

Chapitre 3

Tolérance immunologique et allergie aux xénobiotiques

Dr Bouhafs Guedguidi Leila
Master I Toxicologie Fondamentale et Appliquée
Université de Jijel

L'ensemble des mécanismes concourant à préserver l'organisme d'un excès de réponse immune et de l'attaque de ses composants constitue la tolérance. Brièvement, au cours des processus de différenciation des LT au niveau du thymus a lieu la tolérance centrale qui aboutit à la délétion ou la neutralisation clonale de LT auto-réactifs vis-à-vis d'Ag du soi. Par contre, en périphérie, les LT peuvent dériver des Treg capables de médier la tolérance périphérique.

1. Définition de la tolérance

La tolérance immunitaire se définit par la capacité du système immunitaire à ne pas manifester de réaction agressive vis-à-vis de certains antigènes avec lesquels il a été au préalable en contact

Une tolérance immunitaire spécifique s'exerce vis-à-vis de constituants du soi. Les mécanismes de tolérance naturelle sont acquis au cours du développement

2. La tolérance centrale et le rôle du thymus

- La production de lymphocytes T ou thymopoïèse se déroule dans le thymus. Il s'agit d'un processus actif et dynamique permettant à des précurseurs issus de la moelle osseuse, de proliférer, de se différencier en thymocytes matures qui aboutiront à des lymphocytes T fonctionnels.
- Au cours de la différenciation thymique, les thymocytes se différencient en lymphocytes T exprimant les molécules CD4 ou CD8, définissant ainsi deux sous-populations fonctionnelles. Le récepteur T à l'antigène (TCR) est le produit de gènes qui se réarrangent au cours de la différenciation thymique. Le TCR est présent à la surface des lymphocytes T nouvellement formés et joue un rôle majeur et essentiel dans la fonction de reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte T.

Dans les années 1950, Sir Franck MacFarlane Burnet a proposé la théorie de la délétion clonale dans laquelle les cellules immunes portant un TCR autoréactif seraient éliminées. Des expériences réalisées dans les années 1980 ont montré que certains thymocytes sont en fait éliminés s'ils rencontrent le «soi» avant de gagner la circulation sanguine.

Lors de la différenciation thymique, les cellules T subissent deux étapes de sélection au cours desquelles plus de 99% des thymocytes sont éliminés.

La première étape, dite de sélection positive, concerne les thymocytes double positifs, CD4+/CD8+. Elle agit sur un répertoire de TCR capables de reconnaître de façon spécifique les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les thymocytes dont le TCR ne reconnaît pas le complexe CMH/peptide du soi ne reçoivent pas de signal de survie et meurent. Ainsi, seuls les thymocytes dont le récepteur est capable d'interagir avec le CMH du soi pourront survivre et continuer à se différencier.

La seconde étape, dite de sélection négative, est celle où les lymphocytes T qui réagissent fortement vis-à-vis d'antigènes du soi sont éliminés. La sélection négative se réalise dans la zone médullaire thymique et donne naissance à des lymphocytes naïfs simple-positifs CD4+ ou CD8+. Le mécanisme majeur de sélection négative repose sur le fait que de nombreux peptides spécifiques de tissus sont exprimés par des cellules stromales présentes dans la zone médullaire du thymus. L'expression de ces peptides du soi est contrôlée par un gène appelé AIRE (Auto-Immune REgulator). Le mécanisme de contrôle est inconnu mais des mutations de AIRE entraînent un syndrome auto-immun sévère appelé APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy). Ainsi la majorité des lymphocytes T réagissant vis-à-vis de ces auto-antigènes est éliminée, permettant d'éviter des réponses auto-immunes en périphérie

3. La tolérance périphérique

Néanmoins, tous les Ag du soi ne sont pas représentés au niveau du thymus. D'autre part, un certain nombre de LT échappent à la sélection thymique négative et pourraient induire des réactions auto-immunes et allergiques en l'absence de mécanismes de tolérance périphérique.

La tolérance périphérique aux auto-antigènes repose sur plusieurs mécanismes :

3.1. La délétion clonale

A l'instar de la sélection négative des lymphocytes dans le thymus, il existe en périphérie un processus de contrôle de la réponse T qui passe par l'élimination des clones T matures spécifiques des antigènes du soi.

Suite à la phase d'expansion, s'il n'y a plus de stimulation par l'antigène, l'expression des facteurs de croissance et de leur récepteur, tels que l'interleukine-2 (IL-2) et son récepteur, chute avec pour conséquence une apoptose passive qui permet d'éliminer l'excès de clones T suite à l'éviction de l'antigène. Ainsi, les souris déficientes pour l'IL-2 ou son récepteur présentent une accumulation anormale de lymphocytes T (LT) activés associée à un défaut d'apoptose induite par le récepteur de l'antigène des lymphocytes T (TcR)

Ce mécanisme de mort cellulaire passive permet de contrôler l'homéostasie du compartiment T après le développement de la réponse immunitaire

3.2. L'ignorance, ou indifférence des lymphocytes T :

concerne les épitopes présentés par les cellules des tissus qui n'expriment pas de molécules du CMH : les lymphocytes T peuvent entrer en contact avec eux sans les « voir », puisqu'ils ne peuvent reconnaître qu'un complexe épitope-CMH. C'est par exemple le cas des hématies et du tissu adipeux.

3.3. L'anergie est un état de non-réponse spécifique induit dans un lymphocyte T par une stimulation antigénique non accompagnée des signaux de costimulation délivrés par certaines molécules membranaires des cellules présentatrices d'antigènes . Ces molécules sont exprimées essentiellement par des cellules présentatrices activées ; en leur absence, le lymphocyte T n'est pas tué, mais fonctionnellement inactivé, anergisé.

3.4. La déviation cytokinique : est un troisième mécanisme inducteur d'une tolérance périphérique. Certaines cellules lymphocytaires auto-réactives peuvent exprimer des cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) qui limitent l'inflammation et entraînent une immunodéviation évitant ou supprimant la réponse de lymphocytes pathogènes auto-réactifs.

3.5. les lymphocytes T régulateurs, souvent abrégés "Treg" contribuent fortement à la tolérance périphérique aux antigènes du soi . Les LT naïfs peuvent se différencier en Treg lors de la rencontre de certains Ag devant être tolères par le système immunitaire. Les cellules T régulatrices CD4+ CD25+ FoxP3+ sont associées à l'expression du facteur de transcription FoxP3, qui joue un rôle fondamental dans les fonctions suppressives de cette sous-population lymphocytaire.

Les Treg constituent 5 à 10 % des LT CD4+ périphériques et comprennent les cellules T régulatrices naturelles (nTreg) se développant dans le thymus et les cellules T régulatrices inductibles (iTreg) différenciées a partir des LT naïfs en présence de TGF- β et se développant en périphérie. Elles sont impliquées tant dans la tolérance aux auto-antigènes que dans le contrôle des réponses immunitaires contre les pathogènes, les allo-antigènes et les allergènes. *L'expansion des Treg est induite en présence de macrophages et de DC présentant un phénotype tolérogène secrétant de l'IL-10 et exprimant des molécules de co-inhibition,*

Les LT CD4+ CD25+ FoxP3+ sont des acteurs particulièrement importants dans le maintien de la tolérance et dans la régulation de l'HSC en réponse aux haptènes chez la souris et l'Homme

- Le facteur FoxP₃ est important pour la fonction suppressive des T régulateurs naturels. Des mutations du gène FoxP₃ aboutissant à sa perte de fonction entraînent chez la souris des manifestations auto-immunes sévères (souris Scurfy), et chez l'homme le syndrome IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, autoimmune Enteropathy, X-linked) caractérisé par des atteintes polyendocriniennes et des entéropathies sévères ainsi que des allergies alimentaires multiples.

-Les LT CD4+CD25+FoxP3+ sont décrits comme étant la première ligne de contrôle de l'EAC. En effet, la déplétion *in vivo* de ces cellules chez la souris par un traitement avec un AC anti CD25, au moment de la sensibilisation avec du DNFB, conduit à une augmentation de l'activation des LT CD8+ et une augmentation de la réaction d'HSC.

- l'injection de Treg CD4+CD25+FoxP3+ 2h avant de sensibiliser des souris au TNBCB supprime la réaction d'HSC en régulant la réponse effectrice CD8+

- Il a été démontré que les LT CD4+CD25+ isolés des patients allergiques au nickel ont une capacité à réguler les LT spécifiques du nickel limitée, contrairement aux LT CD4+CD25+ isolés d'individus sains . *Ceci suggère que les individus qui développent un EAC ont une fonction Treg défectiveuse*

Deux autres populations particulières de LT CD4+ ont un rôle suppressif de la prolifération et des fonctions effectrices des LT. Il s'agit de cellules T régulatrices qui se composent des cellules Th3 et Tr1. Les cellules Th3 (CD4+ CD25-) produisent des quantités élevées de TGF- β et des quantités moindres d'IL-4 et d'IL-10 (Khoury *et al.*, 1992). *Les cellules Tr1 sont des Treg de type 1 définis par leur aptitude à produire de l'IL-10 et des quantités modérées d'IFN- γ , de TGF- β et d'IL-5.* Les Tr1 ont un phénotype CD4+ CD25- CD45Ro+ CD62L+ et sont générées après stimulation antigénique répétée en présence d'IL-10. Spécifiques de l'Ag, les Tr1 peuvent supprimer les réponses naïves ou les réponses mémoires de types Th1 et Th2, de façon contact indépendante, grâce à la production de l'IL-10 et du TGF- β au niveau des sites inflammatoires

4. Cellules dendritiques et tolérance

▪ **Les molécules de co-stimulation CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2):** exprimées sur les DC se lient aux molécules CD28 exprimées sur les cellules T naïves

La liaison de CD28 et CD86 est indispensable au développement d'une hypersensibilité aux molécules allergisantes .

L'interaction de CD80 et CD86 avec CD28 délivrer le signal de co-stimulation le plus fort car les LT déficients en CD28 ne prolifèrent pas en présence de CPA . L'activation de LT en l'absence de co-stimulation par le CD28 conduit à un état d'anergie caractérisé par une forte diminution de la production d'IL-2 et d'autres cytokines

Ainsi les DC exprimant faiblement le CD80 et le CD86 induisent un état de tolérance

■ **molécule Cytotoxic T Lymphocyt Antigen-4 (CTLA4) : Lorsque (B7-1)**
et CD86 (B7-2) lient CD28, ils délivrent un signal co-stimulateur. Ces
deux ligands ont toutefois une affinité plus forte pour la molécule
(CTLA4) qui permet de délivrer un signal inhibiteur. inhibitrices de
CTLA4 sont importantes à la fois pour lutter contre l'auto-immunité
spontanée, mais également en agissant comme frein dans l'activation
des réponses T. Les souris déficientes pour le gène codant pour *ctla4*
développent un syndrome lymphoprolifératif avec une infiltration de
LT polyclonaux dans les organes qui est létale. La liaison de CTLA4 à
CD80 et CD86 induit un état de tolérance cellulaire T périphériqueT

Les Treg CD4+CD25+ expriment fortement CTLA4, suggérant que CTLA4 peut également induire l'activation de Treg participant ainsi à la génération d'un état de tolérance . L'interaction CD80/86 avec CTLA4 induit le catabolisme du tryptophane en augmentant l'expression de l'Indoléamine 2,3- DiOxygénase (IDO) par les DC, enzyme capable de cataboliser le tryptophane (nécessaire pour la prolifération des cellules T, le résultat en est l'inhibition de la prolifération des cellules T

■ Le CD40 joue également un rôle important dans l'activation des LT. La liaison du CD40, marqueur d'activation de la DC, à son ligand CD40L (ou CD154) sur les cellules T activées, amplifie le processus d'activation des LT en induisant une forte production de cytokines, tout particulièrement de l'IL-12, et l'induction d'autres molécules de co-stimulation. Le blocage de l'interaction CD40-CD40L par un anticorps monoclonal anti-CD40L inhibe la génération d'une réponse Th1 et entraîne la production de cytokines de la voie Th2 telles que l'IL-4. *De plus, les DC issues de souris déficientes pour cd40 induit un état de tolérance via l'induction de Treg sécrétateurs d'IL-10*

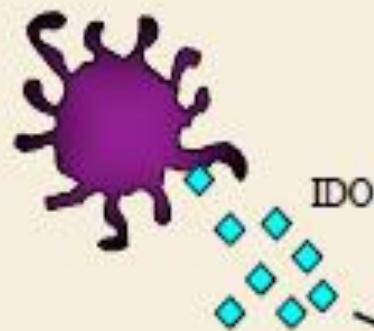
■ La protéine Programmed cell Death-1 (PD-1 ou CD279) est une autre molécule co-inhibitrice de la famille B7 (Figure 20). Les souris déficientes pour le gène PD-1 développent spontanément un syndrome lupique, une glomérulonéphrite et une cardiomyopathie autoimmune.

L'administration d'un anticorps anti-PDL-1 augmente de manière significative et prolongée une HSC

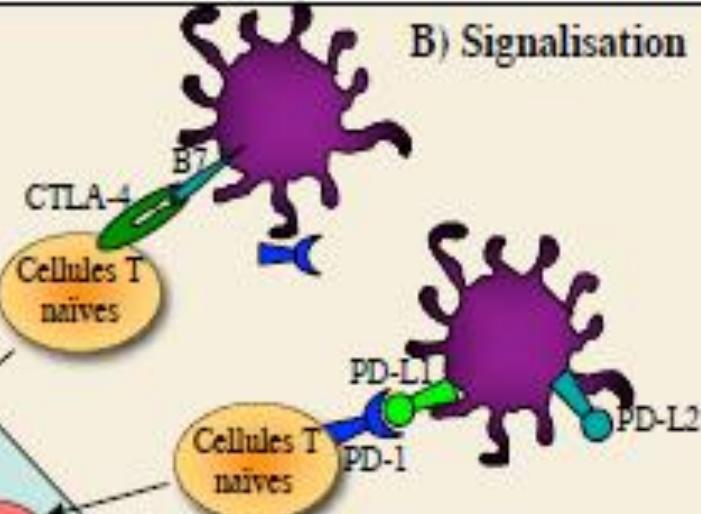
5. Suppression de la réponse T par les CD d'après J.Bilsborough Gastroenterology 2004;127:300-309.

- A) certaines CD peuvent produire de l'IDO enzyme qui exerce une activité régulatrice sur les cellules T en catabolisant le tryptophane (trp).**
- B) Certaines voies de signalisation comme CTLA-4/B7 et PD-1/PD-L1 ou PD-L2 ont une action inhibitrice sur l'activation des cellules T.**
- (C) La stimulation répétée des cellules T CD4+par des CD immatures peut conduire à la différentiation des cellules T en cellules Tr1.**
- (D) l'IL-10, le TGF- β et l'IFN- α sécrétés par les CD ont été impliqués dans le développement de cellules T régulatrices**

A) Enzymes



B) Signalisation

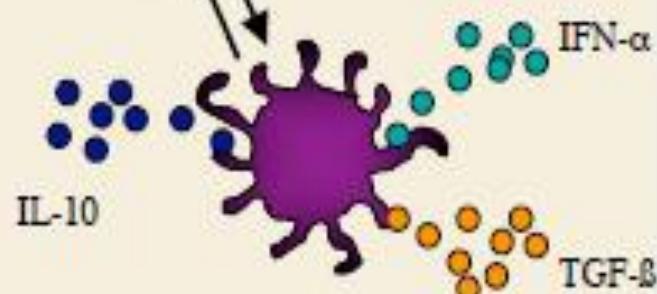


C) Etat de maturation



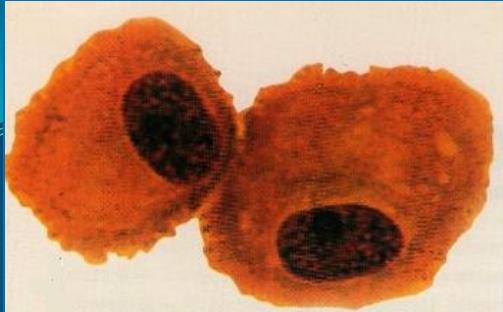
Réponse T supprimée

D) Cytokines



Chapitre 4 : Les maladies auto-immunes d'origine toxiques

Voir polycope



Chapitre 5

Activation et maturation des cellules dendritiques par les molécules sensibilisantes

Master I Toxicologie Fondamentale et Appliquée
Dr Bouhafs Guedguidi Leila
Université de Jijel

1. Découverte des cellules dendritiques (DC)

Le premier type de cellules dendritiques (DC : *dendritic cells*) est décrit par Paul Langerhans en 1868. Il observe en effet des cellules étoilées dans l'épiderme, qu'il décrit alors comme étant des neurones intradermiques en raison de leurs longs prolongements cytoplasmiques. Cent ans plus tard, l'équipe de Ralph Steinman commence à caractériser les cellules présentatrices d'antigène (CPA) et les cellules de Langerhans sont alors identifiées comme étant des DC.

IDENTIFICATION OF A NOVEL CELL TYPE IN PERIPHERAL LYMPHOID ORGANS OF MICE

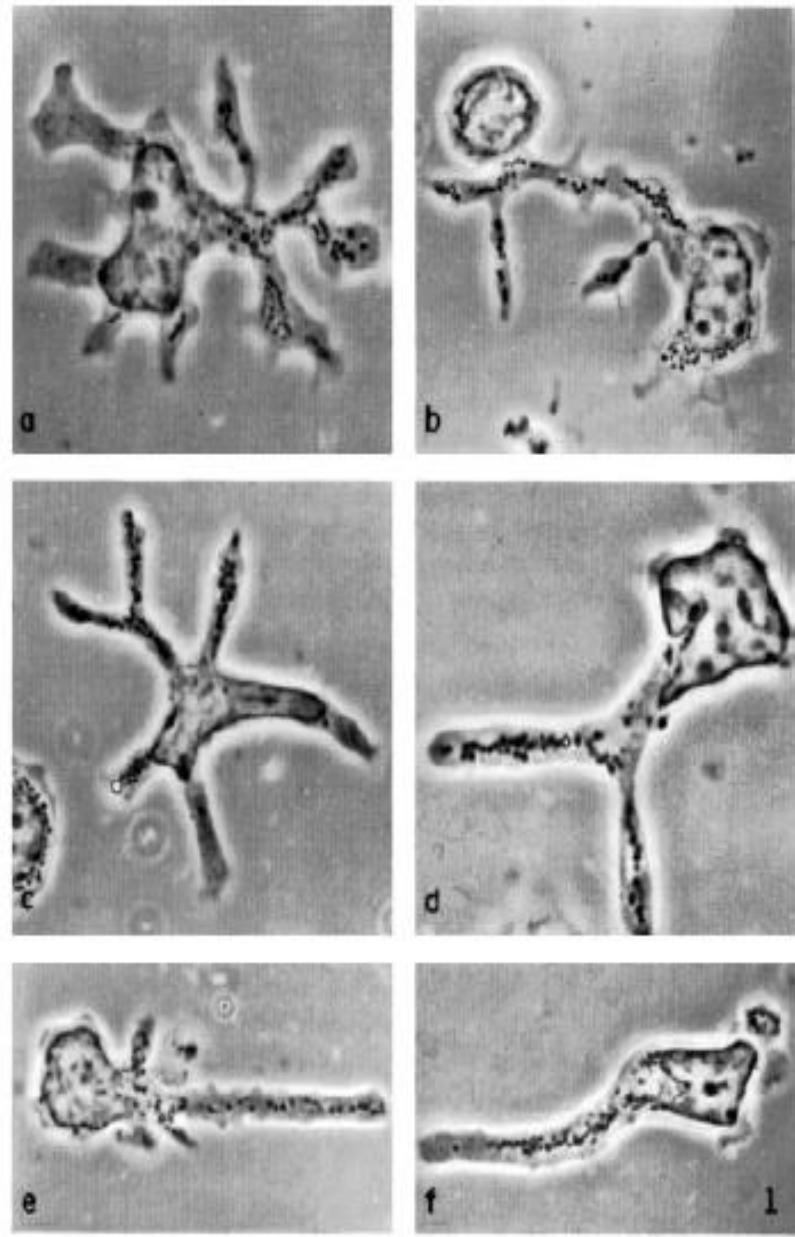
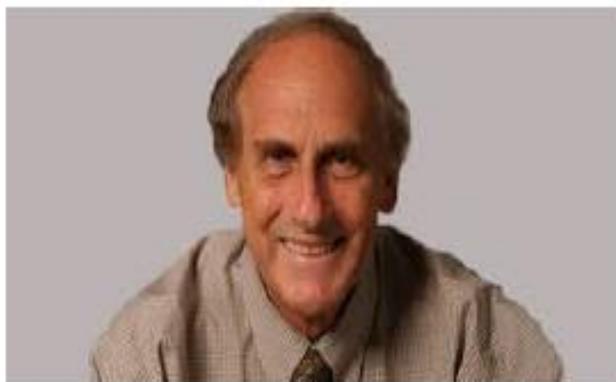
I. MORPHOLOGY, QUANTITATION, TISSUE DISTRIBUTION*

By RALPH M. STEINMAN and ZANVIL A. COHN

(From The Rockefeller University, New York 10021)

(Received for publication 19 January 1973)

During the course of observations on the cells of mouse spleen that adhere to glass and plastic surfaces, it was clear that this population was quite heterogeneous. In addition to mononuclear phagocytes, granulocytes, and lymphocytes, we noticed a large stellate cell with distinct properties from the former cell types. In this paper, we describe the morphology, quantitation, and tissue distribution of this novel cell as identified *in vitro*. In following papers, we will further characterize it with respect to its functional properties *in vitro*, as well as its localization and properties *in situ*.



R. Steinman, Prix Nobel de Médecine 2011

-Trois types de cellules ont constitutionnellement des propriétés de présentation de l'antigène: les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B. Néanmoins, les cellules dendritiques sont les plus efficaces et elles sont appelées **cellules présentatrices professionnelles**. Ce sont les seules capables de stimuler des lymphocytes T naïfs.

-Les cellules dendritiques représentent une population hétérogène de cellules ayant comme origine des précurseurs médullaires. Deux grands sous-types sont individualisés, qui diffèrent sur les plans phénotypique et fonctionnel, les cellules dendritiques myéloïdes (mDC) et les cellules dendritiques plasmacytoides (pDC).

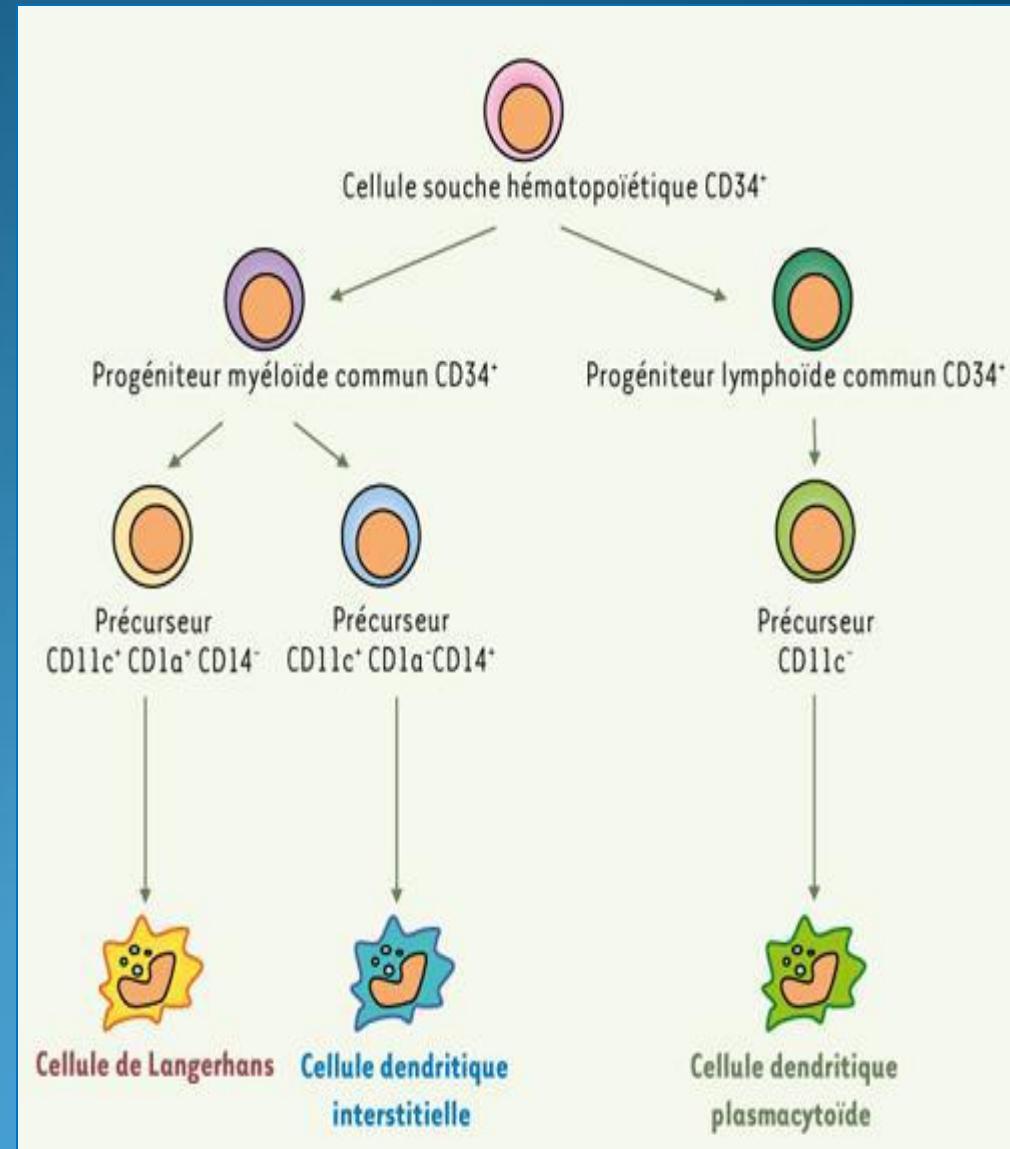
- Les cellules dendritiques sont spécialisées dans la capture, le transport, l'apprêttement et la présentation des antigènes aux lymphocytes T.

Elles sont réparties dans tout l'organisme, sont dotées de capacité de migration, et de ce fait peuvent se déplacer du site de capture des antigènes vers les sites d'interactions cellulaires. Les cellules dendritiques ont la capacité de déclencher une réponse immunitaire, utile dans la défense antiinfectieuse ou antitumorale. Les cellules dendritiques sont aussi impliquées dans des phénomènes de tolérance importants pour empêcher par exemple le développement de maladies auto-immunes.

2. Origine des CDs

Les cellules dendritiques se différencient à partir de cellules souches hématopoïétiques CD34+ de la moelle osseuse.

Deux voies de différenciation sont classiquement décrites : la voie lymphoïde et la voie myéloïde



3. Sous- population de CDs

- On distingue deux grands types de DC en raison de différences morphologiques, phénotypiques et fonctionnelles : les DC conventionnelles (cDC) et les DC plasmacytoïdes (pDC)

Les DC conventionnelles (anciennement appelées DC myéloïdes ou mDC, Les cellules dendritiques myéloïdes, CD11c+CD123low, sont considérées les CPA professionnelles, capables d'apprêter et de présenter les antigènes, de secréter de grandes quantités d'interleukine-12 (IL-12). Elles expriment également des molécules de costimulation. Elles disposent de toutes les caractéristiques nécessaires pour l'activation des lymphocytes T CD4+ et CD8 +

Les **DC plasmacytoïdes, pDC**: CD11c-CD123high, doivent leur nom à leur ressemblance morphologique avec des plasmocytes. A l'origine, elles étaient appelées «cellules productrices d'interféron (IFN)» du fait de leur capacité à produire de grandes quantités d'IFNa après activation.

Elles participent essentiellement dans la réponse anti-virale.

4. Recrutement des cellules dendritiques

- Le recrutement des cellules dendritiques est dépendant des chimiokines qui sont produites sur le site inflammatoire par les cellules de la réponse innée ou les cellules de l'épithélium. Ceci peut conduire à une augmentation de 5 à 10 fois du nombre de cellules dendritiques présentes dans un site donné. Les cellules dendritiques immatures expriment un répertoire de récepteurs de chimiokines qui leur permet de répondre à des chimiokines inflammatoires.
- Les principales cytokines et chimiokines chimio-attractives pour les cellules dendritiques sont le GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor) et le MIP-3 α (Macrophage Inflammatory Protein-3a), ou CCL20. Ces deux facteurs sont produits par les tissus inflammatoires (surtout les épithéliums) ou néoplasiques.

5. Les différentes fonctions des cellules dendritiques

Ces cellules reconnaissent, capturent, dégradent les antigènes puis suite à leur migration vers les OLS elles présentent les antigènes apprêtés aux LT naïfs induisant ainsi la différenciation des LT en cellules effectrices de la réponse immunitaire adaptative

5.1. Rôle de reconnaissance des signaux de danger et de capture des antigènes

Une propriété commune aux DC est la capacité de reconnaître les divers signaux de danger grâce à différents récepteurs.

Ces signaux de danger correspondent :

- à des motifs exprimés uniquement par des pathogènes : les PAMP (*pathogen associated molecular patterns*) qui sont absents des cellules eucaryotes, communs à une même famille de pathogènes et indispensables à la survie des micro-organismes
- ou à des signaux relargués par les cellules endommagées par des infections bactériennes, virales, fongiques mais également lors de processus non infectieux comme l'apparition d'une tumeur ou la nécrose tissulaire. Il s'agit de molécules qui sont normalement séquestrées dans les cellules comme l'acide urique, les HSP (protéines de choc thermique), les acides nucléiques, les protéines du cytosquelette. Ces signaux de danger endogènes sont appelés DAMP (*danger associated molecular pattern*)

- Les récepteurs reconnaissant ces signaux de danger sont les PRR (*pattern recognition receptors*) et regroupent de nombreuses familles dont celle des TLR (*Toll-like receptors*).
- Ces différents récepteurs des cellules dendritiques reconnaissent des PAMPs et des DAMPs différents et leur engagement entraîne une cascade spécifique de signalisation aboutissant à un profil particulier d'expression de gènes. Ces récepteurs délivrent des signaux moléculaires distincts engendrant un type différent d'activation des cellules dendritiques et donc une réponse immunitaire adaptée au danger identifié

5.2. Capture de l'Ag

Les cellules dendritiques immatures sont capables de capturer et d'apprêter une grande variété de molécules et de microorganismes.

Différents mécanismes peuvent être utilisés par les cellules dendritiques pour capturer les antigènes : l'endocytose, la phagocytose ou la pinocytose.

L'internalisation de l'antigène est un processus propre aux cellules dendritiques immatures qui diminue au cours de leur maturation. Les propriétés d'endocytose, de macropinocytose ou de phagocytose sont perdues lorsque les cellules dendritiques deviennent matures avec notamment une diminution de l'expression des récepteurs spécifiques de l'endocytose et de la phagocytose.

5.3. Maturation et migration de la périphérie vers les organes lymphoïdes secondaires

C'est la reconnaissance de signaux de danger exogènes (PAMP) et endogènes (DAMP) grâce aux PRR des DC qui induit leur maturation. L'activation des DC se traduit par des changements phénotypiques et fonctionnels et la DC devient une DC mature, une CPA.

La DC mature :

- ✓ perd alors l'expression des récepteurs d'endocytose/phagocytose ;

- ✓ surexprime les molécules de co-stimulation (CD80, CD86), des molécules d'adhérence nécessaire à la stabilisation de la synapse immune, des molécules des CMH I et II, des molécules chimiotactiques capables d'attirer les LT et aussi des récepteurs de chimiokines favorisant sa migration vers les organes lymphoïdes secondaires ;
- ✓ modifie sa morphologie en présentant alors des dendrites résultant d'une réorganisation de son cytosquelette.

la maturation est associée à la diminution d'expression des récepteurs de chimiokines inflammatoires et à l'expression *de novo* de CCR7.

Ce récepteur reconnaît deux chimiokines, CCL19 et CCL21, qui sont sécrétées dans les zones riches en lymphocytes T des organes lymphoïdes secondaires. Les cellules dendritiques quittent ainsi les tissus inflammatoires et entrent dans la circulation lymphatique qui les conduit vers les ganglions lymphatiques de drainage. CCR7 est le récepteur principal qui oriente la mobilisation des cellules dendritiques vers les compartiments riches en lymphocytes T des ganglions

5.4. Activation des LT naïfs et induction de la réponse adaptative

- L'activation des LT naïfs par les DC nécessite 3 signaux délivrés par les DC matures :
 - ✓ la reconnaissance du complexe CMH-peptide correspond au premier signal. Les DC expriment 10 à 100 fois plus de tels complexes par rapport aux autres CPA comme les LB ou les monocytes. Cette reconnaissance est renforcée par les co-récepteurs CD4 et CD8 ainsi que par des molécules d'adhésion. Une réorganisation du cytosquelette de la DC permet la formation d'une zone élargie de contact étroit entre les deux cellules : la **synapse immunologique**.

✓ la co-stimulation correspond au deuxième signal. Elle implique des molécules de co-stimulation sur-exprimées par les DC activées, comme les CD80 et CD86 qui sont reconnues par des molécules CD28 présentes à la surface des LT. Sans ce deuxième signal, les LT ayant reçu le premier signal sont inactivés ce qui conduit à leur déletion par apoptose ou bien à leur entrée en anergie, c'est-à-dire à leur incapacité à répondre à une nouvelle stimulation antigénique. La reconnaissance des molécules de co-stimulation par les LT contribue à la sortie des LT hors des OLS vers les tissus périphériques où ils pourront participer à l'élimination des pathogènes.

✓ le troisième signal correspond à la libération de cytokines par la DC dont la combinaison permet d'orienter la réponse effectrice. Ainsi, les LT CD4⁺ activés vont présenter une hétérogénéité fonctionnelle (types Th1, Th2, Th17 ou encore T régulateurs (Treg) selon les cytokines présentes dans le microenvironnement (libérées par les DC mais aussi par eux-mêmes) :

- IL12 sécrétée principalement par les DC murines CD8a⁺ joue un rôle important dans l'**orientation Th1**. Les lymphocytes Th1 sécrètent majoritairement de l'interféron gamma et de l'IL2 induisant des réponses immunes essentiellement à médiation cellulaire efficaces contre les virus et bactéries.

- l'orientation Th2 induite en présence d'IL4 permet l'activation des LB et leur différenciation en plasmocytes, ce qui favorise l'élimination des parasites extracellulaires comme les helminthes. Les Th2 favorisent aussi les maladies allergiques.

(Le développement de ces deux sous populations (Th1 et Th2) est mutuellement antagoniste. L'IFN gamma(signature des Th1) bloque le développement des Th2 via l'inhibition de la production d'IL4 (signature des Th2) et réciproquement.)

- l'IL6 et le TGF- β sont des cytokines dont le rôle est pivot dans l'émergence des réponses Th17 et Treg. Les Th17 interviennent dans le contrôle des infections bactériennes extracellulaires et fongique mais aussi dans le recrutement et l'activation des cellules de l'immunité innée. Ils sont aussi impliqués dans plusieurs maladies auto-immunes et inflammatoires

Activation et maturation des cellules dendritiques par les médicaments et les molécules chimiques

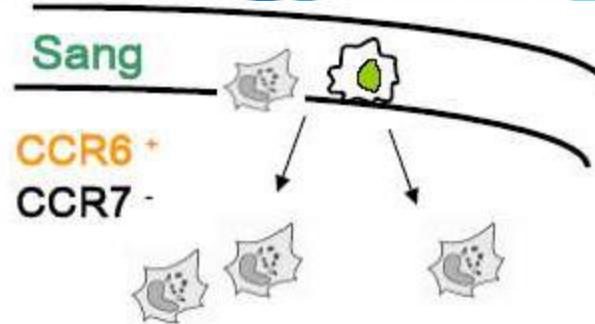
-Les travaux récents menés par plusieurs groupes ont montré que les DC stimulées par les molécules allergisantes peuvent acquérir un phénotype dit mature, par l'augmentation de l'expression du CMH II, des molécules de co-stimulation CD80 et CD86, et des molécules d'activation CD40 et CD83 . Les DC activées vont également sécréter des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β , l'IL-8 et le TNF- α .

L'acquisition de ces différents caractères phénotypiques est sous le contrôle de diverses voies de signalisation.

De nombreuses études ont mis en évidence que la voie NF-kB, ainsi que la voie des MAPK jouent un rôle particulièrement important dans l'activation des DC en réponse aux molécules allergisantes.

- Des études ont décrit un état de maturation partielle des DC induit par certains médicament ou leur métabolites

① Recrutement précurseurs cellules de Langerhans



② Production de CCL20 par kératinocytes

↗ CCL20

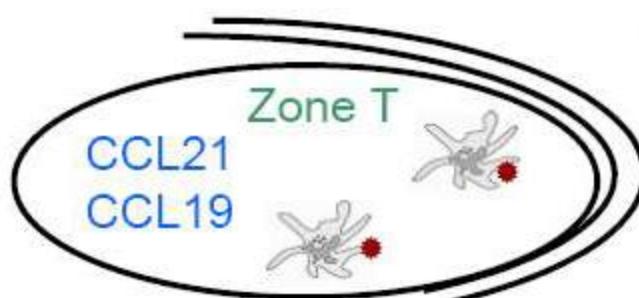
CCR6 +
CCR7 -
E-cadherin -

Antigènes/haptène

Peau

③ Migration des Langerhans via les VS lymphatiques

Ganglions lymphatiques

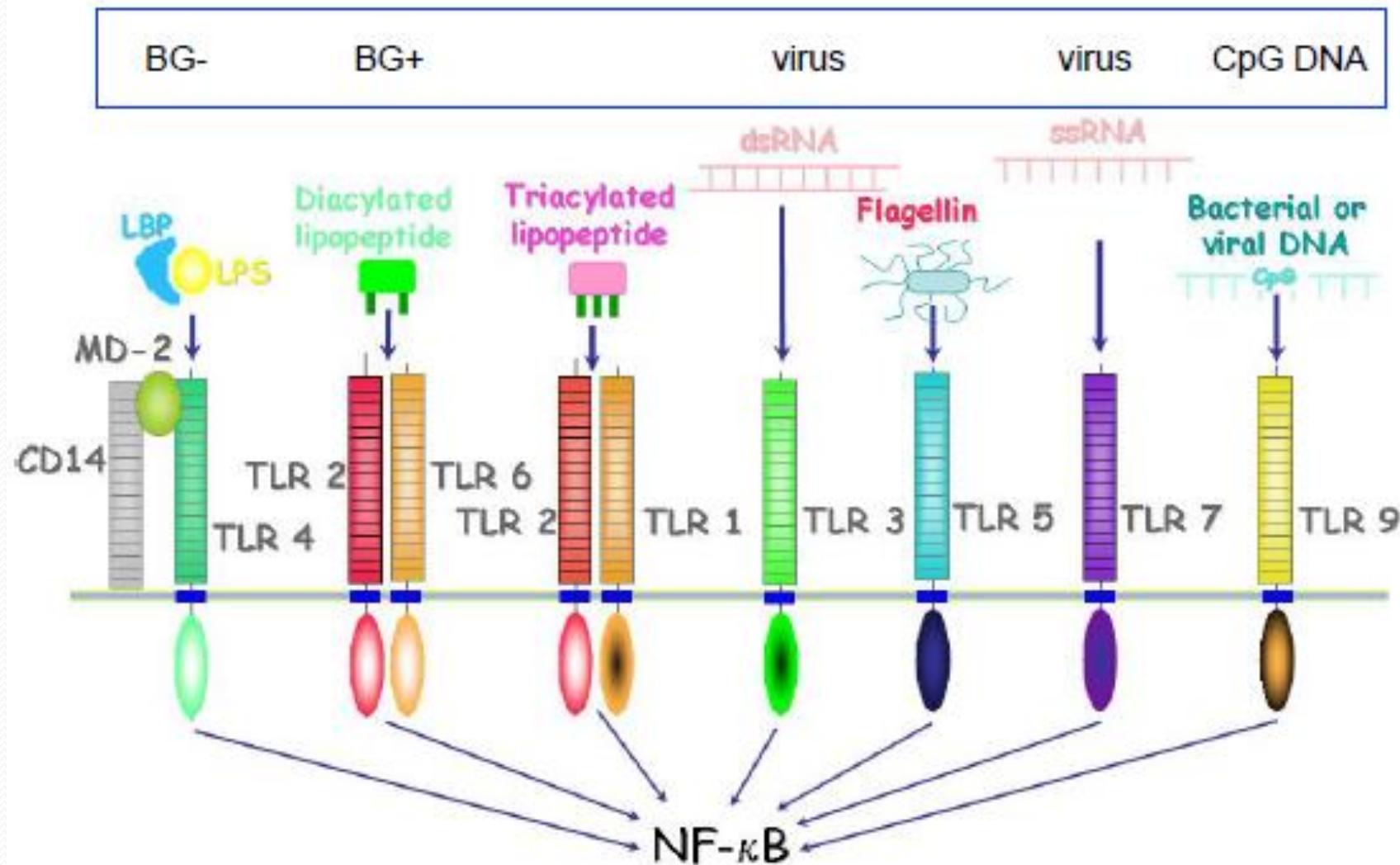


Vaisseaux lymphatiques

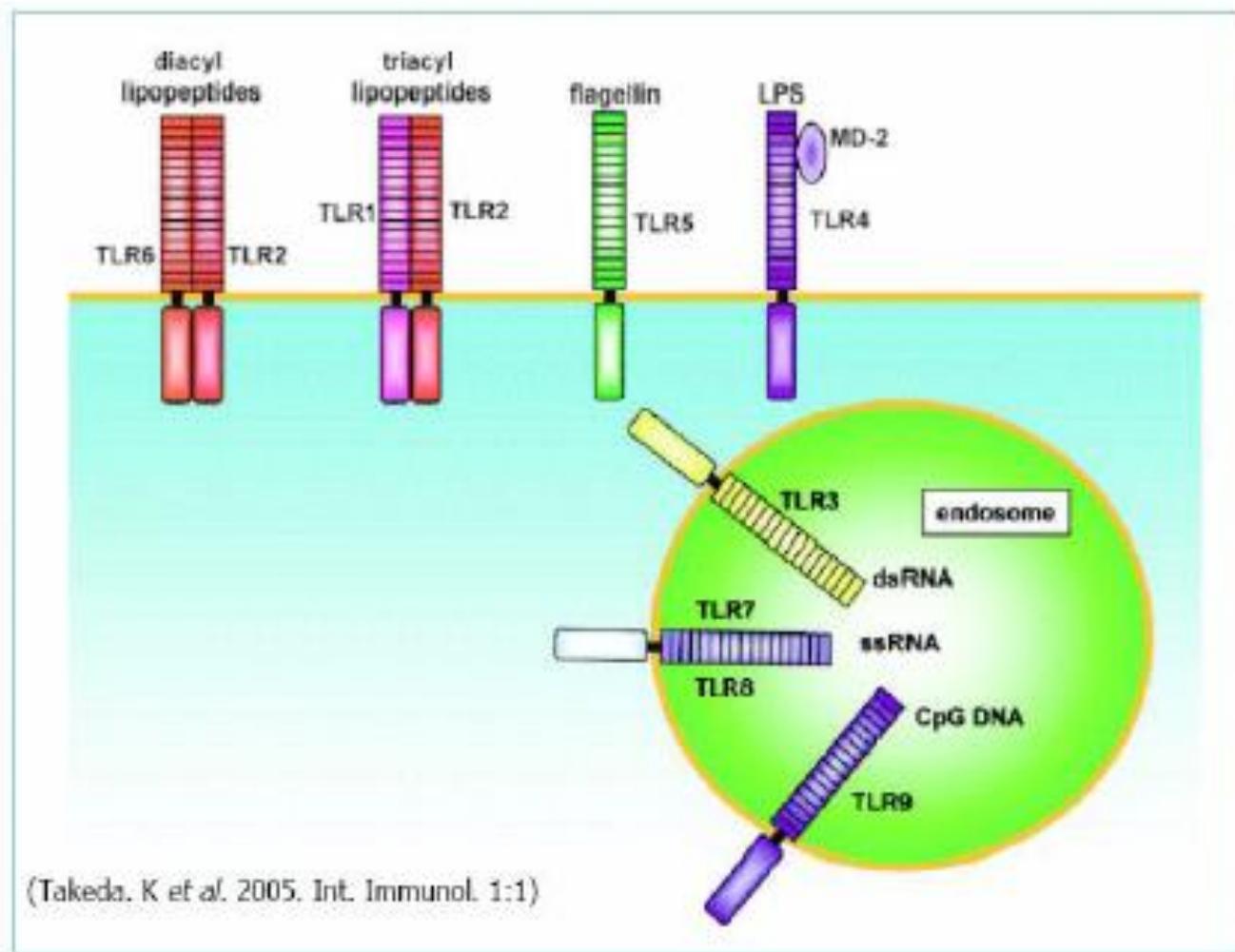
CCR6 -
E-cadherin -
CCR7 +

④ Hébergement des Langerhans zone T des ganglions

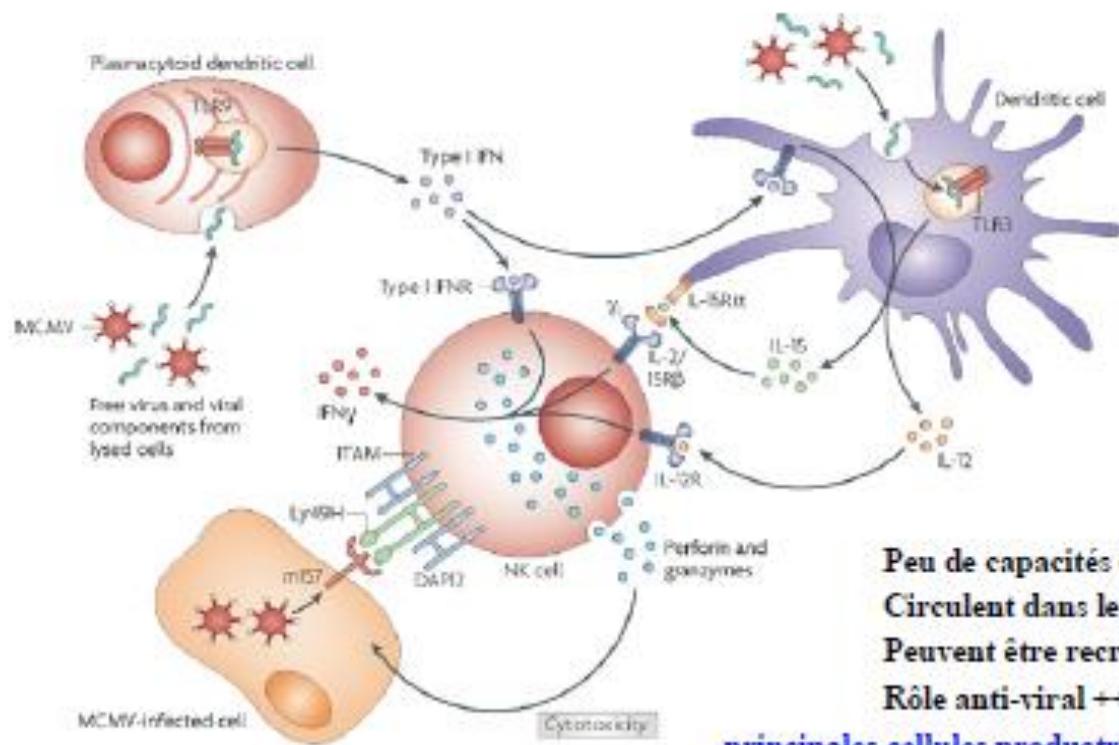
PRRs (1): la famille des Toll-Like Receptors TLRs



TLRs reconnaissent des lipides ou des acides nucléiques, et sont localisés à la surface cellulaire ou dans des compartiments intra-cellulaires



Cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC)



Peu de capacités d' endocytose/phagocytose
Circulent dans le sang
Peuvent être recrutées dans les ganglions
Rôle anti-viral +++

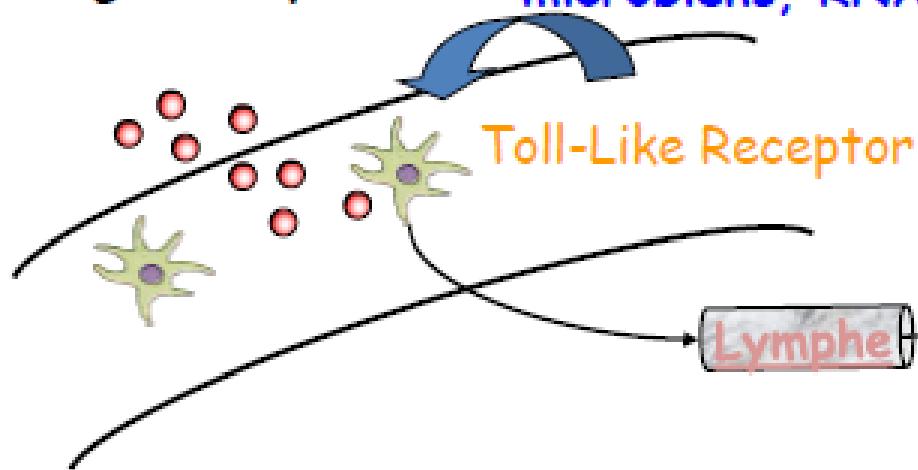
principales cellules productrices d' IFN α (TLR7, TLR9)

inhibe la réplication virale
augmente expression du CMH I et donc
présentation des Ag viraux aux T CD8
active T, NK, Mo
favorise réponse humorale T-indépendante

Cellules dendritiques et molécules sensibilisantes dans la réponse immune primaire

DC Immature

Antigène/haptène

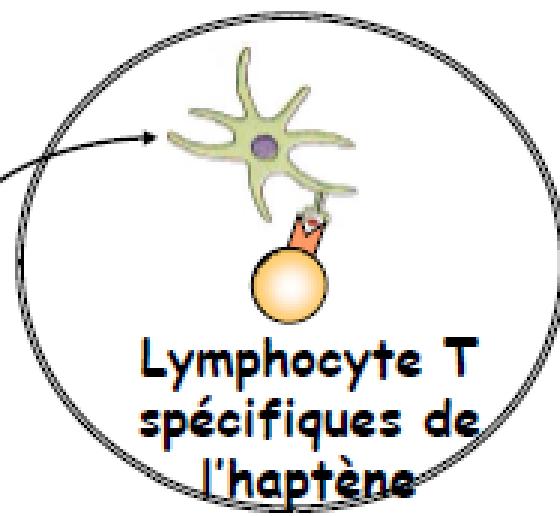


Peau

1- Capture
antigène

Signal de Danger (produits microbiens, RNA, CpG DNA...)

DC Mature

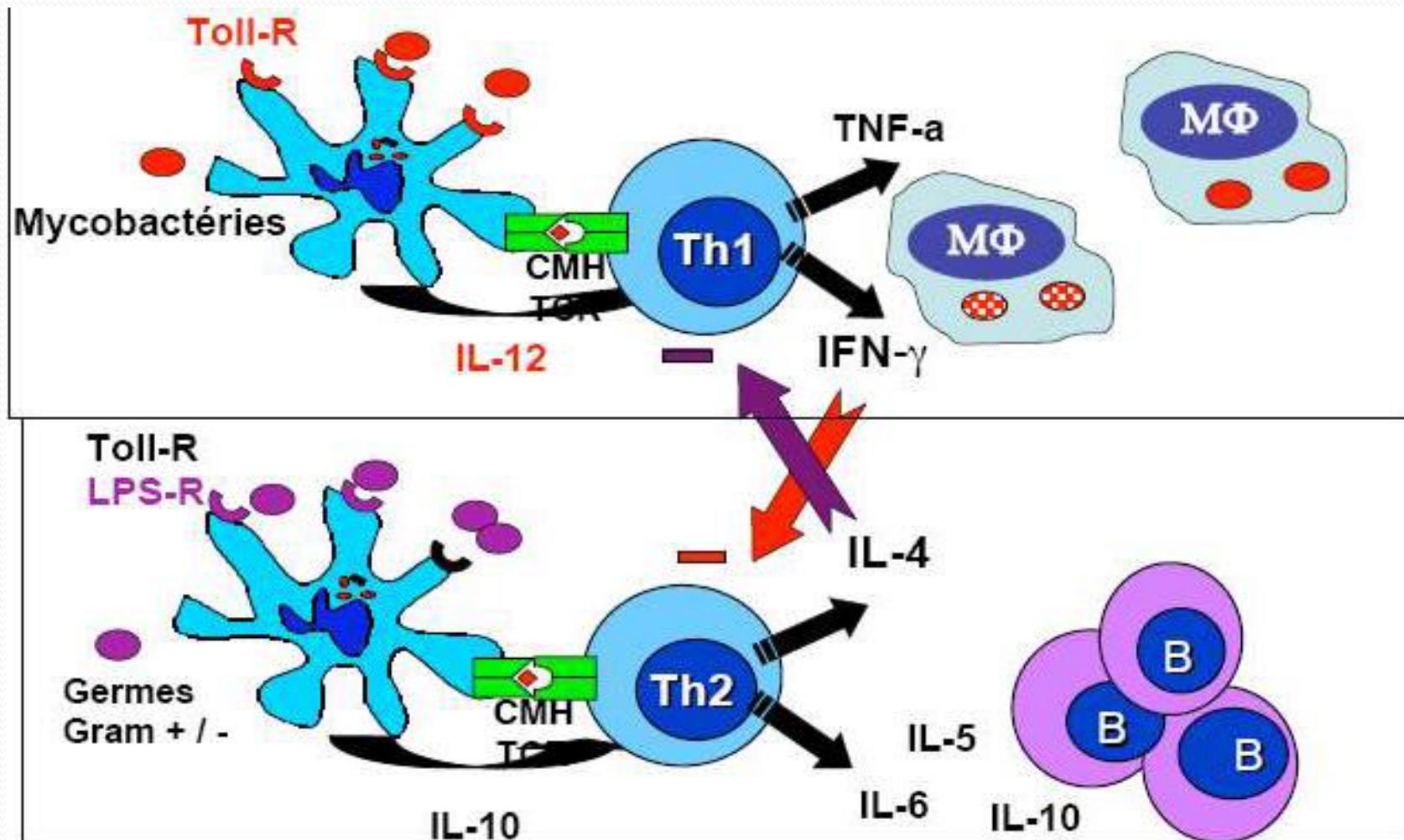


Ganglion

3- Présentation antigène

2- Migration

Régulation des fonctions CD4 Th1 et Th2 par les DCs et les pathogènes



Chapitre 6

Méthodes de détection des molécules sensibilisantes