

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE



**ETUDE DU ROLE DES SOUS-POPULATIONS DE CELLULES
DENDRITIQUES DANS L'EXPANSION ET LES FONCTIONS
DES CELLULES T REGULATRICES CHEZ LE RAT**

THESE DE DOCTORAT

Ecole Doctorale Chimie-Biologie
Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé
Spécialité : Immunologie

Présentée
et soutenue publiquement par

OUABED Asmahan

Le 19 Décembre 2007, devant le jury ci-dessous

Rapporteurs : SALOMON Benoît, chercheur DR2 Inserm, Paris
LE MAUFF Brigitte, PU-PH, Caen

Examineur : ANEGON Ignacio, DR2 Inserm, Nantes

Directeur de thèse : JOSIEN Régis, CR1 Inserm, Nantes

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Remerciements..... | 2 |
| Liste des Abréviations..... | 4 |
| Liste des Figures | 5 |
| Liste des Tableaux | 6 |
| INTRODUCTION | 9 |
| I. Les cellules dendritiques..... | 10 |
| I.1 Historique..... | 10 |
| I.2 Généralités et rôle des cellules dendritiques..... | 11 |
| I.3 Les sous-populations des cellules dendritiques | 11 |
| I.3.1 Les cellules dendritiques dites conventionnelles (CDC) | 12 |
| I.3.1.1 Les cellules dendritiques migratoires | 12 |
| I.3.1.2 Les cellules dendritiques résidentes des organes lymphoïdes | 12 |
| I.3.2 Les cellules dendritiques plasmacytoïdes | 15 |
| I.3.3 Les cellules dendritiques inflammatoires..... | 18 |
| I.4 Ontogénie des cellules dendritiques..... | 18 |
| I.4.1 Ontogénie des cellules dendritiques chez l'homme..... | 19 |
| I.4.2 Ontogénie des cellules dendritiques chez la souris..... | 21 |
| II. Les cellules dendritiques : Cellules de l'immunité innée..... | 23 |
| II.1 La capture antigénique..... | 23 |
| II.1.1 L'endocytose..... | 23 |
| II.1.2 La phagocytose | 24 |
| II.1.3 La macropinocytose | 24 |
| II.2 L'activation des cellules dendritiques..... | 25 |
| II.2.1 Les Toll-like Récepteurs (TLR)..... | 26 |
| II.2.1.1 Découverte..... | 26 |
| II.2.1.2 Implication des TLR dans la reconnaissance des pathogènes..... | 27 |
| II.2.1.3 Les voies de signalisation des TLR..... | 31 |
| II.2.1.4 Autres facteurs activant les cellules dendritiques..... | 32 |
| III. Les cellules dendritiques : Cellules initiateuses et régulatrices de la réponse adaptative..... | 33 |
| III.1 Apprêtement antigénique | 33 |
| III.1.1 Le CMH de classe I..... | 34 |
| III.1.2 Le CMH de classe II | 36 |
| III.1.3 La présentation croisée..... | 36 |
| III.1.4 Le CD1 | 37 |
| III.2 Maturation et Migration des cellules dendritiques..... | 39 |
| III.2.1 La maturation des cellules dendritiques..... | 39 |
| III.2.2 La migration des cellules dendritiques..... | 39 |
| III.2.2.1 Les chimiokines | 40 |
| III.2.2.2 Expression des récepteurs de chimiokines..... | 41 |
| III.2.2.3 Production des chimiokines par les cellules dendritiques..... | 41 |
| III.3 L'activation des lymphocytes T..... | 42 |
| III.3.1 La mise en place de la synapse immunologique..... | 42 |
| III.3.2 Le signal de costimulation | 43 |
| III.3.3 La différenciation des cellules TCD4 ⁺ | 43 |
| III.3.4 La différenciation des cellules TCD8 ⁺ | 45 |

| | |
|---|------------|
| IV. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes | 46 |
| IV.1 Localisation des cellules dendritiques plasmacytoïdes dans l'organisme..... | 47 |
| IV.2 Identification des cellules dendritiques plasmacytoïdes | 48 |
| IV.2.1 Morphologie des cellules dendritiques plasmacytoïdes..... | 48 |
| IV.2.2 Marqueurs phénotypiques des cellules dendritiques plasmacytoïdes | 49 |
| IV.2.3 Origine des cellules dendritiques plasmacytoïdes | 50 |
| IV.2.4 Génération des cellules dendritiques plasmacytoïdes in vitro | 51 |
| IV.2.5 Caractéristiques fonctionnelles des cellules dendritiques plasmacytoïdes | 52 |
| IV.2.6 Orientation de la réponse immunitaire | 53 |
| IV.2.7 Cellules dendritiques plasmacytoïdes et IFN type I..... | 56 |
| IV.2.8 Cellules dendritiques plasmacytoïdes et Toll like receptor | 57 |
| IV.2.8.1 TLR 9..... | 57 |
| IV.2.8.2 TLR 7..... | 59 |
| V. La tolérance..... | 59 |
| V.1 La tolérance centrale | 59 |
| V.2 La tolérance périphérique..... | 60 |
| V.2.1 L'anergie | 60 |
| V.2.3 Délétion clonale | 60 |
| V.2.3 Ignorance immunitaire..... | 61 |
| V.2.4 La déviation immunitaire | 61 |
| V.2.5 La suppression active | 62 |
| V.3 Les cellules régulatrices | 63 |
| V.3.1 Les cellules T régulatrices naturelles | 63 |
| V.3.1.1 Les cellules CD4 ⁺ CD25 ⁺ | 63 |
| V.3.1.1.1 Origine et caractéristiques phénotypiques | 63 |
| V.3.1.1.2 Mécanismes d'action..... | 68 |
| V.3.1.2 Les autres cellules régulatrices naturelles | 70 |
| V.3.2 Les cellules régulatrices induites | 71 |
| V.3.2.1 Les cellules Th3 | 71 |
| V.3.2.2 Les cellules régulatrices 1 (Tr1)..... | 71 |
| V.3.2.3 Les cellules T régulatrices CD8 ⁺ | 72 |
| V.4 Induction des lymphocytes T régulateurs par les DC | 74 |
| OBJECTIF DE L'ÉTUDE | 76 |
| RÉSULTATS..... | 78 |
| I. Article I | 79 |
| I.1 Résumé de l'article 1 | 80 |
| II. Article II | 91 |
| II.1 Résumé de l'article 2..... | 92 |
| II.2 Résultats complémentaires | 135 |
| DISCUSSION | 144 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 152 |