

## ROLE DES LYMPHOCYTES T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> (TREGS) DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MB

**Introduction :** la maladie de Behçet (MB) est une maladie inflammatoire, systémique, et récurrente, caractérisée par des épisodes d'exacerbation alternant avec des phases asymptomatiques, d'étiologie inconnue. Le tableau clinique, dominé par des aphtes oraux et génitaux, peut comporter des poussées d'uvéïtes, d'arthrites et de vascularites avec thrombose et engager le pronostic fonctionnel ou vital. Les données sur la physiopathologie ont mis en exergue le rôle effecteur majeur joué par les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes T cytotoxiques sur un terrain de susceptibilité génétique (HLA-B51), des facteurs environnementaux (infections virales et/ou bactériennes), et des anomalies de la réponse inflammatoire et immunitaire. L'importance des lymphocytes T régulateurs (Tregs) dans le contrôle des lymphocytes T et B impliqués dans de nombreuses maladies auto-immunes ou inflammatoires est de mieux en mieux documentée. Cependant la place des Tregs dans la physiopathologie de la MB n'a pas encore été étudiée.

**Le but de notre travail** est d'explorer le rôle des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> (Tregs) dans la physiopathologie de la MB. L'étude consiste à répondre aux questions suivantes:

Question principale : Existe-t-il une anomalie **quantitative** et/ou **fonctionnelle** des Tregs plasmatiques chez les patients atteints de la maladie de Behçet ?

Questions secondaires :

1/ Lors d'une poussée inflammatoire de la MB, y a-t-il une anomalie quantitative des Tregs plasmatiques par rapport à la phase asymptomatique? Cette anomalie est-elle due à une modification de la répartition des Tregs au niveau des sites atteints par rapport au compartiment sanguin ? Les Tregs sont-ils fonctionnellement normaux ?

2/ A la phase asymptomatique, la répartition des Tregs dans les différents compartiments de l'organisme chez les sujets porteurs de MB est-elle différente de celle des sujets contrôles sains? Les Tregs sont-ils fonctionnellement normaux ?

3/ Cette éventuelle anomalie numérique des Tregs est-elle accompagnée d'une modification quantitative des autres lignées cellulaires sanguines (lymphocytes T, B, cellules NK) et de la sécrétion de cytokines, à la phase asymptomatique et lors d'une poussée aiguë?

**Patients et méthodes :** 3 groupes de 60 sujets, 30 adultes et 30 enfants dans chaque groupe (A : patients en poussée de MB, B : patients porteurs de MB asymptomatique, C : témoins sains) appariés selon l'âge et le sexe, seront comparés entre eux sur les critères suivants :

- *Paramètres quantitatifs :* numération et pourcentages des sous-populations lymphocytaires incluant les Tregs (par cytométrie en flux) et taux plasmatiques de cytokines (dosage par ELISA). Chez les patients A, les Tregs et sous-populations lymphocytaires seront aussi étudiés au niveau du site atteint à la phase aiguë et après le retour à la phase asymptomatique. Ils seront comparés à des témoins exempts de pathologie inflammatoire.

- *Paramètres qualitatifs :* l'étude fonctionnelle des Tregs sera effectuée par des tests d'inhibition de prolifération et de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires des lymphocytes T CD4, et de suppression de la cytotoxicité des lymphocytes T CD8 en réponse à une stimulation non spécifique et spécifique de la MB.

**Perspectives et implication thérapeutique :** cette étude va permettre d'étayer le rôle des Tregs dans la survenue des manifestations cliniques de la MB. A partir de ces résultats, les thérapies cellulaires utilisant des Tregs, ou immunologiques et pharmacologiques ayant une action de modulation sur les Tregs, pourront être évaluées dans le traitement de la MB