



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **29 juin 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur MOUTON William**

Titre de la thèse : « *Etude des altérations fonctionnelles du système immunitaire des sujets immunodéprimés* »

Résumé



En 2022, le questionnement sur les capacités du système immunitaire à répondre à une infection ou un vaccin, est au centre de l'attention de la communauté scientifique. L'immunodépression est un état d'affaiblissement des capacités du système immunitaire causé par une altération primitive ou secondaire, de tout ou partie de ses composants. Indépendamment de son origine, cette altération plus ou moins durable du système immunitaire induit une sensibilité accrue aux infections et une importante morbi-mortalité associée. La mesure de la réponse immunitaire fonctionnelle est essentielle afin de guider et optimiser la prise en charge des patients immunodéprimés. Néanmoins, les outils quantitatifs et phénotypiques traditionnels en laboratoire de routine ont montré certaines limites et ne reflètent que partiellement la complexité du système immunitaire. Les tests immunitaires après stimulation cellulaire *ex vivo* (IFA par leur acronyme anglophone de « Immune Functional Assays ») permettent, d'évaluer les interactions des différents composants du système immunitaire et d'appréhender de potentiels dysfonctionnements.

Dans ce travail, nous avons tout d'abord confirmé la reproductibilité et la robustesse d'un IFA standardisé sur sang-total chez des volontaires sains, en analysant la réponse transcriptomique post-stimulation à l'aide d'une signature de 44 gènes reliés à la réponse immunitaire. Ensuite, en utilisant cet outil dans une cohorte de patients immunodéprimés receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), nous avons mis en évidence une reconstitution immunitaire fonctionnelle incomplète à 6 mois post transplantation. De plus, 17 gènes présentant un défaut d'expression et associés à une réactivation d'un herpèsvirus ont été identifiés. Cette altération immunitaire fonctionnelle n'était pas mise en évidence par des tests quantitatifs et phénotypiques classiques. Au regard de l'impact négatif des réactivations virales à herpèsvirus chez les patients immunodéprimés, nous avons ensuite évalué au sein de la même cohorte, l'intérêt des IFA pour l'optimisation des prophylaxies vis-à-vis du virus Varicelle Zona (VZV) qui représente une cause majeure de morbidité après une allogreffe de CSH. Nous avons développé un IFA sur sang-total basé sur l'analyse après stimulation de l'expression du gène de l'IFN- γ après stimulation par le VZV. Cette analyse reflète la capacité de la réponse immunitaire à médiation cellulaire, élément clé du contrôle de l'infection virale et qui est plus spécifique que les marqueurs sérologiques, dont l'interprétation est parfois débattue. Enfin, comme l'immunité spécifique des lymphocytes T est essentielle dans le contrôle des infections virales, nous avons également développé un IFA semi-automatisé sur sang-total post-stimulation avec des peptides du SARS-CoV-2, pour évaluer la

réponse immunitaire cellulaire T spécifique grâce à la mesure de la sécrétion d'IFN- γ . Ce test est standardisé et adapté à une utilisation en routine clinique.

Nos travaux suggèrent que la mise en place de tests robustes reflétant le statut immunitaire fonctionnel ou permettant la mesure de la mémoire cellulaire offre de nombreuses perspectives dans la gestion du risque infectieux des patients immunodéprimés.

Mots clés : Immunodépression ; Déficits immunitaires ; Test immunitaire fonctionnel ; Réponse de l'hôte ; Outil de monitoring de l'immunité ; Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.