, T. *et al.* Memory T cells in nonlymphoid tissue that provide enhanced local immunity during infection with herpes simplex virus. *Nat. Immunol.* **10**, 524–530 (2009).
41. Teijaro, J. R. *et al.* Cutting Edge: Tissue-Retentive Lung Memory CD4 T Cells Mediate Optimal Protection to Respiratory Virus Infection. *J. Immunol.* **187**, 5510–5514 (2011).
42. Casey, K. A. *et al.* Antigen-Independent Differentiation and Maintenance of Effector-like Resident Memory T Cells in Tissues. *J. Immunol.* **188**, 4866–4875 (2012).
43. Gebhardt, T. & Mackay, L. K. Local immunity by tissue-resident CD8+ memory T cells. *Front. Immunol.* **3**, (2012).
44. Turner, D. L. *et al.* Lung niches for the generation and maintenance of tissue-resident memory T cells. *Mucosal Immunol.* **7**, 501–510 (2014).
45. Tokoyoda, K. *et al.* Professional Memory CD4+ T Lymphocytes Preferentially Reside and Rest in the Bone Marrow. *Immunity* **30**, 721–730 (2009).
46. Clark, R. A. Skin-Resident T Cells: The Ups and Downs of On Site Immunity. *J. Invest. Dermatol.* **130**, 362–370 (2010).
47. Homey, B. *et al.* CCL27–CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat. Med.* **8**, 157–165 (2002).
48. Kunkel, E. J. *et al.* Lymphocyte Cc Chemokine Receptor 9 and Epithelial Thymus-Expressed Chemokine (Teck) Expression Distinguish the Small Intestinal Immune Compartment Epithelial Expression of Tissue-Specific Chemokines as an Organizing Principle in Regional Immunity. *J. Exp. Med.* **192**, 761–768 (2000).
49. Agace, W. W. T-cell recruitment to the intestinal mucosa. *Trends Immunol.* **29**, 514–522 (2008).
50. Cyster, J. G. & Schwab, S. R. Sphingosine-1-Phosphate and Lymphocyte Egress from Lymphoid Organs. *Annu. Rev. Immunol.* **30**, 69–94 (2012).
51. Jiang, X. *et al.* Skin infection generates non-migratory memory CD8+ TRM cells providing global skin immunity. *Nature* **483**, 227–231 (2012).
52. Schenkel, J. M. *et al.* Resident memory CD8 T cells trigger protective innate and adaptive immune responses. *Science* **346**, 98–101 (2014).
53. Ariotti, S. *et al.* Tissue-resident memory CD8+ T cells continuously patrol skin epithelia to quickly recognize local antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **109**, 19739–19744 (2012).
54. Clark, R. A. *et al.* Skin Effector Memory T Cells Do Not Recirculate and Provide Immune Protection in Alemtuzumab-Treated CTCL Patients. *Sci. Transl. Med.* **4**, 117ra7–117ra7 (2012).
55. Olsen, E. *et al.* Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* **110**, 1713–1722 (2007).
56. Régent, A. *et al.* Idiopathic CD4 Lymphocytopenia: Clinical and Immunologic Characteristics and Follow-Up of 40 Patients. *Medicine (Baltimore)* **93**, 61–72 (2014).
57. Sauce, D. *et al.* Evidence of premature immune aging in patients thymectomized

- during early childhood. *J. Clin. Invest.* **119**, 3070–3078 (2009).
58. Hogan, T. *et al.* Clonally Diverse T Cell Homeostasis Is Maintained by a Common Program of Cell-Cycle Control. *J. Immunol.* **190**, 3985–3993 (2013).
59. Bourgeois, C., Hao, Z., Rajewsky, K., Potocnik, A. J. & Stockinger, B. Ablation of thymic export causes accelerated decay of naive CD4 T cells in the periphery because of activation by environmental antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **105**, 8691–8696 (2008).
60. Brown, J. A. *et al.* Clearance of CMV viremia and survival after double umbilical cord blood transplantation in adults depends on reconstitution of thymopoiesis. *Blood* **115**, 4111–4119 (2010).
61. Fagnoni, F. F. *et al.* T-cell dynamics after high-dose chemotherapy in adults: elucidation of the elusive CD8⁺ subset reveals multiple homeostatic T-cell compartments with distinct implications for immune competence. *Immunology* **106**, 27–37 (2002).
62. Hill-Cawthorne, G. A. *et al.* Long term lymphocyte reconstitution after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **83**, 298–304 (2012).
63. King, C., Ilic, A., Koelsch, K. & Sarvetnick, N. Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity. *Cell* **117**, 265–277 (2004).

LISTE DES ABREVIATIONS

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires

BCR : B-cell receptor

CCR7 : C-C chemokine receptor type 7

CD : cluster de différenciation

CD : cellule dendritique

CG : centre germinatif

CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

CMV : cytomégalovirus

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CSH : cellules souches hématopoïétiques

DN : double-négatif

DP : double-positif

EBV : Epstein-Barr Virus

HLA-DR : human leukocyte antigen DR

IL : interleukine

ICT : irradiation corporelle totale

JAK2 : Janus kinase 2

LAM : leucémie aiguë myéloblastique

LB : lymphocyte B

LMNH : lymphome malin non hodgkinien

LT : lymphocyte T

MAG : myelin-associated glycoprotein

NK : lymphocyte « natural killer »

PNN : polynucléaires neutrophiles

PTI : purpura thrombopénique immunologique

TCM : lymphocyte T mémoire central

TCR : T cell receptor

TEM : lymphocyte T effecteur mémoire

TRM : lymphocyte T résident mémoire

VCAM1 : Vascular Cell Adhesion Molecule

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.