

Table des matières

INTRODUCTION

Chapitre I - Les granulocytes neutrophiles et éosinophiles	1
I.1. Recrutement tissulaire des granulocytes	2
I.2. Fonction des granulocytes	4
I.2.1. Fonction cytotoxique des granulocytes	4
I.2.1.1. Fonction cytotoxique du neutrophile	5
I.2.1.1.1. La phagocytose	5
I.2.1.1.2. Mécanismes cytotoxiques indépendants de l'oxygène	5
I.2.1.1.3. Mécanismes cytotoxiques dépendant de l'oxygène	7
I.2.1.2. Fonction cytotoxique de l'éosinophile	7
I.2.1.2.1. Mécanismes cytotoxiques indépendants de l'oxygène	8
I.2.1.2.2. Mécanismes cytotoxiques dépendant de l'oxygène	8
I.2.2. Immunocompétence des granulocytes	8
Chapitre II - L'apoptose	11
II.1. Historique	11
II.2. Caractéristiques de l'apoptose	12
II.2.1. Les stigmates morphologiques	12
II.2.2. Les stigmates biochimiques	12
II.2.3. L'atteinte mitochondriale	13
II.3. Intégration séquentielle du signal apoptotique	13
II.4. Les principaux médiateurs intra-cellulaires régulateurs de l'apoptose	14
II.4.1. Les récepteurs membranaires de la famille du TNF- α	14
II.4.2. Les caspases	15
II.4.2.1. Classification des caspases	15
II.4.2.2. Mécanismes d'activation des caspases	15
II.4.2.2.1. Auto-activation des caspases initiatrices	16
II.4.2.2.2. La transactivation des caspases effectrices	17
II.4.2.3. Régulation des caspases	17
II.4.2.3.1. Régulation par phosphorylation	18
II.4.2.3.2. Régulation Redox des caspases	18
II.4.2.3.3. Régulation topographique	18
II.4.2.3.4. Régulation par interactions protéines-protéines	19
II.4.2.3.5. Les protéines inhibitrices de l'apoptose	19
II.4.2.3.6. Les inhibiteurs de IAP	20
II.4.2.4. L'apoptose caspase indépendante	20
II.4.3. La famille Bcl-2	21

II.4.4. Les céramides	23
II.4.4.1. Métabolisme des céramides	23
II.4.4.2. Accumulation des céramides	24
II.4.4.3. Rôles des céramides dans l'apoptose	25
II.4.4.3.1. <i>Rôle apoptotique indirect : formation de radeaux lipidiques ou de cavéoles</i>	25
II.4.4.3.2. <i>Rôle apoptotique direct : messagers secondaires</i>	25
II.4.4.4. Les céramides et leurs métabolites : équilibre entre survie et mort cellulaire	25
Chapitre III - L'apoptose des granulocytes neutrophiles et éosinophiles	27
III.1. Changements morphologiques des granulocytes apoptotiques	27
III.2. Apoptose spontanée des granulocytes	28
III.2.1. Spécificités moléculaires de l'apoptose spontanée des neutrophiles	29
III.2.2. Spécificités moléculaires de l'apoptose spontanée des éosinophiles	30
III.3. Régulation de l'apoptose des neutrophiles	31
III.4. Régulation de l'apoptose des éosinophiles	32
III.4.1. Le GM-CSF et l'IL-5	32
III.4.2. Les membres de la famille du TNF- α	33
OBJECTIFS DU TRAVAIL	35
RESULTATS	36
Chapitre I - L'accumulation de céramides C₁₆ et C₂₄ par la voie <i>de novo</i> contribue à l'apoptose spontanée des neutrophiles	
“ <i>De novo</i> C16- and C24-ceramide generation contributes to spontaneous neutrophil apoptosis”	
Chapitre II - Effets de l'activation de CD40 sur la survie des éosinophiles	
“CD40 engagement enhances eosinophils survival through induction of c-IAP2 expression : Possible involvement in allergic inflammation”	
DISCUSSION ET CONCLUSION	58
RESUME – SUMMARY	67
BIBLIOGRAPHIE	69
ANNEXE	100

Article de synthèse – “L'apoptose de l'éosinophile : cible d'intérêt thérapeutique dans le traitement de l'inflammation allergique”