



**TEST**

Né(e) le : 06/09/1955  
Sexe : M

**Dr TEST**

Effectué à : Louvain-la-Neuve

N°Réf. Laboratoire : 1811200482  
Date Prélèvement : 20/11/18 17:45  
Date Impression : 17/04/19 16:30

Copie envoyée au patient

OK

**Hématologie**

Globules blancs	7.9	4.0-10.5	10 <sup>3</sup> /μL
Neutrophiles	↗ 82.0	35.0-70.0	%
Lymphocytes	↘ 8.3	20.0-45.0	%
Monocytes	7.2	2.0-12.0	%
Eosinophiles	1.8	0.0-6.0	%
Basophiles	0.5	0.0-2.0	%
Granulocytes immatures	2.9		%
Neutrophilie absolue	6290	1500-6700	/μL
Lymphocytose absolue	↘ 660	1500-4000	/μL
Monocytes absolue	570	200-950	/μL
Eosinophilie absolue	140	0-700	/μL
Basophiles	40	0-150	/μL
Granulocytes immatures	230.0		/μL

**Typage lymphocytaire**

Lymphocytes CD3	↘ 62.94	66.00-82.00	%
Lymphocytes CD4	51.73	39.00-58.00	%
T8 (CD8)	↘ 11.78	19.00-30.00	%
Lymphocytes B (CD19)	↘ 3.27	6.00-13.00	%
Rapport T4/T8	↗ 4.39	1.10-2.49	ratio
NK1 (CD8-,CD57+)	↗ 10.4	1.9-7.3	%
NK2 CD3+(CD16+/CD56+)	3.41	0.94-6.48	%
NK3 (CD3-,CD16+/CD56+)	↗ 28.97	6.90-18.30	%
CD3 + CD19 + NK3	95.18	90-110	%
T8 cytotoxiques (CD8+ CD57-)	↘ 9.30	15-29	%
T8 suppresseurs (CD8+ CD57+)	↘ 2.43	2.6-13.3	%
T8c/T8s	3.83	1.52-6.52	ratio
Lymphocytes Th1	↘ 1.05	1.95-5.40	%
Lymphocytes Th2	↗ 11.02	2.15-4.30	%
	<i>vérifié</i>		
Th17	↗ 4.85	1.10-2.90	%
Th22	↗ 5.56	2.15-4.10	%
CD4+ CD25+	↗ 1.36	0.3-0.98	%
Th17/CD25	3.57	0.10-9.70	ratio
Th22/CD25	4.09	2.20-13.70	ratio
T activés (CD3+DR+)	1.54	0.00-1.80	%

## TEST

Né(e) le : 06/09/1955  
Sexe : M

## Dr TEST

Effectué à : Louvain-la-Neuve

N°Réf. Laboratoire : 1811200482  
Date Prélèvement : 20/11/18 17:45  
Date Impression : 17/04/19 16:30

Lymphocytes Th9	↳ 0.58	0.67-2.45	%
Lymphocytes CD5	↳ 50	54-80	%

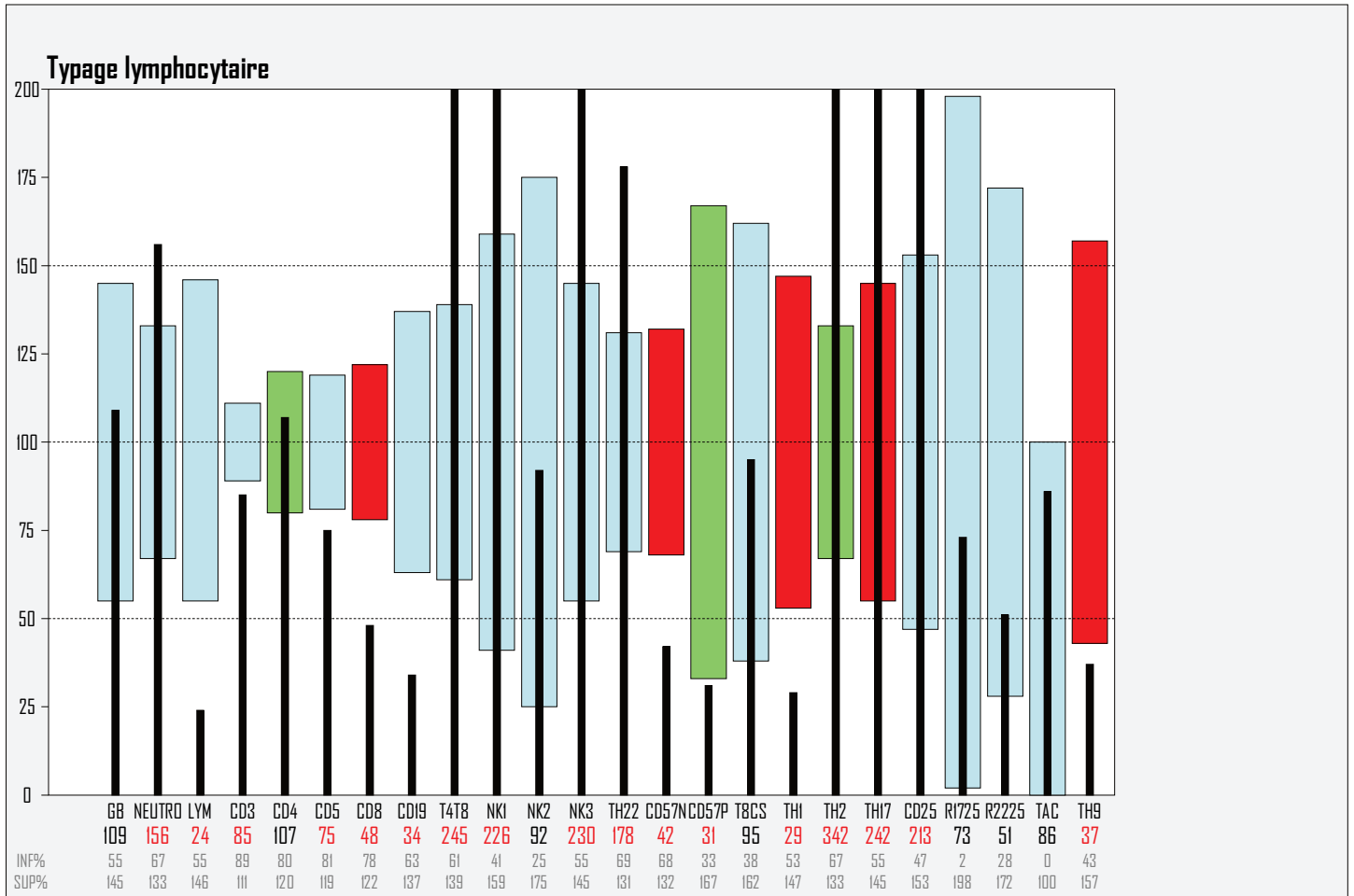
# TYPAGE LYMPHOCYTAIRE

Dr TEST

Date de réception : 20/11/2018

Patient : TEST (06/09/1955)

N° Réf.: 181120 0482 Age : 63 ans Sexe : M



## TYPAGE LYMPHOCYTAIRE

GB	Globules blancs	7.9	10 <sup>3</sup> /μL	4.0-10.5
NEUTRO	Neutrophiles	> 82.0	%	35.0-70.0
LYM	Lymphocytose absolue	< 660	/μL	1500-4000
CD3	Lymphocytes CD3	< 62.94	%	66.00-82.00
CD4	Lymphocytes CD4	51.73	%	39.00-58.00
CD5	Lymphocytes (CD5)	< 50	%	54-80
CD8	T8 (CD8)	< 11.78	%	19.00-30.00
CD19	Lymphocytes B (CD19)	< 3.27	%	6.00-13.00
T4T8	Rapport T4/T8	> 4.39	ratio	1.10-2.49
NK1	NK1 (CD8-.CD57+)	> 10.4	%	1.9-7.3
NK2	NK2 CD3+(CD16+/CD56)	3.41	%	0.94-6.48
NK3	NK3 (CD3-.CD16+/CD56+)	> 28.97	%	6.90-18.30
TH22	Th22	> 5.56	%	2.15-4.10

CD57N	T8 cytotoxiques	< 9.30	%	15-29
CD57P	T8 supresseurs	< 2.43	%	2.6-13.3
T8CS	T8c/T8s	3.83	ratio	1.52-6.52
TH1	Lymphocytes Th1	< 1.05	%	1.95-5.40
TH2	Lymphocytes Th2	> 11.02	%	2.15-4.30
TH17	Th17	> 4.85	%	1.10-2.90
CD25	CD4+ CD25+	> 1.36	%	0.3-0.98
R1725	Th17/CD25	3.57	ratio	0.10-9.70
R2225	Th22/CD25	4.09	ratio	2.20-13.70
TAC	T activés (CD3+DR+)	1.54	%	0.00-1.80
TH9	Lymphocytes Th9	< 0.58	%	0.67-2.45

## BIP TYPAGE LYMPHOCYTAIRE

### Avant-propos :

Le **typage lymphocytaire** : la cytométrie de flux, avec double marquage, permet d'apprécier l'état immunitaire du patient, sa capacité à organiser et à mettre en place une réponse immunitaire (rôle des CD4) et sa capacité à répondre à la sollicitation des CD4 d'une façon adaptée ou inadaptée (exagération, limitation ou modification de la réponse).

Ce profil évalue la capacité et le potentiel de :

- La réponse cytotoxique T8 dépendante
- La mobilisation de l'immunité dépendante des cellules NK (immunité innée)
- La mobilisation des lymphocytes B.

### Profil perturbé :

Le **BIP TYPAGE LYMPHOCYTAIRE** de votre patient présente certaines anomalies significatives concernant les paramètres analysés. En effet, certaines valeurs mesurées chez votre patient ne sont pas dans les normes santé. Il est donc encouragé d'optimiser ces valeurs par des adaptations alimentaires et/ou la prise de compléments adéquats. Les anomalies détectées sont les suivantes :

## TYPAGE LYMPHOCYTAIRE

### GB Normaux (Globules blancs)

**Physiologie :** *Les leucocytes ou globules blancs sont des cellules produites dans la moelle osseuse et présentes dans le sang, la lymphe, les organes lymphoïdes (ganglions, rate, amygdale, végétations adénoïdes et plaques de Peyer) et de nombreux tissus conjonctifs de l'organisme. Il en existe plusieurs types, les granulocytes (ou polynucléaires), les lymphocytes et les monocytes. Chaque type joue un rôle important au sein du système immunitaire en participant à la protection contre les agressions d'organismes extérieurs de manière coordonnée. De nombreuses pathologies peuvent atteindre ces cellules, par anomalie de production ou de fonctionnement.*

**Normal :** votre patient a une leucocytose normale

### NEUTRO $\uparrow$ (Neutrophiles)

**Physiologie :** *Les neutrophiles sont l'un des cinq principaux types de leucocytes, ou globules blancs. Comme les éosinophiles et les basophiles, ce sont des cellules granulaires. Chez l'homme sain, les neutrophiles sont les globules blancs les plus nombreux : ils représentent environ 60% du total. Un neutrophile est un globule blanc granulaire mature. La principale fonction des neutrophiles est l'ingestion et la digestion de substances spécifiques, en particulier de bactéries virulentes, processus appelé phagocytose. Les neutrophiles étendent des pseudopodes qui enveloppent les substances étrangères. La cavité qui en résulte est appelée phagosome. Les granules situés à l'intérieur du neutrophile contiennent des enzymes corrosives ; ils fusionnent avec la membrane du phagosome et libèrent les enzymes corrosives dans la cavité, afin de détruire la substance étrangère. S'ils sont trop nombreux, ils se détruisent eux-mêmes et forment du pus.*

**Élevés :** **polynucléose : votre patient a une neutrophilie élevée.** C'est le cas lors d'infection bactérienne, de maladie inflammatoire de traitement corticostéroïde, plus rarement de leucémie...

#### Diagnostics possibles :

- Infections bactériennes
- Certaines parasitoses
- Maladies inflammatoires
- Ischémie, nécrose tissulaire (infarctus du myocarde, traumatismes)
- Cancers
- Maladie de Hodgkin
- Syndromes myéloprolifératifs
- Hémorragies et hémolyses
- Certains désordres métaboliques : goutte, urémie, éclampsie
- Certaines intoxications : benzène, radiations, certains médicaments
- Tabagisme

#### Références :

1. Syu GD, Chen HI, Jen CJ. Differential Effects of Acute and Chronic Exercise on Human Neutrophil Functions. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Nov 29.
2. Gratacap RL, Rawls JF, Wheeler RT. Mucosal candidiasis elicits NF- $\kappa$ B activation, proinflammatory gene expression and localized neutrophilia in zebrafish. *Dis Model Mech.* 2013 Sep. 6(5):1260-70..
3. Fu JJ, Baines KJ, Wood LG, Gibson PG. Systemic inflammation is associated with differential gene expression and airway neutrophilia in asthma. *OMICS.* 2013 Apr. 17(4):187-99.
4. Stevens B, Maxson J, Tyner J, Smith CA, Gutman JA, Robinson W, et al. Clonality of neutrophilia associated with plasma cell neoplasms: report of a SETBP1 mutation and analysis of a single institution series. *Leuk Lymphoma.* 2015 Oct 27. 1-8.
5. Su Z, Mao YP, OuYang PY, Tang J, Xie FY. Initial Hyperleukocytosis and Neutrophilia in Nasopharyngeal Carcinoma: Incidence and Prognostic Impact. *PLoS One.* 2015. 10 (9):e0136752.
6. Li W, Wu AH, Zhu S, Li J, Wu R, D'Angelo J, et al. EGCG induces G-CSF expression and neutrophilia in experimental sepsis. *Immunol Res.* 2015 Dec. 63 (1-3):144-52.

7. Treaba DO, Khedr S, Mangray S, Jackson C, Castillo JJ, Winer ES. Acute Myeloid Leukemia Evolving from JAK 2-Positive Primary Myelofibrosis and Concomitant CD5-Negative Mantle Cell Lymphoma: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Hematol.* 2012. 2012:875039.
8. Wright DG, Gallin JI. A functional differentiation of human neutrophil granules: generation of C5a by a specific (secondary) granule product and inactivation of C5a by azurophil (primary) granule products. *J Immunol.* 1977 Sep. 119(3):1068-76.
9. Capuozzo E, Pecci L, Giovannitti F, Baseggio Conrado A, Fontana M. Oxidative and nitrative modifications of enkephalins by human neutrophils: effect of nitroenkephalin on leukocyte functional responses. *Amino Acids.* 2011 Nov 24.
10. Stegenga ME, van der Crabben SN, Blümer RM, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood.* 2008 Jul 1. 112(1):82-9..

## LYM $\searrow$ (Lymphocytose absolue)

**Physiologie :** *La lymphocytose absolue n'est pas fréquente, il ne faut pas confondre avec une lymphocytose relative due à une neutrophilie qui est une anomalie fréquente, découverte souvent de manière fortuite à l'occasion d'un bilan sanguin. Elle peut être observée dans certaines affections bénignes, elle est alors transitoire et sans conséquences. Il s'agit très souvent de maladies virales. On peut citer :*

- *virus d'Epstein-Barr (mononucléose infectieuse), CMV (cytomégalovirus), coqueluche, rubéole, oreillons, rougeole, varicelle, VIH, herpès, hépatites, maladie de Carl-Smith*
- *les infections parasitaires : toxoplasmose, paludisme*
- *les infections bactériennes*
- *les situations de stress intense : traumatisme, infection grave, infarctus du myocarde, crise d'épilepsie, crise drépanocytaire*
- *les maladies inflammatoires chroniques (sarcoïdose), maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde) ;*
- *après une ablation de la rate (splénectomie) ;*
- *une réaction immuno-allergique à des médicaments*
- *le tabagisme chronique.*

## Lymphocytose et hémopathies lymphoïdes

*Une lymphocytose chronique résulte parfois d'une maladie dite lymphoproliférative, dans laquelle des lignées de lymphocytes prolifèrent de façon anormale et envahissent certains organes ou le sang. Les hémopathies lymphoïdes les plus rencontrées sont :*

- *la leucémie lymphoïde aiguë ; la leucémie lymphoïde chronique ;*
- *le lymphome diffus à grandes cellules B ; le lymphome folliculaire ; le lymphome de la zone marginale ; le lymphome lymphoplasmocytaire et maladie de Waldenström ; le lymphome de Burkitt ; le lymphome T de l'adulte à HTLV1 ; la leucémie lymphoïde à grands lymphocytes granuleux.*

**L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins permet d'identifier les populations de lymphocytes en reconnaissant leurs antigènes de surface.**

## CD3 $\searrow$ (Lymphocytes CD3)

**Physiologie :** *Le marqueur CD3, chaîne associée au TCR (T cell receptor) est commun à tous les lymphocytes T<sup>1</sup> (rôle dans la transduction du signal). Les lymphocytes sont les cellules effectrices de la réponse immunitaire.*

**Réponse immunitaire spécifique de l'antigène (Ag) avec intervention de 2 types de lymphocytes :**

- **Lymphocytes B pour l'immunité humorale :** *ils possèdent un récepteur (R) spécifique à l'antigène : le récepteur B (Immunoglobuline = Ig).*
  - *Reconnaissance de l'Ag sous sa forme native, l'Ag n'a pas besoin d'être associé au CMH pour être reconnu.*
  - *Présentation de peptides associés au CMH-II aux lymphocytes helper ou CD4 (le lymphocyte B est donc une CPA (cellule présentatrice d'antigènes)*
  - *Synthèse et sécrétion d'anticorps par la différenciation en plasmocytes*
  - *Fonctions de mémoire.*

- **Lymphocytes T** pour l'immunité cellulaire : ils possèdent un récepteur (R) spécifique à l'antigène : le récepteur T ou TCR.
  - Lymphocytes T4 (CD4) : reconnaît un peptide associé au CMH-II
  - Lymphocytes T8 (CD8) : peptide associé au CMH-I

#### Les CD3 totaux se répartissent en sous-populations<sup>2</sup>

- **CD4 (lymphocytes T auxiliaires)** : reconnaissent les peptides associés au CMH-II
  - Th1
  - Th2
  - TH17 retrouvés de manière préférentielle dans la lamina propria de l'intestin grêle, sont critiques pour l'homéostasie intestinale
- **CD8** :
  - **Suppresseurs** qui contrôlent la réponse immunitaire et introduiront un feed-back négatif.
  - **Cytotoxiques** capables de tuer une cellule infectée ou cancéreuse : cellules associées au CMH-I.
- **CD5** : est une protéine exprimée à la surface des lymphocytes T ainsi que par une sous-classe de lymphocytes B sécrétant des IgM (lymphocytes B 1) . CD5 est également appelée Leu 1.

**Déficit** : votre patient à un taux de CD3 bas.

- SIDA
- Lymphomes hodgkiniens
- Poliomyélite
- Certaines tumeurs
- Maladies auto-immunes (lupus)
- Déficit immunitaire inné ou secondaire à l'administration de médicaments comme des immunosuppresseurs, des corticoïdes ou dans le cadre de chimiothérapies utilisées contre des cancers.

#### Références :

1. Bisikirska B, Colgan J, Luban J, Bluestone JA, Herold KC. TCR stimulation with modified anti-CD3 mAb expands CD8+ T cell population and induces CD8+CD25+ Tregs. J Clin Invest 2005; 115: 2904-2913.
2. Medzhitov R, Janeway CJ: Innate immunity. N Engl J Med 2000; 343:338-344

#### CD5 $\downarrow$ (Lymphocytes CD5)

**Physiologie** : CD5<sup>1</sup> est une protéine exprimée à la surface des **lymphocytes T** ainsi que par **une sous-classe de lymphocytes B sécrétant des IgM (lymphocytes B 1) ou (B-1, CD19+CD5+)**. CD5 est également appelée **Leu 1**. Ces anticorps de classe IgM ont une faible affinité et sont poly-spécifiques : ils sont capables de reconnaître plusieurs auto-Ag différents sans analogie chimique entre eux tels qu'ADN, Ag du cytosquelette, transferrine... ainsi que des Ag étrangers.

Ces **auto-Ac "naturels"** sont différents des auto-Ac expérimentalement induits ou présents dans les maladies auto-immunes, pour lesquels la spécificité est habituellement étroite, l'affinité élevée et la classe plutôt IgG.

CD5 sert à atténuer les signaux d'activation induits par le récepteur des cellules B. De cette manière, les **cellules B1 ne peuvent être activées que par de très forts stimuli** (tels que des antigènes bactériens) et pas par les antigènes du soi. Elles augmentent avec l'âge et dans certaines pathologies sanguines<sup>2</sup>

**Déficit** : Des études montrent que le virus EBV entraîne l'inhibition de l'expression CD5. En amplifiant le signal fluorescent on peut démontrer la perte progressive de la surface CD5 sur les cellules B alors qu'elles se transforment par EBV.

**Références :**

1. "Isolation of complementary DNA clones encoding the human lymphocyte glycoprotein T1/Leu-1." Jones N.H., Clabby M.L., Dialynas D.P., Huang H.-J.S., Herzenberg L.A., Strominger J.L. Nature 323:346-349(1986)
2. Jevremovic, D., Dronca, R. S., Morice, W. G., McPhail, E., Kurtin, P. J., Zent, C. S., & Hanson, C. A. (2010). CD5+ B-cell lymphoproliferative disorders: Beyond chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma. Leukemia Research, 34(9), 1235-1238. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.03.020>

## CD8 $\searrow$ (T8(CD8))

**Physiologie :** *Les lymphocytes T8 sont tous les CD8 (cytotoxiques et autres) ils sont capables de détecter des cellules infectées ou tumorales exprimant des antigènes particuliers.*

*On peut mesurer les :*

- T8a : T8 activés : (CD8+DR+),
- T8C : cytotoxiques (CD8+CD57-)
- T8 supprimeurs : T8s (CD8+CD57+)

*Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (CTL) tuent toute cellule contenant des protéines microbiennes dans le cytosol ou le noyau, éliminant ainsi les réservoirs cellulaires infectieux. Ces lymphocytes exercent leur cytotoxicité par différents mécanismes **dépendants des anticorps (ou ADCC) : ou indépendante des anticorps.***

*Les cellules NK (de l'anglais natural killer, tueur naturel), apparentées aux lymphocytes T sont aussi douées d'une activité cytotoxique naturelle, qu'elles exercent de façon spontanée pour détruire des cellules infectées par des virus ou des cellules cancéreuses. Leurs activités peuvent être augmentées par des interleukines sécrétées par les lymphocytes T, comme l'Il 2.*

*Les cellules CD8+ sont effectrices et peuvent se développer en absence de cellules CD4+, tandis que les lymphocytes CD4+ ont un rôle régulateur et permettent le contrôle et la résolution de l'inflammation<sup>1</sup>.*

**Pour les interpréter il vaut mieux d'abord déterminer les différents types à part.**

**Références :**

1. Piccirillo CA, Shevach EM. Cutting edge: control of CD8+ T cell activation by CD4+CD25+ immunoregulatory cells. J Immunol 2001; 167: 1137-1140.

## CD19 $\searrow$ (Lymphocytes B (CD19))

**Physiologie :** *Ce sont tous les lymphocytes B, ils sont à l'origine de la réponse immunitaire humorale (production d'anticorps) après leur différenciation en plasmocytes dans les organes lymphoïdes.*

*Les lymphocytes B reconnaissent directement les antigènes, qu'ils soient solubles et circulants dans le milieu intérieur ou qu'ils soient particuliers (parasite, bactérie, virus ou cellule). La liaison d'un antigène par les immunoglobulines à la surface déclenche une cascade de signaux biochimiques au sein de la cellule B. Possédant elles-mêmes une partie cytosolique très courte, les immunoglobulines ont besoin de molécules accessoires, par analogie au complexe CD3 associé au TCR. Cette fonction est prise en charge par les chaînes Ig-a (CD79a) et Ig- $\beta$  (CD79 $\beta$ ). Leur structure ressemble aux chaînes du TCR, et elles forment ensemble avec les Ig le récepteur des cellules B (BCR).*

*Un antigène possède le plus souvent plusieurs déterminants antigéniques différents (un antigène est une mosaïque d'épitopes) et sera donc reconnu par plusieurs lymphocytes B. Les lymphocytes B expriment les molécules du CMH de classe I (ce sont des cellules nucléées) et les molécules CMH de classe II, ce qui en fait des cellules présentatrices d'antigènes.*

*Les lymphocytes B possèdent également : des récepteurs CR (CR-complement receptor) pour le composant C3 du complément, des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines G (RfC IgG).*



*Si un pathogène n'est pas rapidement éliminé par les phases effectrices immédiates du système de défense innée, les mécanismes de l'immunité acquise sont enclenchés<sup>1</sup>.*

*Les cellules effectrices spécifiques font à leur tour appel à l'immunité acquise pour finaliser l'éradication du pathogène. L'activation des lymphocytes B est induite par la stimulation de récepteurs présents à leur surface (CD19 et CD21).*

*Les CD20 sont les pré-B, les CD21 sont les récepteurs de l'EBV (Virus Epstein-Barr).*

*Les **CD19 produisent des IgE** (immunoglobulines de type E, anticorps spécifiques qui viennent se fixer sur les cellules de l'organisme(allergie)).*

**Pathophysiologie** : Les cancers<sup>2</sup> qui proviennent de ce type de cellules, notamment les **lymphomes** de cellules B, la **leucémie lymphoblastique aiguë (ALL)**, et la **leucémie lymphoïde chronique (LLC)** expriment des niveaux normaux à élevés de CD19.

Le CD19 est utilisé dans le **suivi du traitement par Rituximab<sup>3</sup>** qui est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule de surface CD 20 (marqueur du stade pré-B) permettant de diminuer le nombre de lymphocytes B par un effet toxique direct (employé pour le traitement **d'arthrite rhumatoïde**, certaines formes de **leucémies, de lymphomes malins, de sclérose en plaque** et la **maladie de Wegener** : (anticorps appelés c-ANCA anti-PR3).

**Déficit** : des CD19 bas sont associés à des syndromes d'immunodéficience sévère caractérisés par une diminution de la production d'anticorps. Des mutations en CD21 et CD81 peuvent faire sous-estimer l'immunodéficience primaire en raison de leur rôle dans la formation complexe CD19/CD21<sup>4</sup>. Ces mutations peuvent conduire à une **hypogammaglobulinémie** à la suite d'une mauvaise réponse à l'antigène et à la mémoire immunologique défectueuse<sup>5</sup> Des chercheurs ont trouvé des changements de différenciation terminale élevée chez les patients atteints de **syndrome de Down<sup>6</sup>**. CD19 a également été impliqué dans des maladies auto-immunes, y compris la **polyarthrite rhumatoïde** et la **sclérose en plaques**, et peut être une cible de traitement utile.<sup>7-8</sup>

#### Références :

1. Fearon DT, Carroll MC. Regulation of B lymphocyte responses to foreign and self-antigens by the CD19/CD21 complex. *Annu Rev Immunol* 2000;18: 393-422
2. Poe JC, Minard-Colin V, Kountikov EI, Haas KM, Tedder TF (September 2012). "A c-Myc and surface CD19 signaling amplification loop promotes B cell lymphoma development and progression in mice". *Journal of Immunology*. 189 (5): 2318-25
3. Bar-Or, A. et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann. Neurol.* 63, 395-400 (2008).
4. van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, Castaño D, van Noesel CJ, van Tol MJ, Woellner C, Grimbacher B, Patiño PJ, van Dongen JJ, Franco JL (May 2006). "An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene". *The New England Journal of Medicine*. 354 (18): 1901-12. doi:10.1056/nejmoa051568.
5. Carsetti R, Valentini D, Marcellini V, Scarsella M, Marasco E, Giustini F, Bartuli A, Villani A, Ugazio AG (March 2015). "Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome". *European Journal of Immunology*. 45 (3): 903-14. doi:10.1002/eji.201445049
6. Seckin AN, Ozdemir H, Ceylan A, Artac H (February 2018). "Age-related alterations of the CD19 complex and memory B cells in children with Down syndrome". *Clinical and Experimental Medicine*. 18 (1): 125-131. doi:10.1007/s10238-017-0457-2.
7. Tedder TF (October 2009). "CD19: a promising B cell target for rheumatoid arthritis". *Nature Reviews. Rheumatology*. 5 (10): 572-7. doi:10.1038/nrrheum.2009.184
8. Fujimoto M, Sato S (April 2007). "B cell signaling and autoimmune diseases: CD19/CD22 loop as a B cell signaling device to regulate the balance of autoimmunity". *Journal of Dermatological Science*. 46 (1): 1-9. doi:10.1016/j.jdermsci.2006.12.004

#### T4T8 (Rapport T4/T8)

**Physiologie** : La prédominance des lymphocytes T CD4 par rapport aux lymphocytes T CD8 au niveau périphérique est connue depuis de nombreuses années<sup>1</sup> mais les raisons de cette prédominance sont peu connues. On sait cependant que la demi-vie d'un lymphocyte T CD8 est plus élevée que celle d'un lymphocyte T CD4, expliquant pourquoi le ratio CD4/CD8 est plus élevé au niveau thymique qu'en périphérie.

La longévité accrue de la population est accompagnée d'une augmentation des phénomènes d'auto-immunité, une diminution du nombre de lymphocytes B, une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires<sup>2</sup>, d'une moins bonne réponse aux vaccinations et d'un état **inflammatoire chronique**<sup>3</sup>, appelé « **inflammaging** » par Franceschi<sup>4</sup>.

Plusieurs études ont cherché à identifier des marqueurs de risque immunitaire au cours du vieillissement et il a été notamment défini un profil de risque immunitaire (**Immune Risk Profile, IRP**) au cours de l'étude longitudinale d'un groupe de patients octogénaires.

Des travaux ultérieurs ont montré que **ce profil de risque dépendait uniquement du rapport CD4/CD8 inversé avec un taux abaissé de LT CD4 et un taux augmenté de LT CD8**<sup>5</sup>. L'inversion de ce rapport est en partie due à l'expansion des lymphocytes T CD8+ CD 28 spécifiques du cytomégalovirus (CMV)<sup>6</sup>

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

Au cours de l'évolution de **l'infection par le VIH**, également, il survient une lymphopénie CD4 responsable d'une diminution du rapport CD4/CD8. Avant l'avènement des trithérapies antirétrovirales, un ratio CD4/CD8 abaissé était associé à la progression de la maladie. Il y a une association entre le rapport CD4/CD8 et l'activation du système immunitaire chez des patients avec suppression virale prolongée et une charge virale indétectable<sup>7</sup>. Une inversion du rapport CD4/CD8 chez des patients avec une charge virale indétectable est associée à des marqueurs de maladies dues à l'âge (comorbidités) : athérosclérose infraclinique (augmentation de l'épaisseur intima-media), diminution du débit de filtration glomérulaire, sarcopénie<sup>8</sup>.

**Les patients avec un rapport CD4/CD8 élevé ont eu dans un certain nombre de cas, au cours de leur histoire médicale, une immunosuppression avec déplétion lymphocytaire.**

**Utilité de ce rapport :** le typage est surtout important pour estimer le profil de risque chez les patients âgés, les patients avec VIH, les patients transplantés et pour suivre l'amélioration d'une immuno-stimulation.

**Il faudra examiner les sous-populations (Th1 et Th2) pour déterminer la suite de la réponse immunitaire.**

#### Références :

1. Sinclair, C., Bains, I., Yates, A. J. & Seddon, B. Asymmetric thymocyte death underlies the CD4:CD8 T-cell ratio in the adaptive immune system. Proc. Natl. Acad. Sci. 110, E2905–E2914 (2013).
2. Solana, R., Pawelec, G. & Tarazona, R. Aging and Innate Immunity. Immunity 24, 491–494 (2006).
3. Ferguson, F. G., Wikby, A., Maxson, P., Olsson, J. & Johansson, B. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 50, B378–B382 (1995).
4. Franceschi, C. et al. Inflammaging: an evolutionary perspective on immunosenescence. Ann. N. Y. Acad. Sci. 908, 244–254 (2000).
5. Wikby, A. et al. An immune risk phenotype, cognitive impairment, and survival in very late life: impact of allo-static load in Swedish octogenarian and nonagenarian humans. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 60, 556–565 (2005).
6. Hadrup, S. R. et al. Longitudinal Studies of Clonally Expanded CD8 T Cells Reveal a Repertoire Shrinkage Predicting Mortality and an Increased Number of Dysfunctional Cytomegalovirus-Specific T Cells in the Very Elderly. J. Immunol. 176, 2645–2653 (2006).
7. Serrano-Villar, S. et al. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery: HIV, CD4:CD8 ratio and subclinical aging. HIV Med. 15, 40–49 (2014).
8. Serrano-Villar, S. et al. Increased Risk of Serious Non-AIDS-Related Events in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy Associated with a Low CD4/CD8 Ratio. PLoS ONE 9, e85798 (2014).

#### **NK1 $\gamma$** (NK1 (CD8-, CD57+))

**Physiologie :** **CD57** est exprimée sur 30% à 60% des cellules CD56dimCD16 qui représentent des cellules **NK matures**, alors que moins de 1% des cellules NK CD56bright, qui sont considérées comme immatures, expriment CD57<sup>1</sup>.

L'antigène CD57 (alternativement HNK-1, LEU-7 ou L2) est couramment utilisé pour identifier les cellules « sénescences » différenciées en phase terminale avec une capacité proliférative réduite<sup>2</sup> et des propriétés fonctionnelles altérées<sup>3</sup>. Cette **sénescence est due à une stimulation chronique**<sup>4</sup> comme dans : la polyarthrite rhumatoïde, le myélome multiple, le cytomegalovirus, les infections à VIH, et après transplantation de la moelle osseuse.

Alors que l'expression CD57 sur les lymphocytes humains indique une **incapacité à proliférer**, ces cellules présentent également un **potentiel cytotoxique élevé**, et les cellules NK CD57+ présentent à la fois des caractéristiques de mémoire et des fonctions effectrices puissantes. En conséquence, les fréquences des cellules exprimant le CD57 dans le sang et les tissus ont été corrélées avec le pronostic clinique dans les infections chroniques ou divers cancers et avec le vieillissement humain<sup>5</sup>.

**Excès** : Une cytotoxicité bien conservée des cellules NK est observée chez les personnes âgées en bonne santé et chez les centenaires<sup>6</sup>. Au contraire, les personnes âgées souffrant de maladies chroniques et les personnes âgées fragiles sont caractérisées par une cytotoxicité NK plus faible. Une faible activité NK est associée aux infections et à la mort due à l'infection<sup>7</sup>, **une cytotoxicité NK élevée peut être considérée comme un biomarqueur du vieillissement et de la longévité**, tandis que la faible cytotoxicité des NK est un prédicteur de la morbidité et de la mortalité dues aux infections.

#### Références :

1. Lanier LL, Le AM, Civin CI, Loken MR, Phillips JH. The relationship of CD16 (Leu-11) and Leu-19 (NKH-1) antigen expression on human peripheral blood NK cells and cytotoxic T lymphocytes. J Immunol. 1986;136(12):4480-4486.
2. Brenchley JM, Karandikar NJ, Betts MR, et al. Expression of CD57 defines replicative senescence and antigen-induced apoptotic death of CD8<sup>+</sup> T cells. Blood. 2003;101(7):2711-2720.
3. Romagnani C, Juelke K, Falco M, et al. CD56brightCD16<sup>-</sup> killer Ig-like receptor<sup>-</sup> NK cells display longer telomeres and acquire features of CD56dim NK cells upon activation. J Immunol. 2007;178(8):4947-4955.
4. Kern F, Ode-Hakim S, Vogt K, Hoflich C, Reinke P, Volk HD. The enigma of CD57<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T cell expansion: anergy or activation? Clin Exp Immunol. 1996;104(1):180-184.
5. Hendricks, D.W., Balfour, H.H., Jr., Dunmire, S.K., Schmeling, D.O., Hogquist, K.A., and Lanier, L.L. (2014). Cutting edge: NKG2C(hi)CD57<sup>+</sup> NK cells respond specifically to acute infection with cytomegalovirus and not Epstein-Barr virus. J. Immunol. 192, 4492-4496.
6. Pawelec G, Solana R. Immunosenescence. Immunol Today 1997;18:514-6.
7. Ogata K, An E, Shioi Y et al. Association between natural killer cell activity and infection in immunologically normal elderly people. Clin Exp Immunol 2001;124:392-7.

### NK3 $\gamma$ (NK3 (CD3<sup>-</sup>, CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>))

**Physiologie** : Les **CD56bright CD16<sup>-</sup>** : entre 5 et 15% des NK sanguins, sont peu cytolytiques mais grands producteurs d'IFN- $\gamma$ . En fait, leur production d'IFN- $\gamma$  et de TNF $\alpha$  dure dans le temps, surtout après stimulation par l'IL 2 ou l'IL 15. Ce sont eux qui prolifèrent lors d'un contact avec les cellules dendritiques. C'est le **seul type de NK qui peut atteindre les nœuds lymphatiques** puisqu'ils peuvent facilement quitter les vaisseaux et ils expriment les récepteurs aux chimiokines nécessaires, c'est-à-dire le CCR7, le CXCR-3 et le CD62L<sup>1-2-3-4</sup> Elles rencontrent alors des cellules dendritiques et par la production d'IFN- $\gamma$  la réponse immune est poussée vers le type Th1.

**Excès** : Une cytotoxicité bien conservée des cellules NK est observée chez les personnes âgées en bonne santé et chez les centenaires<sup>5</sup>. Au contraire, les personnes âgées souffrant de maladies chroniques et les personnes âgées fragiles sont caractérisées par une cytotoxicité NK plus faible. Une faible activité NK est associée aux infections et à la mort due à l'infection<sup>6</sup>, **une cytotoxicité NK élevée peut être considérée comme un biomarqueur du vieillissement et de la longévité**, tandis que la faible cytotoxicité des NK est un prédicteur de la morbidité et de la mortalité dues aux infections.

#### Références :

1. Montaldo, E., Vacca, P., Moretta, L., & Mingari, M. C. (2014). Development of human natural killer cells and other innate lymphoid cells. *Seminars in Immunology*, 26(2), 107–113. doi:10.1016/j.smim.2014.01.006
2. Sanos, S. L., Vonarbourg, C., Mortha, A., & Diefenbach, A. (2011). Control of epithelial cell function by inter-leukin-22-producing ROR $\gamma$ t+ innate lymphoid cells. *Immunology*, 132(4), 453–65. doi:10.1111/j.1365-2567.2011.03410.x
3. Campbel, K. S., & Hasegawa, J. (2013). Natural killer cell biology : an update and future directions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(3), 536–44. doi:10.1016/j.aci.2013.07.006
4. Marcenaro, E., Dondero, A., & Moretta, A. (2006). Multi-directional cross-regulation of NK cell function during innate immune responses. *Transplant Immunology*, 17(1), 16–9. doi:10.1016/j.trim.2006.09.019
5. Pawelec G, Solana R. Immunosenescence. *Immunol Today* 1997;18:514-6.
6. Ogata K, An E, Shioi Y et al. Association between natural killer cell activity and infection in immunologically normal elderly people. *Clin Exp Immunol* 2001;124:392-7.

## TH22 (Lymphocytes TH22)

**Physiologie : CD 22 : présent sur 75% des B; disparaît des B activés, c'est une nouvelle population qui a été décrite postérieurement aux Th17.**

*Ces cellules produisent bien évidemment de l'IL 22 mais aussi de l'IL 26 mais pas d'IL 17. Elles expriment le facteur de transcription AhR et les récepteurs chimiokines CCR6<sup>1</sup> et CCR10<sup>2</sup> mais pas l'IFN- $\gamma$ , l'IL-17A, le T-bet ou le ROR $\gamma$ t.*

*Des cytokines inflammatoires, comme l'IL-6 ou le TNF- $\alpha$  stimulent la production d'IL-22 et l'activation de la vitamine D.*

*Leur récepteur est exprimé au niveau digestif, cutané et pulmonaire, ce qui suggère un rôle dans l'immunité des muqueuses. Elles ont été décrites dans les maladies cutanées, psoriasis et **dermatite atopique**<sup>3</sup>. L'IL 22 est augmentée dans les sérums de sujets allergiques **asthmatiques**<sup>4</sup>. Ces résultats confèrent un rôle protecteur à cette cytokine, en effet, l'homéostasie des muqueuses intestinales dépend des interactions physiques et moléculaires entre trois composantes : le microbiote résident, la couche épithéliale et le système immunitaire local.*

*La cytokine IL-22 aide à orchestrer cette interaction à trois voies. IL-22 est produite par les cellules immunitaires présentes sous l'épithélium et est **induite par le microbiote**.*

*IL-22 stimule les cellules épithéliales via le complexe récepteur IL-22RA1 – IL-10R2 induisant des changements dans l'expression des gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale, avec une variété de fonctions dans la résistance aux agents pathogènes telles que la couche de mucus et l'hydratation, les jonctions serrées et la production d'une large gamme de composés bactéricides.*

*Ces mécanismes de résistance aux agents pathogènes, à leur tour, affectent la composition du microbiote et créent un environnement qui exclut les agents pathogènes.*

***l'IL-22 est un médiateur clé dans la relation entre le microbiote et l'hôte qui influe sur la résistance aux agents pathogènes.***

**Excès :** un taux élevé est trouvé dans les maladies virales et microbiennes, les infections intracellulaires

### Références :

1. Trifari, S., et al., Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol*, 2009. 10(8): p. 864-71.
2. Duhon, T., et al., Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol*, 2009. 10(8): p. 857-63.
3. Nograles, K.E., et al., IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 123(6): p. 1244-52 e2.
4. Schnyder, B., C. Lima, and S. Schnyder-Candrian, Interleukin-22 is a negative regulator of the allergic response. *Cytokine*. 50(2): p. 220-7.

## CD57N $\searrow$ (T8 cytotoxiques)

**Physiologie :** Les lymphocytes CD8+ cytotoxiques jouent un rôle primordial dans la **destruction des cellules infectées et néoplasiques**. Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (CTL) tuent toute cellule contenant des protéines microbiennes dans le cytosol ou le noyau, par le largage de perforines et de granzymes, deux molécules causant la mort des cellules<sup>1</sup>, éliminant ainsi les réservoirs cellulaires infectieux. Ils reconnaissent des portions de protéines virales (Gag, Env, Rev et Tat) présentées par l'intermédiaire des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (**CMH-I**) sur les cellules infectées.

Ces lymphocytes exercent leur cytotoxicité par différents mécanismes :

- Dépendants des anticorps (ou ADCC) : cytotoxicité dépendante des anticorps
- Indépendante des anticorps.

**Déficit :** votre patient à un taux de CD8 cytotoxique bas. Ce déficit signe une insuffisance d'amplification de leur potentiel par les T auxiliaires (CD4). Contrôle des structures, rejet de greffe, évolution des tumeurs. Vieillesse immunitaire, traitements immunosuppresseurs. Au cours d'une infection par HIV, la lymphopénie CD8+ est tardive. Le taux de lymphocytes CD8+ est parfois diminué au cours de maladies auto-immunes.

### Références :

1. Janeway, C., Jr. and P. Travers, Immunobiologie. second ed. 1996, Bruxelles: DeBoeck Université. 582.

## CD57P $\searrow$ (T8 supresseurs)

**Physiologie :** Les lymphocytes T coexprimant en surface les molécules CD8+ et CD57+ représentent 1 à 15 % des lymphocytes totaux chez le sujet sain<sup>1</sup>. Leur nombre et leur proportion augmentent progressivement avec l'âge. Ils correspondent à des lymphocytes T cytotoxiques activés, au stade ultime de leur différenciation et dont le développement fait suite à une stimulation antigénique chronique. Ils ont habituellement perdu leur potentiel cytotoxique pour avoir des caractéristiques fonctionnelles de lymphocytes T régulateurs.

**Déficit :** provoque une activation du système immunitaire : infections ou réactivations virales, rejets de greffes, syndrome de fatigue chronique et certaines neutropénies.

### Références :

1. Batliwalla F, Monteiro J, Serrano D, Gregersen PK. Oligoclonality of CD8+ T cells in health and disease: aging, infection, or immune regulation. Hum Immunol 1996;48:68-76.

## TH1 $\searrow$ (Lymphocytes TH1)

**Physiologie :** Les lymphocytes T auxiliaires ou "helper" en anglais (TH) se divisent en trois sous-populations caractérisées par des profils de sécrétion cytokinique différents.

- **La sous-population TH1** qui sécrète les cytokines IL 2, du TNF alpha (TNF $\alpha$ ), et de l'IFN- $\gamma$ , intervient dans des fonctions à médiation cellulaire telles que l'hypersensibilité retardée ou l'**activation des lymphocytes cytotoxiques et NK**. La principale fonction des cellules TH1 est l'**activation des macrophages**, ce qui est essentiel pour l'**élimination efficace des microbes ingérés**
- L'autre sous-population TH2 qui sécrète les interleukines IL 4, IL 5 et IL 10, intervient surtout dans la réponse humorale en activant les lymphocytes B. Les TH2 activent les éosinophiles afin qu'ils tuent les helminthes
- Une autre sous-population TH17 a été décrite, caractérisée par la production d'IL 17 qui est une cytokine aux actions diverses.

Il existe un **phénomène de contre-régulation réciproque entre les Th1 et les Th2**, avec inhibition de chaque type cellulaire l'un par l'autre.

- **L'équilibre entre les Th1 et les Th2 est régulé par le zinc.** Un déficit en zinc induit un défaut de sécrétion des cytokines IL-2 et d'IFN-gamma par les Th1.

**Déficit :** Chimiothérapie ou radiothérapie, lymphome et leucémie. Maladies auto-immunes. Stress  
Immunosuppresseurs, anti-inflammatoires.

## TH2 (Lymphocytes TH2)

**Physiologie :** Les lymphocytes T auxiliaires ou "helper" en anglais (TH) se divisent en trois sous-populations caractérisées par des profils de sécrétion cytokinique différents.

- La sous-population TH1 qui sécrète les cytokines IL 2, du TNF alpha (TNF $\alpha$ ), et de l'IFN- $\gamma$ , intervient dans des fonctions à médiation cellulaire telles que l'hypersensibilité retardée ou l'activation des lymphocytes cytotoxiques et NK. La principale fonction des cellules TH1 est l'activation des macrophages, ce qui est essentiel pour l'élimination efficace des microbes ingérés
- **La sous-population TH2** qui sécrète les interleukines IL 4, IL 5 et IL 10, intervient surtout dans la **réponse humorale en activant les lymphocytes B**. Les **TH2 activent les éosinophiles** afin qu'ils tuent les helminthes
- Une autre sous-population TH17 a été décrite, caractérisée par la production d'IL 17 qui est une cytokine aux actions diverses. Elle est notamment impliquée dans la destruction ostéoarticulaire rhumatoïde.

Il existe un phénomène de contre-régulation réciproque entre les LT TH1 et les LT TH2, avec inhibition de chaque type cellulaire l'un par l'autre.

- **L'équilibre entre les Th1 et les Th2 est régulé par le zinc.** Un déficit en zinc induit un défaut de sécrétion des cytokines IL-2 et d'IFN-g par les Th1.

**Excès :** Allergies, maladies auto-immunes systémiques (lupus), cancers.

## TH17 (Lymphocytes TH17)

**Physiologie :** En 2000, Infante-Duarte et al, ont montré que les cellules T productrices d'IL17 constituaient une population distincte des cellules Th1 et des cellules Th2 chez les souris et les humains<sup>1</sup> Ces cellules ont été nommées Th17<sup>2</sup>. Environ 2% se retrouvent dans le sang, elles sont surtout présentes dans les organes lymphoïdes. Les Th17 sont **fortement présentes lors de désordres auto-immuns**. Elles dépendent du ROR $\gamma$ t (RAR-related Orphan Receptor  $\gamma$ ) et sont induites par différentes cytokines comme l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et le TGF- $\beta$ . L'IL-23 est important pour leur survie. Elles produisent l'IL-22 grâce à l'Ahr<sup>3</sup> (Aryl Hydrocarbon Receptor)<sup>4</sup>. La production de TGF- $\beta$  lors de l'interaction T- cellule présentatrice d'antigènes est cruciale pour le développement de cellules Th17<sup>5</sup>

**Pathophysiologie :** Les Th17 interviennent dans l'immunité contre les bactéries et les levures notamment dans l'immunité muqueuse : elles ont un rôle protecteur contre les **infections cutanées par Candida albicans** et **Staphylococcus aureus**.

Les muqueuses intestinales contiennent un grand nombre de Th17 et l'expression d'IL-17A est fortement surexprimée durant la colonisation post-natale par la flore microbienne sans causer de dommage intestinal visible. Ceci montre le **rôle important de cette cytokine dans l'homéostasie muqueuse**.

Les Th17 sont impliquées dans le développement de la dermatite de contact ou de **dermatite atopique**. Elles sont également impliquées dans des maladies auto-immunes comme les **maladies inflammatoires chroniques des intestins et le psoriasis**<sup>6</sup>

Les Th17 sont retrouvés de manière préférentielle dans la **lamina propria de l'intestin grêle** et sont critiques pour l'homéostasie intestinale En effet, ils ont un rôle important et parfois déterminant dans la mise en place d'une **réponse immunitaire protectrice** lors **d'infections bactériennes et fongiques**. Au cours de certaines

mycoses, ils permettent notamment de diminuer la charge fongique via la **production de cytokines pro-inflammatoires** et le recrutement de polymorphonucléaires neutrophiles sur le site d'infection.

**Excès :** Aujourd'hui, plusieurs études ont démontré que certaines maladies telles que le **psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la maladie de Crohn et l'asthme non atopique** sont en fait le résultat d'une activation de la voie Th17<sup>7</sup>. Des études ont trouvé une association entre les lymphocytes Th17 et l'asthme : de l'IL17 est retrouvé dans les expectorations, les lavages broncho-alvéolaires, le sérum et les biopsies bronchiques de sujets asthmatiques allergiques... La neutralisation de l'IL17 dans la phase effectrice du modèle d'asthme murin conduit à une augmentation de l'inflammation et son administration inhibe le recrutement des éosinophiles et protège contre l'hyperréactivité bronchique. L'implication des lymphocytes Th17 dans l'immunité antifongique a été récemment démontrée pour la **candidose**<sup>8</sup> et l'**aspergillose**<sup>9</sup>

#### Références :

1. Infante-Duarte, C., et al., Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol*, 2000. 165(11): p. 6107-15.
2. Harrington, L.E., et al., Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*, 2005. 6(11): p. 1123-32.
3. Verdier, J., & Ruemmele, F. M. (2013). Molecular mechanisms and cell targets of Th17 cells in the gastrointestinal tract : an innate sense of adaptivity. *International Reviews of Immunology*, 32(5-6), 475–92. Doi : 10.3109/08830185.2013.829471
4. Louten, J., Boniface, K., & de Waal Malefyt, R. (2009). Development and function of TH17 cells in health and disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(5), 1004–11. doi:10.1016/j.jaci.2009.04.003
5. Stockinger, B., Veldhoen, M., & Martin, B. (2007). Th17 T cells : linking innate and adaptive immunity. *Seminars in Immunology*, 19(6), 353–61. doi:10.1016/j.smim.2007.10.008
6. Mars, L. T., Araujo, L., Kerschen, P., Diem, S., Bourgeois, E., Van, L. P., ... Herbelin, A. (2009). Invariant NKT cells inhibit development of the Th17 lineage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(15), 6238–43. doi:10.1073/pnas.0809317106
7. Sakuraba, S., Sato, T., Kamada, N., Kitazume, M., Sugita, H., Hibi, T. Th1/Th17 immune response is induced by mes-enteric lymph node dendritic cells in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2009, 137, 1736-1745.
8. Saijo, S., Yamabe, K., Kakuta, S., Ishigame, H., Akitsu, A., Fujikado, N., Kubo, S., Chung, S.H., Komatsu, R., Miura, N., Adachi, Y., Ohno, N., Shibuya, K., Yamamoto, N., Kawakami, K., Yamasaki, S., Saito, T., Akira, S., Iwakura, Y. Dectin-2 recognition of alpha-mannans and induction of Th17 cell differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*. *Immunity*, 2010, 32, 681-691.
9. Bozza, S., Zelante, T., Moretti, S., Bonifazi, P., De Luca, A., D'Angelo, C., Giovannini, G., Garlanda, C., Boon, L., Bistoni, F., Puccetti, P., Mantovani, A., Romani, L. Lack of toll il-1r8 exacerbates th17 cell responses in fungal infection. *J. Immunol.*, 2008, 180, 4022-4031.

## CD25<sup>+</sup> (CD4+CD25<sup>+</sup>)

**Physiologie :** Les cellules CD4+CD25<sup>+</sup> ont été identifiées à la fois chez la souris, le rat et l'homme, et représentent 5 à 15% des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> périphériques d'un individu sain. Différents marqueurs ont été proposés pour identifier spécifiquement ces Tregs. Parmi ceux-ci, le CD25, le GITR, le CTLA 4, CD 103 et **FoxP3** (Fork Head box3<sup>1</sup>).

Ces cellules expriment constitutivement la chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-2 (CD25) et présentent un phénotype de lymphocytes T à mémoire (CD45RB<sup>low</sup>). Elles sont continuellement produites dans le thymus et elles représentent environ 5% des lymphocytes T circulants<sup>2</sup>.

**Les cellules régulatrices CD4+CD25<sup>+</sup> jouent un rôle majeur dans le contrôle de la survenue d'autres manifestations auto-immunes** telles que le diabète auto-immun, l'encéphalopathie auto-immune expérimentale (EAE), la gastrite auto-immune, la thyroïdite et les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (IBD).

Ces cellules sont également impliquées dans l'**inhibition du rejet de greffe** et de manière plus générale dans le contrôle de l'activation des lymphocytes T et de la taille du contingent de cellules effectrices. En particulier, il a été démontré qu'une bonne réponse antitumorale se développait chez des animaux rendus déficients en cellules CD4+CD25<sup>+</sup><sup>3</sup>.

**Les Treg CD4+CD25<sup>+</sup> contribuent à la tolérance envers le soi** en régulant les réponses immunes. Ces cellules peuvent supprimer une réponse inflammatoire grâce à la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL 10 et le TGF- $\beta$ , en plus d'inhiber la présentation d'antigène.

Il existe deux classes de **lymphocytes T régulateurs ou Treg** : les T régulateurs naturels et les T régulateurs adaptatifs.

- **Les lymphocytes T régulateurs naturels**, caractérisé par un phénotype **CD4+CD25<sup>+</sup>**, sont présents spontanément sans induction. La fonction régulatrice de ces lymphocytes T régulateurs s'exerce surtout

par l'envoi aux cellules présentatrices de voisinage de **signaux d'apaisement**, comme l'expression de CTLA 4, ou la libération de cytokines comme le TGF-Béta et l'IL 10. Ces cellules, en étant plus facilement activées que les lymphocytes T effecteurs, exerceraient sur l'ensemble de la réponse immunitaire un **frein permanent pour éviter des dérapages tels que ceux que l'on observe dans l'auto-immunité**. Ce dernier marqueur est essentiel à leur développement et leurs fonctions.

**Les Treg adaptatifs**<sup>4</sup> peuvent se développer à partir de T helper conventionnels. De nombreuses données suggèrent l'implication des Treg, CD4+CD25+FoxP3+ dans la résolution de l'asthme allergique<sup>5</sup> avec un rôle apparemment prédominant de l'IL 10 par rapport au TGFβ.

**Excès :** Contexte **favorable dans le cadre de pathologies, en cours** : auto-immunes, allergies, asthme et infections chroniques ; **contexte défavorable dans le cadre de cancers, en cours ou récidive**.

Syndrome IPEX (immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked) : Syndrome lymphoprolifératif, Syndrome d'auto-immunité, Allergie (hyper IgE, éosinophilie), diarrhées chroniques.

#### Références :

1. Fontenot, J.D., M.A. Gavin, and A.Y. Rudensky, Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol*, 2003. 4(4): p. 330-6.
2. Sakaguchi, S., et al., Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self- tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev*, 2006. 212: p. 8-27.
3. Shimizu J, Yamazaki S, Sakaguchi S. Induction of tumor immunity by removing CD25+CD4+ T cells: a common basis between tumor immunity and autoimmunity. *J Immunol* 1999; 163: 5211-5218.
4. Dieckmann, D., et al., Human CD4(+)/CD25(+) regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells [corrected]. *J Exp Med*, 2002. 196(2): p. 247-53.
5. Leech, M.D., et al., Resolution of Der p1-induced allergic airway inflammation is dependent on CD4+CD25+Foxp3+ regulatory cells. *J Immunol*, 2007. 179(10): p. 7050-8. 3

## TH9 (Lymphocytes TH9)

**Physiologie :** Récemment, ont été décrits les lymphocytes Th9, produisant de manière préférentielle la cytokine IL9<sup>1</sup>. Les Th9 sont des lymphocytes caractérisés comme ayant des **fonctions pro-inflammatoires**. Ces lymphocytes TH9 jouent chez l'homme un rôle au cours des manifestations atopiques, des maladies inflammatoires de l'intestin, du mélanome ou bien des infections à helminthes<sup>2</sup>

#### Références :

1. Tan, C., and Gery, I. 2012. The unique features of Th9 cells and their products. *Crit Rev Immunol* 32:1-10.
2. Kaplan, M. H., Hufford, M. M. & Olson, M. R. The development and in vivo function of T helper 9 cells. *Nat. Rev. Immunol.* 15, 295–307 (2015).