

Rôle de la protéine GILZ (Glucocorticoid-Induced Leucin Zipper) et des Cellules Dendritiques dans la régulation des réponses immunes de type allergique

Thi Tran

► **To cite this version:**

Thi Tran. Rôle de la protéine GILZ (Glucocorticoid-Induced Leucin Zipper) et des Cellules Dendritiques dans la régulation des réponses immunes de type allergique. *Allergologie*. 2012. <hal-01472928>

HAL Id: hal-01472928

<https://hal-ephe.archives-ouvertes.fr/hal-01472928>

Submitted on 21 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE**

ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES
Sciences de la Vie et de la Terre

MÉMOIRE
présenté par

Thi TRAN

Pour l'obtention du diplôme de l'École Pratique des Hautes Études

**Rôle de la protéine GILZ (Glucocorticoid-Induced Leucin Zipper)
et des Cellules Dendritiques dans la régulation des réponses
immunes de type allergique**

Soutenu le 22 novembre 2012 devant le jury suivant :

Pr Véronique GODOT- Directeur scientifique

Pr Bruno CANQUE- Directeur pédagogique

Dr Séverine LETUVE- Rapporteur

Pr Eric TARTOUR- Examineur

Mémoire préparé sous la direction de :

Pr Véronique GODOT. veronique.godot@gmail.com

INSERM U996- Cytokines, Chimiokines et Immunopathologies, Clamart

Directeur de l'unité : Pr Marc PALLARDY

et de :

Pr Bruno CANQUE. bruno.canque@gmail.com

Laboratoire Développement du Système Immunitaire

Ecole Pratique des Hautes Etudes

UMR CNRS/UPVII 7212 et INSERM U944

Institut Universitaire d'Hématologie, Centre Hayem, Hôpital Saint Louis

ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES

Sciences de la Vie et de la Terre

Rôle de la protéine GILZ (Glucocorticoid-Induced Leucin Zipper) et des Cellules Dendritiques dans la régulation des réponses immunes de type allergique

Thi TRAN

Soutenu le 22 novembre 2012

RESUME

La protéine GILZ est un médiateur essentiel des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des GCs. Son expression est induite par les GCs, l'IL-10, le TGF- β . L'expression de GILZ dans les CD_s humaines leur confère des propriétés tolérogènes, capables d'induire des LTrég CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ fonctionnels.

Nous avons donc généré des souris transgéniques qui sur-expriment GILZ constitutivement dans les CD_s : les souris CD11c-GILZ. Nous avons ainsi étudié le rôle de GILZ dans le développement du système immunitaire et son potentiel thérapeutique dans un modèle de maladie inflammatoire de type allergique.

Ces souris ne présentent pas de déficits immunitaires. Leurs compartiments myéloïdes et lymphoïdes sont normaux. Nous avons montré que les BM-DCs TG⁺ activent moins efficacement les LT_{CD4}, et génèrent plus de LTrég CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺. Nous avons également montré pour la 1^{ère} fois, que la sur-expression de GILZ dans les BM-DCs peut inhiber les réponses T_{CD8}. Les LT_{CD8} stimulée par les BM-DCs TG⁺ prolifèrent moins et sécrètent moins d'IFN γ .

Nous avons ensuite montré que les souris CD11c-GILZ sont protégées contre le développement d'un asthme allergique expérimental. Une accumulation plus importante de LTrég dans les poumons des souris transgéniques semble être responsable du contrôle des réponses immuno-allergiques dans ce modèle. Nous avons ensuite confirmé que cette protection est bien due aux CD_s sur-exprimant GILZ.

L'ensemble de nos résultats montrent que la sur-expression *in vivo* de GILZ dans les CD_s favorise les réponses de type tolérogène et contrôle les réactions immuno-allergiques.

Ainsi la modulation de l'expression de GILZ dans les cellules présentatrices d'antigènes pourrait constituer une nouvelle stratégie thérapeutique afin d'induire une tolérance immuno-allergique, dans le traitement des maladies allergiques.

MOTS CLES : cellules dendritiques, GILZ, tolérance immunitaire, asthme allergique, lymphocytes T régulateurs.

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------------------------|
| <i>Principales abréviations</i> | 5 |
| <i>Listes des figures et des tableaux</i> | Erreur ! Signet non défini. |
| <i>AVANT-PROPOS</i> | 6 |
| <i>INTRODUCTION</i> | 7 |
| Chapitre 1: <i>GILZ (Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper)</i> | 8 |
| 1.1. Organisation génomique et protéique de GILZ..... | 8 |
| 1.2. Expression de GILZ..... | 9 |
| 1.2.1. Expression basale..... | 9 |
| 1.2.2. Régulation de l'expression de GILZ..... | 10 |
| 1.3. Fonctions générales de GILZ..... | 11 |
| 1.3.1. Effet de GILZ sur la survie cellulaire..... | 11 |
| 1.3.2. Effet de GILZ sur la prolifération cellulaire..... | 12 |
| 1.3.3. Rôle de GILZ dans la différenciation cellulaire..... | 13 |
| 1.3.4. Rôle de GILZ dans le transport de sodium..... | 13 |
| 1.3.5. Rôle de GILZ dans la spermatogénèse..... | 13 |
| 1.4. Rôle de GILZ sur le système immunitaire..... | 15 |
| 1.4.1. Effets de GILZ sur les CD4, les macrophages et les monocytes..... | 15 |
| 1.4.2. Effets de GILZ sur la réponse T..... | 16 |
| 1.4.3. Effets de GILZ dans les maladies inflammatoires et auto-immunes..... | 16 |
| 1.5. Mécanismes moléculaires de GILZ..... | 18 |
| Chapitre 2: <i>Régulation de la réponse immunitaire par les CD4</i> | 19 |
| 2.1. Origine et développement des CD4..... | 19 |
| 2.2. Les sous-populations de CD4..... | 20 |
| 2.2.1. Les CD4 résidentes des organes non lymphoïdes..... | 21 |
| 2.2.2. Les CD4 des organes lymphoïdes..... | 22 |
| 2.2.3. Les CD4 inflammatoires..... | 22 |
| 2.2.4. Les CD4 plasmacytoïdes (pDCs)..... | 23 |
| 2.3. Les fonctions des CD4..... | 23 |
| 2.3.1. Capture et apprêtement antigénique..... | 23 |
| 2.3.2. Activation de la réponse immunitaire par les CD4..... | 24 |
| 2.3.2.1. Interaction CD4/LT..... | 24 |
| 2.3.2.2. Les principaux effecteurs T de la réponse immunitaire..... | 25 |
| 2.3.3. Induction de tolérance par les CD4..... | 27 |
| 2.3.3.1. Tolérance centrale et périphérique..... | 27 |
| 2.3.3.2. Facteurs induisant des CD4 tolérogènes..... | 27 |
| 2.3.3.3. Mécanismes d'induction de tolérance par les CD4..... | 29 |
| Chapitre 3: <i>L'asthme allergique</i> | 30 |
| 3.1. Généralités sur l'allergie..... | 30 |
| 3.1.1. Définition..... | 30 |
| 3.1.2. Les allergènes..... | 30 |
| 3.1.3. Les facteurs favorisant les allergies..... | 31 |
| 3.2. Physiopathologie de la réaction d'asthme allergique inflammatoire..... | 31 |
| 3.2.1. La phase de sensibilisation..... | 32 |
| 3.2.2. La phase effectrice..... | 32 |
| 3.2.2.1. La réaction immédiate..... | 32 |
| 3.2.2.2. La réaction retardée..... | 33 |
| 3.2.3. L'inflammation allergique chronique..... | 33 |
| 3.3. Les principaux acteurs cellulaires de l'asthme allergique..... | 34 |
| 3.3.1. Les cellules épithéliales..... | 34 |

| | | |
|--------|--|-----------|
| 3.3.2. | Les CD8..... | 34 |
| 3.3.3. | Les Mastocytes | 36 |
| 3.3.4. | Les LT auxiliaires (LTh)..... | 36 |
| 3.3.5. | Les Polynucléaires..... | 37 |
| 3.3.6. | Les LTrégs | 38 |
| 3.3.7. | Les Macrophages..... | 39 |
| 3.4. | <i>Les thérapies dans les maladies allergiques.....</i> | <i>40</i> |
| 3.4.1. | Les corticothérapies..... | 40 |
| 3.4.2. | Les immunothérapies ciblant les médiateurs de l'inflammation | 40 |
| 3.4.3. | L'immunothérapie spécifique | 41 |
| 3.4.4. | Les immunothérapies ciblant les CD8 | 41 |

Principales abréviations

| | |
|--------------|--|
| BM-DC | : Bone Marrow-dendritic cell |
| CD | : Cellule Dendritique |
| pDC | : Cellule Dendritique plasmacytoïde |
| CMH | : Complexe majeur d'histocompatibilité |
| Dex | : Dexaméthasone |
| Foxp3 | : Forkhead-box protein 3 |
| GC | : Glucocorticoïde |
| GILZ | : Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper |
| GM-CSF | : Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor |
| HRB | : Hyper-réactivité bronchique |
| IL | : Interleukine |
| IFN | : Interféron |
| Ig | : Immunoglobuline |
| LBA | : Lavage broncho-alvéolaire |
| LPS | : Lipopolysaccharide |
| LT | : Lymphocyte T |
| LTh | : Lymphocyte T helper (auxiliaire) |
| LTrég | : Lymphocyte T régulateur |
| Mch | : Methacholine |
| MedLN | : Ganglions médiastinaux |
| Mo-DC | : Monocyte-dendritic cell |
| OVA | : Ovalbumine |
| TCR | : T-cell receptor |
| TGF β | : Transforming growth factor β |
| TNF α | : Tumor necrosis factor α |
| Tr1 | : T régulateur de type 1 |

AVANT-PROPOS

Les maladies inflammatoires et auto-immunes ont des manifestations cliniques variées, mais se caractérisent toutes par un excès de réponse immune envers des composants environnementaux inoffensifs ou envers des composants du soi. Les glucocorticoïdes (GCs) sont utilisés dans le traitement de ces maladies. Les glucocorticoïdes (GCs) sont des hormones, qui régulent de façon négative la réponse immunitaire, ils ont de puissants effets anti-inflammatoires et immuno-suppresseurs. Ils agissent en régulant l'expression de leurs gènes cibles.

L'analyse des gènes induits par les GCs dans des thymocytes murins traités par la dexaméthasone (Dex) a permis d'identifier le gène *gilz* [1]. Chez l'homme comme chez la souris, les principales cellules productrices de GILZ sont les cellules présentatrices d'antigènes : macrophages, CD8. De nombreux travaux ont montré que GILZ est un médiateur essentiel des effets immuno-modulateurs des GCs [2]. Les précédents travaux de notre laboratoire ont ainsi montré, *in vitro* chez l'homme, que l'expression de GILZ dans les macrophages et les CD8, ré-orientent la fonction de ces cellules sur un versant anti-inflammatoire et tolérogène [3-5]. Ces résultats ont été ensuite confirmés *ex vivo* chez des patients asthmatiques allergiques. Les cellules présentatrices d'antigènes isolées du sang des patients traités par corticothérapie expriment des taux significativement plus élevés de GILZ et activent préférentiellement des LTrég. Dans ces expériences, nous avons montré que la sur-expression de GILZ permet de rediriger la réponse immune Th2 antigène spécifique vers une réponse immune tolérogène (Karaki S et al, article soumis).

L'ensemble de ces travaux suggèrent que la diminution de l'expression de GILZ dans les CD8 induit une rupture de la tolérance immunitaire pouvant mener à des maladies allergiques ou auto-immunes. La sur-expression de GILZ dans les CD8 exercerait, en revanche une activité inhibitrice sur le développement de ces maladies. Ces résultats nous ont conduit à développer un modèle de souris transgéniques sur-exprimant GILZ spécifiquement dans les CD8 : les souris CD11c-GILZ.

INTRODUCTION

Chapitre 1: GILZ (Glucocorticoïd-Induced Leucine Zipper)

1.1. Organisation génomique et protéique de GILZ

GILZ est une petite protéine ubiquitaire de 134 acides aminés chez l'homme et de 137 acides aminés chez la souris, dont la localisation est cytoplasmique. La protéine GILZ (TSC-22D3-2) fait partie des membres de la famille des protéines « leucine zipper » appelée « TSC-22D » (*Transforming growth factor β 1-Stimulated Clone 22 Domain*). Cette famille comporte 18 autres membres décrits dans la littérature. La protéine GILZ murine est composée d'un domaine central Leucine Zipper (LZ), d'un domaine N-terminal qui comprend une TSC-box (*Tuberous Sclerosis Complex-Box*) et d'un domaine C-terminal qui comprend une région riche en proline. Tous les membres de la famille TSC-22D, à l'exception de TSC-22D3-4 et TSC-22D4-2, partagent un fort degré d'homologie dans leur domaine TSC-22 lequel est composé du domaine LZ et de la TSC-box. En revanche, les domaines N et C terminaux diffèrent [1, 6].

La séquence humaine du gène a été publiée en 2001 [6]. Le gène, organisé en 3 exons, a été localisé en position q22.2 sur le chromosome X. Une homologie moyenne de 89% avec l'ARNm murin a été observée, l'homologie atteignant 97% dans la partie codante [6]. La caractérisation du promoteur humain de GILZ a permis d'identifier des sites jouant un rôle clé dans la régulation de l'expression de cette protéine. Une TATA box située 23 paires de bases en amont du site d'initiation de la transcription (+1) a été identifiée. L'analyse de la séquence de 2,25Kb localisée en position 5' de l'exon 1 du gène GILZ révèle l'existence de 6 éléments de réponse aux GCs (GRE) : 4 GREs (*Glucocorticoid-Responsive Element*) regroupés dans la région distale du promoteur et 2 GREs dans sa région proximale, permettant ainsi la régulation de son expression par les GCs. Il existe également dans la région promotrice de GILZ des éléments de réponse pour STAT6 (*Signal transducer and activator of transcription 6*), NF-AT (*Nuclear factor of activated T cell*), c-Myc, Oct-1/2 (*Octamer Binding Transcription Factor*) ainsi que des éléments de réponse de type FHREs (*ForkHead Responsive Elements*) pour les facteurs de la famille FOXO (*ForkHead Box O*) [7, 8].

Chez la souris, 5 isoformes de GILZ, résultant d'un épissage alternatif, ont été identifiés. Parmi ces isoformes, nous distinguons GILZ-1 codant pour une protéine de 137 acides aminés, GILZ-2 (201 acides aminés), GILZ-3 (40 acides aminés), et enfin GILZ-4 (80 acides aminés)

[9]. Dans ce manuscrit, l'appellation générique GILZ correspond à GILZ-1 et correspond à l'isoforme la plus étudiée. La fonction des autres isoformes est plus mal connue. Une fonction régulatrice des isoformes de GILZ sur la prolifération et le transport d'ions a été décrite dans les cellules épithéliales rénales [9]. Une isoforme de haut poids moléculaire de GILZ, appelée Long-GILZ (L-GILZ), a été récemment mise en évidence dans les cellules musculaires (lignée de myoblastes C2C1), les spermatoocytes primaires et les testicules [10, 11]. L-GILZ est une protéine de 234 acides aminés et d'un poids moléculaire de 28KDa. Elle diffère de GILZ-1 par sa partie N-terminale. Chez l'homme, il existerait seulement 3 isoformes de GILZ d'après des analyses *in silico*. Toutefois l'expression et la fonction de chacune d'entre elles n'ont pas été étudiées.

Le domaine LZ de GILZ est situé entre les leucines 76 et 96. GILZ présente 64% d'homologie avec les autres membres de la famille TSC-22D. Ce domaine correspond à un motif structural d'interaction protéique consistant en une hélice α amphiphile. Cette hélice contient des résidus leucine répétés régulièrement (tous les 7 résidus), et interagit fortement avec la même hélice correspondante d'un autre monomère formant ainsi une «glissière à leucine». GILZ a ainsi la capacité de s'homodimériser. GILZ peut également interagir avec des protéines n'appartenant pas à la famille TSC-22. La région riche en résidus proline en position C-terminale de GILZ interagit avec la sous-unité p65 du facteur de transcription NF-kB. Tandis que la région N-terminale de GILZ assure la liaison des sous-unités c-fos et c-jun du facteur de transcription AP-1. Des sites consensus potentiels de phosphorylation par la caséine kinase II (CKII) (Thréonine 8, Sérine 88, Sérine 114), par la PKC (*Protéine Kinase C*) (Sérine 35), ainsi que des sites potentiels de sumoylation et de glycosylation (Asparagine 19) [6], sont également décrits.

1.2. Expression de GILZ

1.2.1. Expression basale

GILZ est constitutivement exprimé dans de nombreux tissus et cellules hématopoïétiques [1, 6]. Chez la souris, l'expression de GILZ a été détectée dans le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, le foie, les reins et les poumons [1, 6], ainsi que dans le cerveau et la moelle épinière, avec une intensité variant selon les régions [12]. Chez l'homme, l'expression de GILZ a été détectée dans la rate, les reins, le cœur, les poumons, le muscle squelettique et le cerveau. Les cellules souches hématopoïétiques (CD34+), la moelle osseuse, les monocytes, les LT et LB [6], ainsi que les macrophages [3] et les cellules NK [13], expriment

l'ARNm codant GILZ. L'expression de GILZ a été confirmée chez l'homme par Western blot dans les Mo-DCs [4], les mastocytes [14], ainsi que dans les cellules épithéliales des voies respiratoires [15], et par immuno-histochimie dans les cellules de Kupffer [16].

1.2.2. Régulation de l'expression de GILZ

L'expression de GILZ est principalement régulée par les GCs [1]. L'effet des GCs sur GILZ est médié par la liaison directe du complexe GC/GR aux 6 GREs localisés dans la région du promoteur de *gilz*. Le gène peut néanmoins être régulé par d'autres molécules immuno-régulatrices comme l'IL-10 ou le TGF- β [3, 4].

Chez la souris, l'expression de *gilz* est augmentée par la Dex dans les LT de la rate et des ganglions lymphatiques et dans les thymocytes [6] ; ainsi que par la Dex ou l'IL-10 dans les macrophages *in vivo* et *in vitro* [3, 6]. Une diminution de GILZ est, en revanche, observée lors de la phase d'expansion clonale des LT après activation du TCR par un anticorps anti-CD3 [1], ou dans les LB après activation du BCR par un anticorps anti-IgM [17]. La diminution de l'expression de GILZ semble nécessaire à la prolifération des lymphocytes. L'IL-2 inhibe également l'expression de GILZ dans les LT, alors qu'un sevrage stimule son expression [8]. Chez l'homme, son expression est également induite par la Dex, l'IL-10 ou le TGF β dans les CD4⁺ dérivés de monocytes, les cellules CD34⁺ [3, 4]. L'expression de GILZ est également stimulée par la Dex et l'IL-10 dans les mastocytes [4, 14], et dans les cellules NK et NKT par l'hydrocortisone associée avec l'IL-15 [13]. Dans la moelle osseuse des patients atteints de myélomes, GILZ est induit par les GCs [18].

Le même phénomène est observé dans les cellules non hématopoïétiques, notamment les fibroblastes dérivés de synoviocytes de patients atteints d'arthrite rhumatoïde (RA) et les cellules épithéliales des voies respiratoires [15]. Dans ces dernières, son expression est diminuée par les cytokines inflammatoires (IL-1, TNF- α , IFN γ) [15].

L'aldostérone, qui utilise un récepteur aux minéralocorticoïdes, induit elle aussi l'expression de GILZ dans le rein et les tubules rénaux corticaux chez le rat [19]. De même, il a été démontré que la vasopressine et l'aldostérone stimulent son expression dans les lignées épithéliales rénales [20].

L'expression de GILZ peut également être régulée par les œstrogènes. Elle est induite par les oestrogènes dans la lignée humaine HeLa (lignée du cancer du col de l'utérus). En revanche, les oestrogènes inhibe GILZ dans la lignée MCF-7, une lignée du cancer du sein [21].

Il a également été démontré que l'expression de GILZ dans les CD⁺ et macrophages murins peut être induite par un environnement tumoral ou hypoxique [22, 23].

1.3. Fonctions générales de GILZ

Les GCs sont impliqués dans la régulation de nombreux processus biologiques comme la différenciation, la prolifération, la survie cellulaire ou le transport de sodium. L'augmentation de l'expression de GILZ en réponse aux GCs a été observée dans de nombreux types cellulaires. Les données de la littérature ont montré par ailleurs que GILZ est un médiateur des effets des GCs sur ces processus [2].

1.3.1. Effet de GILZ sur la survie cellulaire

Dans le thymus, l'expression de GILZ est fortement augmentée par les GCs. Les thymocytes double-positifs CD4⁺CD8⁺ sont sensibles à l'apoptose induite par les GCs au cours de la sélection thymique. Les GCs les protègent, en revanche, de l'apoptose induite par une activation répétée du TCR (AICD : *Activation-Induced Cell Death*) [24]. Ce phénomène est appelé « exclusion mutuelle ». Il a été démontré que GILZ exerce les mêmes effets que les GCs sur l'apoptose des thymocytes [1]. En effet, les thymocytes des souris transgéniques, sur-exprimant GILZ dans le lignage T sont plus sensibles à l'apoptose spontanée par rapport aux souris sauvages. A l'inverse, l'apoptose induite par l'AICD est inhibée dans les LT sur-exprimant GILZ [1]. Les mécanismes moléculaires impliqués dans les effets de GILZ sont similaires à ceux décrits pour les GCs. Dans le cas de l'apoptose spontanée, la sur-expression de GILZ dans les thymocytes s'accompagne d'une activation plus importante des caspase-3 et 8 et d'une diminution de l'expression du facteur anti-apoptotique Bcl-xL [25]. Dans l'inhibition de l'AICD, la sur-expression de GILZ dans les LT est associée à une réduction de l'activité transcriptionnelle des facteurs AP-1 et NF-κB à l'origine d'une diminution de l'expression du couple Fas/FasL [1].

L'expression de GILZ dans les LT les protège également de l'apoptose induite par un sevrage en IL-2, en intervenant par le biais d'une régulation négative de l'expression de la protéine pro-apoptotique Bim mettant en jeu une inhibition de l'activité transcriptionnelle de FoxO3 [8]. Cependant GILZ ne protège pas les LT matures de l'apoptose induite par d'autres stimuli comme les UV ou la déprivation en sérum [1].

Récemment une activité pro-apoptotique de GILZ a aussi été mise en évidence dans des lignées de leucémie myéloïde murine et humaine exprimant Bcr-Abl. Il a été démontré que

l'induction de GILZ par des GCs dans ces lignées supprimait leur résistance à certaines drogues et qu'elle inhibait leur croissance. En se liant au facteur mTORC2, GILZ inhibe l'activation d'Akt. Il en résulte une activation de FOXO3 et une augmentation de l'expression de Bim, conduisant à l'inhibition de la survie cellulaire [26].

Ces résultats montrent que GILZ reproduit les effets immunosuppresseurs des GCs sur la survie cellulaire.

1.3.2. Effet de GILZ sur la prolifération cellulaire

L'effet antiprolifératif de GILZ a été décrit dans les LT murins. Et à l'inverse, l'extinction de son expression par interférence ARN (siRNA) majore la prolifération des LT et inhibe l'effet antiprolifératif de la DEX. Dans ces cellules, GILZ interagit avec Ras et Raf, inhibant ainsi l'activation d'ERK et Akt, et ainsi la phosphorylation de Rb et l'expression de la cycline D1. Ces événements ont pour conséquence une inhibition de la prolifération cellulaire [27]. Ces observations démontrent en outre que les GCs exercent leurs effets antiprolifératifs par l'intermédiaire de GILZ.

GILZ pourrait toutefois être impliqué dans la progression tumorale. Une expression persistante de GILZ a été observée dans les macrophages infiltrant les tumeurs dans les lymphomes de Burkitt [3], ainsi que dans les cellules épithéliales des cancers de l'ovaire [28]. Des travaux expérimentaux ont montré par ailleurs qu'une expression stable de GILZ dans la lignée de tumeur ovarienne BG-1 augmente leur prolifération [28]. Une croissance tumorale plus rapide est également observée chez les souris ayant reçues des cellules BG-1 sur-exprimant GILZ [29].

De plus, il a été observé, chez la souris, que les CD⁺ situées à proximité des tumeurs expriment fortement GILZ. Cette augmentation est induite par des facteurs solubles sécrétés par les cellules tumorales. L'extinction de GILZ par des siRNA dans les CD⁺ utilisées en tant que vaccins anti-tumoraux permet d'obtenir une augmentation des LT effecteurs et une amélioration de la survie des souris ayant une tumeur [22]. Ces travaux suggèrent que l'expression de GILZ dans les cellules tumorales favorise leur prolifération, et que son expression dans les CD⁺ contribuerait à la tolérisation des tumeurs par le système immunitaire. GILZ pourrait constituer une cible pour de nouvelles thérapies anti-tumorales.

1.3.3. Rôle de GILZ dans le transport de sodium

Des travaux ont démontré un lien entre l'expression de GILZ et la régulation du transport de sodium. L'aldostérone stimule l'expression de GILZ dans les cellules épithéliales rénales. L'induction de l'expression de GILZ est associée à une augmentation de la sous-unité α des canaux sodiques (ENaC) à la surface des cellules épithéliales rénales. En inhibant la voie ERK, GILZ augmente l'expression des ENaC à la surface de la cellule et stimule le transport de sodium à travers ces canaux [19, 20].

1.3.4. Rôle de GILZ dans la différenciation cellulaire

L'implication de GILZ a été également décrite dans l'ostéogénèse et la myogénèse. Les GCs sont impliqués dans la différenciation des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse (MSC). Le développement des ostéoblastes et des adipocytes à partir des MSCs est mutuellement exclusif : l'adipogénèse est bloquée lorsque les MSCs se différencient en ostéoblastes. Les GCs favorisent l'adipogénèse et induisent l'expression de GILZ dans les MSCs. Dans la mesure où GILZ favorise également l'ostéogénèse, il semblerait que son induction soit un mécanisme de rétrocontrôle induit par les GCs afin de réguler la différenciation des adipocytes en réponse aux GCs. Ce rétrocontrôle négatif, médié par GILZ, favoriserait l'ostéogénèse [30, 31].

Les GCs interviennent aussi dans la régulation de la myogénèse. L'induction de l'expression de GILZ-1 et de L-GILZ dans la lignée myoblastique C2C12 par la DEX est associée à une inhibition de la différenciation myogénique [10].

1.3.5. Rôle de GILZ dans la spermatogénèse

L'isoforme longue, L-GILZ, est fortement exprimée dans les spermatocytes primaires, les spermatogonies et dans les testicules murins. GILZ joue en effet un rôle important dans la spermatogénèse murine. Les souris transgéniques GILZ KO présentent une perte totale de leurs lignées germinales durant les premiers cycles de la spermatogénèse, provoquant la stérilité des mâles. Le défaut de spermatogénèse est lié à une augmentation de la prolifération et à une différenciation aberrante des spermatogonies en relation avec une hyper-activité de Ras et une augmentation de la phosphorylation d'Erk et Akt. Du fait de l'accumulation des dommages chromosomiques, les spermatogonies ne se différencient pas au-delà de la prophase de la 1^{ère}

division mitotique et sont touchés par une apoptose massive. [11].

1.4. Rôle de GILZ sur le système immunitaire

Les GCs exercent leurs activités anti-inflammatoires sur le système immunitaire, dans la suppression de l'inflammation en agissant sur les différentes cibles cellulaires. Mais les GCs sont aussi utilisés comme traitement contre des pathologies inflammatoires ou auto-immunes. Il est désormais établi que GILZ est un médiateur des effets des GCs sur la modulation de la réponse immune [2].

1.4.1. Effets de GILZ sur les CD8, les macrophages et les monocytes

Les GCs modulent les fonctions des CD8 et des macrophages, en diminuant leur capacité à appréhender l'antigène, en limitant leur maturation et l'expression des molécules de co-stimulation et la synthèse de cytokines et chimiokines inflammatoires [32].

Chez la souris, l'annexine-1 est un médiateur des actions anti-inflammatoires des GCs. En induisant l'expression de GILZ, l'annexine-1 inhibe la production d'IL-6 et de TNF- α dans les macrophages stimulés par du LPS [33]. Récemment, il a été montré que l'extinction de GILZ (par des siRNA) dans des BM-DCs augmente leur capacité à capturer l'antigène [22].

Dans la lignée monocyttaire humaine THP-1, GILZ inhibe l'expression des molécules de co-stimulation CD80/CD86, la production des chimiokines RANTES/CCL5, MIP-1 α /CCL3 ainsi que l'expression de TLR-2, en réponse à une stimulation par l'IFN γ ou le LPS [3]. Dans les Mo-DCs humaines, l'expression de GILZ favorise la polarisation vers un phénotype tolérogène qui se traduit par une diminution de l'expression des molécules CMH de classe II, CD80, CD86, CD40 et par une augmentation des molécules dotées d'une activité régulatrice négative comme B7-H1/PD-L1 et ILT-3 [4]. L'implication formelle de GILZ dans les phénomènes observés a été démontrée par des expériences de transfection avec un vecteur d'expression codant pour *gilz* ou d'abrogation de l'expression de *gilz* à l'aide de siRNA [4].

L'ensemble de ces travaux montre que GILZ exerce sur la maturation et les fonctions des CD8 les mêmes effets immuno-suppresseurs que les GCs.

1.4.2. Effets de GILZ sur la réponse T

Les GCs modulent également la production de cytokines par les LT. Ils peuvent, de ce fait moduler leur différenciation vers un phénotype Th1 ou Th2 [34]. Les GCs inhibent les réponses immunes cellulaires de type Th1 mises en jeu dans les réactions d'hypersensibilité retardée (DTH).

Les travaux réalisés chez la souris ont démontré le rôle de GILZ dans la modulation de ces réponses. En effet, les réponses de type Th2 sont renforcées dans des souris transgéniques sur-exprimant GILZ dans les LT_{CD4}. Les LT_{CD4} de ces souris, stimulés *in vitro* par des anticorps anti-CD3 et anti-CD28, sécrètent d'avantage de cytokines de type Th2, telles que l'IL-4, l'IL-13 et l'IL-10, et moins de cytokines de type Th1 telle que l'IFN γ . Chez ces animaux, la DTH est inhibée, et la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine, une maladie de type Th2, est plus sévère [35]. Il est désormais établie que la sur-expression de GILZ dans les LT favorise les réponses de type Th2 en augmentant l'expression des facteurs de transcription GATA-3 et Stat-6 (associés au profil Th2) et en diminuant celle de T-bet lequel est associé au profil Th1 [35].

Chez l'homme, des travaux de notre équipe ont montré que des CD4 sur-exprimant GILZ induisent des LTrég CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ spécifiques de l'antigène, capables d'inhiber la prolifération des LT_{CD4} et LT_{CD8} en réponse à cet antigène. Leur fonction suppressive est médiée par l'IL-10. L'expression de GILZ dans les CD4 est à la fois nécessaire et suffisante pour obtenir ce phénotype de CD4 tolérantes [5].

1.4.3. Effets de GILZ dans les maladies inflammatoires et auto-immunes

Le rôle protecteur de GILZ dans les maladies inflammatoires a été mis en évidence, chez la souris dans des modèles de colite et de lésions de la moelle épinière. En effet, les souris transgéniques sur-exprimant GILZ dans les LT, sont moins sensibles au développement de ces pathologies [36, 37]. Ainsi la colite induite par le « dinitrobenzene sulfonic » est elle moins sévère dans les souris transgéniques que dans les souris témoins. La diminution des lésions intestinales observées dans les souris transgéniques est associée à l'inhibition de la production de TNF- α , d'IFN γ et d'IL-1 β par les LT_{CD4} [36]. Ces animaux transgéniques sont également moins sensibles au développement de lésions inflammatoires de la moelle épinière, caractérisées par une infiltration inflammatoire de LT et par une production locale de molécules pro-inflammatoires. Dans ce modèle, les souris transgéniques présentent une diminution de

l'activation des LT, des infiltrats tissulaires, une baisse de la production de médiateurs inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , iNOS) et des lésions du tissu nerveux [37]. Dans ces 2 modèles d'inflammation, GILZ agit en inhibant l'activation de NF-kB.

Chez l'homme, le rôle de GILZ dans des pathologies inflammatoires a également été décrit chez des patients atteints d'hépatite alcoolique (HA). L'HA se caractérise par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes et les cellules de Kupffer. Dans cette pathologie, le LPS issu de la flore commensale du tube digestif est à l'origine de l'activation des cellules de Kupffer. Son taux plasmatique est augmenté chez les patients atteints de HA. L'équipe de G. Perlemuter, dans notre laboratoire, a observé une plus faible expression de *gilz* dans le foie des patients atteints de HA par rapport à un groupe de patients alcoolique sans hépatite [16]. D'autre part, le traitement des patients atteints de HA par des GCs induit une augmentation de l'expression de GILZ dans leurs monocytes. Ces cellules sont alors moins sensibles au LPS. En réponse à une stimulation par du LPS d'E.coli, elles sécrètent moins de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et RANTES/CCL5. L'utilisation de siRNA dirigés contre les ARNm de *gilz* a démontré le rôle de GILZ dans la désensibilisation des monocytes au LPS chez les patients sous corticothérapie [16].

Chez des patients asthmatiques, une augmentation de GILZ a été observée dans l'épithélium bronchiques et les cellules musculaires lisses après une corticothérapie inhalée [38]. Dans cette étude, l'association entre l'expression de *gilz* et l'amélioration l'état des patients n'a pas été étudiée.

Ces résultats mettent en évidence, d'une part le rôle anti-inflammatoire de GILZ en tant que médiateur de l'action des GCs dans les maladies inflammatoires et ils identifient d'autre part GILZ comme un marqueur de réponse aux GCs.

L'implication de GILZ dans les maladies auto-immunes a également été démontrée.

L'arthrite rhumatoïde (RA) est une maladie auto-immune traitée par les GCs. Ceux-ci exercent leurs effets anti-inflammatoires en inhibant l'expression de cytokines inflammatoires comme l'IL-1 β et le TNF- α et de diverses enzymes telle que COX-2 (*cyclooxygenase-2*). Dans un modèle murin d'arthrite, le traitement des souris par GCs s'accompagne d'une augmentation de l'expression de *gilz* dans les articulations et la rate. A l'inverse, l'abrogation de l'expression de GILZ par l'administration de siRNA aux souris, augmente la sévérité de la maladie et la production dans les articulations d'IL-1 β et de TNF- α . Ces données ont été confirmées *in vitro* chez l'homme. Ainsi l'expression de *gilz* est augmentée dans les synoviocytes de patients atteints

de RA stimulés *in vitro* par la DEX. La sur-expression de *gilz* dans les synoviocytes inhibe l'expression de cytokines telles que l'IL-6, l'IL-8 [39].

Chez des patients atteints de la maladie de Crohn, un défaut d'expression de GILZ a été observé. Contrairement aux macrophages non inflammatoires situés à l'extérieur des granulomes, les macrophages activés et localisés à l'intérieur des granulomes de ces patients n'expriment pas de GILZ. Ce qui suggère que l'extinction de GILZ est nécessaire à l'expression des fonctions pro-inflammatoires des macrophages dans cette maladie [3].

L'ensemble de ces résultats démontre que GILZ est un médiateur clé des effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires des GCs.

1.5. Mécanismes moléculaires de GILZ

GILZ exerce ses effets en interagissant avec différents facteurs impliqués dans les réponses immunes et inflammatoires, ainsi que dans la différenciation et prolifération des cellules. GILZ interagit physiquement avec plusieurs facteurs de transcription contrôlant ainsi leurs activités. Par l'intermédiaire de sa région C-terminale riche en proline, GILZ se lie à la sous-unité p65 de NF- κ B [40]. GILZ inhibe l'activation de NF- κ B en empêchant sa translocation nucléaire [41]. GILZ se lie également aux sous-unités c-fos/c-jun du facteur de transcription AP-1 par le biais de son domaine N-terminal [42], inhibant ainsi la translocation nucléaire de ce dernier. GILZ régule ainsi la transcription de nombreux gènes cibles d'AP-1 et de NF- κ B impliqués dans la croissance et la différenciation cellulaire, et/ou l'inflammation. GILZ peut aussi réguler AP-1 de manière indirecte par le biais de l'inhibition des voies Ras/Raf et MAP kinases [43]. GILZ peut également interagir avec Raf-1 et Ras [27, 43]. Ras se lie au domaine TSC-box de GILZ, tandis que Raf se lie à la partie N-terminale de GILZ. Ras, Raf et GILZ peuvent former un trimère. Les interactions avec Ras et Raf modulent aussi la prolifération et la survie cellulaire en régulant l'activation des voies MAP kinase et PI3K/Akt.

GILZ contrôle la survie cellulaire en se liant au facteur de transcription FOXO3. Cette interaction inhibe l'activité transcriptionnelle de FOXO3, et se traduit par une inhibition de l'expression de la protéine pro-apoptotique Bim [8].

GILZ peut aussi avoir un rôle direct de répresseur transcriptionnel de gènes en se fixant sur des sites de liaison à l'ADN. Ainsi, GILZ interagit directement avec le promoteur du gène codant pour PPAR γ 2 (*peroxisome proliferator activated receptor γ 2*). Il régule par ce biais l'adipogenèse dans les cellules mésenchymateuse [30].

L'ensemble de ces résultats a permis de confirmer le rôle essentiel de GILZ en tant que médiateur des effets immuno-suppresseurs et anti-inflammatoires des GCs. Son expression dans les cellules présentatrices d'antigènes, CD8 et macrophages, leur confère des propriétés anti-inflammatoires et inductrices de tolérance. GILZ est également impliqué dans de nombreuses pathologies. En effet, l'absence d'expression de GILZ dans les macrophages peut induire une réponse immune excessive (maladie de Crohn, hépatite alcoolique), tandis que sa persistance peut favoriser la prolifération tumorale.

La modulation de l'expression de GILZ dans les CD8 pourrait donc constituer une stratégie innovante pour induire une tolérance immunitaire spécifique dans le traitement de maladies inflammatoires, notamment l'asthme allergique.

Chapitre 2: Régulation de la réponse immunitaire par les CD8

Les CD8 sont une famille hétérogène de cellules d'origine hématopoïétique, présentes dans tout l'organisme. Elles ont un rôle de sentinelle au sein du système immunitaire et se situent à l'interface entre l'immunité innée et adaptative. Les CD8 sont spécialisées dans la capture et la présentation antigénique aux LT. Elles induisent leur activation et différenciation en LT effecteurs (LTh). Ce sont les seules cellules capables d'initier une réponse immune primaire. Elles peuvent aussi induire un état de tolérance immunitaire [44, 45].

2.1. Origine et développement des CD8

Les CD8 ont été décrites dans l'épiderme en 1868 par Langerhans. Elles ont ensuite été identifiées comme une nouvelle population cellulaire résidentes dans les organes lymphoïdes, et leur fonction a été caractérisée en 1973 par Steinman et Cohn [46].

Les CD8 sont issues de cellules souches hématopoïétiques (HSC) de la moelle osseuse (MO). Leur différenciation procède en plusieurs étapes. Les HSC vont produire des précurseurs myéloïdes (MP) et des précurseurs lymphoïdes (LP). Des travaux chez la souris ont démontré que les MP génèrent un progéniteur commun aux monocytes et CD8, appelé monocytes/macrophage dendritic cell precursors (MDP) [47]. Les MDP se différencient ensuite dans la moelle osseuse en monocytes/macrophages ou en précurseurs communs des CD8 (CDP)

[48, 49]. Les CDP exprimant fortement le récepteur Tyrosine Kinase Flt3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*), génèrent ensuite des précurseurs de CD8 conventionnelles (pre-DCs) ou des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) [50-52]. Toutefois l'origine des pDC reste encore discutée, puisque ces cellules pourraient également être issues d'un précurseur d'origine lymphoïde [53]. Les pre-DCs expriment à des niveaux intermédiaires l'intégrine CD11c, et commencent à synthétiser les molécules de CMH de classe II [50]. Elles migrent ensuite par voie sanguine pour se différencier en CD8 conventionnelles CD11c⁺ dans les organes lymphoïdes et en CD11c⁺CD103⁻ ou CD103⁺ dans les organes non lymphoïdes, comme l'intestin ou les poumons [51, 54].

A l'état basal, le développement des pre-DCs et des pDCs est dépendant de la cytokine Flt3-Ligand [53]. En effet, chez des souris déficientes en Flt3-L ou en son récepteur Tyrosine Kinase Flt3, on observe un déficit sévère en CD8 [55]. A l'inverse l'injection de Flt3-L conduit à une augmentation du nombre de CD8 [56]. Chez la souris, le GM-CSF a été décrit comme la 1^{ère} cytokine permettant de générer *in vitro* des CD8 à partir de précurseurs hématopoïétiques (BM-DCs) [57].

Chez l'homme, les monocytes peuvent se différencier *in vivo* en CD8 dans des conditions inflammatoires ou *in vitro* en présence de cocktails de cytokines telles que l'association GM-CSF et IL-4 [58]. Ces cellules sont appelées Mo-DCs. Elles acquièrent une morphologie proche des CD8 et sont capables de phagocyter et d'induire la prolifération des LT.

2.2. Les sous-populations de CD8

Il existe 2 grandes sous-populations de CD8, les CD8 conventionnelles (ou myéloïdes mDC) et les CD8 plasmacytoïdes (pDC). On peut également classer les CD8 selon leur localisation en CD8 résidentes des organes non lymphoïdes, et en CD8 présentes dans les organes lymphoïdes et les CD8 circulantes. On distingue également les CD8 inflammatoires qui sont issues des monocytes circulants.

2.2.1. Les CD8 résidentes des organes non lymphoïdes

Les CD8 immatures des tissus non lymphoïdes captent les antigènes et migrent de la périphérie, via la lymphe, vers les ganglions drainants où elles peuvent initier une réponse immunitaire.

Les CD8 cutanées constituent une population hétérogène. Dans l'épiderme, où elles forment un réseau dense et détectent la présence de pathogènes pénétrant par la voie cutanée, elles sont appelées Cellules de Langerhans (CL). Aussi bien chez l'homme que chez la souris, ces cellules sont caractérisées par l'expression de la langerine (lectine) et des granules de Birbeck [59]. Des travaux chez la souris, ont démontré que les CL ne partagent pas les mêmes précurseurs que les CD8 : elles se renouvellent *in situ* grâce à des précurseurs résidants dans la peau. En effet, les précurseurs des LC, de phénotype CXCR1⁺CD45⁺, colonisent la peau durant la dernière phase du développement embryonnaire. Leur développement dépend de la cytokine M-CSF et non de Flt3-L [60, 61]. Au niveau du derme, la majorité des CD8 n'expriment pas la langerine. Elles peuvent être sub-divisées en CD8 CD103⁺ et CD8 CD103⁻CD11b⁺ [59].

Au niveau de l'intestin, les CD8 captent les antigènes du tractus digestif, puis migrent vers les ganglions mésentériques. Chez la souris, on peut distinguer 3 sous-populations de CD8 : les CD8 CD103⁺ CD11b^{low} localisées dans les plaques de Peyers, les CD8 CD103⁻CD11b^{high} et les CD8 CD103⁺CD11b⁺ localisées dans la lamina propria [62].

Dans les poumons, les CD8 captent les antigènes inhalés et circulent vers les ganglions médiastinaux. On peut ici encore distinguer plusieurs sous-populations de CD8 pulmonaires, caractérisées selon l'expression de leurs marqueurs de surface et leur localisation [63, 64].

Chez la souris, dans les voies respiratoires et dans les espaces interstitiels, on retrouve les CD8 conventionnelles CD11c^{high}, qui sont elles-mêmes sous-divisées en CD11b⁺ et en CD11b⁻, et les pDC CD11c^{low}. Dans les espaces alvéolaires, on retrouve une population de CD8 alvéolaires CD11c^{high}, qui se distingue des macrophages par l'absence d'expression du marqueur F4/80 et d'auto-fluorescence [63, 65].

Chez l'homme, on peut distinguer 3 sous-populations de CD8 présentes dans les lavages broncho-alvéolaires: les CD8 conventionnelles de type 1 CD11c⁺ BDCA-1⁺, de type 2 CD11c⁺ BDCA-3⁺ et les pDCs CD11c⁻ [66]. On retrouve également ces 3 sous-populations de CD8 dans le parenchyme pulmonaire [67]. Les CL sont également présentes dans la muqueuse respiratoire chez l'homme, mais leur présence est limitée au niveau de l'épithélium bronchique [66].

Chez l'homme, les CD8 sanguins sont HLA-DR⁺ et peuvent être divisées en CD8 conventionnelles CD11c⁺ et en pDCs qui sont CD11c⁻. Les CD8 conventionnelles sont elles-mêmes divisées en 2 sous-populations selon l'expression de BDCA (*Blood Dendritic Cell Antigen*) : les CD8 de type 1 expriment BDCA-1 tandis que les CD8 de type 2 expriment BDCA-3. Chez la souris les CD8 sanguins sont peu caractérisées.

2.2.2. Les CD8 des organes lymphoïdes

Chez la souris, les CD8 sont caractérisées par l'expression de l'intégrine CD11c. Dans la rate, on distingue 2 sous-populations au sein des CD8 conventionnelles, qui se distinguent par l'expression du marqueur CD8 α [68] : les CD8 CD8 α ⁻ et CD8 α ⁺CD205⁺. Les CD8 CD8 α ⁺CD205⁺ sont principalement localisées dans la zone T et la zone marginale [69]. Quant aux CD8 CD8 α ⁻, elles sont principalement localisées dans la pulpe rouge [70]. Ces 2 sous-populations migrent vers la zone T après activation [69, 70]. Dans les ganglions, on distingue également 2 sous-populations de CD8 CD11c⁺: les CD8 CD8 α ⁺CD205⁺ et les CD8 CD8 α ⁻. Ces sous-populations correspondraient aux CD8 spléniques CD8 α ⁺CD205⁺ et CD8 CD8 α ⁻, respectivement, non seulement en terme de phénotype mais aussi en terme de fonction [71].

Chez l'homme la principale source accessible de CD8 est sanguine. Les CD8 issues des organes lymphoïdes sont peu étudiées.

2.2.3. Les CD8 inflammatoires

Les CD8 inflammatoires correspondent à des populations de CD8 qui n'apparaissent qu'au cours d'une infection ou d'une inflammation. Elles ne sont pas observables dans des conditions basales. Ces cellules proviennent majoritairement des monocytes circulants Ly6C⁺ qui se différencient en CD8 CD11c⁺ [72]. Par exemple, chez la souris, après une infection virale, l'administration de LPS ou après une sensibilisation avec un allergène par voie intra-nasale, les monocytes sanguins CD11b⁺ sont recrutés dans les poumons et se différencient en CD8 inflammatoires CD11c⁺Ly6C⁺[65, 73, 74].

Une sous-population de CD8 inflammatoires capables de produire du TNF α et des radicaux oxygénés par l'induction d'iNOS (*induced Nitric-Oxide synthase*), a également été mise en évidence après une infection par *Listeria monocytogenes*. Ces CD8 sont appelées TipDC (*TNF and iNOS producing DC*) [75].

2.2.4. Les CD plasmacytoïdes (pDCs)

Les pDCs sont localisées dans la moelle osseuse, le sang et dans les organes lymphoïdes et non lymphoïdes. Elles n'ont pas la morphologie de CD conventionnelles. Ce sont des cellules rondes. En revanche, après stimulation par l'IL-3 et le CD40L elles changent de morphologie et ressemblent à des CD classiques [76]. Ces cellules ont la particularité de produire de grandes quantités d'IFN α en réponse à une activation par des ARN viraux notamment [77, 78]. Les pDCs expriment de faibles niveaux de CMH de classe II et de molécules de co-stimulation. Chez la souris, les pDC expriment B220 et mPDCA-1 (*Plasmacytoïde Dendritic Cell Antigen*), et plus faiblement CD11c [80]. Chez l'homme les pDCs n'expriment pas CD11c, mais le récepteur à l'IL-3 (CD123) ainsi que les marqueurs BDCA-2 et BDCA-4 [79].

2.3. Les fonctions des CD

La principale fonction des CD est la présentation de l'antigène aux LT. Les CD réagissent à de multiples stimuli. Dans un contexte de danger ou d'inflammation, les CD peuvent activer les LT naïfs et promouvoir leur différenciation en LT effecteurs. Mais elles peuvent aussi inhiber la réponse en induisant un état de tolérance immune.

2.3.1. Capture et apprêtement antigénique

Les CD sont capables de distinguer le « soi » du « non-soi » grâce à leurs récepteurs appelés PRR (*Pattern Recognition Receptor*) [81]. Les PRRs reconnaissent des motifs exprimés exclusivement par les pathogènes, appelés PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Pattern*). Il s'agit de structures ou motifs conservés comme le LPS ou l'ARN double brin. Les PRRs peuvent être divisés en 2 grandes catégories : les récepteurs impliqués dans la capture comme les récepteurs aux lectines de type C (DC-SIGN, DEC-205, Mannose récepteur), et les récepteurs qui vont induire une signalisation, les Toll-Like récepteurs (TLRs) [81]. Les CD sont également capables de reconnaître des molécules libérées au cours de lésions tissulaires et des protéines de stress appelées DAMPs (*Damage Associated Molecular Pattern*). La reconnaissance des PAMPs et des DAMPs constitue le signal de danger nécessaire à l'activation et la maturation des CD [82].

Les CD sont capables d'internaliser des particules exogènes ou des bactéries par phagocytose ou endocytose à l'aide de récepteurs spécifiques [83] et les antigènes solubles par

macropinocytose [84]. Les antigènes extracellulaires sont présentés via les molécules du CMH de classe II et activent les LT_{CD4} en LT auxiliaires (LTh). Quant aux antigènes intracellulaires (ex : antigène viraux), ils sont présentés par les molécules du CMH de classe I et activent les LT_{CD8} cytotoxiques (CTL). Cependant des antigènes extracellulaires peuvent également être présentés en association avec la molécule du CMH de classe I. Il s'agit alors d'une présentation croisée [85].

L'activation des CD8 induit leur maturation, qui s'accompagne de changements phénotypiques et fonctionnels. Ainsi, les CD8 acquièrent l'expression membranaire de CCR7, nécessaire à leur migration vers les organes lymphoïdes secondaires en réponse aux chimiokines CCL9 et CCL21 [86]. Les CD8 matures présentent une diminution de leur capacité à capturer l'antigène, une augmentation de l'expression des molécules de CMH de classe II et des molécules de co-stimulation (CD80, CD86, CD40) et de leur capacité à présenter l'antigène [87]. Au cours de leur maturation, les CD8 dégradent l'antigène en peptides qui seront associés aux molécules du CMH de classe I ou de classe II. Le complexe peptide-CMH sera ensuite exporté vers la membrane plasmique, dans des vésicules d'exocytose, afin d'être présenté aux LT [45].

2.3.2. Activation de la réponse immune par les CD8

2.3.2.1 Interaction CD8/LT

Les CD8, chargées en antigènes, migrent vers les organes lymphoïdes secondaires où elles rencontrent les LT. Pour être activé, le LT a besoin d'établir un contact avec la CD8 en formant une synapse immunologique. Trois signaux sont nécessaires à une activation optimale des LTs [88]. Le premier signal est délivré par la reconnaissance du peptide antigénique, présenté dans le contexte du CMH, par le TCR du LT. Cette activation déclenche une cascade de signalisation conduisant à l'expression de différentes molécules par le LT dont CD40L qui interagit avec le CD40 exprimé par les CD8. Les CD8 augmentent en retour l'expression de leurs molécules de costimulation CD80/CD86. Le second signal est transduit par l'interaction entre la molécule CD28, exprimée constitutivement par les LT, et les molécules CD80 et CD86 exprimées par les CD8 [89, 90]. Ce second signal va induire la production d'IL-2 par les LT nécessaire à leur expansion clonale. Ce second signal est finement régulé par un ensemble de signaux positifs et négatifs délivrés respectivement par les récepteurs CD28 et CTLA-4. Le profil de sécrétion de cytokines par les CD8 constitue le troisième signal d'activation. Ces cytokines vont orienter la réponse immune, en polarisant les LT_{CD4} effecteurs vers un profil de type Th1, Th2, Th17 ou T

régulateurs. Ainsi les deux premiers signaux sont nécessaires à l'activation du LT, le troisième déterminera sa polarisation [91].

La sécrétion d'IL-12 par les CD4 favorise la polarisation des LT_{CD4} vers un profil de type Th1. En absence d'IL-12 et en présence d'IL-4, les LT_{CD4} vont se différencier vers un profil de type Th2. L'IL-6 et le TGFβ orientent les LT_{CD4} vers une réponse de type Th17 [93, 94]. Enfin, les CD4 peuvent aussi sécréter des cytokines immuno-régulatrices telle que l'IL-10, impliquées dans la tolérance immunitaire et la génération de LTrég [95].

2.3.2.2 Les principaux effecteurs T de la réponse immunitaire

Les LT cytotoxiques (CTL)

Les LT_{CD8} cytotoxiques exercent une fonction cytotoxique sur les cellules infectées ou transformées. Ils sont impliqués dans l'immunité anti-infectieuse et anti-tumorale. Ils provoquent la mort des cellules cibles soit par lyse cellulaire, via la sécrétion d'enzymes lytiques comme la perforine, soit par induction d'apoptose médiée par Fas/FasL ou induite par la sécrétion de Granzyme B [96].

Les LTh1

La sécrétion d'IL-12 par les CD4 induit une réponse de type Th1, qui se caractérise par la production d'IFNγ et d'IL-2. Les LTh1 vont favoriser la réponse immune à médiation cellulaire en induisant la différenciation des LT_{CD8} en CTL. Ils peuvent également activer les macrophages et interviennent dans la protection contre des pathogènes intracellulaires comme *Leishmania major* ou *Listeria monocytogenes* [97].

Les LTh2

Les LTh2 sont caractérisés par la sécrétion d'IL-4, IL-5, IL-13, IL-10. Ils favorisent la réponse immune humorale en induisant la différenciation des LB en plasmocytes. Ils sont impliqués dans la défense contre les pathogènes extracellulaires ainsi que dans les réponses allergiques [97].

Les LTh17

La sécrétion d'IL-6 et de TGFβ permet la différenciation des LT naïfs en Th17. Tandis que l'IL-23 permet leur expansion. Les LTh17 se caractérisent par la sécrétion d'IL-17 et assurent la protection contre certaines bactéries comme *Mycobacterium tuberculosis*. Ils sont également

impliqués dans la physiopathologie de maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques [93, 94].

Les LTrégs

Les LTrégs jouent un rôle central dans le contrôle des réponses immunitaires. On distingue 2 types de LTrég CD4⁺: les LTrégs naturels générés dans le thymus, et les LTrég induits générés en périphérie en réponse à une stimulation antigénique [98, 99]. Les LTrégs inhibent les réponses T effectrices (prolifération et sécrétion de cytokines). Ils agissent par la production de cytokines immunosuppressives comme l'IL-10 et le TGF β , et/ou par un mécanisme nécessitant un contact cellule-cellule impliquant l'interaction de molécules de co-stimulation négative comme CTLA-4 [99].

Les LTrégs naturels expriment constitutivement à leur surface le marqueur CD25 (chaîne α du récepteur à l'IL-2). Que ce soit chez l'homme ou chez la souris, les LTrégs naturels se caractérisent par l'expression du facteur de transcription Foxp3 (*Forkhead-box protein 3*), molécule qui contribue en grande partie à leur développement et à leur fonction suppressive [100, 101]. Ainsi, la réduction de l'expression de Foxp3 abroge leur fonction suppressive. A l'inverse, une surexpression de Foxp3 dans les LT effecteurs CD25⁻ leur confère un phénotype suppresseur. Chez l'homme, les mutations du gène Foxp3 induisent le syndrome IPEX (*Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy and X-linked*) caractérisé par le développement de maladies auto-immunes et allergiques sévères [102]. Des mutations du gène codant Foxp3 chez la souris (souris scurfy) conduisent elles aussi à un syndrome équivalent au syndrome IPEX humain [102, 103].

Les LTrégs induits sont générés en périphérie, à partir des LT conventionnels après stimulation antigénique [99]. Contrairement aux LTrég naturels, ils expriment des niveaux variables de CD25 et de Foxp3. On distingue 2 sous-populations de LTrég induits : les Tr1 et les Th3.

Les Tr1 ont été mis en évidence *in vitro*, chez l'homme et chez la souris, après une stimulation chronique antigénique des LT conventionnels en présence d'IL-10. Les Tr1 produisent des quantités élevées d'IL-10, peu d'IL-2 et pas d'IL-4 [104]. Ils inhibent les immuno-pathologies de type Th1 comme les maladies inflammatoires digestives (colites) [104], mais pourraient aussi inhiber les réponses de type Th2 comme dans les maladies allergiques [105]. Les Tr1 peuvent aussi être générés *in vitro* avec une stimulation antigénique associée à une combinaison de vitamine D3 et de Dex [106].

Les Th3 ont été mis en évidence dans les ganglions mésentériques de souris, après l'induction d'une tolérance orale à un antigène. Les Th3 produisent des quantités élevées de TGF- β , peu d'IL-4 et des quantités variables d'IL-10. Ils interviennent notamment dans la protection contre les maladies auto-immunes comme l'EAE (modèle expérimental murin de sclérose en plaque) [107].

2.3.3. Induction de tolérance par les CD4

En plus de jouer un rôle essentiel dans l'induction d'une réponse immune effectrice, les CD4 interviennent dans l'établissement et le maintien de la tolérance centrale ou périphérique. Différents facteurs peuvent orienter les CD4 vers une activité tolérogène: leur état de maturation, la nature de la stimulation antigénique, le microenvironnement, ainsi que l'exposition à des agents anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs [108]. Des anomalies de cette régulation peuvent conduire à des déficits immunitaires (persistance des infections, tolérance vis-à-vis de tumeurs) ou à l'inverse, à des réponses inappropriées (allergie, auto-immunité, inflammation chronique).

2.3.3.1 Tolérance centrale et périphérique

La tolérance centrale est établie principalement dans le thymus et la moelle osseuse où la majorité des LT et LB auto-réactifs sont éliminés. Dans le thymus, la tolérance vis-à-vis des antigènes du soi s'effectue pour les LT où les CD4 thymiques jouent un rôle important dans la sélection négative et la génération de LT régulateurs naturels [109]. Chez l'homme, il a été montré que la sécrétion par les corpuscules de Hassall de TSLP (*Thymic Stromal Lymphopoietin*) instruit les CD4 thymiques à induire des LTrég naturels [110].

Les CD4 interviennent également au niveau périphérique afin de maintenir l'homéostasie tissulaire. Les CD4 permettent de prévenir les réponses immunitaires excessives envers des antigènes externes inoffensifs, inhalés ou ingérés, de la flore commensale et des antigènes du soi issus de cellules apoptotiques. Elles contrôlent également les LT auto-réactifs qui auraient échappés à la sélection négative. Les CD4 induisent la tolérance immune par délétion, anergie, ou par génération de LTrég [111].

2.3.3.2 Facteurs induisant des CD4 tolérogènes

L'état de maturation des CD8

L'état de maturation phénotypique des CD8 a été longtemps utilisé pour définir les CD8 tolérogènes ou immunogènes. En effet, des CD8 matures ont été classiquement considérées comme immunogènes, tandis que des CD8 immatures ou semi-immatures sont plutôt considérées comme tolérogènes. Dans des conditions non inflammatoires, les CD8 périphériques ont un phénotype plutôt immature caractérisé par une faible expression des molécules de CMH et des molécules de co-stimulation (CD86,CD80) [87]. La présentation antigénique aux LT naïfs n'est pas optimale et ne permet pas leur activation. Ceci conduit à l'anergie ou à l'apoptose des LT. Cependant, le niveau de maturation ne permet plus de définir strictement le profil des CD8, puisque des CD8 phénotypiquement matures peuvent induire la tolérance [87]. Ainsi des CD8 pulmonaires sécrétrices d'IL-10, avec un phénotype mature, ont été décrites comme étant tolérogènes. Ces CD8 IL-10⁺ sont capables de générer des LTrég, et d'induire une tolérance vis à vis d'un antigène inhalé [112]

Le microenvironnement

Des signaux émis par l'environnement peuvent induire des CD8 tolérogènes. Dans les intestins ou les poumons, les CD8 sont constamment exposées aux antigènes ingérés ou inhalés, ainsi qu'à des pathogènes potentiels. Une balance fine entre immunité et tolérance est donc nécessaire au maintien de l'homéostasie. Les épithéliums intestinaux et pulmonaires vont induire des CD8 qui favorisent les réponses de type régulatrices, en sécrétant abondamment les molécules anti-inflammatoires, IL-10 et TGFβ. D'autres facteurs solubles comme le peptide intestinal vasoactif (VIP) et la vitamine D3, peuvent également orienter les CD8 vers un profil tolérogène, capables d'induire des LTrég [113, 114]. Le VIP induit la production d'IL-10 par les CD8, et altère leur maturation [113]. Quant à la vitamine D3, elle augmente l'expression du ligand inhibiteur ILT-3 (*Immunoglobulin Like Transcript*) par les CD8 [114].

Des signaux émis par des cellules du système immunitaire peuvent induire eux aussi des CD8 tolérogènes. En effet, il a été montré dans des modèles murins d'asthme allergique expérimental que les macrophages interstitiels et les LTrég CD4⁺CD25⁺ sont capables, par la sécrétion d'IL-10, d'altérer la maturation (diminution de l'expression de CD86 et CD80), la migration et la fonction des CD8. Ces CD8 induisent alors une réponse tolérogène, prévenant le développement de l'asthme allergique [115, 116].

Un contexte pathologique, comme dans le cas des tumeurs, peut lui aussi conférer des propriétés tolérogènes aux CD8, qui sont alors capables d'induire des LTrég [117]. La production d'IL-10, de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), de TGFβ par les cellules

cancéreuses et l'environnement tumoral oriente les CD8 vers un profil tolérogène. Celles-ci sont alors incapables de générer une réponse anti-tumorale efficace [118].

Des PAMPs reconnus par certains récepteurs PRR, peuvent aussi induire des CD8 tolérogènes. Par exemple, le zymosan de levure et l'hémagglutinine filamenteuse de la bactérie *Bordetella pertussis*, reconnus respectivement par les TLR2 et TLR4 induisent la production d'IL-10 par les CD8 [119, 120].

Modulation par des agents pharmacologiques

Les GCs exercent leurs effets sur de nombreuses cellules de l'immunité, en particulier sur les cellules présentatrices d'antigènes. Ils sont en effet capables d'altérer la maturation et la fonction des CD8, leur conférant un profil tolérogène [121-124]. Les effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires des GCs sont médiés par la modulation de l'expression de gènes. Ils peuvent activer la transcription de gènes codant pour des molécules immunosuppressives et/ou anti-inflammatoires comme l'IL-10, ou bien réprimer la transcription de gènes codant pour des molécules inflammatoires comme l'IL-6, IL-12, TNF- α [32].

2.3.3.3 Mécanismes d'induction de tolérance par les CD8

Afin d'induire une tolérance immunitaire, les CD8 peuvent déclencher l'anergie et l'apoptose des LT naïfs ou générer des LTrég [108, 111].

Les CD8 peuvent induire l'apoptose des LT par la production de l'enzyme IDO (*Indolamine 2,3 dioxygénase*). IDO est une enzyme qui inhibe la prolifération des LT et induit leur apoptose en catalysant la déplétion du tryptophane (acide aminé essentiel), et en augmentant la production d'un métabolite pro-apoptotique, la kynurénine [125]. Les CD8 peuvent également exprimer des ligands membranaires inhibiteurs tels que ILT3 et ILT4, B7-H1/PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*). L'interaction de ces ligands avec leurs récepteurs exprimés par les LT va déclencher l'anergie des LT [126, 127]. Les CD8 exprimant ILT3 sont également capables d'induire des LTrég [114].

Les CD8 localisées au sein de la muqueuse bronchique par leur synthèse d'IL-10 peuvent induire des LTrég IL-10⁺ [112]. Il a également été démontré que les CD8 CD103⁺ de la muqueuse intestinale sont capables d'induire *in vivo* des LTrég Foxp3⁺, par un mécanisme dépendant du TGF β et de l'acide rétinoïque [128].

Le système immunitaire répond rapidement et efficacement contre des agents infectieux, tout en préservant l'intégrité de l'organisme. Une fine balance entre immunité et tolérance est donc nécessaire. En présentant l'antigène aux lymphocytes, la CD8 a un rôle clé dans cette régulation. Elle régule la réponse immune en agissant sur la balance immunité versus tolérance. Des perturbations de cet équilibre peuvent engendrer des pathologies, ainsi un défaut de réponse immune induit une tolérance inappropriée (persistance d'infection virale, développement de tumeurs). Une réponse immune excessive peut induire des pathologies, comme les maladies allergiques. L'identification de facteurs capables de reprogrammer le phénotype et la fonction des CD8 constitue une piste de recherche intéressante pour le traitement et la prévention de ces maladies. Ainsi des travaux réalisés dans notre laboratoire ont identifié un nouveau mécanisme impliqué dans la génération de CD8 tolérogènes. L'expression intracellulaire de la protéine GILZ dans les CD8 leur confère en effet un phénotype tolérogène.

Chapitre 3: L'asthme allergique

3.1. Généralités sur l'allergie

3.1.1. Définition

Les maladies allergiques concernent 20 à 25% de la population générale en France, et comprennent entre autres les rhinites allergiques, les allergies alimentaires, les allergies cutanées et l'asthme allergique. Dans les réactions immuno-allergiques, une réponse immunitaire adaptative anormale se développe vis-à-vis d'agents environnementaux non infectieux appelés allergènes. La réaction allergique est une réaction d'hypersensibilité de type I ou immédiate caractérisée par des IgE spécifiques de l'allergène et une réponse Th2 [129, 130].

3.1.2. Les allergènes

Il existe plusieurs types d'allergènes [131]. Les pneumallergènes ou aéroallergènes, véhiculés par l'air, comprennent les allergènes domestiques issus des acariens

(ex : Dermatophagoïdes pteronyssinus Derp1), des mammifères à poils, des moisissures et des allergènes d'extérieurs (ex : arbres, herbes et graminés). Ils entraînent des manifestations respiratoires, conjonctivales et oculaires. Les allergènes alimentaires ou trophoallergènes dont la liste s'est considérablement agrandie et dont les manifestations sont digestives et parfois cutanées. Les allergènes de contact (ex : le latex) causent majoritairement des réactions allergiques cutanées. Les autres catégories d'allergènes comprennent certains médicaments (antibiotiques, anesthésiques), et les venins d'hyménoptères. Certains allergènes peuvent induire des réactions allergiques violentes comme des chocs anaphylactiques et l'œdème de Quincke.

3.1.3. Les facteurs favorisant les allergies

Des facteurs génétiques peuvent favoriser le développement de maladies allergiques et plusieurs gènes ont été identifiés comme étant impliqués, comme les gènes des cytokines Th2 [132]. D'ailleurs la notion associée aux maladies allergiques est celle de l'atopie c'est à dire l'aptitude génétiquement programmée d'un individu à synthétiser des IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes de son environnement. Bien que des facteurs génétiques prédisposent à la maladie, des facteurs environnementaux semblent déterminants pour qu'un individu atopique développe une maladie allergique. Plusieurs facteurs environnementaux ont été proposés : le tabagisme [133], la pollution atmosphérique [134]. « L'hypothèse hygiéniste » suppose que l'augmentation de la prévalence dans les pays dits industrialisés, s'explique par une diminution de l'exposition aux infections bactériennes et virales durant les premières années de la vie, ce qui aurait pour conséquence une plus faible stimulation de la réponse immune de type Th1. Ce déséquilibre de la balance Th1/Th2 favoriserait ainsi le développement des réponses immunes de type Th2 [135]. Les facteurs environnementaux interagissent avec les facteurs génétiques et influencent l'apparition et le développement des maladies allergiques.

3.2. Physiopathologie de la réaction d'asthme allergique inflammatoire

Les mécanismes immunologiques impliqués dans l'asthme allergique s'organisent en deux phases : une phase de sensibilisation et une phase effectrice [136]. La 1^{ère} exposition avec un allergène initie une phase de sensibilisation, puis les expositions ultérieures déclenchent une réaction effectrice en deux temps (une phase de réaction immédiate suivie d'une réaction

retardée). Des expositions permanentes ou répétées à l'allergène, sont responsables d'une inflammation chronique associée à des lésions et à un remodelage tissulaire [136].

3.2.1. La phase de sensibilisation

La réaction d'asthme allergique débute par une phase de sensibilisation. Dans les voies respiratoires, les pneumallergènes sont captés par les CD_s résidentes des tissus sous-épithéliaux. Les CD_s activées entament un processus de maturation et migrent vers les ganglions lymphatiques drainant les poumons (ganglions médiastinaux), pour activer les LT naïfs en LT auxiliaires de type Th2 (LTh2). La source d'IL-4 nécessaire à cette polarisation proviendrait des basophiles, mastocytes, éosinophiles [137, 138]. Les LTh2 produisent les cytokines Th2 dont l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13, l'IL-9. La sécrétion d'IL-4 et d'IL-13 et l'interaction de CD40-ligand et de CD28, exprimés par les LT, avec CD40 et CD86/80 respectivement, vont induire le switch isotypique des LB vers la production d'IgE spécifiques de l'allergène [139]. Les IgE diffusent dans l'organisme où elles pourront se fixer à leurs récepteurs de haute affinité, FcεRI, présents à la surface des mastocytes. La phase de sensibilisation est asymptomatique.

3.2.2. La phase effectrice

La phase effectrice se produit lors de contacts ultérieurs avec l'allergène et se compose de 2 phases successives : la réaction immédiate et la réaction retardée.

3.2.2.1 La réaction immédiate

La réaction débute quelques minutes après l'exposition à l'allergène. L'allergène va se fixer directement sur les complexes FcεRI/IgE spécifiques présents à la surface des mastocytes des individus sensibilisés. Cette interaction va provoquer la dimérisation des récepteurs, nécessaire à l'activation des mastocytes [140]. Les mastocytes activés vont alors libérer le contenu de leurs granules cytoplasmiques (phénomène de dégranulation) qui contiennent des médiateurs pré-formés comme l'histamine et des protéases serine (chymases, tryptase). Les mastocytes activés vont produire et sécréter des médiateurs dérivés de l'acide arachidonique comme les prostaglandines (PGD₂) et les leucotriènes (LTB₄, LTC₄), ainsi que des cytokines et chimiokines (telles que CCL2 et IL-8/CXCL8). Les médiateurs pré-formés et néo-formés possèdent des propriétés vasoactives (histamine, leucotriènes) et/ou chimiotactiques (CCL2,

CXCL8). Ils vont induire la contraction des muscles lisses bronchiques, une vasodilatation, une production de mucus, une augmentation de la perméabilité vasculaire et favoriser le recrutement des leucocytes (LT, neutrophiles, éosinophiles, monocytes) [141]. Les médiateurs peuvent aussi stimuler les noci-récepteurs des nerfs sensoriels et des voies respiratoires, qui vont déclencher des éternuements, des démangeaisons et une toux [136]. Les médiateurs libérés par les mastocytes vont également permettre la transition vers la réaction retardée.

3.2.2.2 La réaction retardée

La réaction retardée survient 2 à 6 heures après l'exposition à l'allergène. Elle se caractérise par l'infiltration des cellules du système immunitaire issues de la circulation (lymphocytes, éosinophiles, basophiles, neutrophiles, monocytes) grâce à la libération, au cours de la phase précoce, des médiateurs chimiotactiques et des chimiokines. Les médiateurs libérés au cours de cette réaction retardée, comme le TNF- α , peuvent aussi activer les cellules de l'immunité (CDs, neutrophiles...) [141]. Les LTh2 interviennent dans cette phase effectrice en favorisant le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires. Les éosinophiles sécrètent des molécules telles que la MBP (*Major Basic Protein*), l'ECP (*Eosinophilic Cationic Protein*) et l'EPO (*Eosinophil Peroxydase*), qui altèrent l'épithélium bronchique. Ils participent également à l'inflammation de la sous-muqueuse et par ce biais à une diminution du diamètre des voies respiratoires. Les neutrophiles sécrètent des enzymes, comme l'Elastase, qui activent les métalloprotéases de la matrice (MMPs) et provoquent ainsi la dégradation du collagène de type III.

3.2.3. L'inflammation allergique chronique

Lorsque l'exposition à l'allergène est permanente ou répétée, l'inflammation persiste et la plupart des cellules de l'immunité recrutées à partir du sang demeurent dans le tissu. Cette inflammation chronique aboutit à long terme à une modification de l'architecture des voies respiratoires, due à un remodelage tissulaire. Ce dernier se caractérise par une desquamation de l'épithélium, un épaississement de la membrane basale, une hyperplasie et une augmentation du nombre de cellules musculaires lisses, une augmentation du dépôt de protéines de la matrice extracellulaire (fibronectine, collagène), une hyperplasie des cellules calciformes (cellules productrices de mucus) associée à une augmentation de la production de mucus [136, 142]. Le remodelage tissulaire peut mener à un dysfonctionnement de l'organe et à une perte de fonction de la barrière épithéliale respiratoire. La rupture de la barrière épithéliale augmente alors le

risque d'infections. Les interactions entre les cellules épithéliales et les cellules de l'immunité et mésenchymateuses forment ce qu'on appelle une unité trophique épithélio-mésenchymateuse (EMTU) qui contribue à ce remodelage des voies respiratoires [142]. Les patients asthmatiques présentent une hyperréactivité bronchique (HRB), qui peut être démasquée par une hypersensibilité à la méthacholine.

3.3. Les principaux acteurs cellulaires de l'asthme allergique

3.3.1. Les cellules épithéliales

L'épithélium des voies respiratoires est constamment exposé aux allergènes inhalés et participe au processus de régulation homéostatique pulmonaire. Il constitue la 1^{ère} ligne de défense en produisant des molécules comme des peptides anti-microbiens et des facteurs du complément [143]. Chez les patients asthmatiques allergiques la barrière est altérée [142]. L'inflammation chronique et le remodelage tissulaire associés, se traduisent par une altération des cellules épithéliales et de ce fait par une rupture de l'intégrité de l'épithélium [144].

D'autres part, les cellules épithéliales activées par les allergènes vont produire des chimiokines (CCL2 et CCL20) et les cytokines pro-Th2 (ex : la TSLP, IL-33 et IL-25), responsables du recrutement et de l'activation des cellules impliquées dans la réaction allergique inflammatoire [145]. Ainsi les CD^s stimulées par la TSLP, l'IL-25 et l'IL-33 polarisent la différenciation des LT naïfs vers un phénotype Th2 [146, 147]. L'IL-33 active également les mastocytes, les éosinophiles et les basophiles. La TSLP favorise également la production d'IL-13 par les mastocytes (responsable entre autre de l'augmentation de la production de mucus) et le recrutement des éosinophiles [148]. Dans l'asthme allergique, les interactions entre l'épithélium activé et le mésenchyme (EMTU) forment un environnement tissulaire riche en cytokines et en facteurs de croissance, qui favorisent les réponses immunitaires Th2, et contribuent au remodelage bronchique et au maintien de l'inflammation [142].

3.3.2. Les CD^s

Que ce soit chez l'homme ou chez la souris, il existe plusieurs sous-populations de CD^s dans les poumons. Les CD^s sont réparties dans la muqueuse respiratoire, l'interstitium pulmonaire et les alvéoles. Les CD^s intra-épithéliales, caractérisées par le marqueur CD103, envoient leurs pseudopodes à travers les cellules épithéliales afin de capter les antigènes inhalés,

à l'instar de ce qui est observé dans la muqueuse intestinale [143]. Les CD exercent un rôle de sentinelle dans la surveillance immunitaire locale et interviennent dans la régulation des réponses immunes dans les voies respiratoires [63, 145].

Plusieurs travaux chez l'homme et la souris ont démontré le rôle essentiel des CD dans l'initiation de la réaction d'asthme allergique et le maintien de la réponse Th2 [63, 145]. Un défaut intrinsèque des CD a été envisagé chez les patients allergiques. En effet, chez les patients allergiques aux acariens, les Mo-DCs stimulés par l'allergène Derp1 sur-expriment CD83 et CD86, et produisent plus de TNF- α , d'IL-1 β et d'IL-6 par rapport aux Mo-DCs issus des sujets sains ou de patients allergiques aux pollens de graminés. Les co-cultures autologues réalisées à partir des LT et des Mo-DCs chargées avec Derp1, des patients sensibilisés aux acariens, révèlent une augmentation de la production d'IL-4 et non de l'IFN γ , comparées aux cultures contrôles non allergiques [149]. Le profil opposé est observé dans les co-cultures réalisées à partir des LT et Mo-DCs issus des patients non allergiques ou allergiques aux pollens [149].

Il a également été démontré que les CD conventionnelles et les pDCs isolées de sujets allergiques aux acariens, et chargées avec Derp1 polarisent les LT naïfs de sujets contrôles non allergiques en LTh1 et LTh2 respectivement [150]. La polarisation des LT naïfs allogéniques n'est pas observée dans les expériences réalisées avec les CD conventionnelles et les pDCs des sujets non allergiques [150]. D'autre part, les CD conventionnelles des sujets contrôles non allergiques stimulées par Derp1 sécrètent de l'IL-10 et activent des LT producteurs d'IL-10 [150]. L'inhibition de la synthèse d'IL-10 par les CD des sujets sains, dans ces expériences, s'accompagne d'une polarisation de LT naïfs allogéniques en LTh1 [150]. Ces résultats suggèrent que les CD jouent un rôle crucial dans l'initiation et l'amplification de la réponse Th2 chez les sujets allergiques, et pourraient présenter un défaut de régulation des réponses immunes et tolérantes.

Chez la souris, le transfert en intra-trachéal de CD conventionnelles chargées OVA induit une hyper-réactivité bronchique et une inflammation broncho-alvéolaire riche en éosinophiles caractéristiques de l'asthme, après de nouvelles stimulations intra-nasales avec l'allergène [151, 152]. La déplétion des CD conventionnelles avant les stimulations répétées avec l'allergène abroge les symptômes de l'asthme allergique [152, 153]. En revanche, les CD plasmacytoïdes pulmonaires ont une fonction protectrice contre le développement de l'asthme allergique dans les modèles murins. En effet, la déplétion des pDCs durant la phase de sensibilisation à l'OVA aggrave les caractéristiques de l'asthme allergique, tandis que le transfert adoptif de pDCs avant la sensibilisation à l'OVA protège contre l'asthme [154, 155]. Chez la souris, les CD

conventionnelles contribueraient à l'induction et au maintien de l'asthme allergique tandis que les pDCs auraient un rôle protecteur.

3.3.3. Les Mastocytes

Les mastocytes (MC) sont localisés au niveau des muqueuses, et interviennent dans la phase effectrice de la réaction allergique pulmonaire. Ils sont en effet directement activés par les allergènes (après la phase de sensibilisation), qui se fixent sur le complexe FcεRI/IgE présents à leur surface [140]. Cette activation provoque la libération des médiateurs pré-formés et néo-formés qui induisent une obstruction bronchique, la vasodilatation, le recrutement d'un infiltrat inflammatoire [156]. Certains médiateurs peuvent aussi moduler l'activité des CD, comme l'histamine. Il a ainsi été démontré chez l'homme que l'histamine induit la maturation des CD qui se traduit par une augmentation des molécules de CMH de classe II et CD86 [157, 158]. L'histamine inhibe la production d'IL-12 par les CD favorisant ainsi la génération de LTh2 [157, 159, 160]. D'autres molécules produites par les MCs activés comme le TNF-α et l'IL-1β ont des effets similaires sur les CD [141]. La survie des MCs dans les tissus est favorisée par l'IL-9 et le SCF (*stem-cell factor*), facteur de croissance des MCs [161]. Dans l'asthme allergique le nombre de mastocytes pulmonaires est augmenté et leur localisation est anormale [162]. Les MCs s'accumulent dans le muscle lisse [163].

3.3.4. Les LT auxiliaires (LTh)

L'asthme allergique est une maladie inflammatoire caractérisée par une réponse Th2, avec une production de cytokines de type Th2 comme l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13 et l'IL-9. Les études réalisées dans des modèles murins et chez l'homme ont établi que durant la phase effectrice de la réaction inflammatoire, les LTh2 sont recrutés dans les poumons [164]. Leur taux d'activation est corrélé positivement avec la sévérité de la maladie chez l'homme [150]. Les cytokines Th2 produites contribuent à la physiopathologie de la maladie [136, 151, 164]. L'IL-4 et l'IL-13 orientent le switch isotypique dans les LB vers la production des IgE. L'IL-13 contribue également à une augmentation de la production de mucus, au remodelage pulmonaire et à l'hyper-réactivité bronchique. L'IL-5 est essentielle pour le développement, la maturation et

l'activation des éosinophiles. L'IL-9 favorise la survie et l'activation des mastocytes, et intervient également dans le remodelage bronchique et l'installation d'une hyper-réactivité bronchique (HRB).

Il a été démontré récemment que dans certaines conditions (réunies dans les maladies allergiques), les LTh2 pourraient se spécialiser dans la production d'IL-9 et se polariser ainsi en LTh9. Toutefois la contribution de ces LTh9 dans l'asthme allergique n'est pas encore démontrée [165]. Leur implication dans l'asthme allergique sera d'autant plus difficile à évaluer qu'il existe d'autres sources potentielles d'IL-9 comme les mastocytes et les éosinophiles [166].

Les LTh17 semblent également être impliqués dans les asthmes sévères et/ou cortico-résistants [167, 168]. Une augmentation de l'expression de l'IL-17A et de l'IL-17F a été observée dans le tissu sous-muqueux des bronches des patients atteints d'asthme [168]. D'ailleurs les taux d'IL-17A détectés dans les fluides des expectorations de patients allergiques asthmatiques sont positivement corrélés avec l'augmentation de l'HRB [169]. Les modèles murins suggèrent également que l'IL-17 est impliquée dans le recrutement de neutrophiles. Ils confirment un rôle des Th17 en association avec les LTh2 dans le développement de l'HRB [170].

3.3.5. Les Polynucléaires

Les éosinophiles, neutrophiles, basophiles font partis des cellules de l'immunité innée qui composent l'infiltrat inflammatoire dans les réactions allergiques dont l'asthme allergique [171].

L'hyper-éosinophilie est une caractéristique de l'asthme et ces cellules jouent un rôle important dans la physiopathologie de la maladie. Une fois activés, les éosinophiles libèrent des médiateurs lipidiques (leucotriènes), des cytokines et des enzymes qui vont contribuer à l'inflammation, au remodelage pulmonaire et à la broncho-constriction.

Une infiltration plus importante de neutrophiles est observée chez les patients atteints d'un asthme sévère, et les patients atteints de neutrophilie semblent moins bien répondre aux corticothérapies [172, 173]. Les neutrophiles sécrètent des médiateurs comme le Cysteinyl-Leukotriène (cys-LTs) impliqués dans la broncho-constriction, et des enzymes comme l'Elastase qui vont altérer l'épithélium.

Les basophiles pourraient avoir un rôle clé dans l'initiation de la réponse immune Th2. Ils pourraient être la principale source d'IL-4 nécessaire à la polarisation de la réponse Th2 durant la phase de sensibilisation [138]. Les basophiles possèdent des récepteurs FcεRI et peuvent donc

être directement activés par l'allergène lors de contacts ultérieurs, puis s'activer et sécréter des médiateurs inflammatoires [174].

3.3.6. Les LTrégs

Dans les voies respiratoires, la principale fonction des LTrég est de limiter les réponses inflammatoires après une infection et de maintenir la tolérance envers des antigènes inhalés inoffensifs [175]. Chez des sujets non allergiques, des LTrég spécifiques des allergènes environnementaux les plus usuels et producteurs d'IL-10, ont été mis en évidence [176]. Des travaux chez l'homme ont également montré un défaut quantitatif et qualitatif des LTrég pulmonaires chez des sujets allergiques [177] et une diminution de l'expression de FoxP3 dans les LTrég circulants [178]. Dans les modèles murins, le transfert adoptif de LTrég CD4⁺CD25⁺ supprime l'inflammation allergique et l'hyper-réactivité bronchique, via un mécanisme dépendant de l'IL-10 [179]. A l'inverse, leur déplétion avant la sensibilisation avec l'allergène augmente la sévérité de la maladie et induit une augmentation du nombre de CD dans les voies respiratoires. Ces CD expriment un niveau plus élevé de molécules de CMH de classe II et des molécules de co-stimulation CD80, CD86. Elles stimulent la prolifération de LT et la production de cytokines Th2 [115].

Les LTrég sont capables de contrôler le développement des maladies allergiques, en agissant sur les différentes cellules impliquées dans la phase de sensibilisation et la phase effectrice [105]. Les LTrég peuvent affecter la capacité des CD à activer des LT effecteurs et favoriser le développement de CD tolérogènes, inhiber l'activation des LTh2 spécifiques de l'allergène et inhiber le flux migratoire des LT effecteurs vers le tissu enflammé [180, 181]. Ils peuvent également contrôler les réactions allergiques en agissant directement ou indirectement sur les mastocytes, basophiles et éosinophiles [182-184]. Les LTrég peuvent aussi agir sur les LB et contrôler la production d'anticorps en faveur de l'IgG4, un isotype non inflammatoire capable de capter l'allergène empêchant ainsi l'activation des mastocytes par l'intermédiaire du FcεRI [185]. Ces mécanismes de suppression mettent en jeu la sécrétion de facteurs solubles comme l'IL-10, le TGF-β ou des récepteurs membranaires inhibiteurs, tels que CTLA-4, PD-1 [185]. Les LTrég naturels et induits jouent un rôle important dans la prévention et la résolution des réactions allergiques inflammatoires.

3.3.7. Les Macrophages

Les macrophages sont les cellules immunes les plus représentées dans le poumon, cependant leur rôle dans les réponses inflammatoires allergiques est relativement peu étudié. Les macrophages jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie afin de prévenir toute réponse inflammatoire excessive envers les antigènes inhalés inoffensifs, ainsi que dans la défense envers les pathogènes aéroportés [143]. On distingue les macrophages alvéolaires (MAs) localisés dans les alvéoles et les macrophages interstitiels (MIs) localisés dans l'interstitium pulmonaire.

Les MAs sont continuellement exposés aux antigènes inhalés en raison de leur localisation dans la lumière alvéolaire. Plusieurs travaux ont démontré le rôle des MAs dans la régulation des fonctions des CD4 ainsi que dans l'inflammation allergique. Ainsi chez la souris, la déplétion des MAs *in vivo* dans la souris exacerbe les réactions immunitaires en réponse aux antigènes inhalés [186], augmente le recrutement des CD4 dans les alvéoles et optimise leur migration dans les ganglions médiastinaux [187]. Une altération de la fonction régulatrice des MAs a été décrite dans l'asthme sévère et chez des sujets cortico-résistants. Ainsi, le profil de production des cytokines des MAs de ces patients diffère par rapport aux sujets sains : ils produisent plus d'IL-6 et d'IL-8 [188]. Dans un modèle murin d'exacerbation d'un asthme allergique, les MAs sécrètent plus d'IL-1 β , IL-6 et de TNF- α par rapport aux MAs des souris asthmatiques sans exacerbation [189].

Les MIs interviendraient également dans la prévention du développement de l'asthme allergique en contrôlant la fonction des CD4 pulmonaires en réponse au LPS. Les antigènes inhalés sont le plus souvent accompagnés de signaux de danger d'origine bactérienne comme le LPS (présent dans l'air ambiant) qui potentialise les réponses allergiques. Il a été démontré chez la souris, que les MIs co-cultivés avec des CD4, de l'OVA et du LPS inhibent la capacité des CD4 à induire un asthme allergique après un transfert en intra-trachéale à des souris receveuses, selon un mécanisme dépendant de l'IL-10. D'autre part, la déplétion *in vivo* des MIs exacerbe l'asthme allergique induit par inhalation d'un allergène en présence de LPS [116].

Ces résultats mettent en évidence le rôle régulateur des macrophages alvéolaires et interstitiaux sur la fonction des CD4 et dans la prévention des réponses inflammatoires de type allergiques.

3.4. Les thérapies dans les maladies allergiques

3.4.1. Les corticothérapies

Les corticostéroïdes inhalés constituent le principal traitement préconisé dans l'asthme allergique. Ils peuvent être associés à des agonistes des récepteurs β -adrénergiques (exprimés par les cellules musculaires lisses bronchiques) et ont des effets broncho-dilatateurs [190]. Les GCs agissent sur de nombreuses cellules de l'immunité. Ils altèrent la maturation et la fonction des CD4 [121, 123, 124]. Ils réduisent le nombre de CD4 dans les poumons des patients asthmatiques [191]. Le traitement par des corticostéroïdes des patients asthmatiques permet également d'augmenter le nombre de LTrég dans les voies respiratoires et la restauration de leurs fonctions suppressives [177]. Les corticostéroïdes permettent de contrôler les symptômes de l'asthme allergique sans toutefois le guérir, et l'effet bénéfique disparaît avec l'arrêt du traitement. Malgré l'utilisation loco-régionale, une diffusion systémique est possible et peut s'accompagner d'effets secondaires. A forte dose, ils ralentissent la croissance chez l'enfant et augmentent les risques de fractures ostéoporotiques chez la femme. De plus, il existe une proportion de patients asthmatiques cortico-résistants qui ne répondent pas aux GCs.

3.4.2. Les immunothérapies ciblant les médiateurs de l'inflammation

Les médiateurs de l'inflammation sont des cibles thérapeutiques [190, 192]. Ainsi les anti-histaminiques qui ciblent le récepteur H1 de l'histamine, sont utilisés dans le traitement des rhinites allergiques, mais sont moins efficaces dans l'asthme allergique. En revanche, les antagonistes des leucotriènes se sont révélés efficaces dans le traitement de l'asthme allergique. Plusieurs essais cliniques ciblant les cytokines impliquées dans le développement de l'asthme allergique ont été menés [164]. L'ensemble des résultats a globalement montré que le blocage d'une seule cytokine peut avoir des effets bénéfiques, mais n'est pas suffisant pour supprimer totalement les symptômes de la maladie. Par exemple, les anticorps spécifiques de l'IL-5 ont permis de diminuer efficacement le nombre d'éosinophiles dans le sang et les expectorations des

patients atteints d'allergies sévères ou modérées, sans toutefois améliorer les autres symptômes de la maladie [193-195].

3.4.3. L'immunothérapie spécifique

L'immunothérapie spécifique consiste à administrer des doses croissantes d'allergènes (désensibilisation à l'allergène) à des sujets sensibilisés afin d'induire une tolérance envers l'allergène [196, 197]. Cette immunothérapie induit des LTrég allergènes spécifiques pouvant restaurer une tolérance périphérique chez l'homme [180, 198]. L'immunothérapie spécifique s'accompagne chez les patients allergiques : d'une inhibition des réponses Th2 allergène-spécifique, d'une augmentation du nombre de LTrég producteurs d'IL-10 et de LTrég CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ circulants, ainsi que du taux d'IgG4 circulants [199] [200]. Cependant, ce type de traitement nécessite des injections fréquentes d'allergènes afin de maintenir le taux de LTrég. D'autre part, ce traitement est seulement recommandé pour les patients avec une rhinite allergique ou un asthme intermittent, sensibilisés envers un seul allergène, ce qui n'est pas la situation la plus fréquente.

3.4.4. Les immunothérapies ciblant les CD4

Les CD4 sont cruciales pour l'initiation et le maintien de la réponse immune inflammatoire. Interférer avec leur fonction pourrait constituer une piste dans le traitement des maladies allergiques. Une stratégie visant à dépleter les CD4 ne serait pas envisageable, car elle risquerait de favoriser les infections dues à des pathogènes aéroportés (ex : virus de la grippe) [73]. Des traitements qui ciblent les médiateurs responsables de l'activation et du recrutement des CD4 peuvent être envisagés. Ainsi dans des modèles murins, l'utilisation d'agonistes des récepteurs aux prostaglandines a donné de bons résultats [201, 202]. L'utilisation d'un anticorps neutralisant dirigé contre la TSLP a permis de diminuer les caractéristiques physiopathologiques de l'asthme allergique murin via une modulation de l'activation des CD4 [203]. L'approche la plus intéressante serait de stimuler les propriétés immuno-régulatrices des CD4 afin d'orienter les réponses immunes allergiques vers une réponse de type tolérogène et/ou anti-inflammatoire, avec génération de LTrég et des effets bénéfiques à plus long terme.

L'identification de nouvelles molécules immuno-régulatrices capables de reprogrammer ainsi les CD8 constitue une des pistes les plus innovantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. D'Adamio, F., et al., *A new dexamethasone-induced gene of the leucine zipper family protects T lymphocytes from TCR/CD3-activated cell death*. Immunity, 1997. **7**(6): p. 803-12.
2. Ayroldi, E. and C. Riccardi, *Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ): a new important mediator of glucocorticoid action*. FASEB J, 2009. **23**(11): p. 3649-58.
3. Berrebi, D., et al., *Synthesis of glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) by macrophages: an anti-inflammatory and immunosuppressive mechanism shared by glucocorticoids and IL-10*. Blood, 2003. **101**(2): p. 729-38.
4. Cohen, N., et al., *GILZ expression in human dendritic cells redirects their maturation and prevents antigen-specific T lymphocyte response*. Blood, 2006. **107**(5): p. 2037-44.
5. Hamdi, H., et al., *Induction of antigen-specific regulatory T lymphocytes by human dendritic cells expressing the glucocorticoid-induced leucine zipper*. Blood, 2007. **110**(1): p. 211-9.
6. Cannarile, L., et al., *Cloning, chromosomal assignment and tissue distribution of human GILZ, a glucocorticoid hormone-induced gene*. Cell Death Differ, 2001. **8**(2): p. 201-3.
7. Asselin-Labat, M.L., et al., *FoxO3 mediates antagonistic effects of glucocorticoids and interleukin-2 on glucocorticoid-induced leucine zipper expression*. Mol Endocrinol, 2005. **19**(7): p. 1752-64.
8. Asselin-Labat, M.L., et al., *GILZ, a new target for the transcription factor FoxO3, protects T lymphocytes from interleukin-2 withdrawal-induced apoptosis*. Blood, 2004. **104**(1): p. 215-23.
9. Soundararajan, R., et al., *Differential activities of glucocorticoid-induced leucine zipper protein isoforms*. J Biol Chem, 2007. **282**(50): p. 36303-13.
10. Bruscoli, S., et al., *Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) and long GILZ inhibit myogenic differentiation and mediate anti-myogenic effects of glucocorticoids*. J Biol Chem, 2010. **285**(14): p. 10385-96.
11. Bruscoli, S., et al., *Long glucocorticoid-induced leucine zipper (L-GILZ) protein interacts with ras protein pathway and contributes to spermatogenesis control*. J Biol Chem, 2012. **287**(2): p. 1242-51.
12. Yachi, K., et al., *Localization of glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) expressing neurons in the central nervous system and its relationship to the stress response*. Brain Res, 2007. **1159**: p. 141-7.
13. Perez, S.A., et al., *A potential role for hydrocortisone in the positive regulation of IL-15-activated NK-cell proliferation and survival*. Blood, 2005. **106**(1): p. 158-66.
14. Godot, V., et al., *Dexamethasone and IL-10 stimulate glucocorticoid-induced leucine zipper synthesis by human mast cells*. Allergy, 2006. **61**(7): p. 886-90.
15. Eddleston, J., et al., *The anti-inflammatory effect of glucocorticoids is mediated by glucocorticoid-induced leucine zipper in epithelial cells*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **119**(1): p. 115-22.
16. Hamdi, H., et al., *Glucocorticoid-induced leucine zipper: A key protein in the sensitization of monocytes to lipopolysaccharide in alcoholic hepatitis*. Hepatology, 2007. **46**(6): p. 1986-92.
17. Glynne, R., et al., *B-lymphocyte quiescence, tolerance and activation as viewed by global gene expression profiling on microarrays*. Immunol Rev, 2000. **176**: p. 216-46.
18. Grugan, K.D., et al., *Dual regulation of glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) by the glucocorticoid receptor and the PI3-kinase/AKT pathways in multiple myeloma*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2008. **110**(3-5): p. 244-54.
19. Muller, O.G., et al., *Mineralocorticoid effects in the kidney: correlation between alphaENaC, GILZ, and Sgk-1 mRNA expression and urinary excretion of Na⁺ and K⁺*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(5): p. 1107-15.
20. Soundararajan, R., et al., *A novel role for glucocorticoid-induced leucine zipper protein in epithelial sodium channel-mediated sodium transport*. J Biol Chem, 2005. **280**(48): p. 39970-81.
21. Tynan, S.H., S.G. Lundeen, and G.F. Allan, *Cell type-specific bidirectional regulation of the glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) gene by estrogen*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2004. **91**(4-5): p. 225-39.
22. Lebson, L., et al., *Induction of the glucocorticoid-induced leucine zipper gene limits the efficacy of dendritic cell vaccines*. Cancer Gene Ther, 2011. **18**(8): p. 563-70.
23. Wang, Y., et al., *Upregulations of glucocorticoid-induced leucine zipper by hypoxia and glucocorticoid inhibit proinflammatory cytokines under hypoxic conditions in macrophages*. J Immunol, 2012. **188**(1): p. 222-9.
24. Zacharchuk, C.M., et al., *Programmed T lymphocyte death. Cell activation- and steroid-induced pathways are mutually antagonistic*. J Immunol, 1990. **145**(12): p. 4037-45.
25. Delfino, D.V., et al., *Decrease of Bcl-xL and augmentation of thymocyte apoptosis in GILZ overexpressing transgenic mice*. Blood, 2004. **104**(13): p. 4134-41.
26. Joha, S., et al., *GILZ inhibits the mTORC2/AKT pathway in BCR-ABL(+) cells*. Oncogene, 2012. **31**(11): p. 1419-30.

27. Ayroldi, E., et al., *GILZ mediates the antiproliferative activity of glucocorticoids by negative regulation of Ras signaling*. J Clin Invest, 2007. **117**(6): p. 1605-15.
28. Redjimi, N., et al., *Identification of glucocorticoid-induced leucine zipper as a key regulator of tumor cell proliferation in epithelial ovarian cancer*. Mol Cancer, 2009. **8**: p. 83.
29. Gaudin, F., et al., *Identification of the chemokine CX3CL1 as a new regulator of malignant cell proliferation in epithelial ovarian cancer*. PLoS One, 2011. **6**(7): p. e21546.
30. Shi, X., et al., *A glucocorticoid-induced leucine-zipper protein, GILZ, inhibits adipogenesis of mesenchymal cells*. EMBO Rep, 2003. **4**(4): p. 374-80.
31. Zhang, W., N. Yang, and X.M. Shi, *Regulation of mesenchymal stem cell osteogenic differentiation by glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ)*. J Biol Chem, 2008. **283**(8): p. 4723-9.
32. Coutinho, A.E. and K.E. Chapman, *The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights*. Mol Cell Endocrinol, 2011. **335**(1): p. 2-13.
33. Yang, Y.H., et al., *Annexin-1 regulates macrophage IL-6 and TNF via glucocorticoid-induced leucine zipper*. J Immunol, 2009. **183**(2): p. 1435-45.
34. Elenkov, I.J., *Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance*. Ann N Y Acad Sci, 2004. **1024**: p. 138-46.
35. Cannarile, L., et al., *Increased GILZ expression in transgenic mice up-regulates Th-2 lymphokines*. Blood, 2006. **107**(3): p. 1039-47.
36. Cannarile, L., et al., *Glucocorticoid-induced leucine zipper is protective in Th1-mediated models of colitis*. Gastroenterology, 2009. **136**(2): p. 530-41.
37. Esposito, E., et al., *Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) over-expression in T lymphocytes inhibits inflammation and tissue damage in spinal cord injury*. Neurotherapeutics, 2012. **9**(1): p. 210-25.
38. Kelly, M.M., et al., *Corticosteroid-induced gene expression in allergen-challenged asthmatic subjects taking inhaled budesonide*. Br J Pharmacol, 2012. **165**(6): p. 1737-47.
39. Beaulieu, E., et al., *Glucocorticoid-induced leucine zipper is an endogenous antiinflammatory mediator in arthritis*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(9): p. 2651-61.
40. Riccardi, C., et al., *GILZ, a glucocorticoid hormone induced gene, modulates T lymphocytes activation and death through interaction with NF-kB*. Adv Exp Med Biol, 2001. **495**: p. 31-9.
41. Ayroldi, E., et al., *Modulation of T-cell activation by the glucocorticoid-induced leucine zipper factor via inhibition of nuclear factor kappaB*. Blood, 2001. **98**(3): p. 743-53.
42. Mittelstadt, P.R. and J.D. Ashwell, *Inhibition of AP-1 by the glucocorticoid-inducible protein GILZ*. J Biol Chem, 2001. **276**(31): p. 29603-10.
43. Ayroldi, E., et al., *Glucocorticoid-induced leucine zipper inhibits the Raf-extracellular signal-regulated kinase pathway by binding to Raf-1*. Mol Cell Biol, 2002. **22**(22): p. 7929-41.
44. Banchereau, J. and R.M. Steinman, *Dendritic cells and the control of immunity*. Nature, 1998. **392**(6673): p. 245-52.
45. Banchereau, J., et al., *Immunobiology of dendritic cells*. Annu Rev Immunol, 2000. **18**: p. 767-811.
46. Steinman, R.M. and Z.A. Cohn, *Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution*. J Exp Med, 1973. **137**(5): p. 1142-62.
47. Fogg, D.K., et al., *A clonogenic bone marrow progenitor specific for macrophages and dendritic cells*. Science, 2006. **311**(5757): p. 83-7.
48. Naik, S.H., et al., *Development of plasmacytoid and conventional dendritic cell subtypes from single precursor cells derived in vitro and in vivo*. Nature Immunology, 2007. **8**(11): p. 1217-1226.
49. Onai, N., et al., *Identification of clonogenic common Flt3+M-CSFR+ plasmacytoid and conventional dendritic cell progenitors in mouse bone marrow*. Nature Immunology, 2007. **8**(11): p. 1207-1216.
50. Liu, K., et al., *In Vivo Analysis of Dendritic Cell Development and Homeostasis*. Science, 2009.
51. Liu, K. and M.C. Nussenzweig, *Origin and development of dendritic cells*. Immunol Rev, 2010. **234**(1): p. 45-54.
52. Geissmann, F., et al., *Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells*. Science, 2010. **327**(5966): p. 656-61.
53. D'Amico, A. and L. Wu, *The early progenitors of mouse dendritic cells and plasmacytoid predendritic cells are within the bone marrow hemopoietic precursors expressing Flt3*. J Exp Med, 2003. **198**(2): p. 293-303.
54. del Rio, M.L., et al., *Development and functional specialization of CD103+ dendritic cells*. Immunol Rev, 2010. **234**(1): p. 268-81.
55. McKenna, H.J., et al., *Mice lacking flt3 ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor cells, dendritic cells, and natural killer cells*. Blood, 2000. **95**(11): p. 3489-97.
56. Maraskovsky, E., et al., *Dramatic increase in the numbers of functionally mature dendritic cells in Flt3 ligand-treated mice: multiple dendritic cell subpopulations identified*. J Exp Med, 1996. **184**(5): p. 1953-62.

57. Inaba, K., et al., *Generation of large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*. J Exp Med, 1992. **176**(6): p. 1693-702.
58. Sallusto, F. and A. Lanzavecchia, *Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha*. J Exp Med, 1994. **179**(4): p. 1109-18.
59. Merad, M., F. Ginhoux, and M. Collin, *Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells*. Nat Rev Immunol, 2008. **8**(12): p. 935-47.
60. Merad, M., et al., *Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions*. Nat Immunol, 2002. **3**(12): p. 1135-41.
61. Ginhoux, F., et al., *Langerhans cells arise from monocytes in vivo*. Nat Immunol, 2006. **7**(3): p. 265-73.
62. Coombes, J.L. and F. Powrie, *Dendritic cells in intestinal immune regulation*. Nat Rev Immunol, 2008. **8**(6): p. 435-46.
63. Lambrecht, B.N. and H. Hammad, *Lung dendritic cells in respiratory viral infection and asthma: from protection to immunopathology*. Annu Rev Immunol, 2012. **30**: p. 243-70.
64. Sertl, K., et al., *Dendritic cells with antigen-presenting capability reside in airway epithelium, lung parenchyma, and visceral pleura*. J Exp Med, 1986. **163**(2): p. 436-51.
65. Plantinga, M., H. Hammad, and B.N. Lambrecht, *Origin and functional specializations of DC subsets in the lung*. Eur J Immunol, 2010. **40**(8): p. 2112-8.
66. Donnenberg, V.S. and A.D. Donnenberg, *Identification, rare-event detection and analysis of dendritic cell subsets in broncho-alveolar lavage fluid and peripheral blood by flow cytometry*. Front Biosci, 2003. **8**: p. s1175-80.
67. Demedts, I.K., et al., *Identification and characterization of human pulmonary dendritic cells*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005. **32**(3): p. 177-84.
68. Vremec, D., et al., *The surface phenotype of dendritic cells purified from mouse thymus and spleen: investigation of the CD8 expression by a subpopulation of dendritic cells*. J Exp Med, 1992. **176**(1): p. 47-58.
69. Idoyaga, J., et al., *Antibody to Langerin/CD207 localizes large numbers of CD8alpha+ dendritic cells to the marginal zone of mouse spleen*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(5): p. 1524-9.
70. De Smedt, T., et al., *Regulation of dendritic cell numbers and maturation by lipopolysaccharide in vivo*. J Exp Med, 1996. **184**(4): p. 1413-24.
71. Shortman, K. and Y.J. Liu, *Mouse and human dendritic cell subtypes*. Nat Rev Immunol, 2002. **2**(3): p. 151-61.
72. Randolph, G.J., et al., *Differentiation of phagocytic monocytes into lymph node dendritic cells in vivo*. Immunity, 1999. **11**(6): p. 753-61.
73. GeurtsvanKessel, C.H., et al., *Clearance of influenza virus from the lung depends on migratory langerin+CD11b- but not plasmacytoid dendritic cells*. J Exp Med, 2008. **205**(7): p. 1621-34.
74. Jakubzick, C., et al., *Blood monocyte subsets differentially give rise to CD103+ and CD103- pulmonary dendritic cell populations*. J Immunol, 2008. **180**(5): p. 3019-27.
75. Serbina, N.V., et al., *TNF/iNOS-producing dendritic cells mediate innate immune defense against bacterial infection*. Immunity, 2003. **19**(1): p. 59-70.
76. Grouard, G., et al., *The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand*. J Exp Med, 1997. **185**(6): p. 1101-11.
77. Siegal, F.P., et al., *The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood*. Science, 1999. **284**(5421): p. 1835-7.
78. Cella, M., et al., *Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon*. Nat Med, 1999. **5**(8): p. 919-23.
79. Dzionek, A., et al., *BDCA-2, a novel plasmacytoid dendritic cell-specific type II C-type lectin, mediates antigen capture and is a potent inhibitor of interferon alpha/beta induction*. J Exp Med, 2001. **194**(12): p. 1823-34.
80. Asselin-Paturel, C., et al., *Mouse type I IFN-producing cells are immature APCs with plasmacytoid morphology*. Nat Immunol, 2001. **2**(12): p. 1144-50.
81. Janeway, C.A., Jr. and R. Medzhitov, *Innate immune recognition*. Annu Rev Immunol, 2002. **20**: p. 197-216.
82. Matzinger, P., *Tolerance, danger, and the extended family*. Annu Rev Immunol, 1994. **12**: p. 991-1045.
83. Inaba, K., et al., *Dendritic cell progenitors phagocytose particulates, including bacillus Calmette-Guerin organisms, and sensitize mice to mycobacterial antigens in vivo*. J Exp Med, 1993. **178**(2): p. 479-88.
84. Sallusto, F., et al., *Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment: downregulation by cytokines and bacterial products*. J Exp Med, 1995. **182**(2): p. 389-400.

BIBLIOGRAPHIE

85. den Haan, J.M., S.M. Lehar, and M.J. Bevan, *CD8(+) but not CD8(-) dendritic cells cross-prime cytotoxic T cells in vivo*. J Exp Med, 2000. **192**(12): p. 1685-96.
86. Forster, R., et al., *CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs*. Cell, 1999. **99**(1): p. 23-33.
87. Reis e Sousa, C., *Dendritic cells in a mature age*. Nat Rev Immunol, 2006. **6**(6): p. 476-83.
88. Lanzavecchia, A. and F. Sallusto, *Regulation of T cell immunity by dendritic cells*. Cell, 2001. **106**(3): p. 263-6.
89. Caux, C., et al., *Activation of human dendritic cells through CD40 cross-linking*. J Exp Med, 1994. **180**(4): p. 1263-72.
90. Caux, C., et al., *B70/B7-2 is identical to CD86 and is the major functional ligand for CD28 expressed on human dendritic cells*. J Exp Med, 1994. **180**(5): p. 1841-7.
91. Kapsenberg, M.L., *Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization*. Nature Reviews Immunology, 2003. **3**(12): p. 984-993.
92. Langenkamp, A., et al., *Kinetics of dendritic cell activation: impact on priming of TH1, TH2 and nonpolarized T cells*. Nat Immunol, 2000. **1**(4): p. 311-6.
93. Langrish, C.L., et al., *IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation*. J Exp Med, 2005. **201**(2): p. 233-40.
94. Cua, D.J. and R.A. Kastelein, *TGF-beta, a 'double agent' in the immune pathology war*. Nat Immunol, 2006. **7**(6): p. 557-9.
95. Steinbrink, K., et al., *Induction of tolerance by IL-10-treated dendritic cells*. J Immunol, 1997. **159**(10): p. 4772-80.
96. Barry, M. and R.C. Bleackley, *Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death*. Nat Rev Immunol, 2002. **2**(6): p. 401-9.
97. Abbas, A.K., K.M. Murphy, and A. Sher, *Functional diversity of helper T lymphocytes*. Nature, 1996. **383**(6603): p. 787-93.
98. Sakaguchi, S., et al., *Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases*. J Immunol, 1995. **155**(3): p. 1151-64.
99. Bluestone, J.A. and A.K. Abbas, *Natural versus adaptive regulatory T cells*. Nat Rev Immunol, 2003. **3**(3): p. 253-7.
100. Fontenot, J.D., M.A. Gavin, and A.Y. Rudensky, *Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells*. Nat Immunol, 2003. **4**(4): p. 330-6.
101. Hori, S., T. Nomura, and S. Sakaguchi, *Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3*. Science, 2003. **299**(5609): p. 1057-61.
102. Bennett, C.L., et al., *The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3*. Nat Genet, 2001. **27**(1): p. 20-1.
103. Brunkow, M.E., et al., *Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse*. Nat Genet, 2001. **27**(1): p. 68-73.
104. Groux, H., et al., *A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis*. Nature, 1997. **389**(6652): p. 737-42.
105. Palomares, O., et al., *Role of Treg in immune regulation of allergic diseases*. Eur J Immunol, 2010. **40**(5): p. 1232-40.
106. Barrat, F.J., et al., *In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines*. J Exp Med, 2002. **195**(5): p. 603-16.
107. Chen, Y., et al., *Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis*. Science, 1994. **265**(5176): p. 1237-40.
108. Manicassamy, S. and B. Pulendran, *Dendritic cell control of tolerogenic responses*. Immunol Rev, 2011. **241**(1): p. 206-27.
109. Proietto, A.I., et al., *Dendritic cells in the thymus contribute to T-regulatory cell induction*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(50): p. 19869-74.
110. Watanabe, N., et al., *Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+CD25+ regulatory T cells in human thymus*. Nature, 2005. **436**(7054): p. 1181-5.
111. Maldonado, R.A. and U.H. von Andrian, *How tolerogenic dendritic cells induce regulatory T cells*. Adv Immunol, 2010. **108**: p. 111-65.
112. Akbari, O., R.H. DeKruyff, and D.T. Umetsu, *Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen*. Nat Immunol, 2001. **2**(8): p. 725-31.
113. Gonzalez-Rey, E., et al., *Vasoactive intestinal peptide generates human tolerogenic dendritic cells that induce CD4 and CD8 regulatory T cells*. Blood, 2006. **107**(9): p. 3632-8.

114. Penna, G., et al., *Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3*. Blood, 2005. **106**(10): p. 3490-7.
115. Lewkowich, I.P., et al., *CD4+CD25+ T cells protect against experimentally induced asthma and alter pulmonary dendritic cell phenotype and function*. J Exp Med, 2005. **202**(11): p. 1549-61.
116. Bedoret, D., et al., *Lung interstitial macrophages alter dendritic cell functions to prevent airway allergy in mice*. J Clin Invest, 2009. **119**(12): p. 3723-38.
117. Ghiringhelli, F., et al., *Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation*. J Exp Med, 2005. **202**(7): p. 919-29.
118. Gabrilovich, D., *Mechanisms and functional significance of tumour-induced dendritic-cell defects*. Nat Rev Immunol, 2004. **4**(12): p. 941-52.
119. Dillon, S., et al., *Yeast zymosan, a stimulus for TLR2 and dectin-1, induces regulatory antigen-presenting cells and immunological tolerance*. J Clin Invest, 2006. **116**(4): p. 916-28.
120. McGuirk, P., C. McCann, and K.H. Mills, *Pathogen-specific T regulatory 1 cells induced in the respiratory tract by a bacterial molecule that stimulates interleukin 10 production by dendritic cells: a novel strategy for evasion of protective T helper type 1 responses by Bordetella pertussis*. J Exp Med, 2002. **195**(2): p. 221-31.
121. Rea, D., et al., *Glucocorticoids transform CD40-triggering of dendritic cells into an alternative activation pathway resulting in antigen-presenting cells that secrete IL-10*. Blood, 2000. **95**(10): p. 3162-7.
122. Piemonti, L., et al., *Glucocorticoids increase the endocytic activity of human dendritic cells*. Int Immunol, 1999. **11**(9): p. 1519-26.
123. Piemonti, L., et al., *Glucocorticoids affect human dendritic cell differentiation and maturation*. J Immunol, 1999. **162**(11): p. 6473-81.
124. Moser, M., et al., *Glucocorticoids down-regulate dendritic cell function in vitro and in vivo*. Eur J Immunol, 1995. **25**(10): p. 2818-24.
125. Munn, D.H., et al., *Potential regulatory function of human dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase*. Science, 2002. **297**(5588): p. 1867-70.
126. Chang, C.C., et al., *Tolerization of dendritic cells by T(S) cells: the crucial role of inhibitory receptors ILT3 and ILT4*. Nat Immunol, 2002. **3**(3): p. 237-43.
127. Wang, L., et al., *Programmed death 1 ligand signaling regulates the generation of adaptive Foxp3+CD4+ regulatory T cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(27): p. 9331-6.
128. Coombes, J.L., et al., *A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism*. J Exp Med, 2007. **204**(8): p. 1757-64.
129. Kay, A.B., *Allergy and allergic diseases. Second of two parts*. N Engl J Med, 2001. **344**(2): p. 109-13.
130. Kay, A.B., *Allergy and allergic diseases. First of two parts*. N Engl J Med, 2001. **344**(1): p. 30-7.
131. Platts-Mills, T.A. and J.A. Woodfolk, *Allergens and their role in the allergic immune response*. Immunol Rev, 2011. **242**(1): p. 51-68.
132. Akhbari, L. and A.J. Sandford, *Genome-wide association studies for discovery of genes involved in asthma*. Respiriology, 2011. **16**(3): p. 396-406.
133. Cook, D.G. and D.P. Strachan, *Parental smoking, bronchial reactivity and peak flow variability in children*. Thorax, 1998. **53**(4): p. 295-301.
134. Tatum, A.J. and G.G. Shapiro, *The effects of outdoor air pollution and tobacco smoke on asthma*. Immunol Allergy Clin North Am, 2005. **25**(1): p. 15-30.
135. Yazdanbakhsh, M., P.G. Kremsner, and R. van Ree, *Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis*. Science, 2002. **296**(5567): p. 490-4.
136. Galli, S.J., M. Tsai, and A.M. Piliponsky, *The development of allergic inflammation*. Nature, 2008. **454**(7203): p. 445-54.
137. Ben-Sasson, S.Z., et al., *Cross-linking Fc receptors stimulate splenic non-B, non-T cells to secrete interleukin 4 and other lymphokines*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(4): p. 1421-5.
138. Sokol, C.L., et al., *A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses*. Nat Immunol, 2008. **9**(3): p. 310-8.
139. Geha, R.S., H.H. Jabara, and S.R. Brodeur, *The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination*. Nat Rev Immunol, 2003. **3**(9): p. 721-32.
140. Kraft, S. and J.P. Kinet, *New developments in FcepsilonRI regulation, function and inhibition*. Nat Rev Immunol, 2007. **7**(5): p. 365-78.
141. Galli, S.J., S. Nakae, and M. Tsai, *Mast cells in the development of adaptive immune responses*. Nat Immunol, 2005. **6**(2): p. 135-42.
142. Holgate, S.T., *Epithelium dysfunction in asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(6): p. 1233-44; quiz 1245-6.

143. Holt, P.G., et al., *Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract*. Nat Rev Immunol, 2008. **8**(2): p. 142-52.
144. Hammad, H. and B.N. Lambrecht, *Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma*. Nat Rev Immunol, 2008. **8**(3): p. 193-204.
145. Hammad, H. and B.N. Lambrecht, *Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses*. Allergy, 2011. **66**(5): p. 579-87.
146. Liu, Y.J., *Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation*. J Exp Med, 2006. **203**(2): p. 269-73.
147. Soumelis, V., et al., *Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP*. Nat Immunol, 2002. **3**(7): p. 673-80.
148. Ziegler, S.F. and D. Artis, *Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity*. Nat Immunol, 2010. **11**(4): p. 289-93.
149. Hammad, H., et al., *Th2 polarization by Der p 1--pulsed monocyte-derived dendritic cells is due to the allergic status of the donors*. Blood, 2001. **98**(4): p. 1135-41.
150. Charbonnier, A.S., et al., *Der p 1-pulsed myeloid and plasmacytoid dendritic cells from house dust mite-sensitized allergic patients dysregulate the T cell response*. J Leukoc Biol, 2003. **73**(1): p. 91-9.
151. Lambrecht, B.N., et al., *Myeloid dendritic cells induce Th2 responses to inhaled antigen, leading to eosinophilic airway inflammation*. J Clin Invest, 2000. **106**(4): p. 551-9.
152. Lambrecht, B.N., et al., *Dendritic cells are required for the development of chronic eosinophilic airway inflammation in response to inhaled antigen in sensitized mice*. J Immunol, 1998. **160**(8): p. 4090-7.
153. van Rijjt, L.S., et al., *In vivo depletion of lung CD11c+ dendritic cells during allergen challenge abrogates the characteristic features of asthma*. J Exp Med, 2005. **201**(6): p. 981-91.
154. Kool, M., et al., *An anti-inflammatory role for plasmacytoid dendritic cells in allergic airway inflammation*. J Immunol, 2009. **183**(2): p. 1074-82.
155. de Heer, H.J., et al., *Essential role of lung plasmacytoid dendritic cells in preventing asthmatic reactions to harmless inhaled antigen*. J Exp Med, 2004. **200**(1): p. 89-98.
156. Galli, S.J., et al., *Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances*. Annu Rev Immunol, 2005. **23**: p. 749-86.
157. Caron, G., et al., *Histamine polarizes human dendritic cells into Th2 cell-promoting effector dendritic cells*. J Immunol, 2001. **167**(7): p. 3682-6.
158. Caron, G., et al., *Histamine induces CD86 expression and chemokine production by human immature dendritic cells*. J Immunol, 2001. **166**(10): p. 6000-6.
159. Gutzmer, R., et al., *Histamine H4 receptor stimulation suppresses IL-12p70 production and mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells*. J Immunol, 2005. **174**(9): p. 5224-32.
160. Idzko, M., et al., *Expression and function of histamine receptors in human monocyte-derived dendritic cells*. J Allergy Clin Immunol, 2002. **109**(5): p. 839-46.
161. Da Silva, C.A., L. Reber, and N. Frossard, *Stem cell factor expression, mast cells and inflammation in asthma*. Fundam Clin Pharmacol, 2006. **20**(1): p. 21-39.
162. Bradding, P., A.F. Walls, and S.T. Holgate, *The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(6): p. 1277-84.
163. Brightling, C.E., et al., *Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma*. N Engl J Med, 2002. **346**(22): p. 1699-705.
164. Lloyd, C.M. and E.M. Hessel, *Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells*. Nat Rev Immunol, 2010. **10**(12): p. 838-48.
165. Soroosh, P. and T.A. Doherty, *Th9 and allergic disease*. Immunology, 2009. **127**(4): p. 450-8.
166. Hauber, H.P., C. Bergeron, and Q. Hamid, *IL-9 in allergic inflammation*. Int Arch Allergy Immunol, 2004. **134**(1): p. 79-87.
167. Traves, S.L. and L.E. Donnelly, *Th17 cells in airway diseases*. Curr Mol Med, 2008. **8**(5): p. 416-26.
168. Alcorn, J.F., C.R. Crowe, and J.K. Kolls, *TH17 cells in asthma and COPD*. Annu Rev Physiol, 2010. **72**: p. 495-516.
169. Barczyk, A., W. Pierzchala, and E. Sozanska, *Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine*. Respir Med, 2003. **97**(6): p. 726-33.
170. Wilson, R.H., et al., *Allergic sensitization through the airway primes Th17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **180**(8): p. 720-30.
171. Barrett, N.A. and K.F. Austen, *Innate cells and T helper 2 cell immunity in airway inflammation*. Immunity, 2009. **31**(3): p. 425-37.
172. Jatakanon, A., et al., *Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(5 Pt 1): p. 1532-9.
173. Cundall, M., et al., *Neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 is increased in severe asthma and poorly inhibited by glucocorticoids*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(6): p. 1064-71.

174. Kawakami, T. and S.J. Galli, *Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE*. *Nat Rev Immunol*, 2002. **2**(10): p. 773-86.
175. Lloyd, C.M. and C.M. Hawrylowicz, *Regulatory T cells in asthma*. *Immunity*, 2009. **31**(3): p. 438-49.
176. Akdis, M., et al., *Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells*. *J Exp Med*, 2004. **199**(11): p. 1567-75.
177. Hartl, D., et al., *Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4+CD25hi regulatory T cells in pediatric asthma*. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. **119**(5): p. 1258-66.
178. Provoost, S., et al., *Decreased FOXP3 protein expression in patients with asthma*. *Allergy*, 2009. **64**(10): p. 1539-46.
179. Kearley, J., et al., *Resolution of airway inflammation and hyperreactivity after in vivo transfer of CD4+CD25+ regulatory T cells is interleukin 10 dependent*. *J Exp Med*, 2005. **202**(11): p. 1539-47.
180. Akdis, C.A., et al., *Role of interleukin 10 in specific immunotherapy*. *J Clin Invest*, 1998. **102**(1): p. 98-106.
181. Jutel, M., et al., *IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy*. *Eur J Immunol*, 2003. **33**(5): p. 1205-14.
182. Nonaka, M., et al., *Heterogeneous response of nasal and lung fibroblasts to transforming growth factor-beta 1*. *Clin Exp Allergy*, 2008. **38**(5): p. 812-21.
183. Ring, S., et al., *CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress contact hypersensitivity reactions by blocking influx of effector T cells into inflamed tissue*. *Eur J Immunol*, 2006. **36**(11): p. 2981-92.
184. Gri, G., et al., *CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction*. *Immunity*, 2008. **29**(5): p. 771-81.
185. Meiler, F., et al., *Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors*. *Allergy*, 2008. **63**(11): p. 1455-63.
186. Thepen, T., N. Van Rooijen, and G. Kraal, *Alveolar macrophage elimination in vivo is associated with an increase in pulmonary immune response in mice*. *J Exp Med*, 1989. **170**(2): p. 499-509.
187. Jakubzick, C., et al., *Modulation of dendritic cell trafficking to and from the airways*. *J Immunol*, 2006. **176**(6): p. 3578-84.
188. Fitzpatrick, A.M., et al., *The molecular phenotype of severe asthma in children*. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. **125**(4): p. 851-857 e18.
189. Herbert, C., et al., *Alveolar macrophages stimulate enhanced cytokine production by pulmonary CD4+ T-lymphocytes in an exacerbation of murine chronic asthma*. *Am J Pathol*, 2010. **177**(4): p. 1657-64.
190. Holgate, S.T. and R. Polosa, *Treatment strategies for allergy and asthma*. *Nat Rev Immunol*, 2008. **8**(3): p. 218-30.
191. Moller, G.M., et al., *Increased numbers of dendritic cells in the bronchial mucosa of atopic asthmatic patients: downregulation by inhaled corticosteroids*. *Clin Exp Allergy*, 1996. **26**(5): p. 517-24.
192. Hawrylowicz, C.M. and A. O'Garra, *Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma*. *Nat Rev Immunol*, 2005. **5**(4): p. 271-83.
193. Leckie, M.J., et al., *Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response*. *Lancet*, 2000. **356**(9248): p. 2144-8.
194. Flood-Page, P., et al., *Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics*. *J Clin Invest*, 2003. **112**(7): p. 1029-36.
195. Flood-Page, P., et al., *A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. **176**(11): p. 1062-71.
196. Larche, M., C.A. Akdis, and R. Valenta, *Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy*. *Nat Rev Immunol*, 2006. **6**(10): p. 761-71.
197. Akdis, M. and C.A. Akdis, *Mechanisms of allergen-specific immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. **119**(4): p. 780-91.
198. Meiler, F., et al., *In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure*. *J Exp Med*, 2008. **205**(12): p. 2887-98.
199. Jutel, M. and C.A. Akdis, *Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy*. *Allergy*, 2011. **66**(6): p. 725-32.
200. Pereira-Santos, M.C., et al., *Expansion of circulating Foxp3+D25bright CD4+ T cells during specific venom immunotherapy*. *Clin Exp Allergy*, 2008. **38**(2): p. 291-7.
201. Hammad, H., et al., *Activation of the D prostanoid 1 receptor suppresses asthma by modulation of lung dendritic cell function and induction of regulatory T cells*. *J Exp Med*, 2007. **204**(2): p. 357-67.
202. Hammad, H. and B.N. Lambrecht, *Lung dendritic cell migration*. *Adv Immunol*, 2007. **93**: p. 265-78.
203. Zhang, F., et al., *A soluble thymic stromal lymphopoietin (TSLP) antagonist, TSLPR-immunoglobulin, reduces the severity of allergic disease by regulating pulmonary dendritic cells*. *Clin Exp Immunol*, 2011. **164**(2): p. 256-64.
204. Suarez, P.E., et al., *The glucocorticoid-induced leucine zipper (gilz/Tsc22d3-2) gene locus plays a crucial role in male fertility*. *Mol Endocrinol*, 2012. **26**(6): p. 1000-13.

BIBLIOGRAPHIE

205. Pan, J., et al., *Dexamethasone inhibits the antigen presentation of dendritic cells in MHC class II pathway*. Immunol Lett, 2001. **76**(3): p. 153-61.
206. Truckenmiller, M.E., et al., *Corticosterone impairs MHC class I antigen presentation by dendritic cells via reduction of peptide generation*. J Neuroimmunol, 2005. **160**(1-2): p. 48-60.
207. Hunzeker, J.T., et al., *A marked reduction in priming of cytotoxic CD8+ T cells mediated by stress-induced glucocorticoids involves multiple deficiencies in cross-presentation by dendritic cells*. J Immunol, 2011. **186**(1): p. 183-94.
208. Kehren, J., et al., *Cytotoxicity is mandatory for CD8(+) T cell-mediated contact hypersensitivity*. J Exp Med, 1999. **189**(5): p. 779-86.
209. Cunningham, A.L., et al., *Manipulation of dendritic cell function by viruses*. Curr Opin Microbiol, 2010. **13**(4): p. 524-9.
210. Srinivasan, M. and S. Janardhanam, *Novel p65 binding glucocorticoid-induced leucine zipper peptide suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis*. J Biol Chem, 2011. **286**(52): p. 44799-810.