



HAL
open science

Intérêt de la détermination de normes pédiatriques des sous-populations lymphocytaires T naïves et mémoires

Inès Kadri

► **To cite this version:**

Inès Kadri. Intérêt de la détermination de normes pédiatriques des sous-populations lymphocytaires T naïves et mémoires. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03839776

HAL Id: dumas-03839776

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03839776>

Submitted on 4 Nov 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE D'EXERCICE / DOCTEUR JUNIOR

Phase d'Approfondissement du DES de Biologie Médicale

Soutenue le 30 septembre 2022

Par Mme Inès KADRI
Née le 14 octobre 1994
À Lyon

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 12 avril 2017
portant organisation du troisième cycle des études de Médecine et de
Pharmacie

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

INTÉRÊT DE LA DÉTERMINATION DE NORMES PÉDIATRIQUES
DES SOUS- POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T NAÏVES ET MÉMOIRES

----oOo----

JURY :

Président : Professeur Romaric LACROIX

Membres : Docteur Frédéric VELY (Directeur de thèse)

Docteur Xavier HEIM

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMACHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE**

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Au Professeur Romaric LACROIX, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Au Docteur Frederic VELY, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir accueillie dans votre laboratoire. Votre implication dans votre spécialité m'a donné envie de travailler avec vous.

Au Docteur Xavier HEIM, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et merci pour tes conseils qui me permettront de devenir un bon biologiste.

À ma famille,

À Papa et Maman, merci infiniment d'avoir tant donné pour nous. Je ne saurais vous exprimer autant de gratitude. Vous m'inspirez chaque jour et vous me répétez sans cesse que vous êtes fiers de moi. Mais c'est moi qui suis fière d'avoir des parents comme vous. Merci encore pour votre amour inconditionnel, je vous aime.

À ma grande sœur Donia, merci pour ta bonté et ta bienveillance envers moi. Je sais que je peux toujours compter sur toi. Tu seras toujours un exemple pour moi. Je t'aime.

À ma petite sœur Amna, cela va être difficile de résumer en quelques mots ce que tu représentes pour moi mais merci pour ta patience, merci pour ta générosité, merci d'avoir peur de ta propre ombre, merci pour tout... Love you MY DAAALING !

À mes grands-parents, merci de nous aimer de manière si inconditionnelle. Je pense fort à vous.

À la team Delta,

Laurine, merci d'être qui tu es. Ta facilité à trouver des sujets de conversations, qui divaguent assez rapidement, m'a montré qu'on allait créer une magnifique amitié. Merci d'avoir accepté de te lancer dans une aventure avec moi, j'ai hâte qu'on profite ensemble, on l'aura bien mérité.

Maëlle, merci pour ton énergie uniquement à faire la fête parce qu'on sait que même avec une hibernation, tu seras toujours fatiguée alors que sur une piste de danse...

Margaux, merci pour ta générosité et ton organisation qui m'ont toujours fasciné, tu as été mon double pendant tout cet internat, tu es une amie en or.

Marine, merci pour ces "pour combien" que je ne maîtrise pas du tout, et surtout merci pour cette photo qui me fera toujours autant rire...Elle m'a révélé la belle personne que tu étais.

Mathilde, merci d'être la maman et madame FBI de ce groupe, je sais à qui m'adresser si je veux avoir une information.

Nico, merci pour toutes ces vacances qu'on a passé à faire des « trivial pursuit » avec des réponses plutôt inattendues, on aura bien rigolé.

À mes co-internes,

Marc, on a commencé ensemble par un stage qui nous aura soudés à jamais. Merci d'avoir été là et d'avoir essayé de faire des petites blagues tout en lisant les lames plaquettes.

Clara, merci pour tous ces moments passés à l'escalade, plus à penser à la petite désaltération qu'à vraiment escalader.

Sara, merci pour ta gentillesse et ta spontanéité.

Merci à tous les co-internes que j'ai pu côtoyer et croiser pendant tout mon internat, chacun d'entre vous m'a apporté des moments de joie et de bonne humeur.

À mes amis de la fac,

Coralie, binôme un jour, binôme toujours. On a créé une amitié pour la vie.

Quentin, merci pour ces moments passés pendant nos études, plus à chiller qu'à travailler, qu'on ne regrettait que la veille des examens, pour recommencer de plus belles.

Bruno, merci pour cette petite phrase que tu m'avais dite la première fois qu'on s'est parlé sur les bancs de l'amphithéâtre. C'était le début d'une amitié qu'on ne crée qu'une fois.

Cécilia, merci pour ces moments à boire et à manger.

Thibault, merci pour tes magnifiques coupes capillaires. Toujours en pleins changements.

Julie et Thomas, on aura vraiment passé des moments de folie pendant ces années de fac.

Camille J, Ludivine et Clem, merci pour toutes ces soirées où on aura bien rigolé.

Camille B, merci d'avoir pris le temps d'avoir lu ma thèse, malgré ce partage de co inexistant, cœur cœur.

Chloé, merci de t'être investie dans mon projet de thèse et d'avoir recueillie toutes ses données.

Et merci à tous ceux que je n'ai pas cité mais qui ont fait partie de ces nombreuses années d'études et bien évidemment de ces nombreuses soirées.

*« L'Université n'entend donner aucune approbation,
ni improbation aux opinions émises dans les thèses.
Ces opinions doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs. »*

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS	- 1 -
LISTE DES FIGURES.....	- 2 -
LISTE DES TABLEAUX	- 4 -
INTRODUCTION.....	- 5 -
PARTIE I : GENERALITES SUR LES LYMPHOCYTES	- 7 -
1 Ontogénie	- 7 -
1.1 Hématopoïèse : phase pré thymique.....	- 7 -
1.2 Migration thymique.....	- 7 -
1.3 Développement thymique	- 9 -
1.3.1 LT doubles négatifs	- 10 -
1.3.2 LT doubles positifs	- 11 -
1.3.3 LT simples positifs	- 11 -
2 Sélection thymique et génération du répertoire	- 12 -
2.1 Génération du répertoire potentiel.....	- 12 -
2.2 La sélection thymique	- 14 -
2.2.1 La β sélection.....	- 14 -
2.2.2 La sélection positive	- 15 -
2.2.3 La sélection négative	- 15 -
3 Reconnaissance de l'Ag.....	- 16 -
3.1 Apprêtement de l'Ag.....	- 16 -
3.2 Présentation de l'Ag	- 17 -
3.2.1 Signal 1 : le signal TCR.....	- 17 -
3.2.2 Signal 2 : le signal de costimulation	- 18 -
3.2.3 Signal 3 : le signal cytokinique.....	- 19 -
4 Propriétés effectrices.....	- 21 -

4.1	Les LT auxiliaires ou helper.....	- 21 -
4.1.1	LTh ₁	- 21 -
4.1.2	LTh ₂	- 21 -
4.1.3	LTh ₁₇	- 21 -
4.1.4	LTreg	- 22 -
4.1.5	LTf.....	- 22 -
4.2	Les LT cytotoxiques.....	- 23 -
4.2.1	La sécrétion cytokinique.....	- 24 -
4.2.2	Mécanismes cytotoxiques.....	- 25 -
4.2.2.1	Voie perforines/granzyme	- 25 -
4.2.2.2	Voie Fas/FasL	- 25 -
5	Mise en place de la mémoire.....	- 26 -
5.1	Un pool cellulaire augmenté	- 27 -
5.2	Une longue durée de vie.....	- 27 -
5.3	Un état hyper-réactif.....	- 27 -
5.4	Une localisation non restreinte	- 28 -
PARTIE II : LES SOUS-POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T NAÏVES ET		
MEMOIRES		- 29 -
1	Différenciation des sous-populations naïves et mémoires	- 29 -
1.1	Marqueurs phénotypiques	- 29 -
1.2	LT naïfs	- 30 -
1.3	LT mémoires	- 31 -
1.3.1	LT centraux mémoires.....	- 31 -
1.3.2	LT effecteurs mémoires.....	- 31 -
1.3.3	LT effecteurs terminaux	- 31 -
1.3.4	Autres LT.....	- 32 -
1.3.4.1	LT souches centraux mémoires.....	- 32 -
1.3.4.2	LT résidents mémoires	- 32 -

1.4	Compartimentalisation	- 33 -
2	Modèles de différenciation.....	- 34 -
2.1	Modèle linéaire.....	- 34 -
2.2	Modèle d'auto-renouvellement	- 35 -
2.3	Modèle asymétrique	- 35 -
2.4	Modèle décroissant.....	- 36 -
3	Principales fonctions	- 36 -
3.1	Production cytokinique	- 37 -
3.2	Capacité proliférative	- 39 -
3.3	Capacité cytotoxique	- 40 -
3.4	Polyfonctionnalité	- 41 -
PARTIE III : EVOLUTION DES SOUS-POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T		
NAÏVES ET MEMOIRES.....		- 43 -
1	Variations en condition physiologique	- 43 -
2	Variations en condition pathologique.....	- 49 -
2.1	Les déficits immunitaires	- 50 -
2.1.1	Les DI primaires	- 50 -
2.1.1.1	Déficit immunitaire commun variable (DICV).....	- 50 -
2.1.1.2	Déficits Immunitaires Combinés (DIC)	- 51 -
2.1.1.2.1	Bcl-10	- 51 -
2.1.1.2.2	STK4 (Serine Thréonine Kinase 4).....	- 52 -
2.1.1.2.3	Le syndrome d'activation de la PI3K (APDS).....	- 53 -
2.1.1.3	Syndrome lymphoprolifératif autoimmun (ALPS)	- 53 -
2.1.1.4	Lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH).....	- 55 -
2.1.2	Les DI secondaires : le VIH	- 56 -
2.2	Allogreffe de CSH.....	- 61 -
2.2.1	Impact de la composition du greffon.....	- 61 -
2.2.2	Reconstitution lymphocytaire post allogreffe.....	- 62 -

CONCLUSION..... - 64 -
PERSPECTIVES..... - 66 -
BIBLIOGRAPHIE - 68 -

LISTE DES ABREVIATIONS

ADCC: Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity
Ag: Antigène
AIRE: Autoimmune Regulator
ALPS: Syndrome lymphoprolifératif auto-immun
APDS : syndrome d'activation de la PI3K
Bcl: B-cell lymphoma
CCL: C-C Motif Chemokine Ligand
CCR: C-C chemokine receptor
CDR: Complementarity Determining Regions
CLP: Common Lymphoid Progenitor
CMH : Complexe Majeur Histocompatibilité
CMP : Common Myeloid Progenitor
CMV : Cytomégalovirus
CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
cTEC: Cortical Thymic Epithelial Cells
CTLA4: Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4
DI: Déficit immunitaire
DIC : Déficit immunitaire combiné
DICV: Déficit immunitaire commun variable
DIP: Déficit immunitaire primaire
DN: Double négatif
DP: Double positif
ETP: Early Tcell Precursor
FT: Facteur de transcription

GVH: Graft Versus Host
HEV: High Endothelial Venule
HLH: lymphohistiocytose hémophagocytaire
HSV: Herpès Simplex Virus
ICAM-1: Intracellular Cell Adhesion Molecule-1
IFN: Interféron
IL: Interleukine
ITAM : Immuno receptor Tyrosine-based Activation Motif
LCMV: Virus de la chorioméningite lymphocytaire
LTc : Lymphocytes T cytotoxiques
LTCM : lymphocyte T centraux mémoires
LTEM : lymphocytes T effecteurs mémoires
LTEMRA : Lymphocytes T effecteurs terminaux exprimant le CD45RA
LTET: lymphocytes T effecteurs terminaux
LTf : Lymphocytes T folliculaires
LTh : Lymphocytes T helpers
LTN : Lymphocytes T Naïfs
LTreg : Lymphocytes T régulateurs
LTRM : lymphocytes T résidents mémoires
LTTD : Lymphocytes T de différenciation terminale
MAI : Maladies Auto-immunes
MO : Moelle osseuse
mTEC : Medullary Thymic Epithelial Cells

NF- κ B : Nuclear Factor Kappa B

NK : Natural Killer

OL : Organe Lymphoïde

PNad : Anti-Peripheral Node Addressin

RAG: Recombination activating gene

RIL-7 : Récepteur à l'IL-7

SOCS : supresor of cytokines signaling

SP : Simple positif

STK: Serine théronine kinase

TCR : T Cell Receptor

TdT : Terminal deoxynucleotide

Transferase

TEC : Thymic Epithelial Cells

TGF : Transforming Growth Factor

TK : Tyrosine Kinase

TLR : Toll Like Receptors

TN : Triple Négatif

TNF: Tumor Necrosis Factor

TSA : Tumor-specific antigens

TSCM : cellule T mémoire souche

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion
Molecule-1

VDJ : Variable Diversity Joining

VIH : Virus de l'Immunodéficience
Humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma représentant le système immunitaire du « Soi » et du « Non-soi » (Gaignier 2014).....	- 5 -
Figure 2: Schéma de la diapédèse thymique des progéniteurs lymphoïdes (images de Servier smart art)	- 9 -
Figure 3: La différenciation thymique du LT DN au LT SP (Hogquist, Baldwin, et Jameson 2005).....	- 12 -
Figure 4: Réarrangements somatiques des gènes V(D)J du TCR $\alpha\beta$ (Nikolich-Žugich, Slifka, et Messaoudi 2004)	- 13 -
Figure 5 : Les différentes présentations de la sélection thymique des LT (Takada et Takahama 2015).....	- 16 -
Figure 6:Activation intracellulaire des TK lors du signal TCR (Garreau 2017).....	- 18 -
Figure 7: Les différents signaux permettant l'activation et la prolifération des LT (Gutcher et Becher 2007)	- 20 -
Figure 8: Différenciation et caractérisation des LTh (Joachim 2021; Kara et al. 2014).....	- 23 -
Figure 9: Différenciation et caractérisation des LTc (Joachim 2021; Mittrücker, Visekruna, et Huber 2014).....	- 24 -
Figure 10: Représentation de la mise en place de la mémoire lymphocytaire lors d'une infection (Inserm, La science pour la santé » s. d.).....	- 27 -
Figure 11: Circulation des LT naïfs et mémoires au sein des différents organes (Grau, s. d.) ...	- 28 -
Figure 12:Sous-populations lymphocytaires TCD4 ⁺ mémoires.....	- 30 -
Figure 13: Détermination des LT en fonction des marqueurs CD45RA et CCR7 dans le sang déterminés par cytométrie en flux (Sallusto, Lenig, et Lanzavecchia 1999)	- 32 -
Figure 14: Compartimentalisations et circulation des lymphocytes TCM, TEM et TRM en fonctions des différents organes (« Les lymphocytes Trm, sentinelles du système immunitaire » s. d.)	- 33 -
Figure 15: Modèle de différenciation linéaire des LT _N (inspiré d'Ahmed et al. 2009; Kaech et Cui 2012).....	- 34 -
Figure 16:Modèle de différenciation linéaire du LT _N par auto-renouvellement (inspiré d'Ahmed et al. 2009; Kaech et Cui 2012).....	- 35 -

Figure 17: Modèle de différenciation asymétrique des LT _N (inspiré d’Ahmed et al. 2009; Kaech et Cui 2012).....	- 35 -
Figure 18: Modèle de différenciation croissant des LT _N influencé par la stimulation antigénique (inspiré d’Ahmed et al. 2009; Kaech et Cui 2012).....	- 36 -
Figure 19: Représentation de la production d'IFN- γ et ratio IL-2/IFN par les lymphocytes T CD8 naïfs et mémoires (Wang et al. 2012).....	- 38 -
Figure 20: Relation entre le phénotype et la fonctionnalité lymphocytaire des différentes sous-populations (Gattinoni et al. 2011).....	- 40 -
Figure 21: Corrélation entre la fonctionnalité des LT CD8 mémoires et la charge virale ((Seder, Darrah, et Roederer 2008)	- 42 -
Figure 22: Représentation des populations lymphocytaires T CD4 ⁺ et CD8 ⁺ naïves et mémoires d'un enfant de 6 ans (A) et d'un adulte de 61 ans (B).....	- 47 -
Figure 23: Variation des pourcentages des LT naïfs (C), centraux mémoires (D), effecteurs mémoires (E) et effecteurs à différenciation terminale (F) en fonction de l'âge (Saule et al. 2006).....	- 48 -
Figure 24: Distribution des différentes sous-populations lymphocytaires T CD4 ⁺ (A) et CD8 ⁺ (B) chez les patients, les témoins (HC) et les porteurs hétérozygotes (Het) (Garcia-Solis et al. 2021).....	- 52 -
Figure 25: Distribution des différentes sous-populations lymphocytaires T DN lors d'un ALPS comparé à un contrôle (Rensing-Ehl et al. 2014)	- 54 -
Figure 26: Distributions phénotypiques des LT chez des patients atteints de HLH primaire et secondaire (Ammann et al. 2017)	- 56 -
Figure 27: Compartimentalisation des LT CD4 ⁺ chez les enfants et les adolescents séropositifs.	- 59 -
Figure 28 : Compartimentalisation des LT CD8 ⁺ chez les enfants et les adolescents séropositifs.	- 60 -
Figure 29: Régénération immunitaire lors d'une greffe de CSH (Storek 2008).....	- 63 -

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:Récapitulatif des niveaux de sécrétions cytokiniques par les LT _{SCM} , LT _{CM} et LT _{EM} . (Inspire de Farber, Yudanin, et Restifo 2014).....	- 39 -
Tableau 2: Distribution des populations lymphocytaires en fonction de l'âge (en pourcentages) (Shearer et al. 2003).....	- 45 -
Tableau 3: Distribution des populations lymphocytaires en fonction de l'âge (en valeurs absolues) (Shearer et al. 2003)	- 46 -
Tableau 4: Les pourcentages et les valeurs absolues des populations lymphocytaires T CD4 ⁺ et CD8 ⁺ (Garcia-Prat et al. 2019).	- 49 -
Tableau 5: Variation de la durée de vie et de l'intensité du CCR5 des sous-populations lymphocytaires T CD4 ⁺ (Appay et al. 2008).....	- 57 -
Tableau 6: Comparaison du mélange d'anticorps du tube Duraclone et du test actuel du laboratoire.....	- 67 -

INTRODUCTION

Le système immunitaire joue un rôle prépondérant dans la défense de l'organisme, il est essentiel pour nous protéger au maximum des attaques de tous types. Il est éduqué afin de pouvoir distinguer le « soi » du « non soi » et permettre ainsi à l'organisme de maintenir son intégrité. Il est composé d'une armée de soldats qui coopèrent afin d'éliminer l'ennemi. Ces soldats sont répartis en deux lignes de front : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

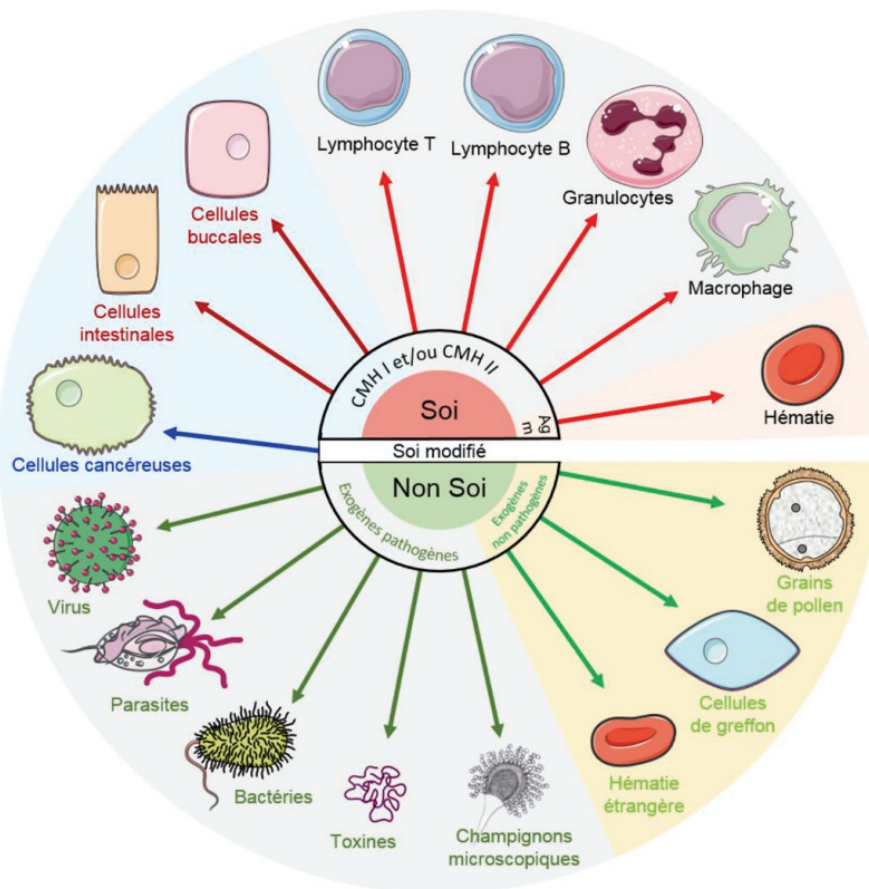


Figure 1 : Schéma représentant le système immunitaire du « Soi » et du « Non-soi »
(Gaignier 2014)

L'immunité innée est un processus non spécifique mis en place immédiatement ou dans les heures qui suivent la détection de l'élément étranger. Elle est mise en place rapidement grâce à de nombreux mécanismes, qu'ils soient physiques (barrières épithéliales), biochimiques (pH acide) ou moléculaires (opsonines). Elle est constituée principalement de cellules qui circulent constamment dans le sang ou dans les tissus, telles que les macrophages, les cellules dendritiques (DC), les polynucléaires, les lymphocytes NK, etc.

Ces acteurs participent à mettre en place, entre autres, la phagocytose et l'activation du complément permettant la destruction de la cible.

L'immunité adaptative, quant à elle, est la deuxième ligne de défense. Cette immunité spécifique est en coopération avec l'immunité innée, lorsque celle-ci n'est pas suffisante pour éliminer les agents étrangers. Elle se met en place, en quelques jours à quelques semaines, afin de créer une armée de cellules immunitaires spécifiquement conçues pour attaquer l'antigène (Ag) reconnu. La caractéristique principale de cette défense est de posséder une mémoire immunitaire. Parmi ces cellules, les lymphocytes jouent un rôle majeur. Ils sont de deux types, les lymphocytes T (LT) et les lymphocytes B (LB). Les LT représentent environ 80% des lymphocytes circulants et jouent un rôle prépondérant dans la mise en place d'une défense plus efficace.

L'immunophénotypage est l'examen clé afin de mettre en évidence des phénotypes caractéristiques grâce à l'utilisation de marqueurs de surface cellulaire.

L'identification des LT naïfs (LT_N) et mémoires est essentielle lors du diagnostic de pathologies immunitaires, notamment les déficits immunitaires, mais également lors d'un suivi de la reconstitution d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétique, par exemple. Mais au sein de ces populations lymphocytaires T mémoires, il existe des sous-populations dont les fonctionnalités sont différentes. Il est donc indispensable d'analyser leur répartition au sein de l'organisme dans des conditions physiologiques, afin de comprendre leurs implications en condition pathologique. La détermination des valeurs normales est donc nécessaire afin d'interpréter convenablement ces sous-populations.

Dans la population pédiatrique, l'âge est au centre de l'interprétation d'un immunophénotypage. Aujourd'hui, l'existence de valeurs de références n'est établie que pour la population naïve, définie comme CD45RA⁺, et la population mémoire, définie comme CD45RO⁺, ce qui ne rend pas compte de leur diversité.

Il est donc indispensable, de mieux caractériser ces différentes sous-populations et d'établir des valeurs de références pour les différentes tranches d'âge chez l'enfant sain.

Ce travail va donc se concentrer sur l'intérêt de l'analyse ces sous-populations lymphocytaires T naïves et mémoires.

PARTIE I : GENERALITES SUR LES LYMPHOCYTES

1 Ontogénie

1.1 Hématopoïèse : phase pré thymique

Le système immunitaire est régi par un nombre important d'acteurs permettant la défense de l'organisme. Ces cellules ont toutes pour départ la moelle osseuse (MO), générées par un processus nommé l'hématopoïèse. L'hématopoïèse permet la génération de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH), qui sont multipotentes et ont une capacité d'auto-renouvellement. La différenciation à partir de la CSH, aboutie à deux lignées de progéniteurs : les progéniteurs communs myéloïdes (CMP) et lymphoïdes (CLP). Lorsque la CSH est engagée dans une lignée, elle perd sa fonction d'auto-renouvellement, mais garde sa multipotence (Akashi et al. 2000). Chacune des lignées donne naissance à des précurseurs spécifiques jusqu'à aboutir à des cellules matures. Leur point de départ est donc la MO, puis, contrairement aux autres lignées sanguines qui ont une maturation médullaire, les LT s'engagent et se différencient dans le thymus, d'où la dénomination « T » en lien avec cet organe dans lequel leur développement s'achève.

Avant d'expliquer la physiologie structurale du thymus, il est important d'expliquer comment ces précurseurs font pour pénétrer dans cet organe.

1.2 Migration thymique

Le modèle de migration thymique peut s'apparenter à celui de la diapédèse leucocytaire (Scimone et al. 2006). Pour que ces cellules immatures puissent pénétrer dans le thymus, il y a ce qu'on appelle la diapédèse thymique, en analogie avec celle des leucocytes lors de la réaction inflammatoire. Ce mécanisme met en jeu les cellules épithéliales du thymus et des récepteurs à la surface. Il est basé sur 4 grandes étapes :

1- Faible adhésion et roulement : La diminution de la circulation sanguine permet aux cellules de s'accumuler au niveau de l'endothélium thymique. Ensuite, les sélectines (L-selectine ou CD62-L/ P-selectine ou CD62-P) participent au phénomène de roulement des progéniteurs le long des cellules endothéliales (Rossi et al. 2005).

La molécule d'adhésion CD44 fait également partie des molécules responsables de la faible adhésion et du phénomène de roulement. De ce fait, avant une greffe de MO, l'utilisation d'un anticorps antiCD44 diminue fortement le nombre de cellules migrantes dans le thymus (Wu, Kincade, et Shortman 1993). Ces molécules d'adhérence jouent un rôle majeur dans la migration des progéniteurs lymphoïdes.

- 2- **Activation** : Cette étape est indispensable afin d'initier une forte adhésion entre les intégrines et les molécules d'adhésion. Des récepteurs aux chimiokines présents sur les progéniteurs lymphoïdes, comme le CCR7 ou CCR9 (C-C Chemokine Receptor type 7 ou 9), permettent l'infiltration thymique. En effet, des études sur la souris montrent l'importance de ces molécules dans le processus de « *homing* » afin de coloniser le thymus. Lorsque ces souris sont déficientes en ces chimiokines, alors la pénétration thymique est perturbée (Schwarz et al. 2007 ; Zlotoff et al. 2010). Ainsi, lorsque ces récepteurs se lient à leur ligands respectifs (CCL19 et CCL21 pour le CCR7 ; CCL25 pour le CCR9), une activation des intégrines s'enclenche permettant un fort attachement.
- 3- **Forte adhésion** : Les intégrines mises en jeu sont donc α_4 et β_2 . Elles se lient respectivement aux récepteurs VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) et ICAM-1 (Intracellular Adhesion Molecule-1), exprimées à la surface endothéliale du thymus. Des études ont cherché à montrer l'importance de ces molécules dans la colonisation thymique. Ainsi, l'utilisation d'anticorps anti-intégrines, bloquant les sous-familles des intégrines α_4 et β_2 , a montré une diminution significative de cette migration thymique (Lepique et al. 2003 ; Scimone et al. 2006).
- 4- **Diapédèse** : Dès que l'attachement à l'endothélium a pu se faire, les cellules vont tout naturellement transmigrer et entrer dans le thymus.

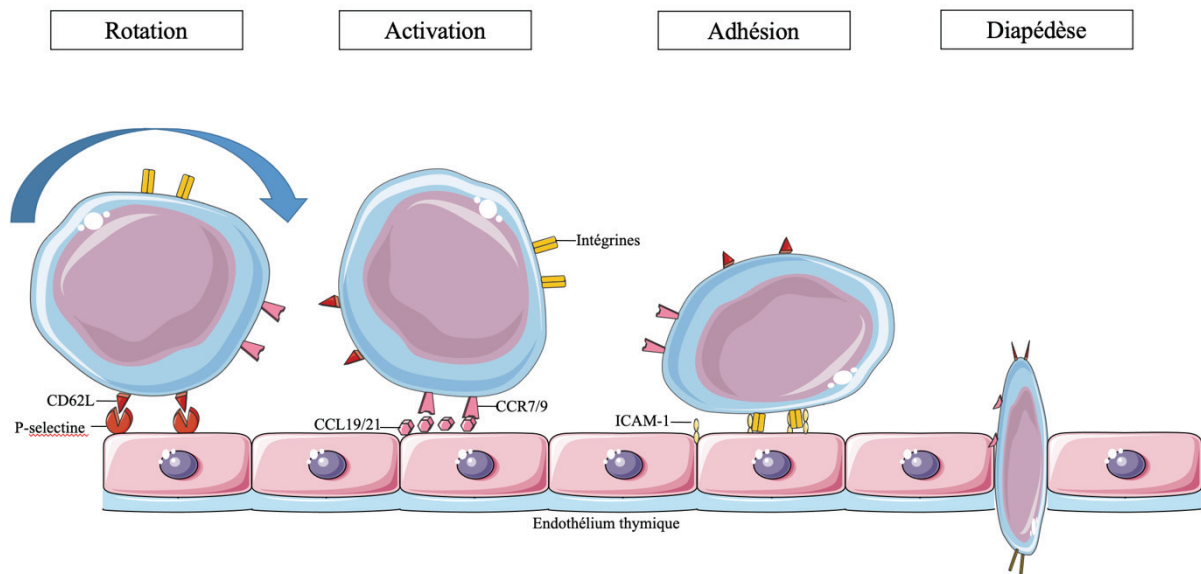


Figure 2: Schéma de la diapédèse thymique des progéniteurs lymphoïdes (images de Servier smart art)

La migration des progéniteurs de la MO vers le thymus, est contrôlée et guidée par un réseau de molécules. Lorsque ces cellules ont franchi la barrière thymique, alors s'enclenche le développement thymique.

1.3 Développement thymique

Le thymus est un organe bilobé, composé de deux régions : une partie périphérique qui constitue le cortex et une partie centrale où l'on retrouve la médulla. C'est dans ces deux régions que les progéniteurs des LT vont se différencier selon un gradient. Tout d'abord, le cortex représente environ 85 % du thymus composé des cellules lymphocytaires immatures. La partie externe du cortex est surplombée par des cellules nourricières. Ce sont des cellules épithéliales permettant la sécrétion de cytokines, jouant un rôle dans l'adhésion, la survie et la prolifération de ces cellules immatures. Ensuite, elles s'orientent vers la médulla qui contient les cellules lymphoïdes T plus matures, avec peu de capacité proliférative. Entre les deux, se trouvent des LT matures et immatures, c'est la jonction cortico-médullaire.

Le bon développement de ces LT matures nécessite plusieurs étapes, distinguées grâce à leurs caractéristiques phénotypiques.

Elles sont définies en fonction de l'expression des marqueurs de surface, mais également du réarrangement du TCR (T Cell Receptor), récepteur spécifique des LT. En effet, on distingue une phase TCR indépendante et une phase TCR dépendante où les cellules sont engagées dans la lignée T exprimant les deux molécules CD4⁺ et CD8⁺ dits Doubles Positives (DP). Cette dernière phase est caractérisée par la sélection thymique, aboutissant à des cellules naïves et matures CD4⁺ ou CD8⁺, dites simples positives (SP).

1.3.1 LT doubles négatifs

Au départ, les lymphocytes T immatures sont nommés Doubles Négatifs (DN) car ils n'expriment ni le CD4 ni le CD8. Ils peuvent également être appelés Triples Négatifs (TN) pour CD4⁻CD8⁻CD3⁻. Ce stade est marqué par une immaturité importante caractérisée par les marqueurs CD13, CD33 et CD34. Ils représentent 2-5% des thymocytes totaux. Au sein des DN, il existe des sous-populations (DN₁, DN₂, DN₃ et DN₄) dont la distinction est faite grâce à deux marqueurs : CD44 et CD25 connu sous le nom de chaîne α du récepteur à l'Il-2 (RIL2).

Les DN₁ (CD44⁺CD25⁻) sont des précurseurs lymphoïdes multipotents pouvant se différencier à ce stade en cellules T, B, NK (Natural Killer) ou macrophage et DC. Les *Early T cell Precursor* (ETP), caractérisés comme les précurseurs précoces des LT, sont phénotypés CD34⁺CD1a⁻ et sont retrouvés dans cette sous-population (Rothenberg, Moore, et Yui 2008). Lors de l'acquisition du CD1a, ils perdent le potentiel de différenciation des autres cellules et sont donc restreints à la lignée T. Ainsi, ils peuvent commencer à exprimer des marqueurs T précoces comme le CD2 et le CD5 ; ce sont les pré T (Dalloul et al. 1999). Ces cellules migrent vers le cortex thymique pour proliférer, et devenir DN₂.

Ce second stade DN₂ (CD44⁺CD25⁺) est caractérisé par l'initiation du réarrangement des chaînes du TCR. Elles sont caractérisées par une région constante et une région variable. C'est au cours de la maturation thymique, que les régions variables subissent des réarrangements de gènes, c'est ce que l'on nomme : la recombinaison V(D)J (Variable, (D)iversity, Joining). Ce processus est nécessaire afin d'assurer une diversité du répertoire T. Grâce à cela, les cellules vont pouvoir reconnaître un large panel d'Ag étrangers (Ebert, Hill, et Busslinger 2015). (*Ce mécanisme sera détaillé dans la partie 2.1 : génération du répertoire*).

La perte du CD44, entre autres, signe l'engagement vers la sous population DN₃ (CD44⁻CD25⁺). Le réarrangement des chaînes β , γ et δ a commencé à partir du stade DN₂, mais continue à cette étape, permettant de produire du TCR β intra cytoplasmique (cTCR β) à la surface des cellules thymiques.

L'association avec la molécule pT α et les sous-unités du CD3 forment le pré-TCR (cTCR β /pT α). En ce qui concerne le réarrangement de la chaîne α , il faut passer par la β sélection, étape décisive dans la maturation thymique. Celle-ci se passe dans la région sous capsulaire du cortex et fait partie des étapes de sélection discriminant les lymphocytes non fonctionnels.

Le stade DN $_4$ (CD44 $^+$ CD25 $^-$) est la transition entre les DN et les DP. En effet, à la suite de la β sélection, le réarrangement de la chaîne α commence, permettant l'expression d'un TCR $\alpha\beta^{low}$. Le passage de DN à DP est fait grâce à l'expression des co-récepteurs CD4 et CD8.

1.3.2 LT doubles positifs

Les DP représentent environ 80 % des cellules thymiques, ils sont composés d'un TCR complet. Il existe deux types de TCR, exprimés sur les lymphocytes T : le TCR $\alpha\beta$, plus fréquent, caractérisé par l'association d'une chaîne α et d'une chaîne β et le TCR $\gamma\delta$, minoritaire dans la circulation sanguine (<10%). C'est le niveau d'expression de l'IL-7 qui impacte la prédominance entre le TCR $\alpha\beta$ et le TCR $\gamma\delta$ (Ciofani et al. 2006 ; Huang, Durum, et Muegge 2001).

1.3.3 LT simples positifs

Les SP correspondent, en moyenne, à 15 % des LT. Ils ont passé la double sélection positive et négative, qui a permis d'éliminer environ 90 % des thymocytes. Ils expriment désormais, soit le CD4 soit le CD8 accompagnant le complexe CD3/TCR à forte expression. Ce stade-là correspond donc aux lymphocytes T matures, qui quittent la circulation sanguine pour défendre l'organisme.

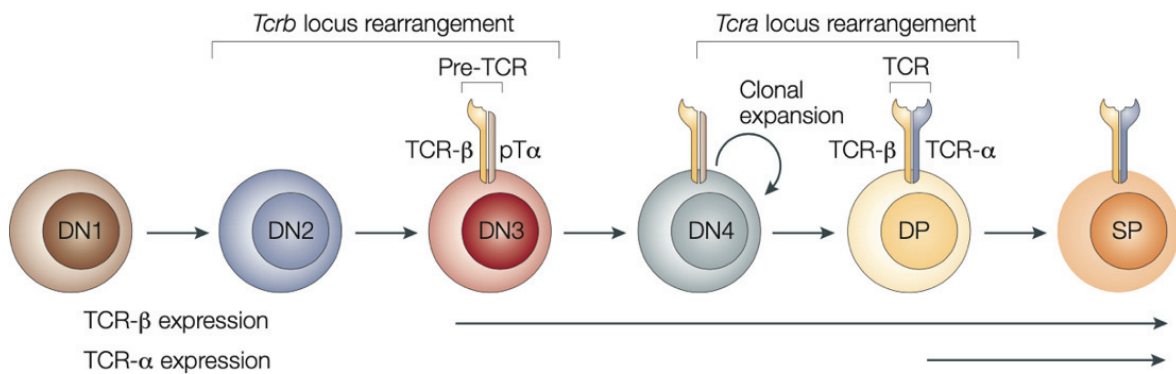


Figure 3: La différenciation thymique du LT DN au LT SP (Hogquist, Baldwin, et Jameson 2005)

Les étapes de différenciation thymique sont régies par de multiples mécanismes moléculaires gérant la signalisation, la prolifération et la survie de ces cellules, dans le but de générer des LT fonctionnels. Mais, avant que ces LT soient totalement opérationnels et ainsi libérés dans la circulation, ils nécessitent une étape de sélection. En effet, le thymus joue également un rôle dans la tolérance immunitaire, d'où l'importance de la sélection thymique intervenant dans les différentes étapes de maturation des thymocytes, vues précédemment.

2 Sélection thymique et génération du répertoire

La notion de répertoire se définit en deux catégories : d'une part, le répertoire génétique ou potentiel qui se met en place dans le thymus pour aboutir d'autre part, au répertoire périphérique disponible pour l'organisme (Jerne 1971).

2.1 Génération du répertoire potentiel

La diversité du TCR est possible par l'association de deux chaînes polypeptidiques : α et β . Elles possèdent un domaine N-terminal constitué d'un domaine variable (V) et d'un domaine constant (C). Cette variabilité génétique est possible grâce à des gènes disposés en mosaïque qui se réorganisent lors de l'ontogenèse. Ainsi, la partie variable de la chaîne α est obtenue grâce à l'association des différents segments V_α , $J(\text{jonction})_\alpha$ qui se lie au domaine C_α . En ce qui concerne celle de la chaîne β , elle résulte de l'assemblage des segments V_β , $D(\text{Diversité})_\beta$, J_β qui se liera à son tour au domaine C_β .

Grâce à la comparaison des domaines variables de chaque TCR, il est mis en évidence des régions hypervariables CDR (*Complementarity Determining Regions*) dont le CDR3, qui joue un rôle prédominant lors de la reconnaissance de l'Ag puisqu'il permet un contact direct avec le peptide. C'est lors de la recombinaison de ce domaine variable que la spécificité du TCR, à un type d'antigène, est possible.

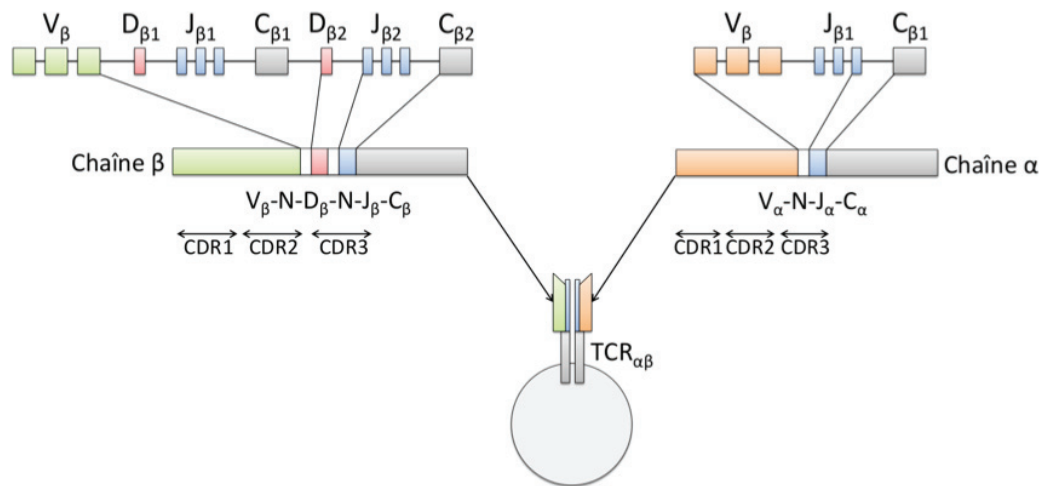


Figure 4: Réarrangements somatiques des gènes V(D)J du TCR $\alpha\beta$ (Nikolich-Žugich, Slifka, et Messaoudi 2004)

La diversité combinatoire du TCR passe par le réarrangement somatique des segments V(D)J (le segment D n'intervient que pour la chaîne β). Ce mécanisme est possible grâce à plusieurs enzymes, dont RAG-1 et RAG-2 (Recombination activating gene 1 et 2), qui effectuent des cassures double brin afin de permettre la jonction des différents segments entre eux. Cette liure est possible grâce à l'intervention, notamment d'une enzyme, Artémis. Des souris déficientes en l'une de ces enzymes ne peuvent pas subir de réarrangement V(D)J et sont dépourvues de LT et LB matures (Moshous et al. 2001). Ces enzymes sont produites uniquement par la lignée lymphoïde. Elles sont réprimées au moment de la sélection positive, lorsque les réarrangements sont terminés aboutissant à un TCR complet. Ainsi, la combinaison de ces segments permet un premier niveau de diversité du répertoire T (Dik et al. 2005).

Il existe un autre mécanisme de diversité intervenant dans les étapes de jonction de ces différents segments : la diversité jonctionnelle. Elle est possible grâce à une enzyme, la TdT (*Terminal deoxynucleotide Transferase*) (Cabaniols et al. 2001). Elle permet des remaniements jonctionnels en ajoutant des nucléotides entre les segments V-(D)-J. Cela constitue la région hypervariable CDR3.

En effet, le CDR3 se trouve au niveau des jonctions entre les segments V(D)J, alors que les deux autres CDR sont uniquement au niveau du segment V. Cette région jouera un rôle primordial dans l'interaction du TCR et du complexe p-CMH (peptide-Complexe Majeur d'Histocompatibilité) lors de la reconnaissance de l'Ag. Le dernier niveau de diversité est l'appariement des chaînes α et β mais les combinaisons sont limitées.

Ce répertoire génétique est à l'origine de l'émergence d'un panel important de TCR, qui constituera le répertoire périphérique, lorsque les points de contrôle de la sélection thymique seront effectués.

2.2 La sélection thymique

Le développement intra-thymique permet l'éducation de la tolérance du soi. En effet, le SI doit être capable de reconnaître spécifiquement un large panel d'Ag qui n'appartient pas au soi, afin de les combattre. Cela est possible grâce à un microenvironnement cellulaire spécialisé, fournissant aux thymocytes les facteurs et les conditions nécessaires à la défense de l'organisme. La sélection thymique s'effectue vers la jonction cortico-médullaire, où se trouvent des cellules épithéliales thymiques corticales (cTEC) et médullaires (mTEC).

Elle est composée de trois étapes : la β sélection (phase TCR indépendante), la sélection positive et négative (phase TCR dépendante)

2.2.1 La β sélection

Cette sélection permet la transition entre le stade DN et le stade DP grâce à un signal intracellulaire promouvant le réarrangement d'une chaîne β fonctionnelle. De ce fait, si les cellules n'expriment pas des réarrangements productifs et si elles ne s'engagent pas dans la voie du TCR $\gamma\delta$, elles seront éliminées par mort cellulaire. Cela correspond à environ 90 % des cellules. Lors de cette β sélection, le processus d'exclusion allélique arrête tout réarrangement secondaire à partir du moment où la production des chaînes β est considérée comme efficace. Cela déclenche le réarrangement de la chaîne α . Les LT immatures qui passent cette sélection, expriment ainsi un préTCR, ayant la même chaîne β . La survie et la prolifération de ces LT enclenchent l'étape suivante qui est, le réarrangement de la chaîne α aboutissant à la production du TCR $\alpha\beta^{\text{low}}$.

2.2.2 La sélection positive

Lors de l'émergence du répertoire génétique, un nombre important de TCR est produit aléatoirement, potentiellement inefficace avec une affinité trop faible pour le p-CMH du soi. C'est à ce moment que la sélection positive intervient, elle se passe dans le cortex thymique. En effet, ce sont les cTEC qui sélectionnent positivement les LT grâce à la présence des molécules du CMH à leur surface. Ces molécules présentent des peptides antigéniques du soi afin de tester le TCR. La survie dépend ainsi de l'affinité du TCR pour le complexe p-CMH du soi. La cellule T est sélectionnée si elle reçoit un signal de survie lorsque la reconnaissance est considérée comme suffisante.

2.2.3 La sélection négative

L'expression du CCR7 permet aux LT d'atteindre la médulla, où a lieu la sélection négative. Le but de cette sélection est de pouvoir éliminer les LT auto-réactifs qui ont un TCR avec une forte affinité pour les Ag du soi. Cette fois-ci, ce sont les mTEC qui participent à cette sélection en exprimant à leur surface des Ag exogènes spécifiques des tissus (TSA) grâce à l'expression des facteurs de transcription (FT) AIRE (Autoimmune regulator) et Fezf2. Ces TSA sélectionnent ainsi les LT CD4⁺ et CD8⁺. En effet, si le signal induit à la suite de la reconnaissance des TSA par le TCR est de forte intensité, alors cela a pour conséquence, soit la destruction par apoptose, soit l'anergie cellulaire (Gallegos et Bevan 2004).

Les mTEC possèdent au moins 19 000 gènes codant pour des TSA, dont le FT AIRE et Fezf2. En effet, AIRE est capable de produire, en moyenne, 4000 TSA à lui seul ce qui permet de s'affranchir d'un bon nombre de LT auto-réactifs reconnaissant ces Ag exogènes (Anderson et Su 2016). Cependant AIRE ne produit pas tous les Ag du soi. Il se peut donc que certaines cellules T échappent à la sélection négative. L'activation de ces LT contre des tissus sains pourrait être à l'origine de maladies auto-immunes. Ce risque est minimisé par la mise en place de mécanismes de tolérance périphérique. Par exemple, les DC périphériques migrent dans le thymus afin d'aider l'élimination des LT auto-réactifs grâce à la présentation d'autres types d'Ag (Lopes et al. 2015).

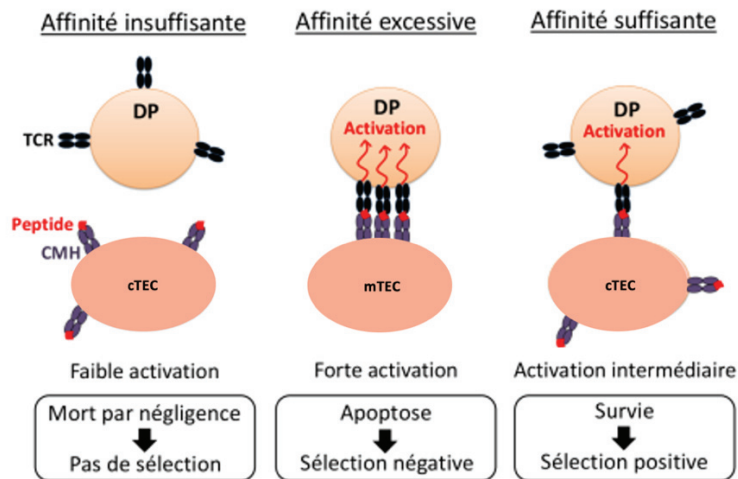


Figure 5 : Les différentes présentations de la sélection thymique des LT (Takada et Takahama 2015)

Ces différents points de niveau engendrent une multitude de TCR différents les uns des autres due à des recombinaisons alléliques. Elles permettent la génération du répertoire T potentiel qui par la suite constitue le répertoire T périphérique, composée de LT naïfs (LT_N) n'ayant jamais rencontré l'Ag du non soi. Ils représentent moins de 5 % des thymocytes initiaux. Cette réduction s'explique par les nombreux critères de sélection thymique. Les LT_N se localisent dans les organes lymphoïdes secondaires ($OLII^{aires}$) au repos, en attendant la rencontre avec l'Ag par l'intermédiaire des CPA (Cellules Présentatrices d'Ag).

3 Reconnaissance de l'Ag

3.1 Apprêtement de l'Ag

Avant la présentation aux LT, l'Ag doit subir ce qu'on appelle l'apprêtement. La reconnaissance de l'Ag passe d'abord par une dégradation en peptides puis par une association à des molécules codées par le CMH ; ce complexe pCMH est exprimé via des CPA.

L'apprêtement de l'Ag, pour les $LT\ CD8^+$ concerne les protéines intracellulaires découpées au niveau du protéasome. Les peptides ainsi produits sont transportés par un transporteur TAP vers le réticulum endoplasmique, puis dans l'appareil de Golgi pour s'associer au CMH de type I, ils forment le complexe p-CHM_I. En ce qui concerne les $LT\ CD4^+$, ils reconnaissent des peptides présentés par le CMH de type II, à la suite d'une dégradation de protéines exogènes par voie endocytaire. Ces peptides passent par des compartiments endosomiques, ayant un pH de plus en plus acide, augmentant l'activité protéolytique.

3.2 Présentation de l'Ag

Les CPA, et particulièrement la DC, jouent un rôle essentiel dans la présentation de l'antigène. Elle permet d'induire trois signaux nécessaires à l'activation des lymphocytes.

3.2.1 Signal 1 : le signal TCR

Dans les OLII^{aires}, la DC présente son complexe p-CMH aux LT via le TCR. Cette interaction engendre le premier signal, c'est le signal TCR. Il s'effectue au sein de la synapse immunologique, qui s'organise afin de potentialiser les événements cellulaires à la suite de la reconnaissance de l'Ag. En effet, les redistributions moléculaires, le gradient de concentration des récepteurs à l'antigène, la présence de corécepteurs et les molécules de costimulation permettent de créer un environnement potentialisant la transduction du signal.

Chaque LT possède un répertoire différent et leur corécepteur (CD4 ou CD8) se fixe à des domaines conservés du CMH afin de renforcer et de stabiliser la liaison entre le TCR et le p-CMH. Le CD3 associé au TCR forme le complexe de signalisation. Il est impliqué dans la transduction du signal grâce à leurs motifs ITAMs (*Immuno receptor Tyrosine-based Activation Motif*) présents au niveau de la queue intra-cytoplasmique. Ce sont des sites d'action des tyrosines kinases (TK), qui phosphorylent les résidus tyrosines, notamment Lck. Cette phosphorylation des tyrosines des motifs ITAM recrute et active la protéine TK ZAP-70, permettant l'enclenchement de la cascade de signalisation en aval du TCR telle que l'activation des FT comme NF- κ B (Nuclear Factor Kappa B) à l'origine de la transduction des gènes, menant à la prolifération et à l'entrée en cycle cellulaire.

La reconnaissance de l'Ag peut être influencée par la durée et l'intensité du signal TCR. De nombreuses études montrent que la durée est proportionnelle à la capacité de prolifération. Ainsi, plus la stimulation est longue, plus la prolifération et la différenciation sont importantes (Prlic, Hernandez-Hoyos, et Bevan 2006). En ce qui concerne la force du signal TCR, elle est générée par le nombre de complexes p-CMH et par l'affinité du TCR. Ainsi, un faible signal engendre une faible proportion de LT effecteurs et mémoires fonctionnels (Zehn, Lee, et Bevan 2009).

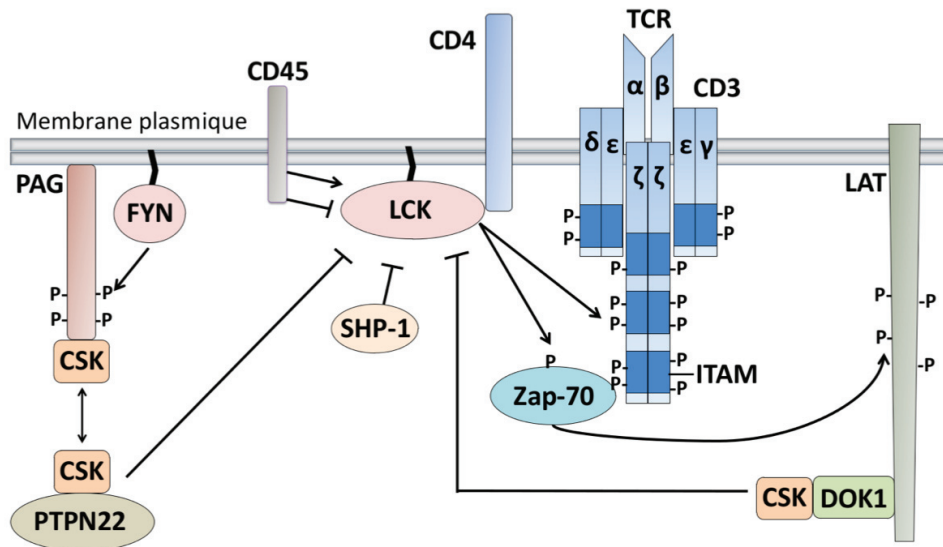


Figure 6: Activation intracellulaire des TK lors du signal TCR (Garreau 2017)

Cette signalisation est donc essentielle comme point de départ pour l'activation des LT_N, mais sans les signaux de costimulation, ils deviennent anergiques.

3.2.2 Signal 2 : le signal de costimulation

Ce signal est géré par des molécules de costimulation (activatrices ou inhibitrices) afin de réguler l'activation lymphocytaire. En effet, le signal de costimulation détermine le devenir de la cellule. Le récepteur activateur le mieux caractérisé est le CD28 et pour le récepteur inhibiteur, le CTLA4 (*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4*).

Le CD28 est exprimé à la surface des LT et interagit avec le B7.1 (CD80) et B7.2 (CD86) à la surface des CPA. L'interaction du CD28, avec l'une des deux molécules, oriente la différenciation cellulaire Th₁ pour la liaison avec le B7,1 et Th₂ pour le B7,2 (Kuchroo et al. 1995 ; Bhatia et al. 2006). L'interaction du CD28 impacte les molécules intracellulaires comme l'IL-2, essentielle dans la prolifération lymphocytaire, et le Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), molécule anti-apoptotique. Grâce à cela, la cellule reçoit un message fortifié pour s'activer pleinement et ainsi s'engager dans une voie de différenciation adaptée à l'antigène (Michel et al. 2000 ; Okkenhaug et al. 2001).

CTLA-4 partage les mêmes ligands que le CD28, mais le récepteur inhibiteur a une affinité supérieure pour le CD80. Il existe donc une compétition entre ces deux récepteurs. Le CTLA-4 se fixe à la place du CD28 lorsque celui est internalisé par endocytose, le rendant indisponible.

C'est un point de contrôle pour éviter l'emballement cellulaire puisqu'il n'est pas présent sur le LT au repos, contrairement au CD28. En effet, il est produit lors de l'activation de la cellule, afin d'avoir un effet répressif sur celle-ci. Cette interaction inhibe, notamment la TK ZAP-70 indispensable à l'activation des FT et donc de la prolifération lymphocytaire (Zhao et al. 2018).

Le signal 1 et 2 sont donc nécessaires à l'activation des LT permettant ainsi d'activer le signal 3.

3.2.3 Signal 3 : le signal cytokinique

Le rôle du signal 3 est d'induire la prolifération et la différenciation des LT_N en LT effecteurs grâce à l'environnement cytokinique. Tout d'abord, ces cytokines interviennent dans l'expansion clonale des LT. La CPA produit de l'IL-12, qui se fixe sur son récepteur à la surface des LT_N . Cet ensemble d'interaction permet de fournir au LT $CD4^+$, les conditions nécessaires pour leur expansion. En effet, lorsque le LT $CD4^+$ est activé, cela déclenche la transcription de deux gènes : celui qui code pour l'IL-2 et celui codant pour CD25, qui n'est pas présenté de façon constitutive, contrairement aux autres chaînes qui composent le récepteur (β et γ). CD25 est nécessaire pour augmenter l'affinité de l'IL-2 à son récepteur, favorisant la prolifération lymphocytaire T, c'est l'une des cytokines responsables de la division cellulaire. Ainsi, lorsque le LT n'est plus stimulé par l'Ag, le RIL2 se dégrade pour signaler la fin de la prolifération.

En ce qui concerne les LT $CD8^+$, la prolifération dépend de l'intensité de la costimulation. En effet, lorsque la réponse immune est très forte, les DC ont un pouvoir de costimulation élevé, ils peuvent donc induire directement la synthèse d'IL-2, comme les LTCD4 décrit précédemment. Mais quand le pouvoir de costimulation est faible, ce qui est le cas lors de l'infection par certains virus, tel que l'herpès simplex virus, ou au cours du rejet de greffe, l'intervention des LT $CD4$ est nécessaire pour compenser cette faible réponse immunitaire (Bevan 2004).

Il y a deux types de coopération dépendant du type de LT CD4⁺ qui intervient :

- Le LT CD4⁺ naïf produit de l'IL-2 à la suite de son activation, afin de se fixer au RIL2 présent à la surface du LT CD8⁺, permettant ainsi d'avoir une action paracrine sur la cellule.
- Le LT auxiliaire interagit avec la DC afin d'augmenter le nombre de molécules de costimulation nécessaire aux LT CD8⁺ (comme le CD70 de la DC qui se lie sur le CD27 du LT CD8⁺) (Ahrends et al. 2017). Il peut également intervenir dans la sécrétion d'IL-15 par les DC en diminuant l'expression des molécules pro-apoptotiques en faveur des anti-apoptotiques, augmentant la survie des LT CD8⁺ (Oh et al. 2008).

Ainsi, les LT CD4⁺ sont d'une grande aide pour l'expansion des LT CD8⁺. Par la suite, après 4 à 5 jours de prolifération intense, la différenciation est possible grâce à l'intervention des cytokines polarisantes ou cytokines de différenciation. Ainsi, les LT se différencient en cellules effectrices : les LT CD4⁺ deviennent des LT auxiliaires ou « *helpers* » (LTh) et les LT CD8⁺ des LT cytotoxiques (LTc), caractérisés par leurs fonctions effectrices. Par exemple lors de l'infection par un virus, les Ag détectés par la CPA stimulent des récepteurs, les TLR (*Toll Like Receptors*) engendrant la sécrétion d'IL-12, qui est une cytokine proTh₁ alors que si l'infection est produite par un parasite, alors ce sont d'autres TLR stimulées qui produisent de l'IL-10, cytokine permettant la différenciation en LTh₂. Le but étant d'orienter le type cellulaire, le plus pertinent, afin de détruire l'Ag.

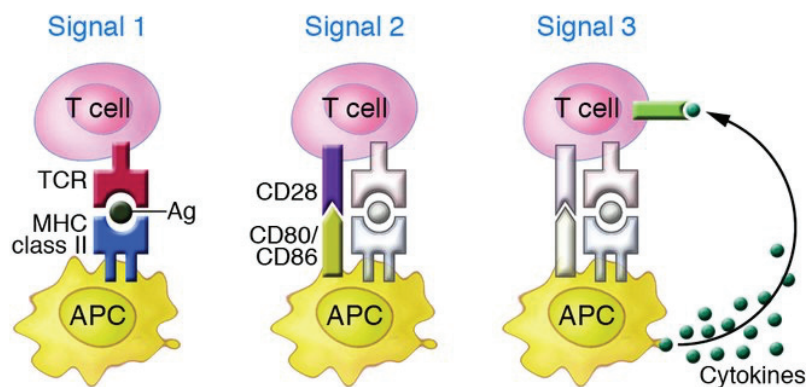


Figure 7: Les différents signaux permettant l'activation et la prolifération des LT (Gutcher et Becher 2007)

Le but de cette diversité de lymphocytes émergents est de détruire l'agent infectieux de la façon la plus spécifique possible et cela est possible grâce à leurs propriétés effectrices.

4 Propriétés effectrices

4.1 Les LT auxiliaires ou helper.

Il existe une diversité dans la population des LTh. Ils peuvent être distribués au moins en 5 sous-classes, régies par le profil cytokinique (Zhu, Yamane, et Paul 2010). Des études ont également réparti ces populations effectrices en fonction de l'expression des récepteurs de chimiokines spécifiques des tissus, subissant différents types d'inflammation. Les chimiokines correspondantes moduleront l'amorçage, la différenciation et l'activation des LT CD4⁺.

4.1.1 LTh₁

Les LTh₁ interviennent dans la phagocytose, dans l'augmentation de l'expression du CMH et dans la production d'anticorps (AC) par les LB, en augmentant la sécrétion d'une cytokine pro-inflammatoire : l'IFN- γ (Interféron- γ). Elle participe à la lutte contre les agents intracellulaires (bactéries, virus, parasites). Les récepteurs de chimiokines régulaient à la hausse sont le CCR5, CXCR3 et CXCR6. Le CXCR3 est important dans l'amorçage des LTh₁ dans le ganglion lymphatique. En effet, la fixation des ligands CXCL9 et CXCL10 confère une stabilité de contact avec les DC, favorisant la différenciation et la migration des LTh₁ dans des niches lymphoïdes capables de potentialiser une grande production d'IFN- γ . Cette production est possible grâce aux regroupements de cellules immunitaires CXCR3⁺ sécrétrices d'IFN- γ (Griffith, Sokol, et Luster 2014).

4.1.2 LTh₂

Les LTh₂ produisent de l'IL-4, IL-5 et IL-13 permettant la destruction des parasites extracellulaires en augmentant la production d'AC via l'activation des LB et en stimulant la différenciation des mastocytes et des polynucléaires éosinophiles. Ils expriment préférentiellement CCR4, CCR8 et CXCR4.

4.1.3 LTh₁₇

Les LTh₁₇ sont particulièrement impliqués dans l'immunité des muqueuses. Ces LT produisent de l'IL-17 engendrant une stimulation des cellules épithéliales, des kératinocytes et des fibroblastes, qui à leurs tours vont pouvoir produire d'autres cytokines pro-inflammatoires

dans le but de recruter les polynucléaires neutrophiles et les macrophages. Ils sont impliqués dans la défense contre les bactéries extracellulaires et certains fongiques. Les LTh₁₇ expriment le CCR6 et le CCR4. Le CCR6 est considéré comme le meilleur marqueur de surface de ces LTh, mais sa faible sensibilité l'empêche d'être utilisé seul. L'association avec d'autres marqueurs, tels que le CCR4 et le CXCR3, caractérise des populations. En effet, le phénotype CCR6⁺CCR4⁺ identifie une population homogène, composé de LTh₁₇, sécrétrice d'IL-17 et possédant une spécificité pour *Candida albicans*. Quant aux cellules CCR6⁺CXCR3⁺, elles forment une population hétérogène avec d'une part des LTh₁ produisant de l'IFN- γ et d'autre part des LTh produisant à la fois de l'IFN- γ et de l'IL-17. Ces LTh₁ (CCR6⁺CXCR3⁺) sont identifiés lors de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* (Acosta-Rodriguez et al. 2007). Mais ils sont différents des LTh₁ « classiques » décrits plus haut (Sallusto 2016).

4.1.4 LTreg

Les LT régulateurs (Treg), produisent de l'IL-10 et TGF- β (Transforming Growth Facteur Beta) inhibant les fonctions effectrices des LT. Ce sont des cellules contrôlant le développement lymphocytaire de façon négative afin de ne pas emballer le SI et ainsi minimiser les dégâts cellulaires. En exprimant le CCR7, ils migrent dans le ganglion lymphatique afin d'effectuer leur fonction suppressive. En effet, les LTreg exprimant CD62L+CCR7⁺ possèdent une activité suppressive plus importante que ceux allant en périphérie. Cela a été observé lors de maladies auto-immunes (MAI) ou de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH). L'expression du CCR4 est également retrouvée sur les LTreg. Ainsi, lors d'une transplantation cardiaque, les DC présentant des alloAg dans le ganglion lymphatique, expriment le ligand du CCR4 provoquant une colocalisation des LTregFoxp3⁺.

4.1.5 LTf

Les LT folliculaires (LTf) diffèrent des autres profils, car ils ne sont pas caractérisés par leur production de cytokines, mais par leurs marqueurs phénotypiques. En effet, grâce à l'expression de CXCR5, les Tf se localisent préférentiellement dans les centres germinatifs des OL et permettent une production d'AC de hautes affinités, par les LB. Mis à part leur implication dans la formation du centre germinatif, ces cellules produisent l'IL-21, essentielle dans la prolifération et la différenciation des LB en plasmocytes.

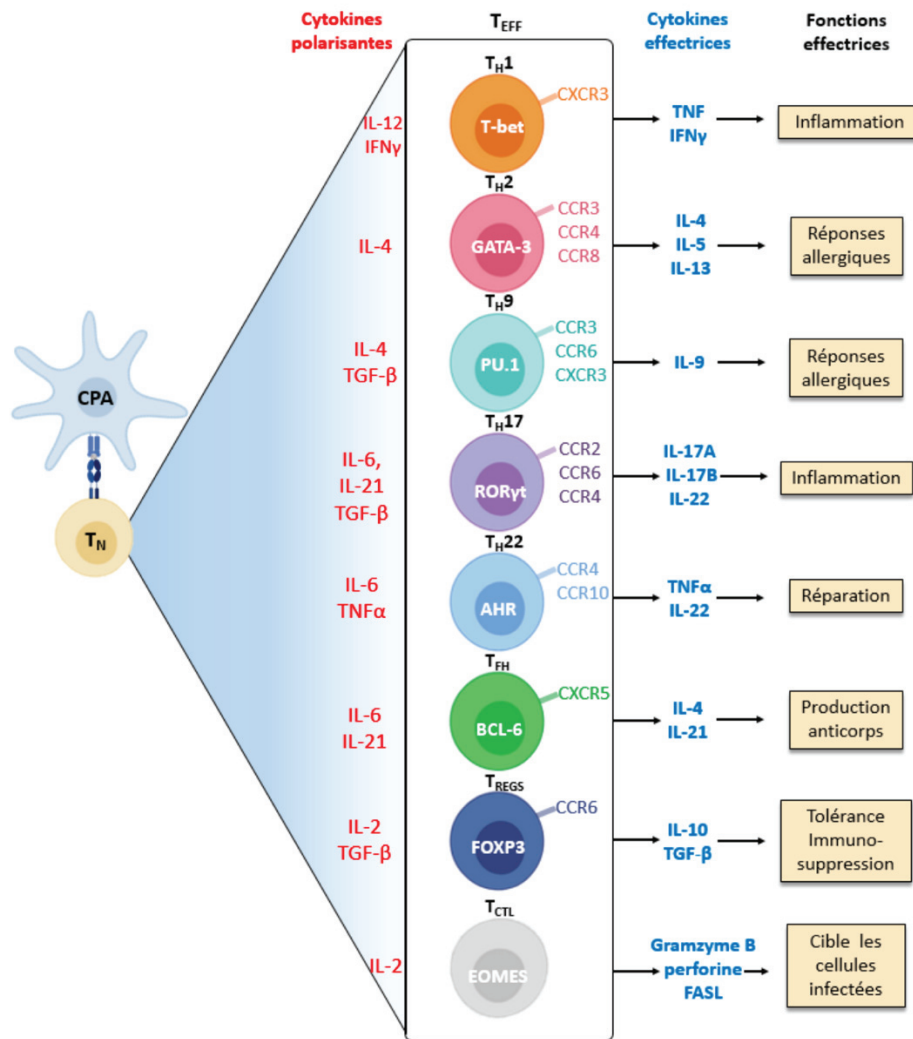


Figure 8: Différenciation et caractérisation des LTh (Joachim 2021; Kara et al. 2014)

L'expression de ces récepteurs dépend de la différenciation des LTh. Ils aident donc, à la migration de ces cellules afin d'utiliser les fonctions effectrices nécessaires pour combattre l'infection.

4.2 Les LT cytotoxiques

L'activation des LT CD8⁺ engendre une phase de prolifération qui nécessite des changements métaboliques coûteux en énergie, passant d'un métabolisme catabolique à anabolique nécessaire à la génération de nombreuses cellules. (Pollizzi et Powell 2014 ; Michalek et Rathmell 2010). La population émergente est hétérogène et, tout comme les LTh, elle se distingue par la production cytokinique et les différentes propriétés effectrices : LTc₁, LTc₂, LTc₉, LTc₁₇, Treg (Mittrücker, Visekruna, et Huber 2014). Nous nous attarderons uniquement sur la sous-population Tc₁ puisqu'elle est majoritairement présente lors de la différenciation cellulaire. Les cellules sont dénommées sous le terme de lymphocytes T

cytotoxiques (LTc). En effet, ils participent activement à l'élimination des pathogènes notamment par la sécrétion de cytokines telles que IFN- γ ou TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha) et des molécules cytotoxiques (granzymes et perforines) leur fournissant la capacité de tuer la cellule cible par apoptose, qui est un processus programmé et contrôlé contrairement à la nécrose.

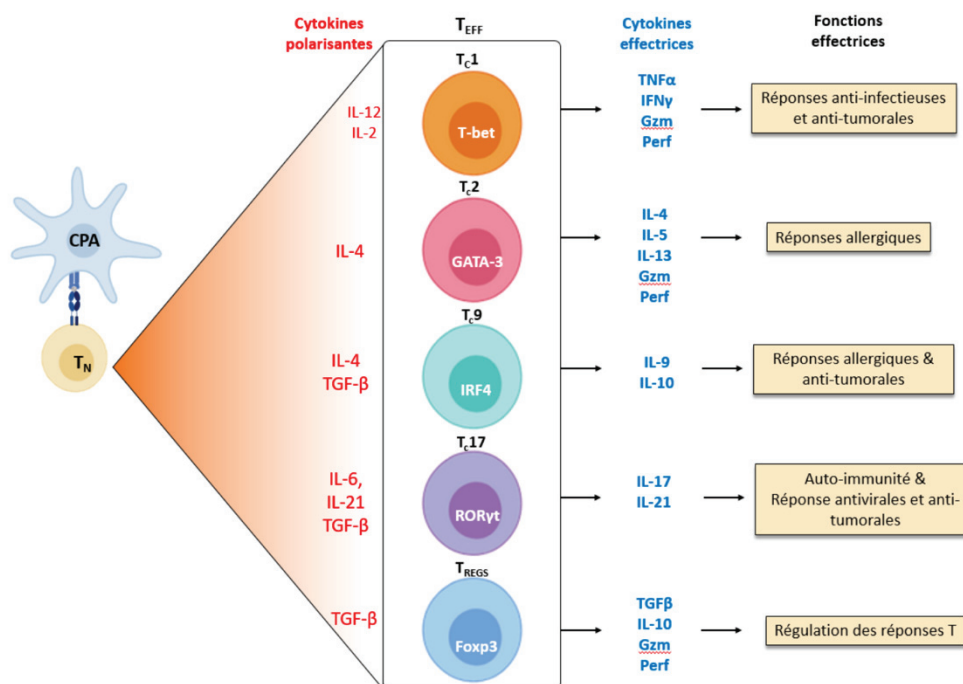


Figure 9: Différenciation et caractérisation des LTc (Joachim 2021; Mittrücker, Visekruna, et Huber 2014)

4.2.1 Sécrétion cytokinique

La sécrétion cytokinique va dépendre d'une part des conditions d'activation et d'autre part de l'infection, dans le but de potentialiser l'action de l'immunité innée et adaptative dans la défense contre les pathogènes intracellulaires (Kaech et Cui 2012).

On retrouve comme environnement cytokinique : l'IL-2, TNF- α , l'IFN- γ et l'IL-10 qui peut varier selon l'infection en cours (N. Zhang et Bevan 2011). Le TNF- α et l'IFN- γ participent à l'activation des macrophages et permettent ainsi d'augmenter la phagocytose. L'IFN- γ favorise l'accroissement de l'expression des molécules de CMH-I permettant de potentialiser la réponse des LT CD8⁺. L'effet antiviral de cette cytokine permet d'inhiber la réplication virale. (Schroder et al. 2004 ; Zhou 2009). Les LTc jouent également un rôle dans la régulation de la réponse cytotoxique.

Afin d'éviter des dommages cellulaires trop importants, ils sécrètent la cytokine immunosuppressive IL-10 au niveau des sites périphériques, alors que dans les OLI^{aires}, la production de cette cytokine est produite par les LT CD4⁺. Cette production d'IL-10 par les LT CD8⁺ est contrôlée par la charge virale. Elle est plus importante lors du pic de la réponse immunitaire que lorsque l'infection est contrôlée mais cela n'affecte pas la cinétique de la clairance virale. C'est un état intermédiaire permettant d'équilibrer la cytotoxicité importante de ces LTc (Palmer et al. 2010). Le TNF- α régule aussi négativement la réponse T CD8⁺, en effet lorsque des souris déficientes en TNF- α étaient infectées par LCMV (Virus de la chorioméningite lymphocytaire), cela engendre une hyperproduction de LTc (Singh et Suresh 2007).

4.2.2 Mécanismes cytotoxiques

L'activité cytolytique est possible grâce à deux mécanismes apoptotiques : l'un dépendant de la voie perforines/granzymes et l'autre de la voie Fas/Fas-ligand.

4.2.2.1 Voie perforines/granzyme

Cette voie est enclenchée grâce à un signal intracellulaire lors du contact entre le lymphocyte et la cellule cible. Durant la dégranulation ou l'exocytose des cellules cytotoxiques, des microtubules permettent aux granules préformés ou aux lysosomes de libérer des molécules lytiques (perforine, granzymes, granulysine). Une fois la dégranulation effectuée, des marqueurs de surface sont exprimés (CD107a, CD107b et CD63). Ces molécules empêcheraient l'autodestruction lymphocytaire (Chávez-Galán et al. 2009).

4.2.2.2 Voie Fas/FasL

Lors de l'engagement du TCR, Les LTc expriment des ligands FasL, ce sont des protéines transmembranaires de forte toxicité qui se fixent à leur récepteur Fas (CD95) appartenant à la superfamille des TNFR. Par suite de cette liaison, le recrutement de la caspase 8 induit la mort de la cellule par apoptose.

L'homéostasie des LT CD8⁺ est également contrôlée par le système Fas/FasL. Cette voie joue un rôle dans le contrôle des cellules constamment activées. En effet, la cytotoxicité, induite par FasL, doit être régulée et restreinte afin d'éviter une apoptose excessive.

La sensibilité de FasL est donc limitée par la métalloprotéase ADAM-10, permettant le clivage protéolytique de FasL en une forme soluble sFasL possédant une activité apoptotique quasi nulle (1000 fois moins cytotoxique). Elle est considérée comme l'antagoniste du FasL (Suda et al. 1997).

Ainsi, les lymphocytes T effecteurs jouent un rôle majeur dans la défense contre les différents pathogènes, mais lorsque l'infection est terminée, l'avenir de ces lymphocytes n'est pas de rester indéfiniment dans la circulation en étant activés. C'est à ce moment-là que la mémoire intervient.

5 Mise en place de la mémoire

La phase de contraction est une étape qui élimine une majorité des cellules effectrices (90 à 95 %). Elle précède la phase de mémoire durant laquelle la faible proportion de lymphocytes restants persiste dans l'organisme dans un état latent jusqu'à une prochaine infection (Kumar, Connors, et Farber 2018). La notion de mémoire se met en place lorsque les LT effecteurs ont joué leur rôle dans la destruction de l'agent pathogène responsable de l'infection. Cette mémoire permettra de renforcer une seconde attaque en engendrant une réponse plus rapide, plus efficace et spécifique de l'Ag. Ces cellules mémoires sont donc dotées de différentes caractéristiques leur permettant une meilleure prise en charge lors d'une future infection.

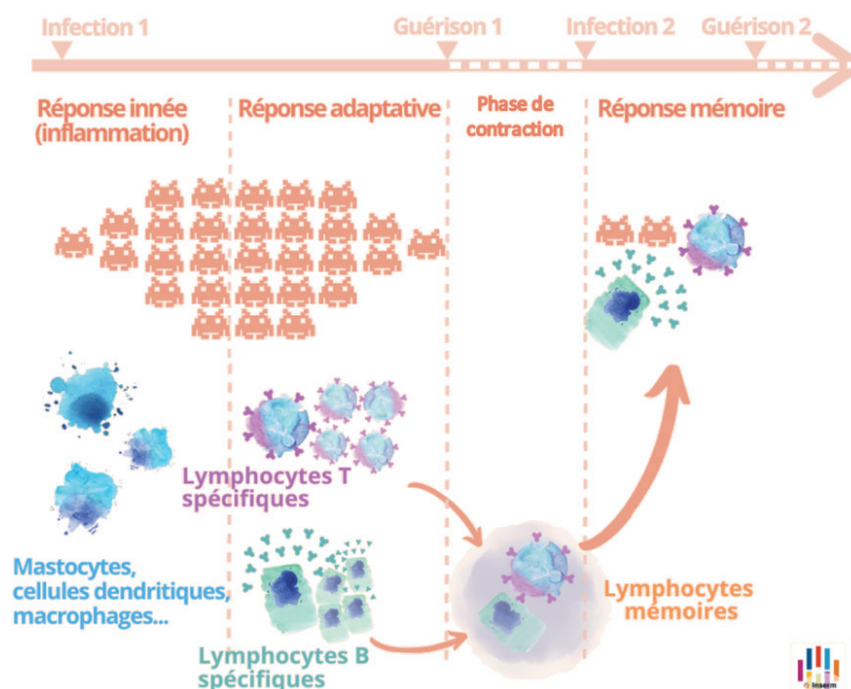


Figure 10: Représentation de la mise en place de la mémoire lymphocytaire lors d'une infection (Inserm, La science pour la santé » s. d.)

5.1 Un pool cellulaire augmenté

Le nombre de cellules ayant un TCR spécifique de l'antigène lors de la première infection est 2 500 fois plus important qu'initialement (Blattman et al. 2002), ainsi le pool de cellules mémoires potentialise la reconnaissance de l'antigène à la suite d'une seconde infection.

5.2 Une longue durée de vie

Le but d'une mémoire est sa persistance dans le temps afin d'assurer une défense efficace et durable. Par exemple, la survie des LT mémoires $CD8^+$ ne dépend pas de la stimulation du TCR, mais plutôt de la production d'IL-7 qui contrôle les molécules anti-apoptotiques telles que le Bcl-2. L'IL-15 intervient également dans la prolifération homéostatique des LT mémoires $CD8^+$ (Rubinstein et al. 2006 ; Tan et al. 2002).

5.3 Un état hyper-réactif

Lors d'une réactivation, les lymphocytes vont être rapidement efficace. Ils réacquièrent plus rapidement leurs fonctions effectrices et cela est dû à des modifications post traductionnelles présentes lors de la première réponse et qui sont conservées à l'état latent,

c'est le cas de la chimiokine CCL5, stockée dans des granules, prête à être libérée lors de l'activation des LT mémoires CD8⁺ (Walzer et al. 2003). Ces modifications épigénétiques permettent à la chromatine d'être soit condensée soit décondensée, participant ainsi à la répression ou l'expression de certains gènes, essentiels à la réponse immunitaire. En effet, lorsque les gènes présentent une chromatine condensée, alors leur expression est limitée, par défaut d'accès. Tandis que lorsque celle-ci est décondensée, comme c'est le cas pour les gènes codant pour l'IFN- γ ou l'IL-2, l'accès est favorisé (Araki et al. 2008).

5.4 Une localisation non restreinte

Les LT mémoires prennent en charge plus rapidement l'infection, car ils ont la capacité de se rapprocher de la zone où l'Ag se trouve en premier lieu. En effet, la porte d'entrée de l'Ag se trouve généralement au niveau des tissus périphériques. Les cellules mémoires possèdent des récepteurs de chimiokines à la surface (CCR7, CCR5, CXCR3...) leur permettant de sortir des OLI^{aires}, mais également de circuler et résider dans les organes non lymphoïdes. Cela est essentiel afin de pouvoir neutraliser rapidement l'Ag.

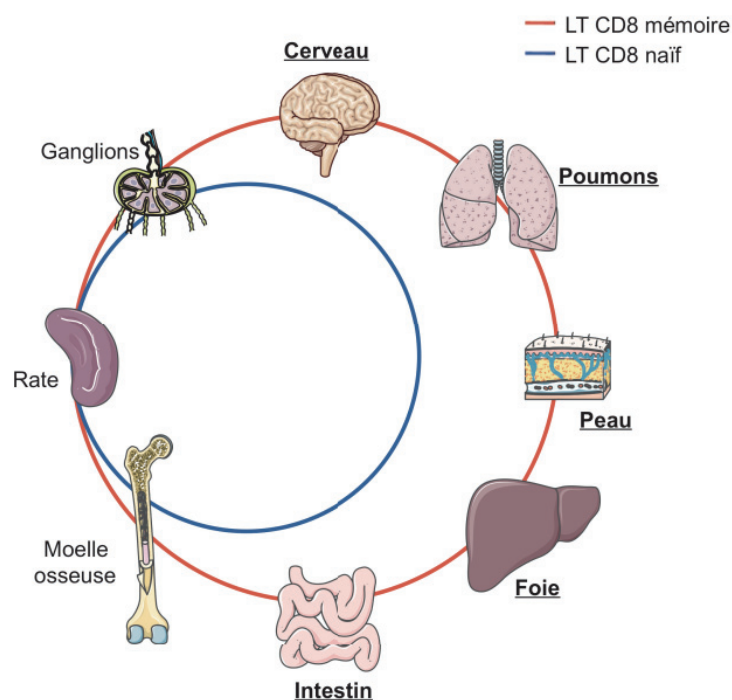


Figure 11: Circulation des LT naïfs et mémoires au sein des différents organes (Grau, s. d.)

Grâce à une cellule T naïve, l'organisme peut produire de nombreux sous-ensembles de LT effecteurs et mémoires avec des profils phénotypiques et fonctionnels différents. Nous allons donc nous attarder sur ces sous-populations et leur intérêt en pathologie humaine.

PARTIE II : LES SOUS-POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T NAÏVES ET MEMOIRES

Nous allons nous intéresser à l'hétérogénéité des cellules mémoires qui restent en latence avant la rencontre de l'Ag. Il existe une diversité dans cette sous-population mémoire. Cette distinction se fait selon plusieurs critères : les marqueurs phénotypiques, la compartimentalisation et les propriétés fonctionnelles.

1 Différenciation des sous-populations naïves et mémoires

1.1 Marqueurs phénotypiques

Historiquement, le CD45 était le premier utilisé afin de distinguer ces deux grandes populations. En effet, c'est un marqueur de naïveté découvert dans les années 80 anciennement appelé CD45R. Les isoformes CD45 ont permis de positionner les LT, ainsi les LT_N ont un phénotype CD45RA⁺ alors que les mémoires ne l'expriment pas et possèdent, plutôt à leur surface, l'isoforme RO, marqueur de mémoire. La présence de CD45RO est retrouvée, chez les nouveaux nés, et son expression augmente avec l'âge (Mahnke et al. 2013). Ainsi, l'expression de l'isoforme CD45RA ou RO est une approche rapide de la distinction des cellules naïves et mémoires, mais cette approche est incomplète.

Lors de l'étude de la composition de la lymphe d'une jeune brebis, dirigée par l'équipe de Mackay, ils ont découvert que la lymphe efférente, qui se dirige vers les organes lymphoïdes secondaires (OLII^{aires}) via les veinules endothéliales hautes (HEV), est composée majoritairement de cellules ayant un phénotype naïf (CD45R⁺, CD44^{low}) contrairement à la lymphe afférente, correspondant aux LT rejoignant les tissus périphériques, riche en LT mémoires (CD45R⁻CD44^{high}) (Mackay, Marston, et Dudler 1990). Les cellules mémoires sont donc destinées à circuler dans le sang pour atteindre les tissus périphériques afin de potentialiser la rencontre de l'Ag, tandis que les cellules naïves circulent en direction des OLII^{aires}.

Cette différence de compartimentalisation est due à la présence de marqueurs impliqués dans la migration tissulaire. L'étude de ces marqueurs cellulaires, menée notamment par Sallusto, a permis, au début, de subdiviser la population mémoire des LT en deux : on retrouve ainsi les LT centraux mémoires (LT_{CM}) et les LT effecteurs mémoires (LT_{EM}) (Sallusto et al. 1999).

Cette distinction est possible grâce à l'expression des molécules de « *homing* », ou de domiciliation, CCR7 et L-selectine (CD62L). Ils permettent le déplacement à travers les OLII^{aires}.

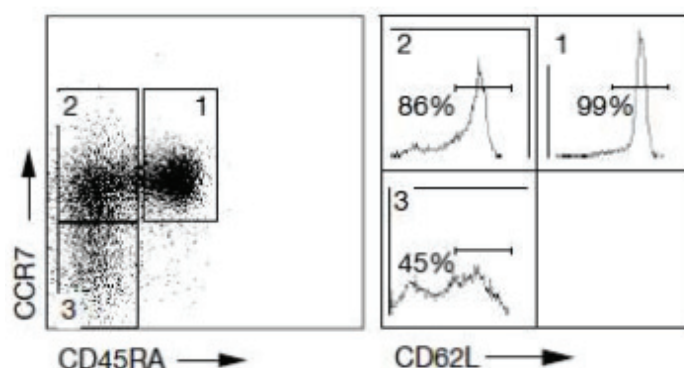


Figure 12: Sous-populations lymphocytaires TCD4⁺ mémoires.

La première figure met en évidence un dot plot des trois sous-populations LT CD4⁺ : (1) CCR7⁺CD45RA⁺, (2) CCR7⁺CD45RA⁻, (3) CCR7⁻CD45RA⁻. La deuxième figure illustre un histogramme du niveau d'expression du CD62L des trois sous-populations (Sallusto et al. 1999).

Ces observations faites initialement ont été étendues et cela a permis de mettre en évidence l'existence d'autres sous-populations lymphocytaires T. En revanche, il a été démontré que l'expression de CD62L sur les cellules T effectrices et mémoires est plus variable et reste élevée sur certaines cellules T, mais est régulée à la baisse sur d'autres. En effet, les LT_{CM} expriment normalement le CCR7 et le CD62L permettant la migration au sein des OLII^{aires} alors que certains LT_{CM} vont perdre le CD62L tout en gardant CCR7⁺. De même pour les LT_{EM}, qui sont CD45RA⁻CCR7⁻, qui peuvent exprimer le CD62L. Il a été suggéré que cette divergence est en corrélation avec des caractéristiques et des schémas de migration distincts, de la même manière que les récepteurs des chimiokines présentent des schémas d'expression polarisés. CD45 RA/RO et CCR7 semblent être de bons marqueurs afin de discriminer les sous-populations de LT.

1.2 LT naïfs

Les LT_N possèdent un phénotype CD45RA⁺CCR7⁺, ils circulent constamment entre le sang et les OLII^{aires} afin de potentialiser la rencontre avec l'Ag, grâce à l'expression de CD62L qui se fixera sur des molécules d'adressage périphérique exprimées à la surface des HEV. De plus, les LT_N expriment le CCR7 et la fixation des ligands CCL19 et CCL21 sur ce récepteur

déclenche un signal permettant la rétention des LT_N dans la zone T des $OLII^{aires}$ pendant 24 h (Ford et Gowans 1969).

1.3 LT mémoires

1.3.1 LT centraux mémoires

Les LT_{CM} sont définis comme $CD44^{high} CD45RA^{-}$, expriment $CD45 RO$, $CCR7$ ainsi que la L-selectine. Ils peuvent migrer vers les $OLII^{aires}$ via les veinules postcapillaires appelées HEV (*High Endothelial Venule*). En effet, les cellules endothéliales tapissant ces vaisseaux expriment les ligands du récepteur de surface $CCR7$ permettant de traverser le ganglion lymphatique. Les LT_{CM} qui sont de nouveau exposés à l'Ag, augmentent rapidement leur prolifération pour être prêt à migrer aux sites d'infection et, selon l'environnement cytokinique, ils pourront se différencier en LT_{EM} . Ce sont des cellules assimilables à des cellules souches. Elles possèdent un pouvoir d'auto-renouvellement et de différenciation.

1.3.2 LT effecteurs mémoires

Ils se distinguent des LT_{CM} , car ils n'expriment pas ou très peu les molécules d'adhésion aux $OLII^{aires}$, ils sont donc définis par $CD44^{high} CD45RA^{-} CCR7^{-}$ et $CD62L^{-}$ (Sallusto et al., 1999). De ce fait, ils circulent dans l'organisme, entre les tissus non lymphoïdes et le sang, afin de rechercher des agents étrangers. Ils sont dotés de fonctions effectrices immédiates permettant de se préparer en cas de réinfection.

1.3.3 LT effecteurs terminaux

Les LT effecteurs terminaux (LT_{ET}), que l'on appelle également les LT_{EMRA} , ou encore LT de différenciation terminale (LT_{TD}) sont retrouvés majoritairement au sein du pool de LT $CD8^{+}$. Cette sous-population exprime le marqueur de naïveté sans pour autant avoir les caractéristiques d'une cellule naïve puisqu'elle possède une fonction cytolytique importante grâce à la production accrue de perforine. Leur durée de vie est, cependant, plus faible que celle des LT_{EM} classiques. Cette sous-population correspond au dernier stade de différenciation lymphocytaire. Elle a été découverte chez l'homme, mais pas chez la souris.

Elle est définie par un stade de différenciation terminale ayant une très faible capacité proliférative (Geginat, Lanzavecchia, et Sallusto 2003).

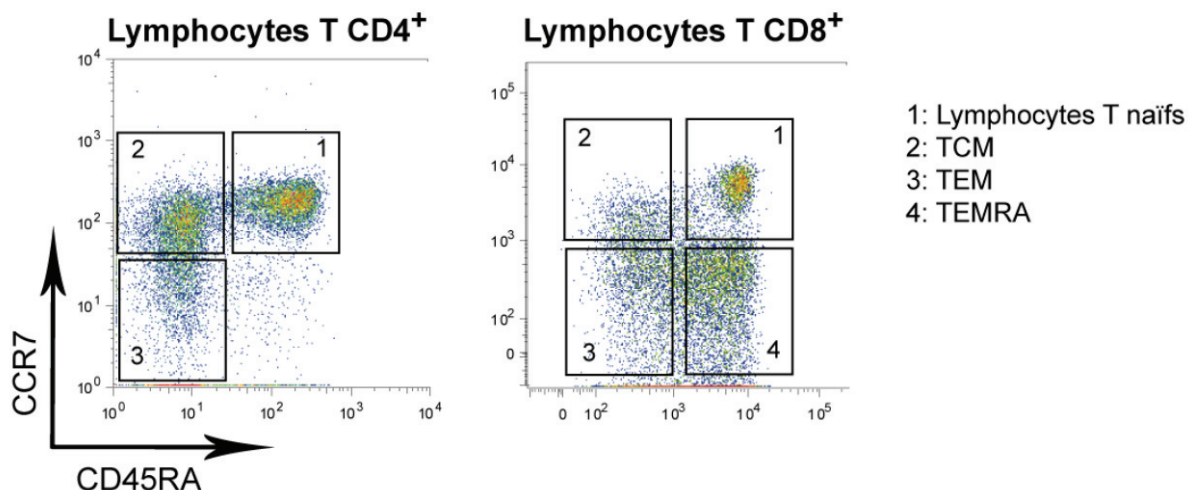
1.3.4 Autres LT

1.3.4.1 LT souches centrales mémoires

Il a été découvert en 2011, l'existence d'une cellule plus immature, avec une capacité de prolifération importante et une longue durée de vie, la cellule lymphocytaire T centrale mémoire souche (LT_{SCM}). Elle peut être considérée comme l'intermédiaire entre le LT_N et le LT_{CM} (Gattinoni et al. 2011).

1.3.4.2 LT résidents mémoires

En 2009, la découverte d'une autre sous population lymphocytaire mémoire voit le jour. Elle a été mise en évidence lors d'une infection à l'HSV (Herpès Simplex Virus), par l'équipe de Gebhardt (Gebhardt et al. 2009). Ce sont les LT résidents mémoires (LT_{RM}), comme son nom l'indique, ils ne circulent pas dans le sang, mais résident dans les tissus périphériques infectés par l'agent infectieux. Dans le cas de l'HSV, ils restent en latence dans la peau et les ganglions sensoriels où le premier contact avec le virus a été fait. Ils n'expriment pas le CCR7 ni le CD62L, ils sont caractérisés par l'expression du CD103, molécule d'adhérence connue sous le nom de l'intégrine αE et CD69, qui est un marqueur d'activation lymphocytaire précoce (Farber, Yudanin, et Restifo 2014). Ce pool de LT persistera à long terme et participera à la protection immunitaire locale.



1.4 Compartimentalisation

Ces différentes sous-populations diffèrent selon le compartiment LT CD4⁺ et LT CD8⁺. En effet, les LT_{CM} sont prédominants dans le pool CD4⁺ alors que les LT_{EM} et LT_{EMRA} sont retrouvés dans le pool CD8⁺ (Campbell et al. 2001).

De plus, l'environnement cytokinique d'activation des LT influence l'orientation de la différenciation. Dans le modèle murin, il est montré que l'activation des LT CD8⁺, par l'IL-15 et l'IL-2, favorisent respectivement le développement des LT_{CM} et des LT_{EM} (Manjunath et al. 2001). Chez l'homme, les LT CD8⁺ activés par l'IL-15 migrent dans les OLI^{aires} tandis que ceux activés par l'IL-2 sont retrouvés dans des zones périphériques où l'inflammation a lieu. (Weninger et al. 2001). Leurs proportions varient également en fonction de l'antigène impliqué. En effet, lors d'une immunisation par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), les LT mémoires prédominants sont des LT_{EM} tandis qu'une infection par le Cytomégalo virus (CMV) engendre un pool de LT_{EMRA} plus important (Wertheimer et al. 2014).

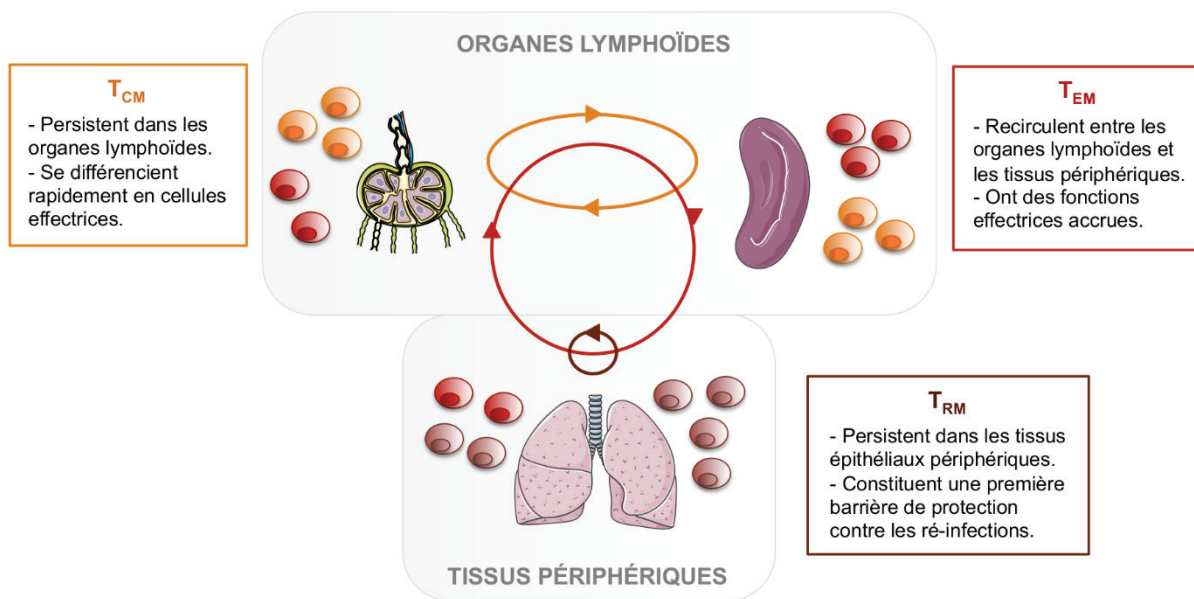


Figure 14: Compartimentalisations et circulation des lymphocytes T_{CM}, T_{EM} et T_{RM} en fonction des différents organes (« Les lymphocytes Trm, sentinelles du système immunitaire » s. d.).

La caractérisation de ces sous-populations lymphocytaires T se fait par des marqueurs phénotypiques, mais également par leurs fonctions.

2 Modèles de différenciation

Après la phase de contraction, les cellules restantes ont pour destin de constituer le pool de cellules mémoires. Plusieurs modèles ont été décrits pour comprendre le devenir des cellules naïves en cellules mémoires. Il existe à ce jour, plusieurs modèles de différenciation de ces sous-populations, mais les études sont controversées en ce qui concerne l'origine des populations lymphocytaires T mémoires. Ces différents modèles proposés se sont basés principalement sur les LT mémoires CD8⁺.

2.1 Modèle linéaire

Cela implique une continuité de différenciation, c'est-à-dire que la cellule naïve devient une cellule effectrice qui, lorsqu'elle a détruit l'Ag, peut terminer sa voie de différenciation soit en cellule mémoire soit en mort cellulaire. Cela suggère une progression du LT_N vers un profil terminal plus différencié à partir d'un LT effecteur. Des études ont démontré que les LT mémoires ayant un profil Th₁ provenaient du pool initial des LT effecteurs orientaient vers la voie Th1. Cette empreinte des lymphocytes T effecteurs (ou de profil Th1) se retrouve particulièrement chez les LT_{EM}. Ils conservent leurs propriétés correspondant à leur lignage de départ (Marshall et al. 2011). Ils conservent des marqueurs épigénétiques effecteurs, mais expriment des marqueurs de naïveté essentielles à leur survie. Dans ce modèle, le LT effecteur devient un LT_{EM} puis un LT_{CM} (Akondy et al. 2017).

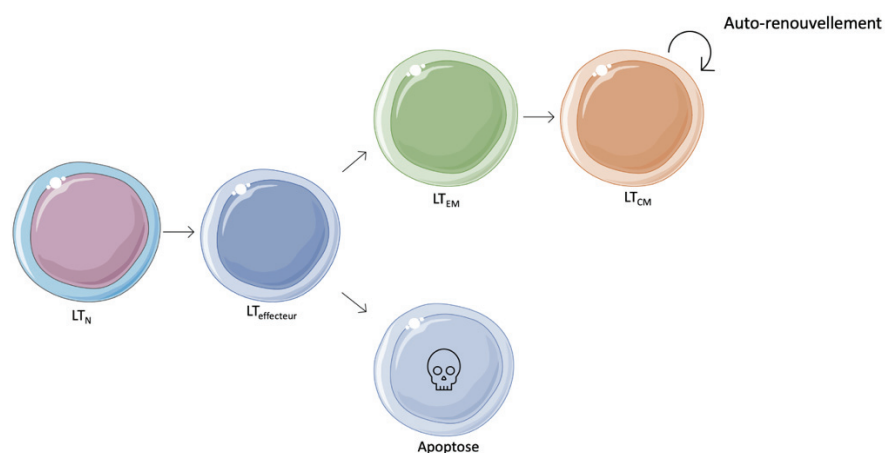


Figure 15: Modèle de différenciation linéaire des LT_N (inspiré d'Ahmed et al. 2009; Kaech et Cui 2012)

2.2 Modèle d'auto-renouvellement

C'est également une continuité de différenciation, mais à la distinction du modèle linéaire, les LT_N se différencient en LT_{CM} . Ils sont assimilés à une cellule souche proliférant et générant les LT_{EM} . Ils finissent leur différenciation en LT mémoire à différenciation terminale (Ahmed et al. 2009). Cela permet d'entretenir le pool de LT mémoires.

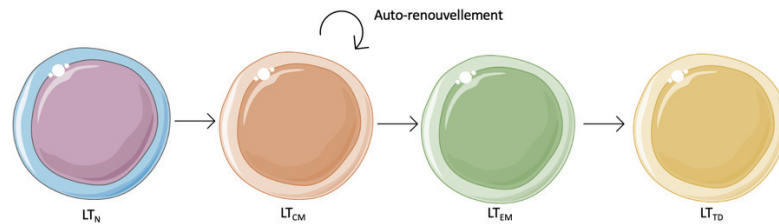


Figure 16: Modèle de différenciation linéaire du LT_N par auto-renouvellement (inspiré d'Ahmed et al. 2009; Kaech et Cui 2012)

2.3 Modèle asymétrique

C'est une différenciation divergente à partir d'une cellule naïve, elle peut donner naissance, selon leur empreinte génétique et les signaux environnementaux, soit à des cellules filles effectrices soit des cellules filles mémoires. Ces cellules naïves peuvent avoir une prédisposition génétique à devenir des précurseurs mémoires. En effet, ce modèle a été proposé en prenant en compte la notion de multipotence indifférenciée des LT mémoires (Chang et al. 2007).

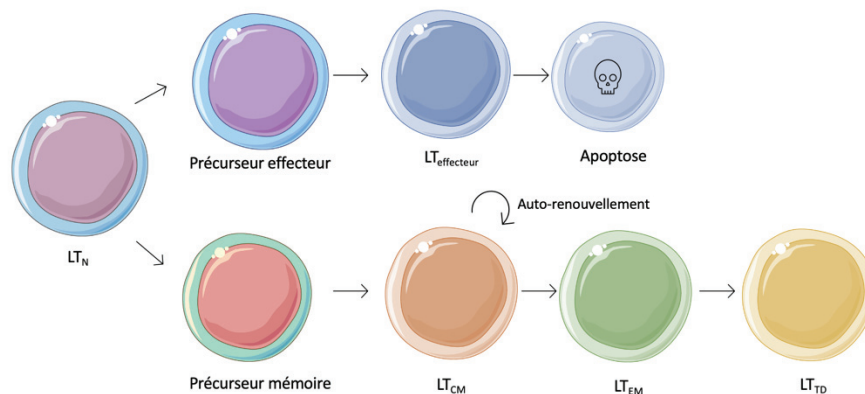


Figure 17: Modèle de différenciation asymétrique des LT_N (inspiré d'Ahmed et al. 2009; Kaech et Cui 2012)

2.4 Modèle décroissant

Cette différenciation se met en place dans les infections chroniques, lors d'une stimulation persistante par l'Ag. Ce modèle implique les signaux d'activation. En effet, les LT vont acquérir leurs propriétés effectrices et ainsi perdre leurs fonctions prolifératives et leur longévité par accumulation des signaux activateurs. Cela génère un spectre de LT mémoires ayant un phénotype plus ou moins différencié en fonction de la stimulation cellulaire (Joshi et al. 2007).

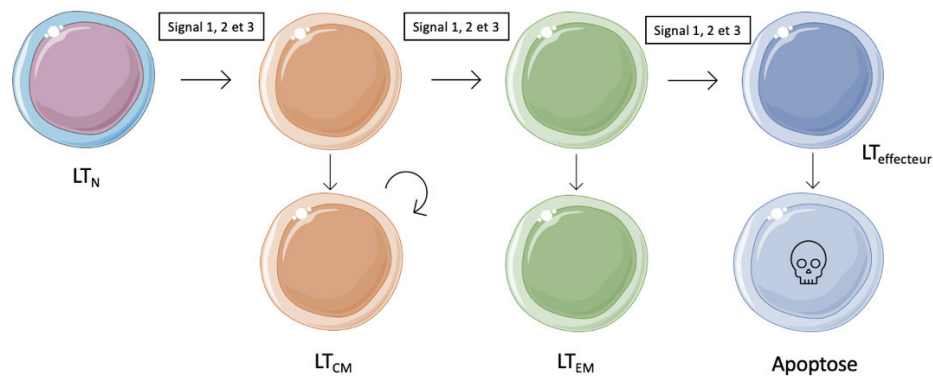


Figure 18: Modèle de différenciation croissant des LT_N influencé par la stimulation antigénique (inspiré d'Ahmed et al. 2009; Kaech et Cui 2012)

Ainsi, ces modèles ont été proposés selon différentes conditions expérimentales. Ils ne sont pas exclusifs les uns des autres et dépendent de la nature de l'Ag et des circonstances d'activations des LT. Il peut donc y avoir potentiellement plusieurs voies impliquées dans la naissance des LT effecteurs et mémoires.

3 Principales fonctions

À la suite de la description des différentes origines de ces populations mémoires, il est essentiel d'évaluer leurs principales fonctions mis en place lors des différentes situations menaçant l'intégrité de l'organisme.

Ce qui a permis de distinguer les LT mémoires est, d'une part, leur phénotype et, d'autre part, leur localisation dans l'organisme, ces deux caractéristiques étant intimement liées. Ainsi, leurs propriétés fonctionnelles varient en fonction de leur répartition dans les différentes zones de l'organisme, mais également du microenvironnement indispensable à leur homéostasie.

Parmi ces fonctions, on retrouve principalement une capacité proliférative cytokinique et cytotoxiques dépendantes du stade de différenciation.

3.1 Production cytokinique

L'une des propriétés des LT mémoires est de pouvoir réagir plus efficacement lors d'une nouvelle attaque, ils sont formatés pour agir plus rapidement et exprimer des cytokines pro- ou anti-inflammatoires dans le but de défendre l'organisme.

La plupart des LT CD4⁺ et LT CD8⁺ mémoires circulants dans le sang, produisent des cytokines telles que l'IFN- γ , de l'IL-2 et/ou du TNF (Gattinoni et al. 2011; H. H. Zhang et al. 2010).

Une étude réalisée sur la lignée des LT CD8⁺, chez la souris, montre que la différence fonctionnelle entre les LT_{CM} et les LT_{EM}, est la production d'IL-2, contrairement à leur capacité à produire de l'IFN- γ et leur activité cytologique (Unsoeld et al. 2002; Seder, Darrah, et Roederer 2008). Pour le compartiment CD4⁺, la production d'IL-2 dérivait des LT_{EM} surtout lors d'infections chroniques avec un faible niveau d'Ag. Ce phénomène a été observé chez les souris infectées par *Leishmania major* et chez des patients infectés par le virus de la vaccine. Pour la population CD8⁺, la production d'IL-2 venait principalement des LT_{CM} (Seder, Darrah, et Roederer 2008).

Afin de générer des LT_{EM} et LT_{CM}, Wherry et ses collègues (Wherry et al. 2003) ont utilisés comme modèle d'infection virale par le LCMV. Par la suite, ils injectent la même proportion de cellules mémoires chez des souris naïves exposées au pathogène dans le but d'examiner la capacité des sous-populations LT CD8⁺ à combattre l'infection. Grâce à l'expression du CD62L, ils ont retrouvé de grandes quantités de LT_{CM} dans les ganglions lymphatiques et des LT_{EM} majoritairement présents dans les tissus non lymphoïdes (poumon, foie). Dans la rate, des quantités équivalentes de LT_{CM} et LT_{EM} sont retrouvés. En ce qui concerne leurs fonctionnalités au sein des différents tissus, la quantité de certaines cytokines telles que l'IFN- γ , le TNF- α et l'IL-2 a été mesuré. Ils ont remarqué que l'IL-2 est produite en quantité plus importante par les LT_{CM} dans la rate par rapport aux LT_{EM}. Les deux autres cytokines sont produites de façon similaire. Lors de l'injection en intraveineuse d'une souche de LCMV, la population des LT_{CM} était plus apte à contrôler et à réduire la réplication virale. Grâce à la production élevée d'IL-2, les LT_{CM} possèdent une capacité proliférative plus importante, avec une action autocrine ou paracrine, permettant l'autorenouveau et le maintien d'un pool important à longue durée de vie.

Cela leur confère également une meilleure protection afin de réduire la charge virale (CV). Lors d'une restimulation, les LT_{CM} seraient capable de se différencier en LT_{EM} , ayant une durée de vie plus restreinte et non renouvelable (Tanel et al. 2009).

D'autres études effectuées, sur le modèle murin, suggèrent également que les LT_{CM} ont une capacité plus importante à produire de l'IL-2 alors que celles de l'IFN- γ et d'IL-4 étaient moins importantes à ce stade-là. Tandis que, lors de leur différenciation en cellules effectrices, la sécrétion de ces cytokines augmente de manière importante, elle correspond aux cellules pré-Th₁ et pré-Th₂ (Sallusto, Geginat, et Lanzavecchia 2004). Par exemple, dans la sous-population LT_{EM} , les sous types helpers Th₁/T_{C1}, Th₂/T_{C2}, Th₁₇/T_{C17} sont retrouvés. Les sous-populations lymphocytaires mémoires peuvent, donc induire le même type de sécrétion cytokinique (IL-2, INF- γ , TNF- α) mais à des niveaux différents. Dans une autre étude, les LT_{CM} provenant de patients sains, ont montré une capacité de production d'IFN- γ diminué par rapport aux LT_{EM} . Pour chaque sous-population LT_N , LT_{CM} et LT_{EM} , ils ont calculé le rapport IL-2/IFN et la sous-population ayant eu le quotient le plus élevé significativement était celle des LT_{CM} (Wang et al. 2012).

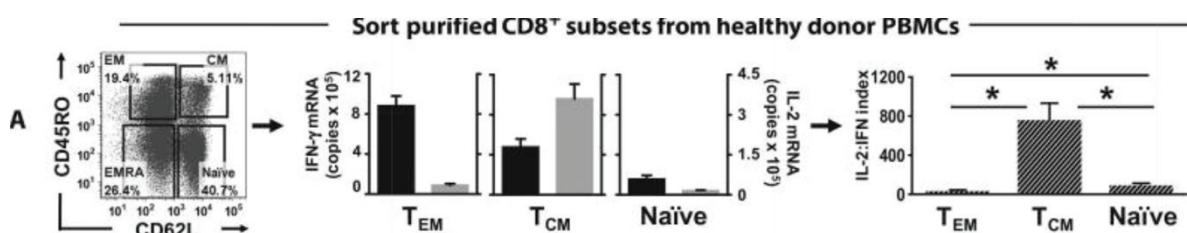


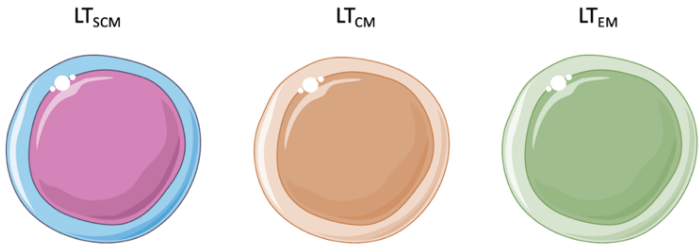
Figure 19: Représentation de la production d'IFN- γ et ratio IL-2/IFN par les lymphocytes T CD8 naïfs et mémoires (Wang et al. 2012)

La population de LT_{CM} est donc caractérisée par sa forte production d'IL-2. Elle partage cette propriété avec le sous-groupe LT_{SCM} , qui ne représente qu'une petite fraction de la population mémoire. Ainsi, la proportion relative de cellules productrices d'IL-2, d'IFN- γ et/ou de TNF dépend de la sous-population (Farber, Yudanin, et Restifo 2014) :

- Les LT_{EM} ont un rapport d'IFN- γ /TNF le plus élevé et des pourcentages plus faibles de cellules productrices d'IL-2.
- Les LT_{SCM} ont le pourcentage le moins important de sécrétion d'IFN- γ , mais représentent les cellules produisant le plus d'IL-2 par rapport aux LT_{EM} .
- Les LT_{CM} sont identiques dans la production d'IL-2 par rapport aux LT_{SCM} et celle de l'IFN- γ et TNF est intermédiaire entre les LT_{SCM} et les LT_{EM} .

Les LT_{CM} ne produisent pas immédiatement ces cytokines après la stimulation du TCR, les fonctions effectrices sont acquises plus tard contrairement aux LT_{EM} qui produisent ces cytokines dans les heures suivant la stimulation.

*Tableau 1: Récapitulatif des niveaux de sécrétions cytokiniques par les LT_{SCM} , LT_{CM} et LT_{EM} .
(Inspire de Farber, Yudanin, et Restifo 2014)*



	LT_{SCM}	LT_{CM}	LT_{EM}
IL-2	+++	+++	++
IFN- γ	+	++	+++
TNF	+	++	+++

En ce qui concerne les LT_{EMRA} , ils possèdent également une capacité effectrice importante avec la production de cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ et TNF- α). Cette sous-population est particulièrement caractérisée par sa fonction cytotoxique. (Obata et al. 2005).

3.2 Capacité proliférative

Les LT_{CM} sont dotés d'un potentiel de prolifération important en réponse à la stimulation par l'Ag. Ses fonctions effectrices sont diminuées comparés aux LT_{EM} qui ont un pouvoir de sécrétion cytokinique plus important, mais une capacité proliférative diminuée. Ainsi, plus le phénotype est indifférencié, plus les capacités prolifératives sont importantes. Et au contraire, un phénotype bien différencié aura peu de prolifération, mais des capacités effectrices majorées. (Geginat, Lanzavecchia, et Sallusto 2003)

Les LT mémoires sont donc des cellules multipotentes, elles se différencient en sous-populations LT_{CM} , LT_{EM} et LT_{ET} . Cette gradation de prolifération est liée à la signalisation cytokinique et à des facteurs de transcription. Notamment T-bet et EOMES, qui sont essentiels au développement et à la fonction des LT mémoires.

Ainsi, des niveaux accrus de EOMES, favorisent la différenciation des LT_{CM} tandis que des niveaux élevés de T-bet permettent celle des LT_{EM}. Ces taux, élevés de T-bet, induisent une diminution du récepteur à l'IL-7 (RIL-7), essentiel à la survie des précurseurs (Han et al. 2020, 8). Les facteurs de transcription T-bet et EOMES régulent la fonctionnalité de ces cellules, en influençant la sensibilité du RIL-2. Chez la souris, une absence de T-bet a montré une augmentation du pool de LT_{CM} en défaveur du pool de LT_{EM} (Joshi et al. 2007).

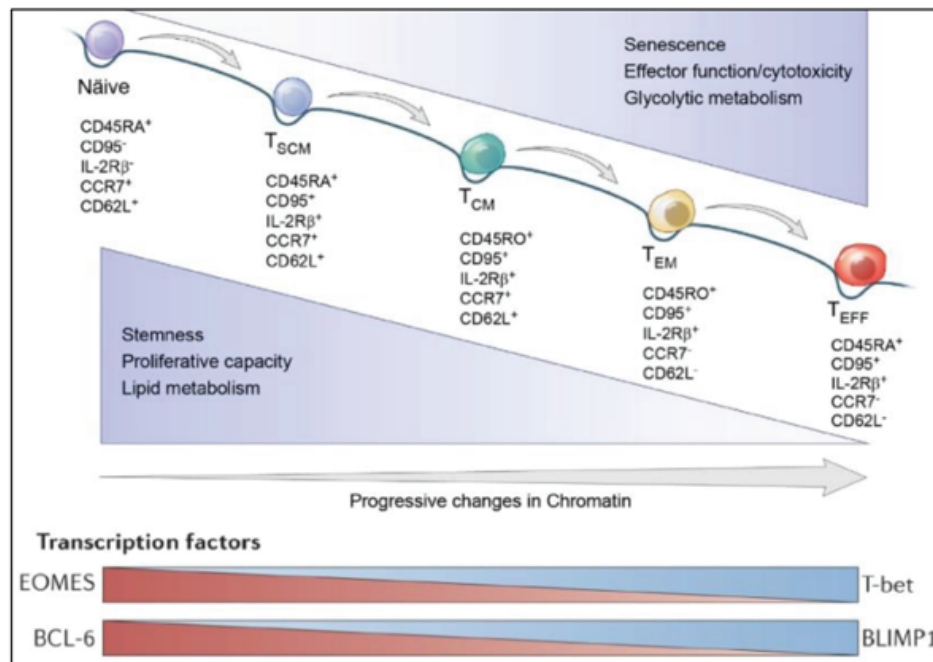


Figure 20: Relation entre le phénotype et la fonctionnalité lymphocytaire des différentes sous-populations (Gattinoni et al. 2011)

Ainsi, les LT_{CM} ont des propriétés assimilables à des cellules souches ayant un auto-renouvellement et une prolifération plus marquée, considérées comme une population intermédiaire entre les LT_N et LT_{EM} ou LT_{EMRA}. Mais la relation de différenciation linéaire entre ces sous-populations reste encore controversée.

3.3 Capacité cytotoxique

Cette cytotoxicité est hétérogène au sein de la population mémoire. En effet, cette fonction concerne le pool de LT CD8⁺. Les LT_{EM} CD8⁺ ont une cytotoxicité plus marquée que les LT_{CM} grâce à la production d'une grande quantité de perforine. Mais comparé aux LT_{EM}, ce sont les LT_{EMRA} qui ont une expression plus importante de molécules cytotoxiques (Sallusto, Geginat, et Lanzavecchia 2004).

Cela est lié au fait que, la capacité cytotoxique est plus importante en périphérie que dans les OLII^{aires} permettant de lutter contre les microorganismes (Masopust et al. 2001). L'expression des gènes codant pour les molécules cytolytiques, telles que le granzyme A, le granzyme B et la perforine, est fortement retrouvée dans les LT_{EM} et LT_{EMRA} (Willinger et al. 2005). Les LT_{EM} ont montré une grande efficacité dans la protection antivirale via leur activité cytolytique grâce à la production de granzyme B, en complément de celle de la perforine. Ce sont des médiateurs importants dans la sécurité des tissus non lymphoïdes (Mintern et al. 2007).

Cette production moléculaire est régie par la stimulation du TCR, mais également par l'IL-15, cytokine indispensable pour contrôler l'homéostasie et la fonctionnalité des cellules LT_{EMRA}, notamment. Elles possèdent également des fonctions innées en exprimant le CD16, molécule présente chez de nombreuses cellules appartenant à l'immunité innée, particulièrement les cellules NK et participe à la cytotoxicité dépendante des Anticorps ADCC (Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity). La stimulation via le CD16, permet aux LT_{EMRA} de sécréter des cytokines pro-inflammatoires et d'activer des réponses cytotoxiques en exprimant le CD107a.

Ainsi, les LT_{CM} sont dans les OLII^{aires} avec un potentiel de prolifération important mais limité au niveau des fonctions effectrices. Alors que les LT_{EM} sont localisés en périphérie avec une faible capacité de prolifération, mais une forte capacité effectrice.

3.4 Polyfonctionnalité

Le pool de cellules mémoires est plus susceptible de contenir des cellules multifonctionnelles que des cellules naïves, elles progressent vers une polyfonctionnalité. Les plus efficaces sont celles dont la production de cytokines est diversifiée et à des niveaux élevés (Westerhof et al. 2019).

L'efficacité d'un LT mémoire dépend de sa polyfonctionnalité lors de la première rencontre avec l'Ag. Donc, plus la cellule peut produire des cytokines, plus elle sera dotée d'une activité effectrice différente, cela augmentant le potentiel de protection. Il a été constaté à l'échelle individuelle, que ces sous-populations mémoires sont capables de produire à la fois de l'IFN- γ et du TNF- α et sont dotées d'une capacité cytotoxique en ce qui concerne les LT CD8⁺ (van Aalderen et al. 2015). Les fonctions effectrices des LT mémoires sont acquises à la suite de la première réponse immunitaire.

Cette notion de polyfonctionnalité est essentielle lors d'infections virales chroniques. En effet, le contrôle d'une infection par un virus latent est régi par la présence de LT mémoires avec un nombre de fonctions effectrices important. La polyfonctionnalité est inversement proportionnelle à la réplication virale. Ainsi, chez des patients asymptomatiques infectés par l'HSV-1, il est constaté la présence de LT_{EM} CD8⁺ multifonctionnels spécifiques. Ils sont prédominants aux LT_{CM} et leur production d'IFN- γ est plus importante. En ce qui concerne les patients symptomatiques, la proportion de LT_{CM} monofonctionnels est plus importante, avec une faible sécrétion d'IFN- γ et une diminution de l'expression des gènes codant pour les cytokines de survie et d'expansion. Cette différence dans la production cytokinique est en partie due à l'expression des protéines régulant négativement les cytokines inflammatoires, ce sont les protéines SOCS (*supresor of cytokines signaling*), inhibant la voie de signalisation JAK/STAT (Vahed et al. 2019).

Il en est de même, pour les autres infections virales chroniques contrôlées, comme celles à cytomégalovirus ou par le VIH, l'émergence des LT polyfonctionnels permet la réduction de la CV. Plus le nombre de fonctions effectrices est élevée, plus la capacités à diminuer la charge virale est importante (Riou et al. 2012; Seder, Darrah, et Roederer 2008). Ainsi, la présence de ces cellules polyfonctionnelles suggère le contrôle et le maintien de l'infection virale de manière latente.

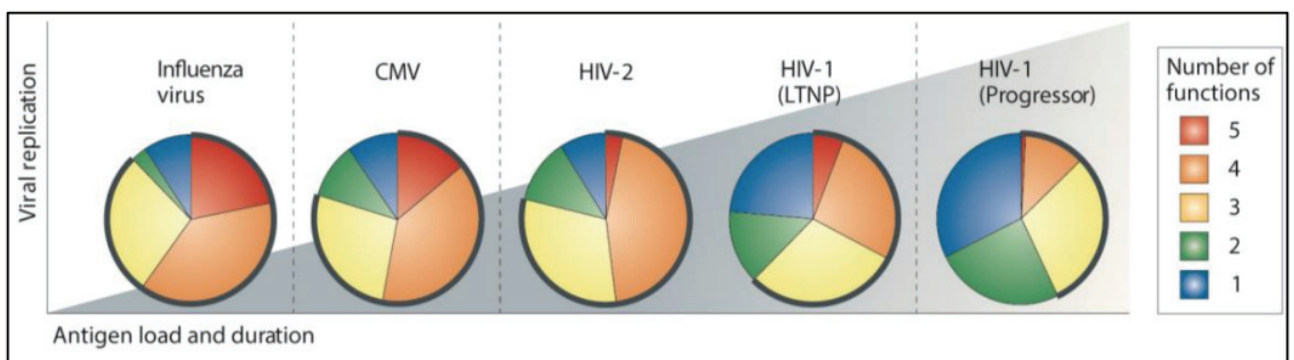


Figure 21: Corrélation entre la fonctionnalité des LT CD8 mémoires et la charge virale ((Seder, Darrah, et Roederer 2008)

En résumé, les LT_{CM} sont plus efficaces pour prendre en charge des infections systémiques du fait de leurs localisations lymphoïdes et des capacités prolifératives supérieures. Ils modulent leurs fonctions effectrices à la hausse lors d'une stimulation antigénique. Quant aux LT_{EM} et LT_{EMRA}, avec une localisation périphérique, ils sont plus efficaces dans les infections locales grâce à leurs propriétés effectrices et cytotoxiques.

On peut distinguer le rôle de ces différentes sous-populations en deux :

- Les LT_{EM} et LT_{EMRA} s'occupent de défendre l'organisme grâce à leurs fonctions effectrices (sécrétion cytokinique et cytotoxicité),
- Et les LT_{CM} reconstituent et approvisionne la réserve en LT mémoires.

L'hétérogénéité de ces sous-populations est engendrée en fonction des conditions de la réponse immunitaire. Après avoir différencié ces sous-populations, nous allons explorer leurs répartitions physiologiques en fonction de l'âge pour s'intéresser par la suite, à leurs implications et leurs rôles devant des circonstances pathologiques.

PARTIE III : EVOLUTION DES SOUS-POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T NAÏVES ET MEMOIRES

1 Variations en condition physiologique

Du fait de la longue durée de vie de l'être humain, l'étude des variations des LT, dans les différentes étapes de la vie, est essentielle. Au début de l'enfance, l'abondance des LT est représentée par les LT_N , à l'image de la forte activité du thymus. Ces LT_N représentent une population homogène. Avec l'âge, cet organe s'atrophie et par conséquent la production du pool de cellules naïves diminue. En parallèle, les LT mémoires s'accumulent en fonction des différentes rencontres antigéniques faites au cours de la vie. Cela laisse donc place à un pool de mémoire dotée d'une diversité cellulaire (L et al. 2013). Le point culminant, où les LT mémoires sont le plus prédominant, est à l'âge adulte. En effet, après de nombreuses années, la rencontre avec de nouveaux antigènes est moins fréquente, pour laisser place à un contexte d'antigènes répétées, récurrents et chroniques. Lors du vieillissement, des modifications sont observées, telles qu'une altération fonctionnelle des LT et un syndrome inflammatoire augmenté. Cela contribue à la sénescence du SI et ainsi à des pathologies associées (Kumar, Connors, et Farber 2018).

L'augmentation de la population naïve se trouve autant dans le compartiment $CD4^+$ que $CD8^+$, mais à des niveaux différents (Schatorjé et al. 2012). Cette lymphocytose physiologique, présente au plus jeune âge, est caractérisée par la sous-population de cellules naïves. Par la suite, la proportion moyenne des LT_N $CD4^+$ et $CD8^+$ diminuent linéairement avec l'âge, avec une tendance deux fois plus rapide en ce qui concerne le pool $CD8^+$.

Les LT mémoires augmentent au fil du temps jusqu'à atteindre un pic qui dépasse la proportion des $LT_N CD4^+$ vers l'âge moyen de 37 ans contre 29 ans pour les $LT_N CD8^+$ (Saule et al. 2006). Quelques paramètres expliquent la décroissance plus rapide des $LT_N CD8^+$. Tout d'abord, la production thymique est plus importante pour les $LT CD4^+$ que pour les $LT CD8^+$. De plus, la présence de l'IL-7 est indispensable pour l'homéostasie et la survie des LT et particulièrement celle des $LT CD8^+$ (Geiselhart et al. 2001). Cette cytokine homéostatique voit son taux diminué avec l'âge, ce qui influence la décroissance plus rapide du pool de $LT_N CD8^+$ contrairement aux $LT CD4^+$ (Fry et Mackall 2005).

La connaissance des variations des sous-populations lymphocytaires T est bien établie chez l'adulte. Cependant, pour la population pédiatrique, les études sont limitées, car il est difficile de récupérer des échantillons de sang d'enfants sains. Quelques études ont été réalisées afin de mieux comprendre l'évolution de ces sous-populations naïves et mémoires. En effet, les limites de ces études sont principalement :

- La taille des échantillons.
- L'hétérogénéité dans la répartition des tranches d'âge plus particulièrement de la naissance jusqu'à 18 ans.
- La diversité des marqueurs utilisés.

À ce jour, au sein du Service d'Immunologie de l'Hôpital de la Timone, les valeurs de références utilisées, pour l'interprétation des populations lymphocytaires T, sont celles publiées en évidence par Shearer et al. (Shearer et al. 2003). Dans cette revue, seules les populations naïves ($CD45RA^+CD62L^+$) et mémoires ($CD45RO^+$) sont déterminées (*Tableau 2 et 3*).

Tableau 2: Distribution des populations lymphocytaires en fonction de l'âge (en pourcentages) (Shearer et al. 2003)

Subset	N	0-3 mo	3-6 mo	6-12 mo	1-2 Y	2-6 Y	6-12 Y	12-18 Y
3	709	73 (53-84)	66 (51-77)	65 (49-76)	65 (53-75)	66 (56-75)	69 (60-76)	73 (56-84)
19	709	15 (06-32)	25 (11-41)	24 (14-37)	25 (16-35)	21 (14-33)	18 (13-27)	14 (06-23)
16/56	784	8 (04-18)	6 (03-14)	7 (03-15)	7 (03-15)	9 (04-17)	9 (04-17)	9 (03-22)
4	709	52 (35-64)	46 (35-56)	46 (31-56)	41 (32-51)	38 (28-47)	37 (31-47)	41 (31-52)
8	709	18 (12-28)	16 (12-23)	17 (12-24)	20 (14-30)	23 (16-30)	25 (18-35)	26 (18-35)
4/45RA/62L	805	89 (61-94)	88 (64-92)	83 (58-91)	79 (62-90)	70 (50-85)	58 (42-74)	51 (31-65)
8/45RA/62L	807	79 (56-88)	77 (53-88)	72 (47-87)	71 (46-85)	64 (42-81)	58 (39-73)	56 (42-73)
4/45RA	805	90 (64-95)	90 (77-94)	86 (64-93)	81 (63-91)	71 (53-86)	59 (46-77)	53 (33-66)
8/45RA	807	93 (80-99)	94 (85-98)	91 (75-97)	89 (71-98)	86 (69-97)	80 (63-92)	79 (61-91)
4/DR/38	805	3 (01-06)	4 (02-09)	4 (01-09)	5 (02-09)	5 (02-09)	4 (01-08)	3 (02-06)
8/DR/38	807	5 (02-17)	7 (03-16)	8 (03-25)	15 (05-30)	13 (05-29)	9 (02-20)	7 (03-18)
4/DR	805	3 (02-06)	5 (02-10)	5 (02-11)	6 (02-11)	7 (03-12)	6 (03-13)	7 (04-11)
8/DR	807	5 (02-20)	7 (03-17)	10 (04-27)	16 (06-33)	16 (07-37)	12 (06-29)	12 (05-25)
4/38	805	98 (95-99)	96 (90-98)	95 (89-97)	93 (85-97)	87 (74-94)	79 (64-86)	69 (50-79)
8/38	807	97 (89-99)	95 (83-98)	93 (78-98)	91 (73-97)	82 (52-93)	70 (42-86)	64 (33-80)
4/28	806	99 (95-100)	99 (88-100)	98 (90-100)	98 (94-100)	98 (92-99)	98 (92-100)	97 (89-100)
8/28	806	76 (54-87)	75 (43-87)	70 (42-83)	69 (49-81)	63 (42-79)	60 (42-78)	58 (39-76)
4/95	806	11 (05-21)	14 (08-21)	18 (11-34)	23 (11-39)	31 (21-45)	39 (24-53)	49 (32-66)
8/95	806	12 (02-33)	15 (06-36)	22 (08-47)	31 (07-50)	34 (12-57)	36 (10-62)	44 (15-71)
3/4/45RO	676	10 (02-22)	8 (03-16)	9 (05-18)	12 (07-20)	16 (09-26)	21 (13-30)	28 (18-38)
3/4-/45RO	672	3 (01-09)	3 (01-07)	3 (01-08)	6 (02-12)	9 (04-16)	12 (04-21)	13 (04-23)
3/45RO	676	14 (03-31)	13 (04-24)	12 (06-25)	19 (09-31)	27 (15-41)	33 (20-46)	41 (24-57)
3-/19/38	686	49 (13-75)	66 (00-82)	66 (01-78)	60 (00-79)	55 (01-70)	39 (00-60)	19 (00-57)
3-/19	686	50 (14-76)	69 (00-84)	67 (01-80)	63 (00-80)	61 (02-76)	46 (00-67)	21 (00-60)

Tableau 3: Distribution des populations lymphocytaires en fonction de l'âge (en valeurs absolues) (Shearer et al. 2003)

Subset	N	0-3 mo	3-6 mo	6-12 mo	1-2 yr	2-6 yr	6-12 yr	12-18 yr
WBC	800	10.60 (7.20-18.00)	9.20 (6.70-14.00)	9.10 (6.40-13.00)	8.80 (6.40-12.00)	7.10 (5.20-11.00)	6.50 (4.40-9.50)	6.00 (4.40-8.10)
Lymphocytes	800	5.40 (3.40-7.60)	6.30 (3.90-9.00)	5.90 (3.40-9.00)	5.50 (3.60-8.90)	3.60 (2.30-5.40)	2.70 (1.90-3.70)	2.20 (1.40-3.30)
3	699	3.68 (2.50-5.50)	3.93 (2.50-5.60)	3.93 (1.90-5.90)	3.55 (2.10-6.20)	2.39 (1.40-3.70)	1.82 (1.20-2.60)	1.48 (1.00-2.20)
19	699	0.73 (0.30-2.00)	1.55 (0.43-3.00)	1.52 (0.61-2.60)	1.31 (0.72-2.60)	0.75 (0.39-1.40)	0.48 (0.27-0.86)	0.30 (0.11-0.57)
16/56	770	0.42 (0.17-1.10)	0.42 (0.17-0.83)	0.40 (0.16-0.95)	0.36 (0.18-0.92)	0.30 (0.13-0.72)	0.23 (0.10-0.48)	0.19 (0.07-0.48)
4	699	2.61 (1.60-4.00)	2.85 (1.80-4.00)	2.67 (1.40-4.30)	2.16 (1.30-3.40)	1.38 (0.70-2.20)	0.98 (0.65-1.50)	0.84 (0.53-1.30)
8	699	0.98 (0.56-1.70)	1.05 (0.59-1.60)	1.04 (0.50-1.70)	1.04 (0.62-2.00)	0.84 (0.49-1.30)	0.68 (0.37-1.10)	0.53 (0.33-0.92)
4/45RA/62L	694	2.25 (1.20-3.60)	2.23 (1.30-3.60)	2.10 (1.10-3.60)	1.64 (0.95-2.80)	0.96 (0.42-1.50)	0.56 (0.31-1.00)	0.39 (0.21-0.75)
8/45RA62L	696	0.73 (0.38-1.30)	0.74 (0.45-1.20)	0.70 (0.33-1.20)	0.76 (0.40-1.40)	0.54 (0.26-0.85)	0.41 (0.20-0.65)	0.30 (0.17-0.56)
4/45RA	694	2.27 (1.20-3.70)	2.32 (1.30-3.70)	2.21 (1.10-3.70)	1.65 (1.00-2.90)	0.98 (0.43-1.50)	0.57 (0.32-1.00)	0.40 (0.23-0.77)
8/45RA	696	0.87 (0.45-1.50)	0.91 (0.55-1.40)	0.87 (0.48-1.50)	0.94 (0.49-1.70)	0.67 (0.38-1.10)	0.54 (0.31-0.90)	0.40 (0.24-0.71)
4/DR/38	694	0.08 (0.03-0.18)	0.11 (0.05-0.26)	0.10 (0.04-0.22)	0.10 (0.05-0.25)	0.06 (0.03-0.14)	0.04 (0.02-0.08)	0.03 (0.01-0.06)
8/DR/38	697	0.05 (0.02-0.16)	0.07 (0.03-0.17)	0.09 (0.04-0.27)	0.15 (0.05-0.54)	0.11 (0.05-0.34)	0.06 (0.03-0.18)	0.04 (0.02-0.13)
4/DR	694	0.10 (0.04-0.18)	0.15 (0.06-0.28)	0.12 (0.05-0.26)	0.13 (0.07-0.28)	0.09 (0.05-0.18)	0.07 (0.04-0.12)	0.06 (0.03-0.10)
8/DR	697	0.05 (0.02-0.16)	0.08 (0.03-0.17)	0.09 (0.04-0.29)	0.18 (0.06-0.60)	0.14 (0.07-0.42)	0.09 (0.04-0.27)	0.07 (0.03-0.18)
4/38	694	2.54 (0.16-3.90)	2.77 (1.60-4.00)	2.55 (1.20-4.10)	2.02 (1.20-3.30)	1.21 (0.59-2.00)	0.75 (0.48-1.20)	0.57 (0.33-1.00)
8/38	697	0.93 (0.55-1.60)	0.94 (0.53-1.50)	0.93 (0.45-1.60)	0.95 (0.57-1.90)	0.67 (0.39-1.10)	0.48 (0.24-0.74)	0.31 (0.16-0.57)
4/28	695	2.56 (1.60-3.80)	2.65 (1.60-4.00)	2.58 (1.20-4.20)	2.12 (1.30-3.40)	1.33 (0.69-2.00)	0.94 (0.63-1.50)	0.79 (0.49-1.20)
8/28	696	0.71 (0.35-1.30)	0.73 (0.35-1.20)	0.67 (0.28-1.10)	0.72 (0.40-1.30)	0.50 (0.28-0.87)	0.40 (0.21-0.70)	0.29 (0.16-0.52)
4/95	695	0.29 (0.16-0.58)	0.41 (0.23-0.62)	0.51 (0.29-0.82)	0.50 (0.27-0.91)	0.42 (0.27-0.65)	0.36 (0.25-0.62)	0.40 (0.25-0.66)
8/95	696	0.12 (0.05-0.31)	0.16 (0.06-0.39)	0.22 (0.08-0.66)	0.34 (0.10-0.85)	0.30 (0.11-0.58)	0.25 (0.08-0.53)	0.21 (0.08-0.45)
3/4/45RO	644	0.32 (0.06-0.90)	0.33 (0.12-0.63)	0.34 (0.16-0.80)	0.40 (0.21-0.85)	0.36 (0.22-0.66)	0.35 (0.23-0.63)	0.38 (0.24-0.70)
3/4-/45RO	644	0.10 (0.03-0.33)	0.12 (0.03-0.29)	0.12 (0.04-0.33)	0.23 (0.06-0.57)	0.19 (0.09-0.44)	0.21 (0.07-0.39)	0.16 (0.06-0.31)
3/45RO	644	0.48 (0.09-1.20)	0.46 (0.15-0.86)	0.47 (0.22-1.10)	0.65 (0.30-1.30)	0.57 (0.33-1.00)	0.59 (0.32-0.95)	0.56 (0.34-0.97)
3-/19/38	655	0.60 (0.12-2.00)	1.20 (0.00-2.80)	1.29 (0.02-2.20)	1.04 (0.00-2.20)	0.56 (0.01-1.20)	0.28 (0.00-0.67)	0.03 (0.00-0.35)
3-/19	655	0.62 (0.12-2.10)	1.26 (0.00-2.80)	1.33 (0.02-2.30)	1.10 (0.00-2.30)	0.67 (0.02-1.40)	0.34 (0.00-0.74)	0.04 (0.00-0.39)

Certaines études recherchent à subdiviser cette population mémoire en utilisant comme marqueurs des anticorps anti CD45RA et anti CCR7, notamment. La diminution linéaire des LT_N est compensée par une augmentation des LT mémoires. Ces variations sont différentes en fonction du compartiment choisi, mais également en fonction de l'âge, qui est un paramètre plus significatif. Globalement, les pourcentages des LT_{CM} et LT_{EM} augmentent, au fil du temps, avec une prédominance de LT_{CM} dans le compartiment $CD4^+$ alors que la tendance des LT_{EM} est presque identique dans les deux pools (Koch et al. 2008). Le pool de LT_{CM} $CD4^+$ peut être jusqu'à trois fois plus élevées à l'âge adulte par rapport aux valeurs dans l'enfance (BESCI et al. 2021). Ces données contrastent avec celles de Schatorjé montrant une stabilité dans cette sous-population. Les LT_{CM} font surface dès la naissance alors que les LT_{EM} ne sont quasiment pas présents (Schatorjé et al. 2012). Il est facile de remarquer que les LT_{EMRA} $CD4^+$ sont faibles et ne montrent pas de changements majeurs liés à l'âge. Ils sont retrouvés à des taux plus importants au niveau du compartiment $CD8^+$, qui augmentent progressivement. (Saule et al. 2006 ; BESCI et al. 2021).

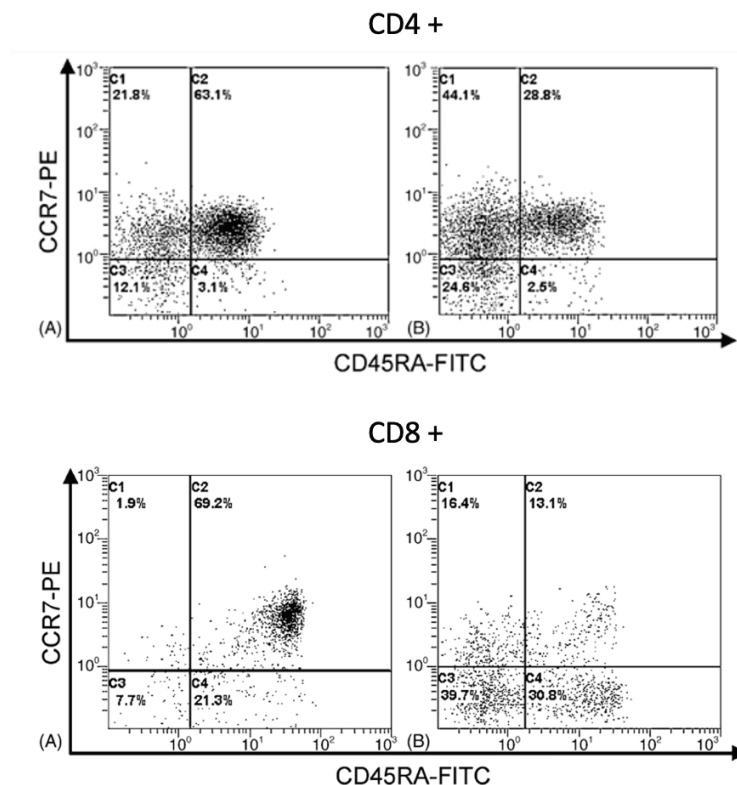


Figure 22: Représentation des populations lymphocytaires T $CD4^+$ et $CD8^+$ naïves et mémoires d'un enfant de 6 ans (A) et d'un adulte de 61 ans (B).

Chaque cadran représente une sous-population associée aux pourcentages correspondants (C1 : LT_{CM} , C2 : LT_N , C3, LT_{EM} et C4 : LT_{EMRA}).

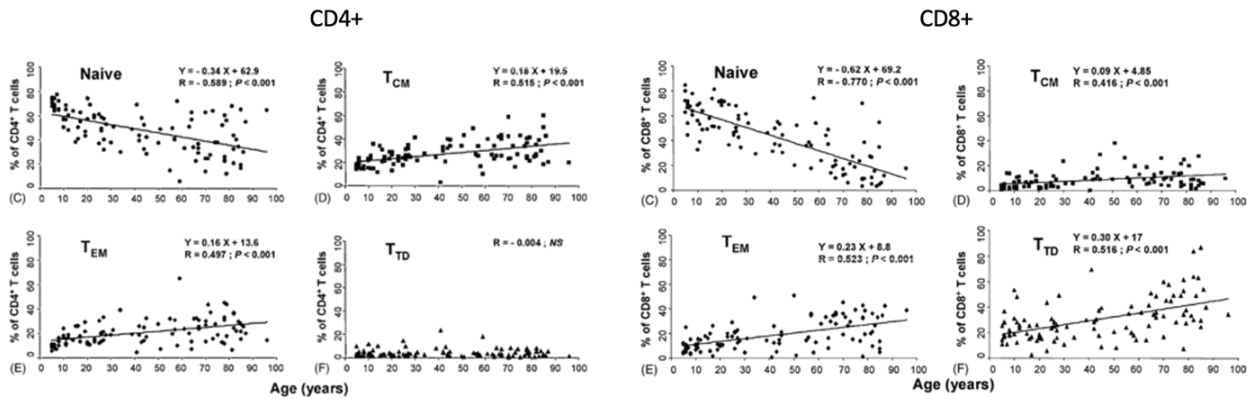


Figure 23: Variation des pourcentages des LT naïfs (C), centraux mémoires (D), effecteurs mémoires (E) et effecteurs à différenciation terminale (F) en fonction de l'âge (Saule et al. 2006).

L'étude de Schatorjé et al., quant à elle, met en évidence une diminution progressive de cette sous-population avec l'âge. Cette différence peut être provoquée par l'histoire sérologique de l'individu. Or, dans ces études, les profils sérologiques ne sont pas renseignés. Les LT_{EMRA} jouent un rôle dans les infections persistantes. En effet, ils sont retrouvés dans la circulation sanguine, mais également dans la MO de patients infectés par le CMV. Dans le compartiment CD4⁺, cette sous population est retrouvée à des proportions moins importantes lors de l'infection par la dengue (Kumar, Connors, et Farber 2018). Au sein de la même famille de virus, une influence sur la composition des LT mémoires avec l'âge est observée. Lors d'une infection par le Virus Varicelle Zona (VZV), la fréquence des LT diminue avec l'âge engendrant une susceptibilité accrue de réactiver un zona. En parallèle, une infection par l'EBV, tend à augmenter le taux de LT CD8⁺, provoqué par une augmentation des LT_{EMRA}, assurant une protection des personnes âgées aux maladies associées à l'EBV ou au CMV (Goronzy et Weyand 2017). Les variations de cette sous-population dépendent donc de l'Ag impliqué dans l'histoire immunologique du patient.

L'équipe de Garcia-Prat a permis d'explorer les différentes sous-populations lymphocytaires T afin de mettre en évidence des valeurs de références pour chacun des phénotypes. Les résultats obtenus possèdent des similitudes avec les études dirigées par Schatorjé. Une diminution significative des valeurs relatives et absolues des LT_N est observée. Les LT_{EM} montrent une différence au niveau des pourcentages avec une croissance progressive contrairement aux valeurs absolues qui restent stables. La décroissance progressive des LT

totaux, avec l'âge, engendre une diminution globale du nombre de LT_{CM} et LT_{EMRA} malgré la stabilité des pourcentages (Garcia-Prat et al. 2019).

Tableau 4: Les pourcentages et les valeurs absolues des populations lymphocytaires T CD4⁺ et CD8⁺ (Garcia-Prat et al. 2019).

Median and 10th–90th Percentiles of Extended Lymphocyte Populations Percentage																			
Subpopulation	Age groups																	P	
	0–2 years (n = 24)			3–4 years (n = 20)			5–6 years (n = 15)			7–8 years (n = 26)			9–13 years (n = 40)			14–18 years (n = 34)			
	Median	P10	P90	Median	P10	P90	Median	P10	P90	Median	P10	P90	Median	P10	P90	Median	P10	P90	
CD4+ Naive %	66	54	80	62	46	72	62	35	69	50	32	68	51	25	63	44	31	57	<0.0001
CD4+ Naive (x10 ⁹ /L)	1.43	0.6	3	0.81	0.5	1.6	0.63	0.2	1.2	0.48	0.2	1	0.47	0.1	0.7	0.48	0.3	0.7	<0.0001
CD4+ Effector TEMRA (%)	6	3	12	7	3	14	7	4	22	8	4	15	7	4	24	6	4	12	0.127
CD4+ Effector TEMRA (x10 ⁹ /L)	0.12	0.1	0.3	0.08	0	0.3	0.08	0	0.3	0.08	0	0.2	0.07	0	0.2	0.06	0	0.1	0.0129
CD4+ Effector Memory %	8	3	16	16	9	20	14	10	30	18	9	32	22	12	30	24	12	44	<0.0001
CD4+ Effector Memory (x10 ⁹ /L)	0.19	0.7	0.3	0.2	0.1	0.4	0.18	0.1	0.3	0.17	0.1	0.4	0.21	0.1	0.3	0.25	0.1	0.6	0.0354
CD4+ Central Memory %	15	10	26	16	11	20	16	9	25	18	9	24	18	11	25	21	10	27	0.0325
CD4+ Central Memory (x10 ⁹ /L)	0.31	0.2	0.7	0.22	0.1	0.4	0.17	0.1	0.3	0.17	0.1	0.3	0.15	0.1	0.3	0.2	0.1	0.3	<0.0001
CD8+ Naive %	57	34	73	50	29	72	44	23	68	49	30	61	41	22	58	43	18	61	0.0079
CD8+ Naive (x10 ⁹ /L)	0.53	0.2	1.1	0.37	0.2	0.6	0.29	0.1	0.6	0.26	0.2	0.6	0.22	0.1	0.4	0.24	0.1	0.4	<0.0001
CD8+ Effector TEMRA %	11	7	25	12	5	25	14	6	30	14	7	26	12	7	26	12	5	20	0.7268
CD8+ Effector TEMRA (x10 ⁹ /L)	0.11	0	0.3	0.09	0	0.3	0.07	0	0.3	0.09	0	0.2	0.07	0	0.2	0.07	0	0.2	0.1061
CD8+ Effector Memory %	22	9	47	30	14	49	32	14	59	31	20	45	39	24	58	39	25	58	0.0002
CD8+ Effector Memory (x10 ⁹ /L)	0.22	0.1	0.7	0.24	0.1	0.4	0.24	0.1	0.5	0.21	0.1	0.4	0.23	0.1	0.4	0.2	0.1	0.6	0.994
CD8+ Central Memory %	7	3	15	6	2	13	5	4	11	6	2	12	4	2	15	6	3	12	0.3016
CD8+ Central Memory (x10 ⁹ /L)	0.07	0.3	0.2	0.04	0.2	0.2	0.04	0	0.1	0.04	0	0.1	0.03	0	0.1	0.03	0	0.1	0.0003

Malgré le peu de recueils de données disponibles à ce jour, cela a permis d'avoir une notion dans la variation de ces différentes sous-populations. L'âge est un paramètre important à considérer lors de l'étude du compartiment lymphocytaire chez l'enfant. Ces variations sont importantes à comprendre notamment dans des pathologies telles que les maladies auto-immunes ou lors de déficits immunitaires afin de pouvoir orienter le diagnostic. La composition des sous-populations naïves et mémoires est faite grâce à l'utilisation des marqueurs phénotypiques tels que le CCR7 et/ou le CD27. Parfois, les différences observées sont dues à un ciblage différent selon l'anticorps que l'on choisit.

2 Variations en condition pathologique

La compréhension de la variation des sous-populations en condition physiologique est d'une importance capitale. Lors d'une suspicion d'une pathologie immunitaire, l'immunophénotypage permet de détecter et de suivre les changements de l'ensemble des populations lymphocytaires. Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux différentes variations de ces sous-populations lymphocytaires dans des conditions pathologiques telles que les déficits immunitaires (DI) et l'allogreffe de CSH.

2.1 Les déficits immunitaires

2.1.1 Les DI primaires

Les DI primaires (DIP) représentent une entité regroupant de nombreuses pathologies caractérisées par des mutations du système immunitaire en constante augmentation. Le diagnostic des DIP est difficile, il se base donc sur un ensemble d'éléments, dont l'immunophénotypage permettant de recueillir des informations sur les différentes populations lymphocytaires. Nous allons nous intéresser aux DI ayant des variations sur les populations naïves et mémoires et ainsi comprendre comment elles sont compartimentées.

2.1.1.1 Déficit immunitaire commun variable (DICV)

Le DICV (Déficit immunitaire commun variable) est une atteinte hétérogène provoquée par une diminution des LB mémoires et une dysrégulation fonctionnelle des LT. La classification des DICV se base sur les mutations génétiques et les anomalies retrouvées dans le compartiment des LB. Mais la recherche des anomalies dans les compartiments des LT pourrait aider à comprendre certaines manifestations cliniques de la maladie qui restent à ce jour largement à définir. De ce fait, les variations de l'ensemble de ces sous-populations chez les patients atteints de DICV permettraient d'identifier des marqueurs prédictifs des manifestations cliniques.

Des modifications quantitatives telles qu'une diminution des LT_N , dans les deux pools, et une augmentation des $LT\ CD8^+$ mémoires ($CD45RO^+$) sont remarquées. La lymphopénie $T\ CD8^+$ est compensée par une augmentation des LT_{EMRA} . La diminution des $LT_N\ CD4^+$ est corrélée à la diminution de la fonction thymique, étant un facteur pronostic du DICV. Les groupes de patients classés en fonction de la lymphopénie présentent une splénomégalie plus ou moins importante en fonction de la décroissance des LT_N (Giovannetti et al. 2007). En effet, les groupes ayant des signes d'immunodéficience plus marqués sont ceux ayant une perturbation importante de $LT_N\ CD4^+$. Cette diminution naïve peut également être considérée comme un facteur de risque de l'apparition d'une diarrhée chronique et d'une inflammation gastro-intestinal (Bateman et al. 2012; Mouillot et al. 2010). Du fait de la forte corrélation avec la sévérité de la maladie, les $LT_N\ CD4^+$ sont considérés comme un critère essentiel dans la classification des DICV et potentiellement comme un marqueur pronostic. Quant à l'augmentation des LT mémoires et particulièrement des LT en différenciation terminale (LT_{EMRA}), elle est provoquée par une stimulation antigénique accrue et chronique. La

sollicitation et l'activation de ce compartiment mémoire T compensent l'absence ou la réduction des LB mémoires (Ochtrop et al. 2011).

Les modifications dans ces compartiments T, en plus de celles observées dans les compartiments B non détaillés, ont un impact sur les altérations observées chez ces patients atteints de DICV. Mais d'autres recherches pédiatriques sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

2.1.1.2 Déficits Immunitaires Combinés (DIC)

Les DIC sont de plus en plus étudiés avec la détection de nouvelles mutations engendrant des anomalies quantitative et/ou qualitative des LT s'associant à des anomalies lymphocytaires B selon le déficit. L'identification des phénotypes d'immunodéficience des LT permet d'orienter et de décrire de nouvelles formes de DIP, mais la confirmation se base sur le diagnostic génétique.

2.1.1.2.1 Bcl-10

Le Bcl-10 intervient dans l'activation des LT. L'absence de cette protéine provoque, donc, une signalisation T défectueuse. Les éléments permettant de suspecter un déficit en Bcl-10 sont les manifestations cliniques respiratoires qui débutent dès le plus jeune âge. Au niveau de l'immunophénotypage, un déficit complet ou sévère des LB et LT mémoires est détecté. Dans le compartiment CD4⁺ et CD8⁺, une nette diminution, voire la quasi-absence de LT_{CM}, LT_{EM} et LT_{EMRA} est constaté, en particulier pour le pool CD8⁺. Cependant, la présence de LT_N est augmentée pour le pool CD4⁺ comparé au contrôle sain et au patient hétérozygote déficitaire en Bcl-10. Cela met en évidence l'importance du Bcl-10 sur la maturation des LT mémoires. Il n'a pas été détecté d'impact sur le développement des LT_N (Van Den Rym et al. 2020 ; Garcia-Solis et al. 2021).

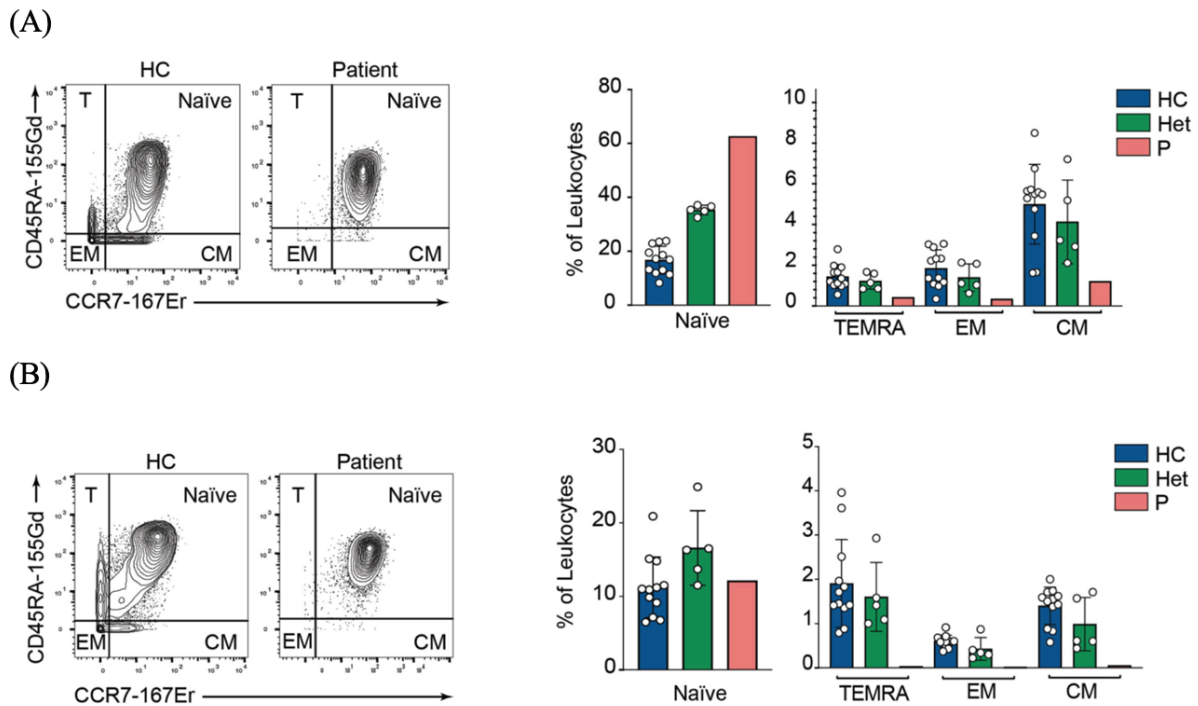


Figure 24: Distribution des différentes sous-populations lymphocytaires T CD4⁺ (A) et CD8⁺ (B) chez les patients, les témoins (HC) et les porteurs hétérozygotes (Het) (Garcia-Solis et al. 2021).

2.1.1.2.2 STK4 (Serine Thréonine Kinase 4)

Le DIC issue d'une mutation du gène STK4 codant pour la protéine MST1 engendre une lymphopénie T CD4⁺. Ces LT expriment moins de Bcl-2, de FOXO1 et de RIL-7, mais ils régulent à la hausse l'expression de Fas. L'étude des populations lymphocytaires T met en évidence la présence d'une lymphopénie T CD4⁺ avec une diminution profonde du nombre de LT_N. Aucune différence dans la proportion des LT CD8⁺ n'est retrouvée, mais lors de l'exploration des LT_N CD8⁺, une diminution de cette sous-population est observée. Les patients expriment des proportions importantes de LT_{EM} et LT_{EMRA} dans le contexte d'une infection virale chronique. Ce qui explique le risque de développement de lymphadénopathies retrouvées chez ces patients. Le contrôle de l'expression de CD62L et de CCR7 est fait grâce à FOXO1. Or, dans le déficit en MST1, cette expression est diminuée. Ce qui s'exprime par une réduction constante de ces récepteurs sur les LT_N CD4⁺ et également sur les LT_{CM}. Cela impacte donc l'incorporation des LT_N au sein des OLI^{aires}. Ainsi, la rencontre avec l'Ag est compromise et le risque d'infection augmente. L'expression de Fas est régulée positivement à la surface des cellules T déficientes en MST1 et déclenche ainsi l'apoptose des cellules après leur activation (Nehme et al. 2012).

Les phénotypes retrouvés dans la déficience en MST1 sont, en quelques points, similaires à ceux d'un déficit en DOCK8 avec une susceptibilité accrue aux infections virales et une lymphopénie T. Un déficit en DOCK8 diffère par une réduction des LT_N CD8⁺, une augmentation des LT_{EM} CD8⁺ sénescents, une prolifération préservée des LT CD4, une éosinophilie et une atopie (Randall et al. 2011).

Ainsi, l'étude des populations lymphocytaires T naïves et mémoires de façon systématique, permet d'identifier diverses molécules impliquées dans le maintien des LT.

2.1.1.2.3 Le syndrome d'activation de la PI3K (APDS)

C'est un DIP provoqué par des mutations activatrices du gène PIK3CD codant pour la sous-unité p110 de la protéine PI3K. La première mutation trouvée est l'E1021K, mais depuis d'autres mutations ont été mises en évidence. Cette immunodéficience provoque des manifestations dues à un défaut de l'immunité humorale et de l'immunité cellulaire. En ce qui concerne l'immunité à médiation cellulaire, la manifestation observée est une virémie persistante à la famille des herpes. Une majorité de LT_{EMRA} CD8⁺ est observée, cohérent avec les infections à répétitions à ce genre de virus, notamment l'EBV et le CMV. De plus, il est observé une lymphopénie T naïf CD4⁺ et CD8⁺ et une lymphocytose T mémoire CD8⁺, avec une augmentation des LT_{EM} et LT_{EMRA}. En ce qui concerne les LT_{CM} CD8⁺, leurs proportions sont variables. Malgré la présence d'un phénotype mémoire, ces cellules ont des capacités prolifératives diminuées. En effet, lors d'une lymphopénie, l'organisme compense en induisant un processus de prolifération via l'hyperactivation de la voie PI3K. Mais cette expansion lymphocytaire risque de provoquer un épuisement accéléré des LT par dérèglement du métabolisme énergétique et ainsi engendrer la sénescence des LT et donc une inefficacité immunitaire. Cela peut expliquer les infections chroniques par EBV et CMV observés chez ces patients, risquant le développement de maladies lymphoprolifératives (Lucas et al. 2014; Attardi et al. 2019).

2.1.1.3 *Syndrome lymphoprolifératif autoimmun (ALPS)*

L'ALPS est une pathologie causée par la présence d'une mutation sur le gène Fas. La diminution de l'expression de ce gène engendre une accumulation de LT DN (CD3⁺TCR_{αβ} CD4⁻CD8⁻). En effet, les LT ne subissent pas la mort cellulaire par apoptose engendrant une lymphadénopathie accompagnée d'une splénomégalie.

Le phénotype majoritaire des LT DN chez les patients atteints d'ALPS est celui des LT_{EMRA} (CCR7⁻CD45RA⁺) en corrélation avec le pourcentage global de LT DN comparé à celui des témoins sains qui produiront plus de LT_{EM} DN.

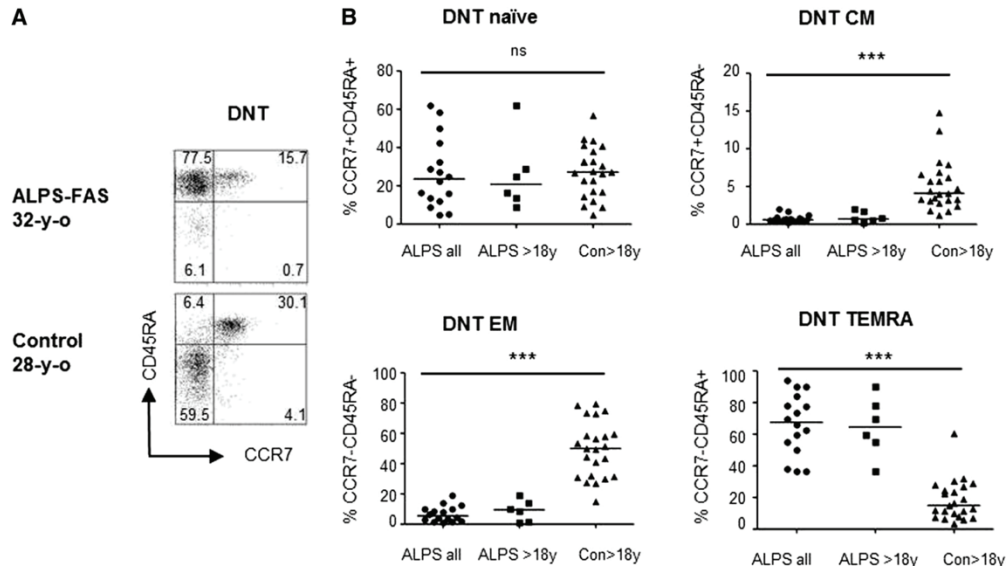


Figure 25: Distribution des différentes sous-populations lymphocytaires T DN lors d'un ALPS comparé à un contrôle (Rensing-Ehl et al. 2014)

Les LT_{EMRA} des patients atteints d'ALPS ont été explorés en utilisant d'autres marqueurs. Ces études montrent une différence phénotypique avec les LT_{EMRA} retrouvés chez les témoins sains. Les LT_{EMRA} DN des ALPS expriment le CD57, mais pas le KLRG1. De plus, les LT_{EMRA} typiques n'expriment pas les marqueurs de costimulation CD27 et CD28 contrairement à ceux retrouvés dans l'ALPS. Leur phénotype est donc CD27⁺CD28⁺CD57⁺KLRG1⁻, se distinguant nettement des LT DN des donneurs sains. Lors de l'observation des LT SP, une proportion plus importante de LT_{EMRA} CD4⁺ que CD8⁺ chez les patients ALPS est observée. Normalement, chez les donneurs sains, cette proportion est faible dans le pool de CD4⁺ contrairement au pool CD8⁺ où ils sont facilement détectables. Ces LT_{EMRA} DN ont des caractéristiques phénotypiques et transcriptionnelles différentes avec une quasi-absence de FT T-bet. Ainsi, l'absence de régulation homéostatique par Fas engendre l'accumulation de LT ayant une différenciation non contrôlée (Rensing-Ehl et al. 2014; Maccari et al. 2020).

2.1.1.4 Lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH)

La HLH est une pathologie inflammatoire sévère potentiellement mortelle provoquée par l'emballement du système immunitaire, causée par une hyperactivation macrophagique et lymphocytaire T infiltrant les organes cibles. La classification de la HLH se distingue en deux groupes : les HLH primaires, génétiques et les HLH secondaires, acquises. Les critères diagnostiques se basent sur un ensemble d'éléments cliniques et biologiques. Cependant, ils sont communs à d'autres pathologies, rendant le diagnostic difficile. Il est également difficile de distinguer la HLH primaire et secondaire. En effet, certains patients n'ont pas de prédisposition génétique claire identifiable, ils sont donc classés en HLH secondaire. Or, le diagnostic différentiel est important, car la HLH primaire a pour traitement thérapeutique une greffe de CSH.

La comparaison des schémas phénotypiques des LT, chez les patients atteints de HLH primaires et secondaires, est effectuée par Amman et al. qui supposent que l'analyse de l'activation et de la différenciation des LT peut apporter une aide au diagnostic différentiel. Les LT_N , chez les patients atteints de HLH primaires et secondaires, sont proches des valeurs observées chez les témoins sains alors que dans le compartiment mémoire, les $LT_{EM} CD8^+$ sont en proportion importantes. Chez les patients atteints d'une HLH primaire et secondaire confirmée par une infection, des proportions de LT_{EM} fortement activées sont constatées. Ces valeurs sont supérieures à celles retrouvées chez les patients atteints d'une HLH secondaire sans infection. Le phénotype de ces LT_{EM} est $CD127^- HLA-DR^+ PD-1^+ CD57^+$ perforine⁺. Ces caractéristiques phénotypiques, recherchées sur les $LT CD4^+$, suggèrent une différence entre la HLH primaire et secondaire avec infection. En effet, ces $LT CD4^+$ activés montrent une proportion plus élevée dans la HLH primaire que dans la HLH secondaire avec infection. Ainsi, l'exploration des marqueurs d'activation de ces sous-populations lymphocytaires est une perspective intéressante dans le diagnostic différentiel et apporte d'autres arguments dans le diagnostic de la HLH, se rajoutant aux autres critères diagnostiques actuellement utilisés (Ammann et al. 2017; Marsh 2017).

T-Cell Phenotype in Patients with HLH

Activation, Effector Differentiation →

	No HLH	Secondary HLH No Virus Identified	Secondary HLH Associated with Virus	Primary HLH
CD8+ T-Cell	+ CD45RA + CCR7 - HLA-DR + CD127 - PD1 - CD57 - Perforin	+ CD45RA + CCR7 + HLA-DR + CD127 - PD1 - CD57 + Perforin	- CD45RA - CCR7 +++ HLA-DR - CD127 + PD1 - CD57 +++ Perforin	- CD45RA - CCR7 +++ HLA-DR --- CD127 ++ PD1 ++ CD57 +++ Perforin
CD4+ T-Cell	+ CD45RA + CCR7 - HLA-DR + CD127 - PD1 - CD57 - Perforin	+ CD45RA + CCR7 + HLA-DR + CD127 - PD1 - CD57 - Perforin	- CD45RA - CCR7 + HLA-DR + CD127 + PD1 - CD57 - Perforin	- CD45RA - CCR7 ++ HLA-DR - CD127 ++ PD1 ++ CD57 +++ Perforin

Figure 26: Distributions phénotypiques des LT chez des patients atteints de HLH primaire et secondaire (Ammann et al. 2017)

Les déficits immunitaires sont de plus en plus étudiés avec la détection de nouvelles mutations. Ces mutations sont caractérisées par des modifications dans la composition des sous-populations lymphocytaires. L'identification des phénotypes d'immunodéficience des LT permet d'orienter et de décrire de nouvelles formes de DIP, mais la confirmation se base sur le diagnostic génétique.

2.1.2 Les DI secondaires : le VIH

Les lymphocytes T CD4⁺ constituent le réservoir principal du VIH. Il se trouve dans différents sous-ensembles de ces LT CD4⁺ en fonction de leurs caractéristiques fonctionnelles et de leurs états de différenciation. Des études se sont, donc penchées sur la contribution de chacune de ces sous-populations lors de l'infection par le VIH-1 en analysant la proportion de matériel génétique viral.

En général, comparé aux LT_N, l'ADN viral est plus élevé dans les sous-populations LT mémoires. En effet, plusieurs études montrent que les sous-populations ayant des niveaux élevés d'ADN proviral sont les LT_{CM} et LT_{EM}. De plus, ce sont les LT_{CM} qui ont la plus grande capacité d'induire une réplication virale, suivis des LT_N (Soriano-Sarabia, Bateson et al. 2014).

Leurs contributions semblent varier en fonction de la prise en charge thérapeutique par traitement antirétroviral (ARV) et de la localisation tissulaire (Yukl et al. 2013 ; von Stockenstrom et al. 2015). Le VIH a un tropisme important pour les cellules immunitaires exprimant le récepteur CCR5. En fonction de leur différenciation, les sous-populations lymphocytaires T expriment de façon plus ou moins intense le CCR5. L'expression est croissante du LT_N jusqu'au LT effecteur avec des capacités prolifératives et des durées de vie diminuant au fur et à mesure de la différenciation.

Tableau 5: Variation de la durée de vie et de l'intensité du CCR5 des sous-populations lymphocytaires T CD4⁺ (Appay et al. 2008)

Sous-populations	LT _N	LT _{CM}	LT _{EM}	LT _{EMRA}
Durée de vie	10 ans	6-12 mois	0.6-3 mois	8-15 jours
Intensité du CCR5	+	+	++	+++

Une corrélation positive entre les LT_{CM} et la CV est observée. Cette sous-population est considérée comme l'un des réservoirs du VIH à long terme (Buzon et al. 2014). Lorsque ces cellules sont préservées, elles confèrent aux patients, une certaine protection. Alors qu'un déclin de ces LT_{CM} est lié à une évolution rapide de la maladie. Ainsi, un petit réservoir du VIH dans les LT_{CM}, et une stabilité fonctionnelle de ces cellules sont observés chez les personnes ayant stabilisé la maladie à long terme, ainsi que les contrôleurs naturels du VIH. L'augmentation de cette sous-population chez les patients infectés par le VIH, est donc un moyen de défense. En effet, des chercheurs ont remarqué qu'il existe une faible proportion de patients ayant une CV indétectable avec un taux de CD4⁺ élevé (>700/mm³) sans traitement ARV. Ces patients-là sont dénommés « *HIV controllers* ». La différence dans la constitution lymphocytaire entre les patients traités par ARV et les *HIV controllers* a été comparé. La composition du réservoir, chez les patients avec un traitement, est similaire aux patients qui stabilisent l'infection sans traitement. La préservation des LT_{CM} chez ces patients suggère le contrôle virologique. De plus, ces cellules sont moins atteintes lorsque le traitement est mis en place précocement lors de la primo-infection contrairement aux patients chroniques (Descours et al. 2009; Potter et al. 2007).

Des études tendent à comprendre les variations de ces sous-populations lors d'une infection chronique par le VIH et leur impact dans la mise en place d'un traitement ARV dans la population pédiatrique.

Avant traitement, la majorité des enfants atteints du VIH montre un faible pourcentage de $LT_N CD4^+$ alors que les LT_{EMRA} sont augmentés, et cela même pour des ethnicités différentes (Gibb et al. 2000; Weinberg et al. 2008). On retrouve ainsi, dans le compartiment $CD4^+$, par ordre décroissant : les LT_{EMRA} , les LT_{EM} suivis des LT_N et des LT_{CM} . Ces modifications sont également observées chez des enfants exposés non infectés (ENI) au VIH. Ces ENI présentent une différence dans les compartiments $CD4^+$ et $CD8^+$ avec une diminution des phénotypes naïfs en faveur d'un phénotype mémoire, avec un pourcentage moyen de LT_{CM} plus élevé surtout dans le compartiment $CD8^+$, par rapport aux LT_{EM} et LT_{EMRA} (Ono et al. 2008). Cette tendance est également retrouvée pour des adultes ENI (Schenal et al. 2005). Une maturation précoce du SI vers un phénotype mémoire est donc observé. Il est possible qu'une réduction des LT mémoires et une augmentation des LT_N puissent être observées lors d'un arrêt d'exposition supplémentaire au virus chez ces enfants ENI.

Après une thérapie par ARV, les $LT_N CD4^+$ ($CD45RA^+CD62L^+$) évoluent positivement avec le pourcentage de $LT CD4^+$ tandis qu'une corrélation négative avec les sous-ensembles mémoires est observée. Les $LT_N CD8^+$ ont également augmenté tandis que le pourcentage global des $LT CD8^+$ a diminué. Cela est particulièrement dû à la baisse significative du pourcentage de LT_{EMRA} . Ces pourcentages de LT_{EMRA} dans les deux pools diminuent, mais sont toujours supérieurs à ceux des témoins séronégatifs. Les LT_{CM} et LT_{EM} dans le pool $CD8^+$ restent stables (Resino et al. 2001; Rainwater-Lovett et al. 2014). En effet, une comparaison entre des enfants de moins de 16 ans traités et des enfants sains est faite. Le nombre de $LT CD4^+$ est plus ou moins dans la fourchette normale pour les enfants sains alors que les plus de 16 ans ont des niveaux plus bas (ce qui pourrait s'expliquer par le manque d'observance à cet âge-là). Lors de l'observation des sous-populations, la répartition est normalement représentée. Il y a cependant une augmentation significative du taux de LT_{EMRA} surtout dans la tranche d'âge 2-4 ans (*Figure 27*) et également dans le compartiment $CD8^+$ (*Figure 28*). Chez les patients de plus de 16 ans, la régression des $LT CD4^+$ touche toutes les sous-populations, et cela, même avec CV indétectable depuis plus d'un an. Ce qui indique qu'une fois perdues, ces populations ont du mal à se régénérer complètement d'où l'importance d'instaurer un traitement rapidement (van den Heuvel et al. 2015).

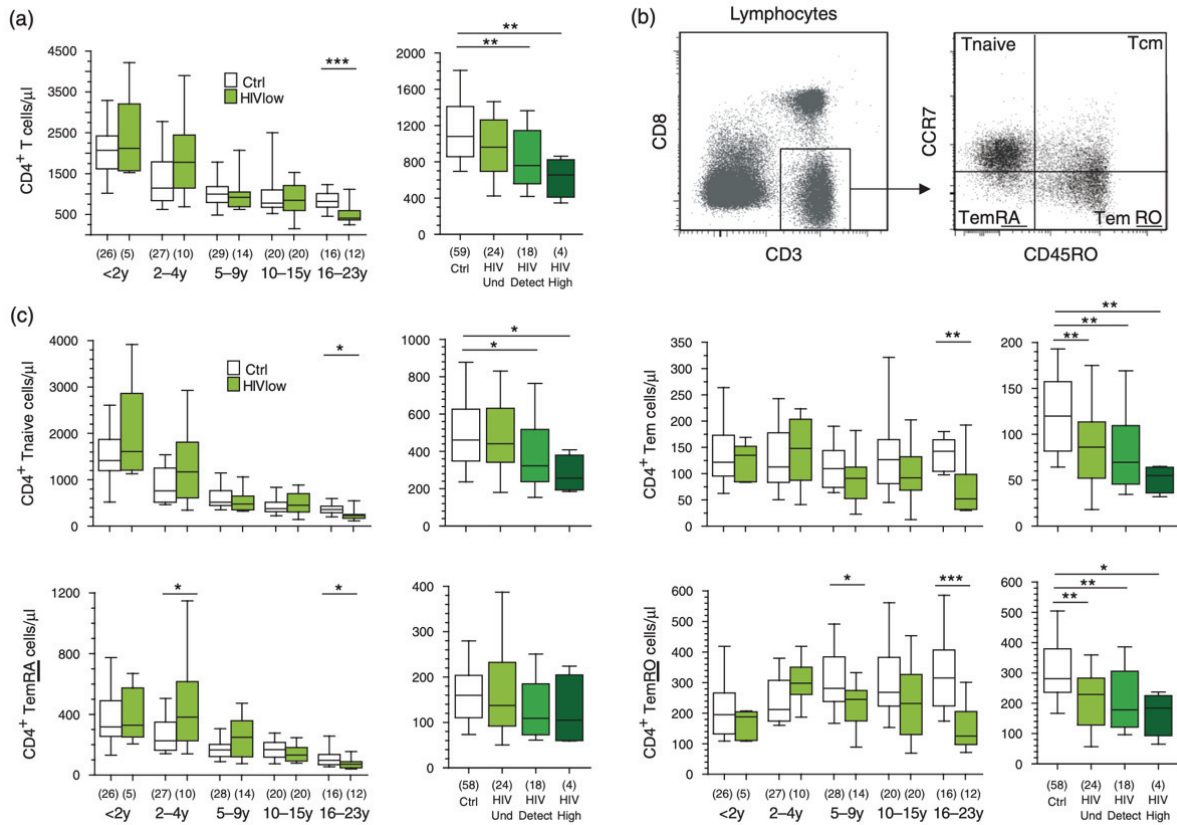


Figure 27: Compartmentalisation des LT CD4⁺ chez les enfants et les adolescents séropositifs.

(a) Numération des LT CD8⁺ chez des témoins et des patients faiblement infectés par le VIH sous traitement (gauche) et chez des témoins non infectés (ctrl), des patients de 5 à 23 ans séropositifs réparties en fonction de la CV (droite). Le nombre d'individus par groupe est indiqué entre parenthèses. Les graphiques représentent les 25-75e percentiles (boîte) et les 10-90e percentiles (moustaches). (b) Définition des sous-ensembles T_N, T_{CM}, de mémoire effectrice CD45RO⁺ (T_{EMRO}) et de mémoire effectrice CD45RO⁻ (T_{EMRA}) au sein des cellules T CD3⁺CD8. (c) Nombres absolus de sous-ensembles CD4⁺T_N, T_{CM}, T_{EMRO} et T_{EMRA} présentés de la même façon que dans le panneau (a) (van den Heuvel et al. 2015)

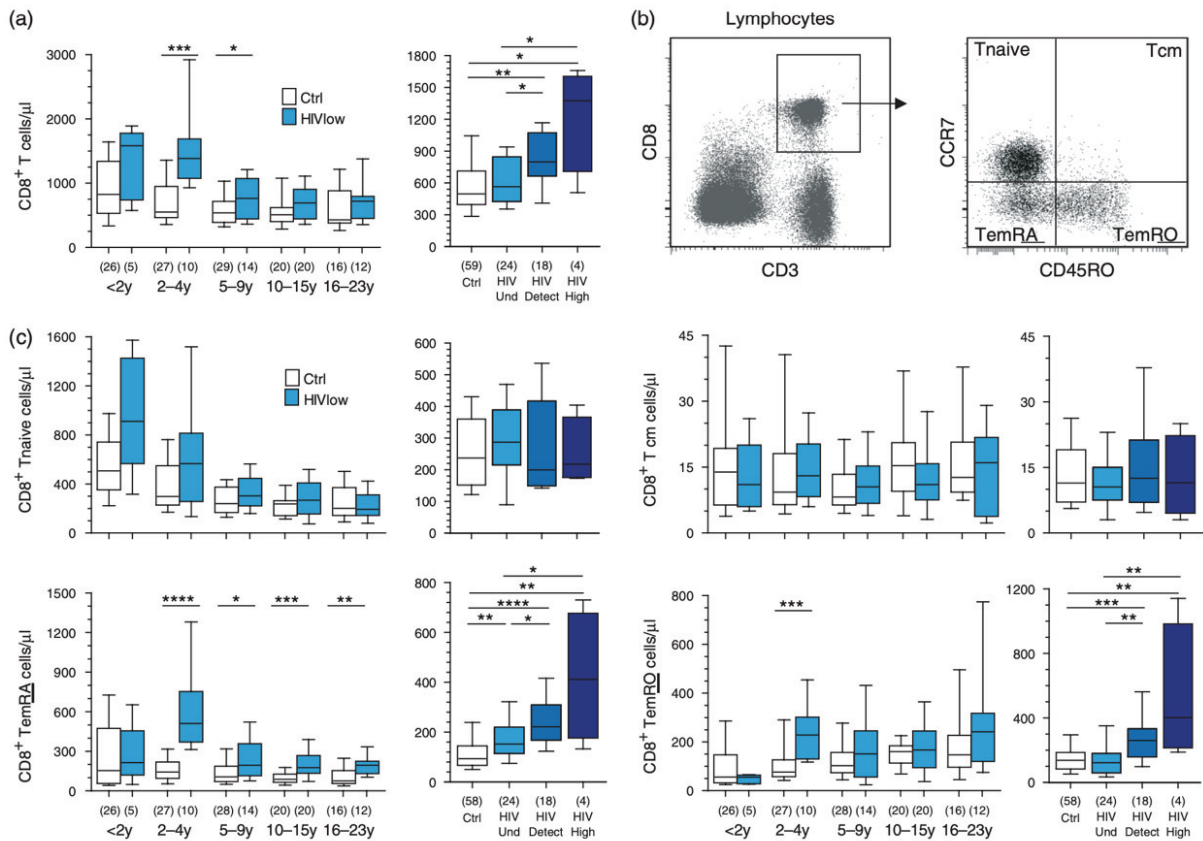


Figure 28 : Compartmentalisation des LT CD8⁺ chez les enfants et les adolescents séropositifs.

(a) Numération des LT CD8⁺ chez des patients faiblement infectés par le VIH sous traitement et chez des témoins non infectés (ctrl) (gauche), des patients de 5 à 23 ans séropositifs en fonction de la CV (droite). Le nombre d'individus par groupe est indiqué entre parenthèses. Les graphiques représentent les 25-75e percentiles (boîte) et les 10-90e percentiles (moustaches). (b) Définition des sous-ensembles T_N, T_{CM}, de mémoire effectrice CD45RO⁺ (TEMRO) et de mémoire effectrice CD45RO⁻ (TEMRA) au sein des cellules T CD3⁺CD8⁺. (c) Nombres absolus de sous-ensembles CD8⁺T_N, T_{CM}, TEMRO et TEMRA présentés de la même façon que dans le panneau (a) (van den Heuvel et al. 2015)

Ainsi, du fait de la stimulation chronique par le VIH, les LT_N ont tendance à favoriser la transformation en LT mémoires afin d'assurer une élimination du virus par les fonctions effectrices de ces sous-populations. Après une thérapie adaptée, l'organisme régénère un pool de LT_N grâce à la thymopoïèse alors que chez l'adulte, la fonction thymique est moins importante et la reconstitution cellulaire se fait plutôt à partir des cellules périphériques présentes dans les OLII^{aires}. Le maintien d'un pool de LT mémoires, notamment les LT_{EMRA} chez les enfants atteints d'infection virale chronique reflète une réponse continue du fait de la réplication résiduelle du VIH.

2.2 Allogreffe de CSH

Le traitement curatif lors d'un DI sévère, d'une hémopathie maligne ou encore d'hémoglobinopathies sévères est la greffe de CSH. La principale complication de l'allogreffe est la réaction du greffon contre l'hôte (GVH : *Graft Versus Host*). L'immunité adaptative intervient lors d'une greffe de CSH. La composition du greffon influence le devenir des receveurs. Il est donc intéressant de voir l'impact de la composition du greffon sur le devenir de la greffe afin de prévenir de potentielles complications et de comprendre comment les cellules immunitaires se régénèrent.

2.2.1 Impact de la composition du greffon

Des liens ont pu être mis en évidence entre la composition du greffon et le risque d'émergence du GVH. La présence de phénotype mémoire chez des sujets non exposés à des allo-antigènes ont été détecté. En effet, le passé immunologique du donneur influence la réponse allogénique. Par exemple, le risque de GVH est augmenté en fonction de l'âge du donneur mais également du nombre de grossesses. Il a été démontré que les LT CD4⁺ anti CMV, anti EBV ou anti HSV du donneur provoquent des réactions croisées avec des cellules allogéniques (Perruccio et al. 2005). Donc, la GVH peut être due à des LT mémoires du donneur, qui ont un seuil d'activation moins important et une prolifération plus rapide que les LT naïfs (Heeger et al. 1999 ; O'Brien et Kemeny 1998).

Des études ont été effectuées afin de comprendre la composition du greffon. Lorsqu'il est riche en LT CD4⁺CCR7⁺, le risque de développer une GVH augmente. Ce risque est proportionnel au pourcentage de LT_N CD4⁺ et de LT_{CM} CD4⁺, qui se rajoutent aux autres facteurs de risques potentialisant le rejet (I. Yakoub-Agha et al. 2006). Un greffon ayant moins de LT_N et LT_{CM}, mais plus de LT_{EM} et LT_{EMRA} a moins de risque dans la survenue de cette complication (Choufi et al. 2014). De plus, des études dirigées par Adams et al. chez la souris, ont constaté qu'une importante proportion de LT_{CM} CD8⁺ pouvait empêcher la tolérance d'une allogreffe de peau (Appay et al. 2002). L'implication des LT_{CM}, dans la GVH, pourrait être due à leur grande capacité d'auto-renouvellement.

L'évaluation, *in vivo*, de l'utilisation d'un AC monoclonal anti CCR7, s'est montré efficace en condition prophylactique et thérapeutique. La neutralisation de l'infiltration des LT_N et LT_{CM} du donneur par l'AC, a prolongé la durée de vie et diminué les signes cliniques des modèles xénogéniques utilisés (Cuesta-Mateos et al. 2020)(Varlet et al. 2019).

La détermination des sous-populations chez le donneur pourrait donc être un outil intéressant afin de prédire le risque de GVH.

2.2.2 Reconstitution lymphocytaire post allogreffe

La reconstitution lymphocytaire, à la suite de l'allogreffe, s'effectue dans les mois suivants celle-ci. La capacité immunitaire est retrouvée plusieurs mois après, mais certains patients peuvent avoir quelques déficits immunitaires des années après la prise de greffe. De façon générale, les premiers lymphocytes à faire surface sont les NK. Ils atteignent les valeurs normales 1 mois après l'allogreffe. Ensuite, ce sont les LB qui se normalisent dans les 2 à 8 mois. Pour finir, les LT CD8⁺ et les LT CD4⁺ présentent une cinétique différente avec une régénération plus rapide pour le pool CD8⁺. La normalisation des LT CD8⁺ se fait dans les 3 à 6 mois chez les patients jeunes et les LT CD4⁺ commencent à apparaître au bout 8 mois post allogreffe. Les LT, émergent grâce à deux types de voies :

- La voie thymo-indépendante est responsable de la génération de LT par expansion périphérique. Leur phénotype sera majoritairement mémoire. Cela signifie que la récupération cellulaire, pendant les premiers mois post allogreffe, est surtout influencée par l'environnement périphérique grâce à des cytokines comme l'IL-7 et l'IL-15 (Guimond, Fry, et Mackall 2005).
- La voie thymo-dépendante se met en place 3 à 6 mois après la greffe. Elle permet aux précurseurs lymphoïdes de coloniser la MO du receveur afin de débiter le développement et la maturation des LT (Storek 2008).

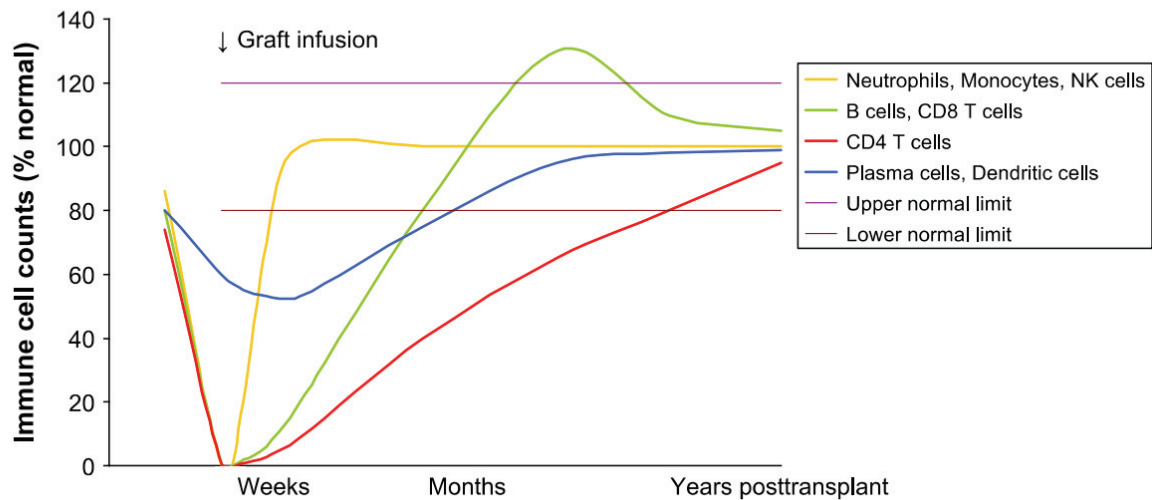


Figure 29: Régénération immunitaire lors d'une greffe de CSH (Storek 2008)

La cinétique de reconstitution des LT chez des patients sans complications et sans rechutes, met en évidence des valeurs absolues des LT $CD4^+$ faibles lors de la première année post-allogreffe. Les LT $CD8^+$ augmentent rapidement avec une prédominance de cellules ayant pour phénotype $CCR7^-CD28^-$ contrairement à une faible proportion de cellules ayant un phénotype naïf ($CD45RA^+ CCR7^+ CD28^+$) (Ibrahim Yakoub-Agha et al. 2009). Cependant, dans cet article, le peu de receveurs pédiatriques ne permet pas de voir l'influence de l'âge sur le renouvellement cellulaire. Les LT_{CM} sont très peu détectés, suggérant que ces cellules sont plus sensibles aux traitements immunosuppresseurs. Les LT_{EM} peuvent refaire surface dans les deux mois suivant l'allogreffe de CSH. La reconstitution la plus importante est celle des LT_{SCM} , qui représentent la sous-population des LT mémoires la plus indifférenciée et la plus proliférative (Dekker et al. 2020).

Les recherches sur la reconstitution lymphocytaire de ces sous-populations sont limitées particulièrement dans la population pédiatrique. Les LT mémoires sont impliqués dans le devenir de l'allogreffe. Le suivi de l'évolution de ces sous-populations permet de mieux comprendre les événements intervenants dans la principale complication de l'allogreffe de CSH.

CONCLUSION

Lors de la sortie du thymus, les LT matures sont prêts à entamer leur principale fonction de patrouilleur afin de surveiller la présence d'un agent étranger, capable d'initier une réponse immunitaire. Ils circulent continuellement entre le sang et les OLII^{aires} notamment grâce à des marqueurs de surface. Le rôle de ces marqueurs phénotypiques, comme le CCR7 et le CD62L, est nécessaire à la compartimentalisation de ces cellules. En effet, la rencontre de l'Ag par le LT_N et la CPA se fait au niveau des ganglions lymphatiques. Les LT_N vont donc exprimer à leur surface le CCR7. Par suite de l'activation du LT_N, s'en suit un processus de prolifération et de différenciation en LT effecteurs (LTh et LTc) dépendants de l'infection. L'étude des marqueurs phénotypiques, tels que les récepteurs de chémokines, a permis de mettre en évidence une hétérogénéité au sein des LT et notamment les LTh. En effet, le chevauchement de certains récepteurs montre la présence de nouvelles sous-populations. Ainsi, l'utilisation de ces marqueurs est intéressante dans la caractérisation de nouveaux phénotypes identifiants ces sous-types d'effecteurs. En effet, l'importance de ces récepteurs aux chémokines comme marqueurs d'identification, a été au centre de nombreuses recherches notamment celles de Sallusto, qui ont été les premières à identifier l'hétérogénéité de la population mémoire. Cette population mémoire, spécifique de l'Ag, émerge au moment de la phase de contraction, responsable de l'apoptose d'une grande majorité des LT effecteurs.

Grâce à l'étude des marqueurs de surface, tels que le CD62L ou le CCR7, un modèle de classification phénotypique des sous-populations lymphocytaires T naïves et mémoires a pu être proposé. En effet, lorsque ces marqueurs sont associés au CD45RA, ils permettent de distinguer les LT_N comme CCR7⁺ CD45RA⁺, les LT_{CM} comme CCR7⁺ CD45RA⁻, les LT_{EM} comme CCR7⁻ CD45RA⁻ et enfin les LT_{EMRA} ou LT_{ET} comme CCR7⁻ CD45RA⁺. Les LT mémoires exprimant le CCR7, sont donc localisés, comme les LT_N, dans les OLII^{aires}. Ils présentent des fonctions proches des LT_N avec une capacité d'auto-renouvellement importante, alors que ses fonctions effectrices sont limitées comparées aux LT mémoires n'exprimant plus le CCR7. Les LT_{EM} et LT_{EMRA} peuvent migrer aux niveaux des tissus non lymphoïdes, où le gradient d'Ag est le plus important, et exploiter leurs fonctions effectrices immédiates. Leur localisation est en lien avec leurs principales fonctions. Ainsi, l'expression du CCR7, et entre autres le CD62L, a permis de contextualiser les populations naïves et mémoires. Outre ces 4 sous-populations, la diversité mémoire est plus vaste. Il a été mis en évidence d'autres sous-populations telles que les LT_{SCM}, les LT_{TM}, les LT_{RM}. Ces sous-ensembles n'ont pas été décrits

spécifiquement dans ce travail, mais cela montre une grande variété du compartiment mémoire, encore en cours d'exploration. Ainsi, les lymphocytes mémoires possèdent une grande hétérogénéité autant sur le plan phénotypique que sur le plan migratoire et fonctionnel.

Ces populations subissent des évolutions dépendantes de l'histoire immunologique de l'individu. En raison de la régression thymique avec l'âge, les LT_N voient leur proportion diminuer, avec une émergence de LT mémoires oligoclonaux, proportionnelle aux différentes rencontres antigéniques faites au cours de la vie. L'âge est donc un paramètre indispensable à prendre en compte afin d'évaluer ces populations et cela est d'autant plus vrai pour le système immunitaire de la population pédiatrique. Nous avons donc décidé de nous intéresser aux revues évaluant la variation des sous-ensembles T naïfs et mémoires en fonction de l'âge. La majorité des travaux suggèrent, chez les nouveaux nés, une importante proportion de LT_N dans les deux compartiments avec une proportion légèrement diminuée dans le compartiment $CD8^+$. Avec l'âge, le nombre de LT_N diminue alors que, les LT mémoires augmentent avec une certaine stabilité notamment pour les LT_{CM} . En ce qui concerne les LT_{EM} , ils augmentent progressivement. Les $LT_{EMRA} CD4^+$ sont faibles en comparaison avec une proportion majoritaire dans le pool $CD8^+$. Dans l'ensemble, les populations variaient dans le même sens, mais quelques articles contrastaient. En effet, d'un laboratoire à un autre, les tranches d'âge utilisées sont différentes, les échantillons ne suivent pas le même protocole tant au niveau du choix des marqueurs phénotypiques qu'au niveau de l'analyse des données. La comparaison des proportions des différents sous-ensembles lymphocytaires au sein de la population pédiatrique, doit donc être considérée comme un élément de piste à suivre.

La mise en place de valeurs de référence, réparties en fonction de l'âge, a tout son intérêt pour le diagnostic et le suivi de pathologies immunitaires. En effet, en s'intéressant aux différentes conditions pathologiques, telles que les DI et l'allogreffe de CSH, l'exploitation de ces sous-populations a montré un intérêt pour mieux comprendre la physiopathologie et l'évolution de ces maladies. La compréhension des changements de ces sous-ensembles est un challenge, majorée par le manque de valeurs de références d'une population saine. Des variations subtiles peuvent être manquées. Ainsi, le déploiement de valeurs de références donnerait les outils nécessaires à l'interprétation de ces pathologies.

PERSPECTIVES

Dans une seconde étude, notre prochain objectif sera de déterminer des valeurs de références en utilisant les données fournies dans la littérature, afin d'évaluer et de suivre les LT_N , LT_{CM} , LT_{EM} et les LT_{EMRA} . L'analyse de ces sous-populations nous permettra tout d'abord, de voir leur tendance d'évolution et dans un second temps, grâce aux recueils de nombreux échantillons, d'espérer la mise en place de normes pédiatriques de référence universelle. La coopération des laboratoires est utile et pour cela chacun d'entre eux doit utiliser les mêmes marqueurs phénotypiques et les mêmes conditions, afin d'établir un panel de référence commun. De plus, très peu de données ont étudié ces sous-populations lors d'une reprise d'allogreffe au sein de la population pédiatrique. Ainsi, au sein du laboratoire d'immunologie, la prescription du suivi des patients allogreffés nous permettra de suivre ces sous-populations lors d'une reprise de la reconstitution lymphocytaire.

Ce second travail se basera sur la technique de cytométrie en flux et l'exploitation des données obtenues. La CMF est donc la technique de diagnostic rapide, reproductible et sensible pour déterminer les populations lymphocytaires T. Cette technique a montré sa puissance en termes d'applications dans de multiples disciplines. La caractérisation simultanée de populations mixtes à partir de sang notamment, consiste à marquer des cellules à l'aide d'anticorps couplés à un fluorochrome dirigés contre des antigènes à la surface des cellules. Au sein du laboratoire, le choix de combinaison privilégié pour différencier les sous populations est le CD45RA et le CCR7. En effet nous avons vu au cours de cette revue bibliographique, qu'il existait également le CD62L. Mais son expression a montré une hétérogénéité sur les LT_{CM} et LT_{EM} .

À l'heure actuelle, de nombreux laboratoires collaborent pour essayer de standardiser les techniques d'immunophénotypage afin de déterminer les différentes sous-populations lymphocytaires. En effet, en fonction du choix des fluorochromes associés à chaque marqueur, il peut y avoir des différences importantes dans les résultats obtenus. C'est pourquoi dans le cadre du CEREDIH (Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héritaires), il a été décidé de tester un panel test d'anticorps pour déterminer des valeurs normales pédiatriques. Ce panel s'appuie sur un cocktail d'anticorps séchés fournis par Beckman Coulter dans des tubes unitaires Duraclones (*Tableau 6*).

Tableau 6: Comparaison du mélange d'anticorps du tube Duraclone et du test actuel du laboratoire

Anticorps fluorochromes Duraclones	Anticorps fluorochromes du laboratoire
CD197/CCR7-PE	CD197/CCR7-PE
CD45RA-PCE	CD45RA V450
CD4-APC	CD4 APC-H7
CD3-APC A750	CD3 FITC
CD8-PB	CD8 APC
CD45-KrO	CD45 V500

Nous comparerons les résultats du tube Duraclone à ceux obtenus en parallèle par notre panel de référence. Si les résultats sont concluants, l'ensemble des laboratoires associés au CEREDIH utiliseront le même panel à partir de ce tube permettant la comparaison entre les laboratoires, des quantifications des sous-populations lymphocytaires T.

BIBLIOGRAPHIE

Aalderen, Michiel C. van, Ester B. M. Remmerswaal, Niels J. M. Verstegen, Pleun Hombrink, Anja ten Brinke, Hanspeter Pircher, Neeltje A. Kootstra, Ineke J. M. ten Berge, et René A. W. van Lier. 2015. « Infection History Determines the Differentiation State of Human CD8+ T Cells ». *Journal of Virology* 89 (9): 5110-23. <https://doi.org/10.1128/JVI.03478-14>.

Acosta-Rodriguez, Eva V, Laura Rivino, Jens Geginat, David Jarrossay, Marco Gattorno, Antonio Lanzavecchia, Federica Sallusto, et Giorgio Napolitani. 2007. « Surface Phenotype and Antigenic Specificity of Human Interleukin 17–Producing T Helper Memory Cells ». *Nature Immunology* 8 (6): 639-46. <https://doi.org/10.1038/ni1467>.

Ahmed, Rafi, Michael J. Bevan, Steven L. Reiner, et Douglas T. Fearon. 2009. « The Precursors of Memory: Models and Controversies ». *Nature Reviews. Immunology* 9 (9): 662-68. <https://doi.org/10.1038/nri2619>.

Ahrends, Tomasz, Aldo Spanjaard, Bas Pilzecker, Nikolina Bąbała, Astrid Bovens, Yanling Xiao, Heinz Jacobs, et Jannie Borst. 2017. « CD4+ T Cell Help Confers a Cytotoxic T Cell Effector Program Including Coinhibitory Receptor Downregulation and Increased Tissue Invasiveness ». *Immunity* 47 (5): 848-861.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.10.009>.

Akashi, K., D. Traver, T. Miyamoto, et I. L. Weissman. 2000. « A Clonogenic Common Myeloid Progenitor That Gives Rise to All Myeloid Lineages ». *Nature* 404 (6774): 193-97. <https://doi.org/10.1038/35004599>.

Akondy, Rama S., Mark Fitch, Srilatha Edupuganti, Shu Yang, Haydn T. Kissick, Kelvin W. Li, Ben A. Youngblood, et al. 2017. « Origin and differentiation of human memory CD8 T cells after vaccination ». *Nature* 552 (7685): 362-67. <https://doi.org/10.1038/nature24633>.

Ammann, Sandra, Kai Lehmborg, Udo zur Stadt, Gritta Janka, Anne Rensing-Ehl, Christian Klemann, Maximilian Heeg, Sebastian Bode, Ilka Fuchs, et Stephan Ehl. 2017. « Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis have different patterns of T-cell activation, differentiation and repertoire ». *European Journal of Immunology* 47 (2): 364-73. <https://doi.org/10.1002/eji.201646686>.

Anderson, Mark S., et Maureen A. Su. 2016. « AIRE Expands: New Roles in Immune Tolerance and Beyond ». *Nature Reviews. Immunology* 16 (4): 247-58. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.9>.

Appay, Victor, P. Rod Dunbar, Margaret Callan, Paul Klenerman, Geraldine M. A. Gillespie, Laura Papagno, Graham S. Ogg, et al. 2002. « Memory CD8+ T Cells Vary in Differentiation Phenotype in Different Persistent Virus Infections ». *Nature Medicine* 8 (4): 379-85. <https://doi.org/10.1038/nm0402-379>.

Appay, Victor, Rene A. W. van Lier, Federica Sallusto, et Mario Roederer. 2008. « Phenotype and Function of Human T Lymphocyte Subsets: Consensus and Issues ». *Cytometry. Part A: The Journal of the International Society for Analytical Cytology* 73 (11): 975-83. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20643>.

Araki, Yasuto, Monchou Fann, Robert Wersto, et Nan-Ping Weng. 2008. « Histone Acetylation Facilitates Rapid and Robust Memory CD8 T Cell Response through Differential Expression of Effector Molecules (Eomesodermin and Its Targets: Perforin and Granzyme B) ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 180 (12): 8102-8. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.12.8102>.

Attardi, Enrico, Silvia Di Cesare, Donato Amodio, Carmela Giancotta, Nicola Cotugno, Cristina Cifaldi, Maria Chiriaco, et al. 2019. « Phenotypical T Cell Differentiation Analysis: A Diagnostic and Predictive Tool in the Study of Primary Immunodeficiencies ». *Frontiers in Immunology* 10 (novembre): 2735. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02735>.

Bateman, E. a. L., L. Ayers, R. Sadler, M. Lucas, C. Roberts, A. Woods, K. Packwood, et al. 2012. « T Cell Phenotypes in Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders: Associations with Clinical Phenotypes in Comparison with Other Groups with Recurrent Infections ». *Clinical and Experimental Immunology* 170 (2): 202-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04643.x>.

BESÇİ, Özge, Dilek BAŞER, İsmail ÖĞÜLÜR, Ayşe Cansu BERBEROĞLU, Ayça KIYKIM, Tolga BESÇİ, Asım LEBLEBİCİ, et al. 2021. « Reference values for T and B lymphocyte subpopulations in Turkish children and adults ». *Turkish Journal of Medical Sciences* 51 (4): 1814-24. <https://doi.org/10.3906/sag-2010-176>.

Bevan, Michael J. 2004. « Helping the CD8(+) T-Cell Response ». *Nature Reviews. Immunology* 4 (8): 595-602. <https://doi.org/10.1038/nri1413>.

Bhatia, Sumeena, Michael Edidin, Steven C. Almo, et Stanley G. Nathenson. 2006. « B7-1 and B7-2: Similar Costimulatory Ligands with Different Biochemical, Oligomeric and Signaling Properties ». *Immunology Letters* 104 (1-2): 70-75. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2005.11.019>.

Blattman, Joseph N., Rustom Antia, David J. D. Sourdive, Xiaochi Wang, Susan M. Kaech, Kaja Murali-Krishna, John D. Altman, et Rafi Ahmed. 2002. « Estimating the Precursor Frequency of Naive Antigen-Specific CD8 T Cells ». *The Journal of Experimental Medicine* 195 (5): 657-64. <https://doi.org/10.1084/jem.20001021>.

Buzon, Maria J, Hong Sun, Chun Li, Amy Shaw, Katherine Seiss, Zhengyu Ouyang, Enrique Martin-Gayo, et al. 2014. « HIV-1 Persistence in CD4+ T Cells with Stem Cell-like Properties ». *Nature Medicine* 20 (2): 139-42. <https://doi.org/10.1038/nm.3445>.

Cabaniols, J. P., N. Fazilleau, A. Casrouge, P. Kourilsky, et J. M. Kanellopoulos. 2001. « Most Alpha/Beta T Cell Receptor Diversity Is Due to Terminal Deoxynucleotidyl Transferase ». *The Journal of Experimental Medicine* 194 (9): 1385-90. <https://doi.org/10.1084/jem.194.9.1385>.

Campbell, J. J., K. E. Murphy, E. J. Kunkel, C. E. Brightling, D. Soler, Z. Shen, J. Boisvert, et al. 2001. « CCR7 Expression and Memory T Cell Diversity in Humans ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 166 (2): 877-84. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.2.877>.

Chang, John T., Vikram R. Palanivel, Ichiko Kinjyo, Felix Schambach, Andrew M. Intlekofer, Arnob Banerjee, Sarah A. Longworth, et al. 2007. « Asymmetric T Lymphocyte Division in the Initiation of Adaptive Immune Responses ». *Science (New York, N.Y.)* 315 (5819): 1687-91. <https://doi.org/10.1126/science.1139393>.

Chávez-Galán, L., M. C. Arenas-Del Angel, E. Zenteno, R. Chávez, et R. Lascurain. 2009. « Cell Death Mechanisms Induced by Cytotoxic Lymphocytes ». *Cellular & Molecular Immunology* 6 (1): 15-25. <https://doi.org/10.1038/cmi.2009.3>.

Choufi, B., S. Thiant, J. Trauet, M. Cliquennois, M. Cherrel, F. Boulanger, V. Coiteux, L. Magro, M. Labalette, et I. Yakoub-Agha. 2014. « [The impact of donor naive and memory T cell subsets on patient outcome following allogeneic stem cell transplantation: relationship between infused donor CD4+/CCR7+ T cell subsets and acute graft-versus-host disease] ». *Pathologie-Biologie* 62 (3): 123-28. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.02.013>.

Ciofani, Maria, Gisèle C. Knowles, David L. Wiest, Harald von Boehmer, et Juan Carlos Zúñiga-Pflücker. 2006. « Stage-Specific and Differential Notch Dependency at the Alphabeta and Gammadelta T Lineage Bifurcation ». *Immunity* 25 (1): 105-16. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.05.010>.

Cuesta-Mateos, Carlos, Itxaso Portero-Sainz, Marina García-Peydró, Juan Alcain, Patricia Fuentes, Raquel Juárez-Sánchez, Yaiza Pérez-García, et al. 2020. « Evaluation of Therapeutic Targeting of CCR7 in Acute Graft-versus-Host Disease ». *Bone Marrow Transplantation* 55 (10): 1935-45. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0830-8>.

Dalloul, A. H., C. Patry, J. Salamero, B. Canque, F. Grassi, et C. Schmitt. 1999. « Functional and Phenotypic Analysis of Thymic CD34+CD1a- Progenitor-Derived Dendritic Cells: Predominance of CD1a+ Differentiation Pathway ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 162 (10): 5821-28.

« De mémoire de lymphocyte... C'est quoi être immunisé ? · Inserm, La science pour la santé ». s. d. Inserm. Consulté le 18 septembre 2022. <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/memoire-lymphocyte-c-est-quoi-etre-immunise/>.

Dekker, Linde, Coco de Koning, Caroline Lindemans, et Stefan Nierkens. 2020. « Reconstitution of T Cell Subsets Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation ». *Cancers* 12 (7): 1974. <https://doi.org/10.3390/cancers12071974>.

Descours, B, V Avettand-Fenoël, C Blanc, A Samri, A Mélard, T Prazuck, L Hocqueloux, G Carcelain, C Rouzioux, et B Autran. 2009. « S03-04 OA. Transitional and Central Memory CD4 T Cells Are Highly Infected in Long Term Non Progressors and Elite Controllers ». *Retrovirology* 6 (S3): O43. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-6-S3-O43>.

Dik, Willem A., Karin Pike-Overzet, Floor Weerkamp, Dick de Ridder, Edwin F. E. de Haas, Miranda R. M. Baert, Peter van der Spek, et al. 2005. « New Insights on Human T Cell Development by Quantitative T Cell Receptor Gene Rearrangement Studies and Gene Expression Profiling ». *The Journal of Experimental Medicine* 201 (11): 1715-23. <https://doi.org/10.1084/jem.20042524>.

- Ebert, Anja, Louisa Hill, et Meinrad Busslinger. 2015. « Spatial Regulation of V-(D)J Recombination at Antigen Receptor Loci ». *Advances in Immunology* 128: 93-121. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2015.07.006>.
- Farber, Donna L., Naomi A. Yudanin, et Nicholas P. Restifo. 2014. « Human Memory T Cells: Generation, Compartmentalization and Homeostasis ». *Nature Reviews. Immunology* 14 (1): 24-35. <https://doi.org/10.1038/nri3567>.
- Ford, W. L., et J. L. Gowans. 1969. « The Traffic of Lymphocytes ». *Seminars in Hematology* 6 (1): 67-83.
- Fry, Terry J., et Crystal L. Mackall. 2005. « The Many Faces of IL-7: From Lymphopoiesis to Peripheral T Cell Maintenance ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 174 (11): 6571-76. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.11.6571>.
- Gaignier, Fanny. 2014. « Modulation de l'immunité adaptative murine par la micropesanteur simulée, l'hypergravité ou les stress chroniques ultra légers ». Phdthesis, Université de Lorraine. <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01751064>.
- Gallegos, Alena M., et Michael J. Bevan. 2004. « Central Tolerance to Tissue-Specific Antigens Mediated by Direct and Indirect Antigen Presentation ». *The Journal of Experimental Medicine* 200 (8): 1039-49. <https://doi.org/10.1084/jem.20041457>.
- Garcia-Prat, Marina, Daniel Álvarez-Sierra, Aina Aguiló-Cucurull, Sandra Salgado-Perandrés, Sara Briongos-Sebastian, Clara Franco-Jarava, Andrea Martin-Nalda, et al. 2019. « Extended Immunophenotyping Reference Values in a Healthy Pediatric Population ». *Cytometry. Part B, Clinical Cytometry* 96 (3): 223-33. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21728>.
- Garcia-Solis, Blanca, Ana Van Den Rym, Jareb J. Pérez-Caraballo, Abdulwahab Al-Ayoubi, Anas M. Alazami, Lazaro Lorenzo, Carolina Cubillos-Zapata, et al. 2021. « Clinical and Immunological Features of Human BCL10 Deficiency ». *Frontiers in Immunology* 12: 786572. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.786572>.
- Garreau, Anne. 2017. « Caractérisation des processus d'ubiquitination régulant la protéine Themis durant le développement des lymphocytes T ». Phdthesis, Université Paul Sabatier - Toulouse III. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01772807>.
- Gattinoni, Luca, Enrico Lugli, Yun Ji, Zoltan Pos, Chrystal M. Paulos, Máire F. Quigley, Jorge R. Almeida, et al. 2011. « A Human Memory T Cell Subset with Stem Cell-like Properties ». *Nature Medicine* 17 (10): 1290-97. <https://doi.org/10.1038/nm.2446>.
- Gebhardt, Thomas, Linda M. Wakim, Liv Eidsmo, Patrick C. Reading, William R. Heath, et Francis R. Carbone. 2009. « Memory T Cells in Nonlymphoid Tissue That Provide Enhanced Local Immunity during Infection with Herpes Simplex Virus ». *Nature Immunology* 10 (5): 524-30. <https://doi.org/10.1038/ni.1718>.
- Geginat, Jens, Antonio Lanzavecchia, et Federica Sallusto. 2003. « Proliferation and Differentiation Potential of Human CD8+ Memory T-Cell Subsets in Response to Antigen or Homeostatic Cytokines ». *Blood* 101 (11): 4260-66. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-11-3577>.

- Geiselhart, L. A., C. A. Humphries, T. A. Gregorio, S. Mou, J. Subleski, et K. L. Komschlies. 2001. « IL-7 Administration Alters the CD4:CD8 Ratio, Increases T Cell Numbers, and Increases T Cell Function in the Absence of Activation ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 166 (5): 3019-27. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.5.3019>.
- Gibb, D. M., A. Newberry, N. Klein, A. de Rossi, I. Grosch-Woerner, et A. Babiker. 2000. « Immune Repopulation after HAART in Previously Untreated HIV-1-Infected Children. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Steering Committee ». *Lancet (London, England)* 355 (9212): 1331-32. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02117-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02117-6).
- Giovannetti, Antonello, Marina Pierdominici, Francesca Mazzetta, Marco Marziali, Cristina Renzi, Anna Maria Mileo, Marco De Felice, et al. 2007. « Unravelling the Complexity of T Cell Abnormalities in Common Variable Immunodeficiency ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 178 (6): 3932-43. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3932>.
- Goronzy, Jörg J., et Cornelia M. Weyand. 2017. « Successful and Maladaptive T Cell Aging ». *Immunity* 46 (3): 364-78. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.03.010>.
- Griffith, Jason W., Caroline L. Sokol, et Andrew D. Luster. 2014. « Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity ». *Annual Review of Immunology* 32 (1): 659-702. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120145>.
- Guimond, Martin, Terry J. Fry, et Crystal L. Mackall. 2005. « Cytokine Signals in T-Cell Homeostasis ». *Journal of Immunotherapy (Hagerstown, Md.: 1997)* 28 (4): 289-94. <https://doi.org/10.1097/01.cji.0000165356.03924.e7>.
- Gutcher, Ilona, et Burkhard Becher. 2007. « APC-Derived Cytokines and T Cell Polarization in Autoimmune Inflammation ». American Society for Clinical Investigation. 1 mai 2007. <https://doi.org/10.1172/JCI31720>.
- Han, Jichang, Nikhil Khatwani, Tyler G. Searles, Mary Jo Turk, et Christina V. Angeles. 2020. « Memory CD8+ T cell responses to cancer ». *Seminars in immunology* 49 (juin): 101435. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101435>.
- Heeger, P. S., N. S. Greenspan, S. Kuhlenschmidt, C. DeJelo, D. E. Hricik, J. A. Schulak, et M. Tary-Lehmann. 1999. « Pretransplant Frequency of Donor-Specific, IFN-Gamma-Producing Lymphocytes Is a Manifestation of Immunologic Memory and Correlates with the Risk of Posttransplant Rejection Episodes ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 163 (4): 2267-75.
- Heuvel, Diana van den, Gertjan J.A. Driessen, Magdalena A. Berkowska, Mirjam van der Burg, Anton W. Langerak, Dan Zhao, Halima Charif, et al. 2015. « Persistent Subclinical Immune Defects in HIV-1-Infected Children Treated with Antiretroviral Therapy ». *AIDS* 29 (14): 1745-56. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000765>.
- Hogquist, Kristin A., Troy A. Baldwin, et Stephen C. Jameson. 2005. « Central Tolerance: Learning Self-Control in the Thymus ». *Nature Reviews. Immunology* 5 (10): 772-82. <https://doi.org/10.1038/nri1707>.

Huang, J., S. K. Durum, et K. Muegge. 2001. « Cutting Edge: Histone Acetylation and Recombination at the TCR Gamma Locus Follows IL-7 Induction ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 167 (11): 6073-77. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.11.6073>.

Jerne, N. K. 1971. « The Somatic Generation of Immune Recognition ». *European Journal of Immunology* 1 (1): 1-9. <https://doi.org/10.1002/eji.1830010102>.

Joachim, Anaïs. 2021. « Etude des syndromes lymphoprolifératifs lymphocytaires T induits par un dysfonctionnement de l'adaptateur moléculaire LAT ». These de doctorat, Aix-Marseille. <https://www.theses.fr/2021AIXM0086>.

Joshi, Nikhil S., Weiguo Cui, Anmol Chandele, Heung Kyu Lee, David R. Urso, James Hagan, Laurent Gapin, et Susan M. Kaech. 2007. « Inflammation Directs Memory Precursor and Short-Lived Effector CD8(+) T Cell Fates via the Graded Expression of T-bet Transcription Factor ». *Immunity* 27 (2): 281-95. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.07.010>.

Kaech, Susan M., et Weiguo Cui. 2012. « Transcriptional Control of Effector and Memory CD8+ T Cell Differentiation ». *Nature Reviews. Immunology* 12 (11): 749-61. <https://doi.org/10.1038/nri3307>.

Kara, Ervin E., Iain Comerford, Kevin A. Fenix, Cameron R. Bastow, Carly E. Gregor, Duncan R. McKenzie, et Shaun R. McColl. 2014. « Tailored Immune Responses: Novel Effector Helper T Cell Subsets in Protective Immunity ». *PLoS Pathogens* 10 (2): e1003905. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003905>.

Koch, Sven, Anis Larbi, Evelyn Derhovanessian, Dennis Ozcelik, Elissaveta Naumova, et Graham Pawelec. 2008. « Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people ». *Immunity & ageing: I & A* 5 (juillet): 6. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-5-6>.

Kuchroo, V. K., M. P. Das, J. A. Brown, A. M. Ranger, S. S. Zamvil, R. A. Sobel, H. L. Weiner, N. Nabavi, et L. H. Glimcher. 1995. « B7-1 and B7-2 Costimulatory Molecules Activate Differentially the Th1/Th2 Developmental Pathways: Application to Autoimmune Disease Therapy ». *Cell* 80 (5): 707-18. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90349-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90349-6).

Kumar, Brahma V., Thomas Connors, et Donna L. Farber. 2018. « Human T cell development, localization, and function throughout life ». *Immunity* 48 (2): 202-13. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.007>.

L, Westera, Drylewicz J, den Braber I, Mugwagwa T, van der Maas I, Kwast L, Volman T, et al. 2013. « Closing the Gap between T-Cell Life Span Estimates from Stable Isotope-Labeling Studies in Mice and Humans ». *Blood* 122 (13). <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-488411>.

Lepique, Ana Paula, Sharina Palencia, Heikki Irjala, et Howard T. Petrie. 2003. « Characterization of Vascular Adhesion Molecules That May Facilitate Progenitor Homing in the Post-Natal Mouse Thymus ». *Clinical & Developmental Immunology* 10 (1): 27-33. <https://doi.org/10.1080/10446670310001598492>.

« Les lymphocytes Trm, sentinelles du système immunitaire ». s. d. Planet-Vie. Consulté le 8 août 2022. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-immunitaire/les-lymphocytes-trm-sentinelles-du-systeme-immunitaire>.

Lopes, Noëlla, Arnauld Sergé, Pierre Ferrier, et Magali Irla. 2015. « Thymic Crosstalk Coordinates Medulla Organization and T-Cell Tolerance Induction ». *Frontiers in Immunology* 6: 365. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00365>.

Lucas, Carrie L., Hye Sun Kuehn, Fang Zhao, Julie E. Niemela, Elissa K. Deenick, Umaimainthan Palendira, Danielle T. Avery, et al. 2014. « Dominant-Activating Germline Mutations in the Gene Encoding the PI(3)K Catalytic Subunit P110 δ Result in T Cell Senescence and Human Immunodeficiency ». *Nature Immunology* 15 (1): 88-97. <https://doi.org/10.1038/ni.2771>.

Maccari, Maria Elena, Sebastian Fuchs, Patrick Kury, Geoffroy Andrieux, Simon Völkl, Bertram Bengsch, Myriam Ricarda Lorenz, et al. 2020. « A distinct CD38⁺CD45RA⁺ population of CD4⁺, CD8⁺, and double-negative T cells is controlled by FAS ». *The Journal of Experimental Medicine* 218 (2): e20192191. <https://doi.org/10.1084/jem.20192191>.

Mackay, C. R., W. L. Marston, et L. Dudler. 1990. « Naive and Memory T Cells Show Distinct Pathways of Lymphocyte Recirculation ». *The Journal of Experimental Medicine* 171 (3): 801-17. <https://doi.org/10.1084/jem.171.3.801>.

Mahnke, Yolanda D., Tess M. Brodie, Federica Sallusto, Mario Roederer, et Enrico Lugli. 2013. « The Who's Who of T-Cell Differentiation: Human Memory T-Cell Subsets ». *European Journal of Immunology* 43 (11): 2797-2809. <https://doi.org/10.1002/eji.201343751>.

Manjunath, N., P. Shankar, J. Wan, W. Weninger, M. A. Crowley, K. Hieshima, T. A. Springer, et al. 2001. « Effector Differentiation Is Not Prerequisite for Generation of Memory Cytotoxic T Lymphocytes ». *The Journal of Clinical Investigation* 108 (6): 871-78. <https://doi.org/10.1172/JCI13296>.

Marsh, Rebecca A. 2017. « Diagnostic Dilemmas in HLH: Can T-Cell Phenotyping Help? » *European Journal of Immunology* 47 (2): 240-43. <https://doi.org/10.1002/eji.201646841>.

Marshall, Heather D., Anmol Chandele, Yong Woo Jung, Hailong Meng, Amanda C. Poholek, Ian A. Parish, Rachel Rutishauser, et al. 2011. « Differential Expression of Ly6C and T-Bet Distinguish Effector and Memory Th1 CD4(+) Cell Properties during Viral Infection ». *Immunity* 35 (4): 633-46. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.08.016>.

Masopust, D., V. Vezys, A. L. Marzo, et L. Lefrançois. 2001. « Preferential Localization of Effector Memory Cells in Nonlymphoid Tissue ». *Science (New York, N.Y.)* 291 (5512): 2413-17. <https://doi.org/10.1126/science.1058867>.

Michalek, Ryan D., et Jeffrey C. Rathmell. 2010. « The Metabolic Life and Times of a T-Cell ». *Immunological Reviews* 236 (juillet): 190-202. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00911.x>.

- Michel, F., G. Mangino, G. Attal-Bonnefoy, L. Tuosto, A. Alcover, A. Roumier, D. Olive, et O. Acuto. 2000. « CD28 Utilizes Vav-1 to Enhance TCR-Proximal Signaling and NF-AT Activation ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 165 (7): 3820-29. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.7.3820>.
- Mintern, Justine D., Carole Guillonnet, Francis R. Carbone, Peter C. Doherty, et Stephen J. Turner. 2007. « Cutting Edge: Tissue-Resident Memory CTL down-Regulate Cytolytic Molecule Expression Following Virus Clearance ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 179 (11): 7220-24. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.11.7220>.
- Mittrücker, Hans-Willi, Alexander Visekruna, et Magdalena Huber. 2014. « Heterogeneity in the Differentiation and Function of CD8+ T Cells ». *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 62 (6): 449-58. <https://doi.org/10.1007/s00005-014-0293-y>.
- Moshous, D., I. Callebaut, R. de Chasseval, B. Corneo, M. Cavazzana-Calvo, F. Le Deist, I. Tezcan, et al. 2001. « Artemis, a Novel DNA Double-Strand Break Repair/V(D)J Recombination Protein, Is Mutated in Human Severe Combined Immune Deficiency ». *Cell* 105 (2): 177-86. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00309-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00309-9).
- Mouillot, Gaël, Maryvonnick Carmagnat, Laurence Gérard, Jean-Luc Garnier, Claire Fieschi, Nicolas Vince, Lionel Karlin, et al. 2010. « B-Cell and T-Cell Phenotypes in CVID Patients Correlate with the Clinical Phenotype of the Disease ». *Journal of Clinical Immunology* 30 (5): 746-55. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9424-3>.
- Nehme, Nadine T., Jana Pachlopnik Schmid, Franck Debeurme, Isabelle André-Schmutz, Annick Lim, Patrick Nitschke, Frédéric Rieux-Laucat, et al. 2012. « MST1 Mutations in Autosomal Recessive Primary Immunodeficiency Characterized by Defective Naive T-Cell Survival ». *Blood* 119 (15). <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-378364>.
- Nikolich-Zugich, Janko, Mark K. Slifka, et Ilhem Messaoudi. 2004. « The Many Important Facets of T-Cell Repertoire Diversity ». *Nature Reviews Immunology* 4 (2): 123-32. <https://doi.org/10.1038/nri1292>.
- Obata, F., K. Yoshida, M. Ohkubo, Y. Ikeda, Y. Taoka, Y. Takeuchi, N. Shinohara, T. Endo, et S. Baba. 2005. « Contribution of CD4+ and CD8+ T Cells and Interferon-Gamma to the Progress of Chronic Rejection of Kidney Allografts: The Th1 Response Mediates Both Acute and Chronic Rejection ». *Transplant Immunology* 14 (1): 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2004.11.003>.
- O'Brien, R. M., et D. M. Kemeny. 1998. « Distribution of Alloreactivity amongst the CD45 Isoforms of Circulating CD4 and CD8 T Lymphocytes ». *Scandinavian Journal of Immunology* 48 (6): 679-83. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.1998.00460.x>.
- Ochtrup, Manuella L. Gomes, Sigune Goldacker, Annette M. May, Marta Rizzi, Ruth Draeger, Dieter Hauschke, Claudia Stehfest, et al. 2011. « T and B lymphocyte abnormalities in bone marrow biopsies of common variable immunodeficiency ». *Blood* 118 (2): 309-18. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-321695>.

Oh, Sangkon, Liyanage P. Perera, Masaki Terabe, Ling Ni, Thomas A. Waldmann, et Jay A. Berzofsky. 2008. « IL-15 as a Mediator of CD4+ Help for CD8+ T Cell Longevity and Avoidance of TRAIL-Mediated Apoptosis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (13): 5201-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801003105>.

Okkenhaug, K., L. Wu, K. M. Garza, J. La Rose, W. Khoo, B. Odermatt, T. W. Mak, P. S. Ohashi, et R. Rottapel. 2001. « A Point Mutation in CD28 Distinguishes Proliferative Signals from Survival Signals ». *Nature Immunology* 2 (4): 325-32. <https://doi.org/10.1038/86327>.

Ono, E., A. M. Nunes dos Santos, R. C. de Menezes Succi, D. M. Machado, D. S. A. de Angelis, R. Salomão, E. G. Kallás, et M. I. de Moraes-Pinto. 2008. « Imbalance of Naive and Memory T Lymphocytes with Sustained High Cellular Activation during the First Year of Life from Uninfected Children Born to HIV-1-Infected Mothers on HAART ». *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 41 (août): 700-708. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2008000800011>.

Palmer, Ellen M., Beth C. Holbrook, Subhashini Arimilli, Griffith D. Parks, et Martha A. Alexander-Miller. 2010. « IFN γ -producing, virus-specific CD8+ effector cells acquire the ability to produce IL-10 as a result of entry into the infected lung environment ». *Virology* 404 (2): 225-30. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.05.004>.

Perruccio, Katia, Antonella Tosti, Emanuela Burchielli, Fabiana Topini, Loredana Ruggeri, Alessandra Carotti, Marusca Capanni, et al. 2005. « Transferring Functional Immune Responses to Pathogens after Haploidentical Hematopoietic Transplantation ». *Blood* 106 (13): 4397-4406. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-1775>.

Pollizzi, Kristen N., et Jonathan D. Powell. 2014. « Integrating Canonical and Metabolic Signalling Programmes in the Regulation of T Cell Responses ». *Nature Reviews. Immunology* 14 (7): 435-46. <https://doi.org/10.1038/nri3701>.

Potter, Simon J., Christine Lacabaratz, Olivier Lambotte, Santiago Perez-Patrigéon, Benoît Vingert, Martine Sinet, Jean-Hervé Colle, et al. 2007. « Preserved Central Memory and Activated Effector Memory CD4+ T-Cell Subsets in Human Immunodeficiency Virus Controllers: An ANRS EP36 Study ». *Journal of Virology* 81 (24): 13904-15. <https://doi.org/10.1128/JVI.01401-07>.

Prlic, Martin, Gabriela Hernandez-Hoyos, et Michael J. Bevan. 2006. « Duration of the Initial TCR Stimulus Controls the Magnitude but Not Functionality of the CD8+ T Cell Response ». *The Journal of Experimental Medicine* 203 (9): 2135-43. <https://doi.org/10.1084/jem.20060928>.

Rainwater-Lovett, K, HC Nkamba, M Mubiana-Mbewe, Moore C Bolton, JB Margolick, et WJ Moss. 2014. « Changes in Cellular Immune Activation and Memory T Cell Subsets in HIV-Infected Zambian Children Receiving HAART ». *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 67 (5): 455-62. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000342>.

Randall, Katrina L., Stephanie S.-Y. Chan, Cindy S. Ma, Ivan Fung, Yan Mei, Mehmet Yabas, Andy Tan, et al. 2011. « DOCK8 Deficiency Impairs CD8 T Cell Survival and Function in Humans and Mice ». *The Journal of Experimental Medicine* 208 (11): 2305. <https://doi.org/10.1084/jem.20110345>.

Rensing-Ehl, Anne, Simon Völkl, Carsten Speckmann, Myriam Ricarda Lorenz, Julia Ritter, Ales Janda, Mario Abinun, et al. 2014. « Abnormally differentiated CD4+ or CD8+ T cells with phenotypic and genetic features of double negative T cells in human Fas deficiency ». *Blood* 124 (6): 851-60. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-564286>.

Resino, S., J. Navarro, J. M. Bellón, D. Gurbindo, J. A. León, et M. A. Muñoz-Fernández. 2001. « Naïve and Memory CD4+ T Cells and T Cell Activation Markers in HIV-1 Infected Children on HAART ». *Clinical and Experimental Immunology* 125 (2): 266-73. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2001.01612.x>.

Riou, Catherine, Florette Treurnicht, Melissa-Rose Abrahams, Koleka Mlisana, Michael K. P. Liu, Nilu Goonetilleke, Richard Koup, et al. 2012. « Increased Memory Differentiation Is Associated with Decreased Polyfunctionality for HIV but Not for Cytomegalovirus-Specific CD8+ T Cells ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 189 (8): 3838-47. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201488>.

Rossi, Fabio M. V., Stephane Y. Corbel, Jasmeen S. Merzaban, Douglas A. Carlow, Klaus Gossens, Jeffrey Duenas, Leslie So, Lin Yi, et Hermann J. Ziltener. 2005. « Recruitment of Adult Thymic Progenitors Is Regulated by P-Selectin and Its Ligand PSGL-1 ». *Nature Immunology* 6 (6): 626-34. <https://doi.org/10.1038/ni1203>.

Rothenberg, Ellen V., Jonathan E. Moore, et Mary A. Yui. 2008. « Launching the T-Cell-Lineage Developmental Programme ». *Nature Reviews. Immunology* 8 (1): 9-21. <https://doi.org/10.1038/nri2232>.

Rubinstein, Mark P., Marek Kovar, Jared F. Purton, Jae-Ho Cho, Onur Boyman, Charles D. Surh, et Jonathan Sprent. 2006. « Converting IL-15 to a Superagonist by Binding to Soluble IL-15R{alpha} ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (24): 9166-71. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600240103>.

Sallusto, Federica. 2016. « Heterogeneity of Human CD4(+) T Cells Against Microbes ». *Annual Review of Immunology* 34 (mai): 317-34. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112056>.

Sallusto, Federica, Jens Geginat, et Antonio Lanzavecchia. 2004. « Central Memory and Effector Memory T Cell Subsets: Function, Generation, and Maintenance ». *Annual Review of Immunology* 22 (1): 745-63. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104702>.

Sallusto, Federica, Danielle Lenig, Reinhold Förster, Martin Lipp, et Antonio Lanzavecchia. 1999. « Two Subsets of Memory T Lymphocytes with Distinct Homing Potentials and Effector Functions ». *Nature* 401 (6754): 708-12. <https://doi.org/10.1038/44385>.

Sallusto, Federica, Danielle Lenig, et Antonio Lanzavecchia. 1999. « Two Subsets of Memory T Lymphocytes with Distinct Homing Potentials and Effector Functions » 401: 5.

- Saule, Pasquine, Jacques Trauet, Virginie Dutriez, Véronique Lekeux, Jean-Paul Dessaint, et Myriam Labalette. 2006. « Accumulation of Memory T Cells from Childhood to Old Age: Central and Effector Memory Cells in CD4(+) versus Effector Memory and Terminally Differentiated Memory Cells in CD8(+) Compartment ». *Mechanisms of Ageing and Development* 127 (3): 274-81. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2005.11.001>.
- Schatorjé, E. J. H., E. F. A. Gemen, G. J. A. Driessen, J. Leuvenink, R. W. N. M. van Hout, et E. de Vries. 2012. « Paediatric Reference Values for the Peripheral T Cell Compartment ». *Scandinavian Journal of Immunology* 75 (4): 436-44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2012.02671.x>.
- Schenal, Monica, Sergio Lo Caputo, Francesca Fasano, Francesca Vichi, Marina Saresella, Piera Pierotti, Maria Luisa Villa, Francesco Mazzotta, Daria Trabattoni, et Mario Clerici. 2005. « Distinct Patterns of HIV-Specific Memory T Lymphocytes in HIV-Exposed Uninfected Individuals and in HIV-Infected Patients ». *AIDS* 19 (7): 653-61. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000166088.85951.25>.
- Schroder, Kate, Paul J. Hertzog, Timothy Ravasi, et David A. Hume. 2004. « Interferon-Gamma: An Overview of Signals, Mechanisms and Functions ». *Journal of Leukocyte Biology* 75 (2): 163-89. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>.
- Schwarz, Benjamin A., Arivazhagan Sambandam, Ivan Maillard, Benjamin C. Harman, Paul E. Love, et Avinash Bhandoola. 2007. « Selective Thymus Settling Regulated by Cytokine and Chemokine Receptors ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 178 (4): 2008-17. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.4.2008>.
- Scimone, M. Lucila, Iannis Aifantis, Irina Apostolou, Harald von Boehmer, et Ulrich H. von Andrian. 2006. « A multistep adhesion cascade for lymphoid progenitor cell homing to the thymus ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (18): 7006-11. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602024103>.
- Seder, Robert A., Patricia A. Darrah, et Mario Roederer. 2008. « T-Cell Quality in Memory and Protection: Implications for Vaccine Design ». *Nature Reviews. Immunology* 8 (4): 247-58. <https://doi.org/10.1038/nri2274>.
- Shearer, William T., Howard M. Rosenblatt, Rebecca S. Gelman, Rebecca Oyomopito, Susan Plaeger, E. Richard Stiehm, Diane W. Wara, et al. 2003. « Lymphocyte Subsets in Healthy Children from Birth through 18 Years of Age ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 112 (5): 973-80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.07.003>.
- Singh, Anju, et M. Suresh. 2007. « A Role for TNF in Limiting the Duration of CTL Effector Phase and Magnitude of CD8 T Cell Memory ». *Journal of Leukocyte Biology* 82 (5): 1201-11. <https://doi.org/10.1189/jlb.0407240>.
- Stockenstrom, Susanne von, Lina Odevall, Eunok Lee, Elizabeth Sinclair, Peter Bacchetti, Maudi Killian, Lorrie Epling, et al. 2015. « Longitudinal Genetic Characterization Reveals That Cell Proliferation Maintains a Persistent HIV Type 1 DNA Pool During Effective HIV Therapy ». *The Journal of Infectious Diseases* 212 (4): 596-607. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv092>.

Storek, Jan. 2008. « Immunological Reconstitution after Hematopoietic Cell Transplantation – Its Relation to the Contents of the Graft ». *Expert Opinion on Biological Therapy* 8 (5): 583-97. <https://doi.org/10.1517/14712598.8.5.583>.

Suda, T., H. Hashimoto, M. Tanaka, T. Ochi, et S. Nagata. 1997. « Membrane Fas Ligand Kills Human Peripheral Blood T Lymphocytes, and Soluble Fas Ligand Blocks the Killing ». *The Journal of Experimental Medicine* 186 (12): 2045-50. <https://doi.org/10.1084/jem.186.12.2045>.

Takada, Kensuke, et Yousuke Takahama. 2015. « Positive-Selection-Inducing Self-Peptides Displayed by Cortical Thymic Epithelial Cells ». *Advances in Immunology* 125: 87-110. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2014.09.003>.

Tan, Joyce T., Bettina Ernst, William C. Kieper, Eric LeRoy, Jonathan Sprent, et Charles D. Surh. 2002. « Interleukin (IL)-15 and IL-7 Jointly Regulate Homeostatic Proliferation of Memory Phenotype CD8+ Cells but Are Not Required for Memory Phenotype CD4+ Cells ». *The Journal of Experimental Medicine* 195 (12): 1523-32. <https://doi.org/10.1084/jem.20020066>.

Tanel, Andre, Simone G. Fonseca, Bader Yassine-Diab, Rebeka Bordi, Joumana Zeidan, Yu Shi, Clarisse Benne, et Rafick-Pierre Sékaly. 2009. « Cellular and Molecular Mechanisms of Memory T-Cell Survival ». *Expert Review of Vaccines* 8 (3): 299-312. <https://doi.org/10.1586/14760584.8.3.299>.

Unsoeld, Heike, Stefan Krautwald, David Voehringer, Ulrich Kunzendorf, et Hanspeter Pircher. 2002. « Cutting Edge: CCR7+ and CCR7- Memory T Cells Do Not Differ in Immediate Effector Cell Function ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 169 (2): 638-41. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.2.638>.

Vahed, Hawa, Anshu Agrawal, Ruchi Srivastava, Swayam Prakash, Pierre-Gregoire A. Coulon, Soumyabrata Roy, et Lbachir BenMohamed. 2019. « Unique Type I Interferon, Expansion/Survival Cytokines, and JAK/STAT Gene Signatures of Multifunctional Herpes Simplex Virus-Specific Effector Memory CD8+ TEM Cells Are Associated with Asymptomatic Herpes in Humans ». *Journal of Virology* 93 (4): e01882-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01882-18>.

Van Den Rym, Ana, Prasad Taur, Rubén Martinez-Barricarte, Lazaro Lorenzo, Anne Puel, Pablo Gonzalez-Navarro, Ambreen Pandrowala, et al. 2020. « Human BCL10 Deficiency Due to Homozygosity for a Rare Allele ». *Journal of Clinical Immunology* 40 (2): 388-98. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00760-3>.

Varlet, P., S. Rogeau, J. Trauet, J. Demaret, et M. Labalette. 2019. « Immunomagnetic Selective Donor-Derived CD4+CCR7+ T Cell Depletion Procedure for Peripheral Blood Stem Cells Graft ». *Current Research in Translational Medicine* 67 (1): 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2018.11.002>.

Walzer, Thierry, Antoine Marçais, Frédéric Saltel, Chantal Bella, Pierre Jurdic, et Jacqueline Marvel. 2003. « Cutting Edge: Immediate RANTES Secretion by Resting Memory CD8 T Cells Following Antigenic Stimulation ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 170 (4): 1615-19. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.4.1615>.

Wang, Anran, Smita Chandran, Syed A. Shah, Yu Chiu, Biman C. Paria, Tamara Aghamolla, Melissa M. Alvarez-Downing, et al. 2012. « The Stoichiometric Production of IL-2 and IFN- γ mRNA Defines Memory T Cells That Can Self-Renew After Adoptive Transfer in Humans ». *Science translational medicine* 4 (149): 149ra120. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004306>.

Weinberg, Adriana, Ruth Dickover, Paula Britto, Chengcheng Hu, Julie Patterson-Bartlett, Joyce Kraimer, Howard Gutzman, William T. Shearer, Mobeen Rathore, et Ross McKinney. 2008. « Continuous improvement in the immune system of HIV-infected children on prolonged antiretroviral therapy ». *AIDS (London, England)* 22 (17): 2267-77. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283189bb3>.

Weninger, W., M. A. Crowley, N. Manjunath, et U. H. von Andrian. 2001. « Migratory Properties of Naive, Effector, and Memory CD8(+) T Cells ». *The Journal of Experimental Medicine* 194 (7): 953-66. <https://doi.org/10.1084/jem.194.7.953>.

Wertheimer, Anne M., Michael S. Bennett, Byung Park, Jennifer L. Uhrlaub, Carmine Martinez, Vesna Pulko, Noreen L. Currier, Dragana Nikolich-Žugich, Jeffrey Kaye, et Janko Nikolich-Žugich. 2014. « Aging and Cytomegalovirus Infection Differentially and Jointly Affect Distinct Circulating T Cell Subsets in Humans ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 192 (5): 2143-55. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301721>.

Westerhof, Lotus M, Kris McGuire, Lindsay MacLellan, Ashley Flynn, Joshua I Gray, Matthew Thomas, Carl S Goodyear, et Megan KL MacLeod. 2019. « Multifunctional cytokine production reveals functional superiority of memory CD4 T cells ». *European Journal of Immunology* 49 (11): 2019-29. <https://doi.org/10.1002/eji.201848026>.

Wherry, E. John, Volker Teichgräber, Todd C. Becker, David Masopust, Susan M. Kaech, Rustom Antia, Ulrich H. von Andrian, et Rafi Ahmed. 2003. « Lineage Relationship and Protective Immunity of Memory CD8 T Cell Subsets ». *Nature Immunology* 4 (3): 225-34. <https://doi.org/10.1038/ni889>.

Willinger, Tim, Tom Freeman, Hitoshi Hasegawa, Andrew J. McMichael, et Margaret F. C. Callan. 2005. « Molecular Signatures Distinguish Human Central Memory from Effector Memory CD8 T Cell Subsets ». *The Journal of Immunology* 175 (9): 5895-5903. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.9.5895>.

Wu, L., P. W. Kincade, et K. Shortman. 1993. « The CD44 Expressed on the Earliest Intrathymic Precursor Population Functions as a Thymus Homing Molecule but Does Not Bind to Hyaluronate ». *Immunology Letters* 38 (1): 69-75. [https://doi.org/10.1016/0165-2478\(93\)90121-h](https://doi.org/10.1016/0165-2478(93)90121-h).

Yakoub-Agha, I., P. Saule, S. Depil, J.-B. Micol, C. Grutzmacher, F. Boulanger-Villard, F. Bauters, J.-P. Jouet, J.-P. Dessaint, et M. Labalette. 2006. « A High Proportion of Donor CD4+ T Cells Expressing the Lymph Node-Homing Chemokine Receptor CCR7 Increases Incidence and Severity of Acute Graft-versus-Host Disease in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation for Hematological Malignancy ». *Leukemia* 20 (9): 1557-65. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404308>.

Yakoub-Agha, Ibrahim, Pasquine Saule, Leonardo Magro, Pascale Cracco, Alain Duhamel, Valérie Coiteux, Bénédicte Bruno, et al. 2009. « Immune Reconstitution Following Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Impact of Expanding CD28negative CD8+ T Cells on Relapse ». *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15 (4): 496-504. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.11.038>.

Yukl, Steven A., Amandeep K. Shergill, Terence Ho, Maudi Killian, Valerie Girling, Lorrie Epling, Peilin Li, et al. 2013. « The Distribution of HIV DNA and RNA in Cell Subsets Differs in Gut and Blood of HIV-Positive Patients on ART: Implications for Viral Persistence ». *The Journal of Infectious Diseases* 208 (8): 1212-20. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit308>.

Zehn, Dietmar, Sarah Y. Lee, et Michael J. Bevan. 2009. « Complete but Curtailed T-Cell Response to Very Low-Affinity Antigen ». *Nature* 458 (7235): 211-14. <https://doi.org/10.1038/nature07657>.

Zhang, Hongwei H., Kaimei Song, Ronald L. Rabin, Brenna J. Hill, Stephen P. Perfetto, Mario Roederer, Daniel C. Douek, Richard M. Siegel, et Joshua M. Farber. 2010. « CCR2 Identifies a Stable Population of Human Effector Memory CD4+ T Cells Equipped for Rapid Recall Response ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 185 (11): 6646-63. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0904156>.

Zhang, Nu, et Michael J. Bevan. 2011. « CD8(+) T Cells: Foot Soldiers of the Immune System ». *Immunity* 35 (2): 161-68. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.07.010>.

Zhao, Yinghao, Wei Yang, Yuanyuan Huang, Ranji Cui, Xiangyan Li, et Bingjin Li. 2018. « Evolving Roles for Targeting CTLA-4 in Cancer Immunotherapy ». *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology* 47 (2): 721-34. <https://doi.org/10.1159/000490025>.

Zhou, Fang. 2009. « Molecular Mechanisms of IFN-Gamma to up-Regulate MHC Class I Antigen Processing and Presentation ». *International Reviews of Immunology* 28 (3-4): 239-60. <https://doi.org/10.1080/08830180902978120>.

Zhu, Jinfang, Hidehiro Yamane, et William E. Paul. 2010. « Differentiation of Effector CD4 T Cell Populations ». *Annual review of immunology* 28: 445-89. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101212>.

Zlotoff, Daniel A., Arivazhagan Sambandam, Theodore D. Logan, J. Jeremiah Bell, Benjamin A. Schwarz, et Avinash Bhandoola. 2010. « CCR7 and CCR9 Together Recruit Hematopoietic Progenitors to the Adult Thymus ». *Blood* 115 (10): 1897-1905. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-237784>.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RÉSUMÉ

L'étude des populations lymphocytaires est d'un intérêt particulier lors d'un diagnostic ou d'un suivi immunologique au cours d'un dysfonctionnement du système immunitaire. La cytométrie en flux reste la technique de référence pour cet immunophénotypage. Les lymphocytes T (LT) constituent un réseau dynamique formé par une diversité cellulaire. En effet l'activation des LT naïfs, à la suite de la stimulation antigénique, permet à long terme la constitution d'un pool de LT mémoires caractérisé par une hétérogénéité cellulaire : ce sont les LT centraux mémoires, les LT effecteurs mémoires et les LT à différenciation terminale.

L'objectif de ce premier travail est donc de détailler la répartition des sous-ensembles lymphocytaires T naïfs et mémoires, leurs fonctions, telles que leurs capacités prolifératives et de production cytokinique, dans le but de comprendre leur évolution en conditions physiologique et pathologique.

Au cours de la vie de l'individu, des changements vont s'opérer afin d'alimenter ce pool de LT mémoires à partir des LT naïfs. Ceci se traduit par des changements plus ou moins importants au cours de l'enfance. De plus, l'altération du compartiment T entraîne un large éventail de maladies immunitaires qui nécessitent un diagnostic rapide et précis afin d'adopter une prise en charge thérapeutique ciblée. La détermination de valeurs physiologiques de ces populations lymphocytaires présente ainsi un intérêt particulier lors d'un diagnostic ou d'un suivi immunologique. En effet, ces voies peuvent fournir des informations importantes sur les mécanismes de virulence, notamment sur le risque de maladie du greffon contre l'hôte, une des complications majeures lors d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, conduisant à de nouvelles approches de différenciation du phénotype immunologique au sein de ces cellules chez l'homme. Mais les éléments apportés sur la reconstitution immunitaire sont rares surtout dans la population pédiatrique. Si les valeurs de références sont bien déterminées chez l'adulte au vu de la grande disponibilité d'échantillons alors que dans la population pédiatrique, elle est plus limitée.

Il est donc important de mettre en place ces valeurs de références pour les différentes tranches d'âge, de la naissance à l'adolescence, chez des sujets sains pédiatriques.

Mots clés : naïf ; mémoire ; pédiatrique ; références ; sous-populations ; centraux mémoires ; effecteur mémoire.