

La mémoire dans la peau: implications cliniques

Dr OLIVIER GAIDE^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 631-4

Les lymphocytes T naïfs, après stimulation antigénique, génèrent des cellules persistant des décennies dans notre corps tout en gardant leur capacité immunologique. Depuis peu, on sait qu'un grand nombre d'entre elles restent dans les tissus périphériques et ont perdu leur capacité de transiter par le sang. Nous avons récemment montré que ces cellules, les *Tissue Resident Memory T cells* (T_{RM}), jouent un rôle prépondérant dans la réponse immunitaire, quel que soit le type d'antigène. Elles bénéficient d'un backup sous forme de cellules circulantes, les *Central Memory T cells* (T_{CM}), portant le même récepteur aux cellules T. Pour le clinicien, cette connaissance permet de mieux comprendre et traiter plusieurs pathologies cutanées, notamment les lymphomes cutanés T (*Mycosis Fungoides* vs *Sezary*) et la dermatite de contact allergique.

Skin memory: the clinical implications

*Activated T lymphocytes give rise to daughter cells that can persist for decades in our body, while retaining their ability to provide a strong immune response. Recent advances have highlighted the fact that a significant portion of these memory cells are found directly in peripheral tissues and lack the capacity to migrate to the blood. We have recently shown that these cells, called Tissue Resident Memory T cells (T_{RM}), play a major role in the immune response, regardless of the antigenic challenge. They have a backup of circulating central memory T cells (T_{CM}) that bear the exact same T cell receptor. For the clinician, this knowledge is very useful as it allows a better understanding and better choice of therapeutics for several cutaneous diseases, such as contact dermatitis and cutaneous T cell lymphoma (*Mycosis Fungoides* vs *Sezary*).*

INTRODUCTION

La recherche fondamentale peut sembler abstraite et distante pour le clinicien, car une découverte même majeure peut encore mettre dix à vingt ans à trouver son application clinique. Mais lorsque la recherche se nourrit activement des observations/questions découlant de la pratique, recherche et clinique entrent en résonance pour mieux s'éclairer l'une et l'autre. L'intérêt pour le clinicien est alors quasi immédiat. La compréhension de la biologie des lymphocytes T mémoires résidant dans la peau en est un très bon exemple.

Depuis des années, de nombreux cliniciens avaient remarqué que certaines pathologies cutanées, liées aux cellules T mémoires, montraient un tropisme cutané particulier. Le meilleur exemple est l'érythème pigmenté fixe, une allergie médica-

menteuse de type IV (selon Gell et Coombs).¹ Elle est caractérisée par le développement d'une ou de quelques plaques érythémateuses ou brun-chocolat, bien circonscrites, guérissant spontanément à l'arrêt du médicament. Ce qui est plus étonnant, c'est qu'une récurrence (lors d'une réintroduction accidentelle) sera localisée exactement au même endroit, et ce même si des décennies séparent les deux événements. Cette observation ne pouvait être compatible avec le dogme immunologique de l'époque, qui partait du principe que la mémoire immunitaire était l'apanage de cellules circulantes, patrouillant sans préférence entre les ganglions lymphatiques, le sang et les tissus périphériques.¹

On savait aussi que le psoriasis démontre la particularité de récidiver de manière préférentielle sur le site d'anciennes plaques, sans que le phénomène de Koebner puisse l'expliquer. Pour rappel, ce phénomène caractérise des maladies se localisant préférentiellement sur des sites de microtraumatismes physiques comme des lésions de grattage. Il fallait donc postuler qu'une partie des cellules T mémoires restait localisée directement dans la peau. Ceci fut démontré également par des travaux de transplantation cutanée.^{2,3} Pourtant, avant que l'existence de ces cellules reçoive leur adoubement scientifique, il a fallu démontrer leur existence,⁴ leur supériorité fonctionnelle,⁵ leur origine⁶ et leur variété antigénique,⁶ ce qui a pris une décennie. Nous décrivons ici la biologie de ces cellules, et comment celle-ci nous permet de mieux comprendre et traiter nos patients au jour le jour.

MÉCANISME D'ACTIVATION DES CELLULES T ET HOMING TISSULAIRE

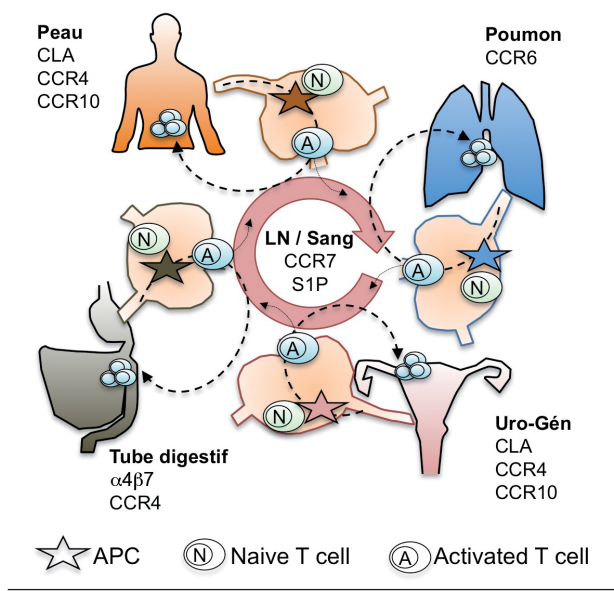
Les lymphocytes T ont une vie complexe mais passionnante, que nous résumons et simplifions ici, question de place. Au niveau du thymus, chaque lymphocyte T réarrange son code génétique pour faire naître une séquence unique du récepteur T (TCR). On estime que ce processus permet de générer plus de 10^{E12} séquences différentes, plus que l'ensemble des lymphocytes générés dans une vie.⁷ Les lymphocytes sont ensuite sélectionnés, afin de vérifier que le récepteur T fonctionne mais ne réagit à aucun auto-antigène. Ces lymphocytes naïfs quittent alors le thymus, migrent vers les ganglions lymphatiques, où ils attendront qu'on leur présente des antigènes. Même chez l'adulte, les ganglions lymphatiques sont constitués principalement de cellules T naïves uniques n'ayant encore jamais rencontré le bon antigène (celui qui stimule leur récepteur T).⁸

Lors d'une infection ou lors de l'exposition à une molécule allergisante (protéine ou agent chimique), des antigènes sont récoltés en périphérie et acheminés vers les ganglions pour

^a Service de dermatologie et vénéréologie, Hôpital de Beaumont, CHUV, 1011 Lausanne
oliviergaide@hotmail.com

FIG 1 Les lymphocytes ciblent l'organe drainé par le ganglion ou ils ont été activés

Ils y reçoivent un pattern d'expression qui favorise leur retour vers l'organe que draine le ganglion en question.
APC: cellule présentatrice d'antigène.



être présentés aux cellules T naïves (figure 1). Les lymphocytes ayant le bon TCR reçoivent alors les signaux de stimulation leur permettant d'acquiescer de nombreuses capacités: celle de proliférer, celle de sécréter des cytokines, mais aussi celle de migrer vers les tissus périphériques, site du danger antigénique.^{8,9} Cette migration ne se fait pas au hasard, puisque le site ganglionnaire va programmer ces lymphocytes pour qu'ils migrent de manière préférentielle vers le tissu que draine le ganglion. Ainsi, un lymphocyte T activé dans un ganglion drainant la peau va exprimer des molécules d'adhésion (CLA) et des récepteurs de chémokines (CCR4 et CCR10) lui permettant de migrer vers la peau.⁸ Par contre, si le même lymphocyte est activé dans un ganglion mésentérique, son profil d'expression sera différent ($\alpha 4\beta 7$, CCR9), lui donnant cette fois la capacité de migrer vers la muqueuse digestive. Cette sélectivité n'est pas parfaite, car une portion des lymphocytes fraîchement activés peut migrer vers d'autres ganglions, où ils recevront un autre set d'instruction (figure 1).⁸ Le devenir des lymphocytes T activés, ainsi que leur nomenclature, deviennent alors complexes.¹⁰ Ce qui est clair, c'est qu'une portion importante des lymphocytes va migrer vers leur tissu cible, où ils vont permettre une réponse antigénique, avant de se laisser mourir. Une plus petite portion va subsister des décennies dans notre corps, sous la forme de lymphocytes T dit mémoires. Des recherches très récentes montrent que ces cellules mémoires se trouvent aussi bien dans les ganglions lymphatiques que dans les tissus périphériques, notamment la peau.⁶

ORIGINE, LOCALISATION ET FONCTION DES CELLULES T MÉMOIRES

Lorsqu'on observe les lymphocytes persistant des mois ou années après l'immunisation de base, on se rend compte qu'il

ne reste que deux grandes catégories de lymphocytes T mémoires (figure 2). Un groupe de lymphocytes réside dans les ganglions, migrant occasionnellement via la circulation sanguine vers leur organe cible, avant de revenir vers un ganglion lymphatique. Ces patrouilleurs sont appelés lymphocytes T mémoires centraux ou T_{CM} .⁸ L'autre groupe lymphocytes mémoires se trouve dans le derme. Ces T mémoires n'expriment plus certaines molécules clés (CCR7 et S1P) permettant le trafic vers le sang et les ganglions⁸ et ont donc perdu leur capacité de migrer hors de la peau. Ils sont appelés lymphocytes T résidant dans les tissus ou T_{RM} .

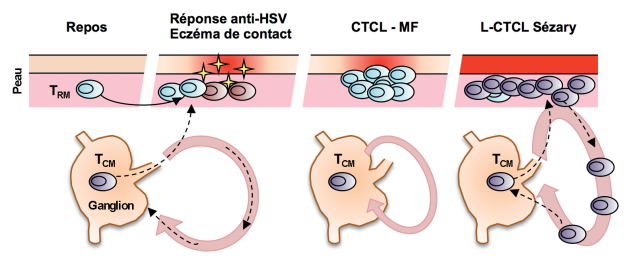
Les événements permettant de diriger un lymphocyte vers l'une de ces deux catégories sont encore mal compris. Notre étude a toutefois montré que les T_{CM} et les T_{RM} sont dérivés de la même cellule T naïve, ce qui veut dire que pour chaque cellule T mémoire dans la peau, il y a un backup de cellules T mémoires centrales ayant le même TCR.⁶ Quel est alors le rôle de chacune de ces populations? Les études chez la souris montrent clairement que la réponse immunitaire est dictée principalement par les lymphocytes du tissu cible.^{5,6} Ce n'est qu'en leur absence que les lymphocytes centraux T_{CM} entrent en action. La réponse est moins rapide et moins efficace, mais encore nettement meilleure que la réponse initiale d'une population naïve.⁶ Et il semble que les T_{CM} soient capables de recoloniser les tissus, donnant naissance à de nouveaux T_{RM} . Les implications cliniques de ces phénomènes sont expliquées ci-dessous.⁶

ORIGINE (T_{RM} VS T_{CM}) DES LYMPHOMES CUTANÉS ET LEUR RÉPONSE AU TRAITEMENT

Les deux lymphomes cutanés les plus fréquents sont le lymphome T cutané (*cutaneous T cell Lymphoma*, CTCL) de type *Mycosis Fungoides* (CTCL-MF) et le syndrome de Sézary (Leukemic-CTCL-Sézary). On a longtemps cru que le Sézary était une forme plus agressive du MF, mais ce n'est pas vrai. En fait, l'étude des marqueurs cellulaires démontre que le MF provient d'un T_{RM} , alors que le Sézary tire son origine d'un lym-

FIG 2 Deux populations de lymphocytes T mémoires

L'une siégeant dans le tissu périphérique (T_{RM}), l'autre dans les ganglions (T_{CM}). Lors d'une exposition antigénique (réinfection virale, exposition à un allergène de contact), les T_{RM} sont suffisants à la réponse immunitaire. Les T_{CM} ne sont pas nécessaires, mais ils peuvent pallier l'absence des T_{RM} dans des modèles murins. Le MF est dérivé des T_{RM} , et il ne se trouve pas dans le sang ou les ganglions. Le Sézary dérive des T_{CM} qui cyclent entre les ganglions, le sang et la peau.
 T_{RM} : Tissue resident memory T cells; T_{CM} : Central memory T cells. HSV: Herpes simplex virus; CTCL: Cutaneous T cell lymphoma; MF: Mycosis Fungoides; L-CTCL: Leukemic-CTCL.



phocyte de type T_{CM} .^{11,12} Leurs niches sont donc différentes, ce qui explique à la fois leurs caractéristiques clinique et physiologique (figures 2 et 3).

Caractéristique clinique

Le MF fait des plaques assez bien circonscrites sur la peau, même à un stade tumoral, et le sang ne contient que très peu de clones circulants (même si la surface cutanée atteinte est très élevée). Le Sézary touche l'ensemble de la peau, se manifestant le plus souvent par une érythrodermie, et il est toujours accompagné par la présence de clones circulants.^{11,12}

Réponse au traitement

Le MF est accessible aux traitements locaux, que ce soit la corticothérapie, les dérivés des gaz moutarde ou la photothérapie UV, ce qui correspond à sa niche cutanée. Par contre, le Sézary a une niche sanguine et ne répond pas du tout à ces traitements. Seule la photophorèse extracorporelle, une irradiation UV du sang avant reperfusion au patient, est efficace dans la prise en charge du Sézary. Son intérêt est moindre pour le MF. Evidemment, les molécules agissant aussi bien dans le sang que dans la peau sont utiles dans les types de lymphomes. On peut penser ici aux rétinoïdes que sont l'acitrétine et le bexarotène. Mais il est important de rappeler que tout ce qui est injecté n'est pas forcément efficace dans tous les tissus. L'exemple pertinent pour le lymphome cutané est l'alemtuzumab, un anticorps anti-CD52 ciblant lymphocytes B et T, qui induit la mort cellulaire de ses cibles uniquement en présence de neutrophiles sanguins et donc inefficace dans la peau.^{11,12} Ce traitement a prouvé son utilité dans le syndrome de Sézary, car il purge le sang des cellules tumorales. Les lymphocytes tumoraux se trouvant dans la peau n'y sont pas sensibles, mais ils retournent tôt ou tard dans le sang et sont alors détruits. La peau se vide donc lentement des cellules tumorales, qui ne peuvent la coloniser à nouveau, expliquant le succès du traitement. Par contre, les patients souffrant de MF n'ont aucun bénéfice à être exposés à ce traitement.^{11,12} On le voit donc bien, la biologie des T_{RM} et des T_{CM} explique aussi bien la physiologie que la réponse aux traitements de ces deux entités.

	FIG 3	Lymphomes T cutanés: MF = T_{RM} Sézary = T_{CM}	
--	--------------	---	--

Sans atteinte centrale (T_{RM}). Maladie toujours étendue et avec atteinte centrale dans le L-CTCL type Sézary.

CTCL: Cutaneous T cell lymphoma; MF: Mycosis Fungoides; L-CTCL: leukemic CTCL aussi appelé Sézary; T_{RM} : Tissue resident memory T cells.



TROIS MALADIES CUTANÉES AU CARREFOUR DES RÉPONSES T_{RM} ET T_{CM}

Dans l'introduction, nous avons parlé de l'érythème pigmenté fixe, cette toxidermie due aux lymphocytes T résidant dans la peau (figure 4). Par analogie au MF et Sézary, on peut postuler que les toxidermies plus étendues et graves font appel à une réponse de type central ou du moins mixte, expliquant l'universalité de l'atteinte, touchant sites cutanés et muqueux de manière simultanée. Il en va de même pour le nævus de Sutton, qui représente une atteinte auto-immune antimélanocytaire ressemblant au vitiligo, mais circonscrite autour d'un grain de beauté. Finalement, les lymphocytes de type T_{RM} expliquent bien les phénomènes de localisation préférentielle du psoriasis. Il est probable que, dans les cas de psoriasis érythrodermique, une composante centrale puisse jouer un rôle. Toutefois, nous ne pouvons exclure que les T_{RM} soient capables de changer leur phénotype et de retrouver une capacité de migration. Si tel est le cas, le vitiligo, la toxidermie sévère et le psoriasis érythrodermique découleraient alors d'une recolonisation du tégument par des T_{RM} . Cette migration n'a toutefois pas encore pu être mise en évidence chez la souris. Et l'érythème pigmenté fixe, lors d'une stimulation prolongée (lorsque le médicament en cause n'est pas identifié par exemple), évolue plutôt par élargissement des plaques présentes que par extension à distance (*seeding*). Mais ceci n'exclut pas formellement la possibilité que les T_{RM} puissent, sous certaines conditions, faire un nouveau passage par le sang. Est-ce que ce phénomène joue un rôle dans l'évolution très rare du MF devenant métastatique/leucémique, ou est-ce que les mutations acquises par les tumorales sont du même type que pour les autres cancers? Nous l'ignorons encore aujourd'hui.

L'ECZÉMA DE CONTACT, UN EXEMPLE DE RÉPONSE MIXTE, EMPÊCHANT UNE DÉSENSIBILISATION

Comme dernier exemple, considérons l'eczéma, dans sa forme de dermite de contact allergique. C'est dans cette maladie que la fonction des T_{RM} et des T_{CM} a été la mieux étudiée. Lors de la phase de sensibilisation, les lymphocytes activés vont se rendre dans l'ensemble de la peau, comme après une infec-

	FIG 4	Erythème pigmenté fixe et psoriasis	
--	--------------	--	--

ils vont, même lors de récurrences tardives (années/décennies), se localiser préférentiellement sur les sites atteints précédemment (effet des T_{RM}).

T_{RM} : Tissue resident memory T cells.

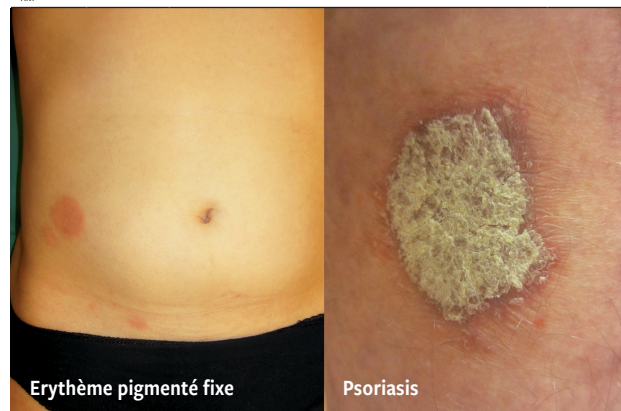
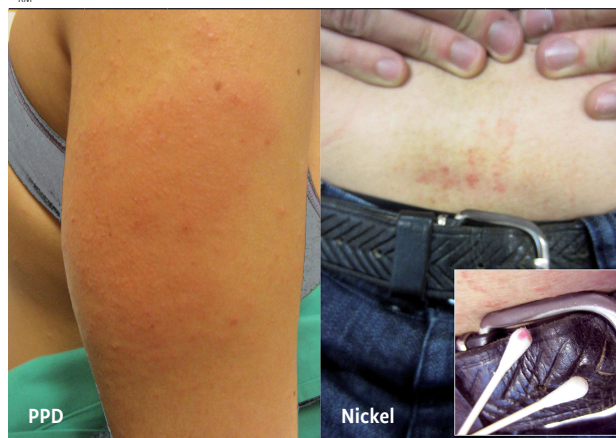


FIG 5	Réactions plus fortes sur les sites contenant plus de TRM
--------------	--

Des traces d'un antigène puissant comme la paraphénylènediamine (PPD) vont réactiver des zones d'eczéma anciennes, où les TRM ont pu s'accumuler. Les allergies au nickel peuvent être focales, alors que le métal est toléré sur d'autres sites. Insert: test au nickel montrant (couleur rose) la présence de nickel dans la partie de la boucle de ceinture où le chromage a disparu (usure).

T_{RM}: Tissue resident memory T cells.



tion virale. Toutefois, la quantité de lymphocytes (en particulier ceux ayant un phénotype T_{RM}) varie en fonction du site, leur nombre étant proportionnel à la fréquence d'exposition locale à l'allergène (figures 2 et 5). En parallèle, les mêmes lymphocytes (ayant donc exactement le même TCR) vont donner naissance à des cellules T mémoires restant dans le sang et les ganglions (T_{CM})⁶. Mais contrairement au T_{RM}, leur nombre n'est pas affecté par la répétition des expositions.⁶

Ces phénomènes permettent d'expliquer à la fois pourquoi il est possible de faire des tests épicutanés dans le dos, à distance des sites de sensibilisation, mais que la réponse y est moins importante. Ceci explique également pourquoi des réactions à des traces d'antigène peuvent être symptomatiques uniquement sur les sites préalablement exposés et ayant développé des signes d'eczéma (figure 5). Enfin, la redondance T_{RM}/T_{CM} pourrait expliquer pourquoi il est impossible à ce jour de faire des désensibilisations dans la dermatite de contact, alors qu'on le fait pour les allergies de type I. En effet, obtenir une désensibilisation nécessiterait de détruire

simultanément le compartiment cutané et central, ce qui est difficile, ou d'obtenir une population de cellules T régulatrices colonisant l'ensemble de la peau, ce qui est peut-être irréalisable. En effet, des expériences (non publiées) suggèrent que les T régulatrices ne sont efficaces que dans la phase de sensibilisation, car elles ne sont pas capables de bloquer l'activation des T_{RM} une fois qu'elles ont pris pied dans la peau.

CONCLUSION

La pratique clinique a permis de postuler l'existence et l'importance fonctionnelle des lymphocytes T mémoires résidant dans la peau, des décennies avant que ces T_{RM} soient étudiés/reconnus. Mais leur récente mise en évidence scientifique apporte une meilleure compréhension des mécanismes biologiques déterminant leur fonction. Ceci permet au clinicien de mieux comprendre et donc de traiter les maladies liées à leur dysfonction. Ces maladies sont nombreuses et fréquentes au niveau de la peau (psoriasis, eczéma, vitiligo, lymphomes), et ce modèle prédit qu'il en va de même au niveau des autres organes barrières que sont les poumons, le tractus digestif et les organes uro-génitaux.

Conflit d'intérêts: L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les lymphocytes T du CTCL (*Cutaneous T cell lymphoma*) de type *Mycosis Fungoides* n'expriment pas les molécules permettant de quitter la peau et migrer via le sang, c'est pour cela que ces cellules restent longtemps dans la peau. Au contraire, les cellules du syndrome de Sézary sont parfaitement équipées pour coloniser le sang, puis la peau en deuxième intention. Ceci explique la différence de réponse aux traitements locaux et systémiques de ces deux lymphomes cutanés T
- La dermatite de contact allergique est plus intense dans les zones d'exposition fréquente car la peau sert de réservoir privilégié de ces cellules T mémoires, mais les lymphocytes en cause peuvent provenir également d'un réservoir lymphatique/sanguin. Ce double compartiment rend la désensibilisation très difficile, voire impossible

1 Shiohara T. Fixed drug eruption: Pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:316-21.

2 Boyman O, et al. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med* 2004;199:731-6.

3 Conrad C, et al. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 2007;13:836-42.

4 Gebhardt T, et al. Memory T cells in nonlymphoid tissue that provide enhanced

local immunity during infection with herpes simplex virus. *Nat Immunol* 2009;10:524-30.

5 * Jiang X, et al. Skin infection generates non-migratory memory CD8+ T(RM) cells providing global skin immunity. *Nature* 2012;483:227-31.

6 * Gaide O, et al. Common clonal origin of central and resident memory T cells following skin immunization. *Nat Med* 2015;21:647-53.

7 Robins HS, et al. Comprehensive assessment of T-cell receptor beta-chain diversity in alphabeta T cells. *Blood*

2009;114:4099-107.

8 ** Park CO, Kupper TS. The emerging role of resident memory T cells in protective immunity and inflammatory disease. *Nat Med* 2015;21:688-97.

9 Kaplan DH, Igyarto BZ, Gaspari AA. Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis. *Nat Rev Immunol* 2012;12:114-24.

10 Buchholz VR, et al. Disparate individual fates compose robust CD8+ T cell immunity. *Science* 2013;340:630-5.

11 Campbell JJ, et al. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct

T-cell subsets: A biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood* 2010;116:767-71.

12 ** Clark RA, et al. Skin effector memory T cells do not recirculate and provide immune protection in alemtuzumab-treated CTCL patients. *Sci Transl Med* 2012;4:117ra7.

* à lire

** à lire absolument