



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **4 juin 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **MOUILLAUD Julie**

Titre de la thèse : « Expression du récepteur de l'interleukine 7 et altérations des lymphocytes T au cours du sepsis: approche clinique et expérimentale »



Résumé

Résumé : Le sepsis, cause majeure de décès en réanimation, entraîne des altérations immunitaires associées à un risque augmenté de décès et d'infections secondaires. En particulier, les lymphocytes T (LT) de patients présentent des altérations phénotypiques et fonctionnelles caractéristiques d'un état d'épuisement. Pour améliorer leur réponse, l'IL-7 est actuellement proposée comme immunostimulant. Son récepteur existe sous différentes formes: protéines membranaire (CD127) et soluble (sCD127) et différents transcrits. Leur expression n'a été que peu étudiée dans le sepsis. De plus, dans d'autres contextes cliniques, le phénotype CD127^{low}PD1^{high} est proposé comme marqueur d'épuisement des LT mais n'a jamais été évalué dans le sepsis.

L'objectif de ce projet était d'évaluer l'expression du récepteur de l'IL-7 comme biomarqueur dans le sepsis, d'étudier sa régulation chez les patients et la présence du phénotype CD127^{low}PD-1^{high} en lien avec les altérations des LT. L'objectif était également de mettre au point un modèle *ex vivo* reproduisant les altérations intrinsèques aux LT de patients.

Nous avons confirmé l'intérêt de la concentration plasmatique de sCD127 comme marqueur de mortalité chez les patients de réanimation. Nous avons mis en évidence l'association de l'expression des transcrits IL7R correspondant à des formes solubles avec la mortalité, ainsi que leur régulation intrinsèque dans les LT. Enfin, la proportion augmentée de LT CD127^{low}PD-1^{high} chez les patients en choc septique en fait également un candidat potentiel comme marqueur spécifique des altérations des LT. Dans un deuxième temps, nous avons développé un modèle d'altérations induites par l'activation à partir de LT purifiés de volontaires sains reproduisant les altérations des LT de patients en choc septique. Ce modèle suggère un rôle de l'activation des LT dans le développement de leurs altérations et pourrait permettre d'étudier de nouveaux aspects de la physiopathologie des LT dans le sepsis.