

Les neutrophiles et éosinophiles sont les deux principaux types de leucocytes polymorphonucléaires ou granulocytes. Cellules effectrices de l'immunité innée complètement différenciées au niveau de la moelle osseuse, les granulocytes se retrouvent dans la circulation depuis laquelle ils sont soit recrutés par chimiotactisme vers les tissus enflammés, soit éliminés au bout de quelques heures par un processus de mort cellulaire programmée appelé apoptose. Le développement d'un processus inflammatoire est caractérisé par une accumulation de granulocytes au site de l'inflammation. A la lumière de ce qui a été décrit dans l'introduction, une production accrue de facteurs de survie, entraînant un délai de l'apoptose des granulocytes, est en partie responsable de cette accumulation. Par contre, la diminution de la concentration en cytokines comme elle survient lors de la phase de résolution de l'inflammation, ou l'expression de médiateurs anti-inflammatoires, accélère l'apoptose des granulocytes.

La régulation de la vie des granulocytes par les mécanismes de l'apoptose apparaît donc comme un mécanisme majeur dans le maintien d'un équilibre judicieux reliant leur fonction de cellules effectrices dans la défense de l'organisme et le renouvellement sécurisé de ces cellules potentiellement dangereuses pour l'organisme. Cependant, les mécanismes moléculaires exacts impliqués dans la régulation du processus d'apoptose des granulocytes restent à découvrir. **L'objectif général de mes travaux de doctorat a été d'identifier de nouveaux mécanismes régulateurs de l'apoptose des granulocytes.**

Au cours de la première partie de ce travail, nous avons étudié le rôle des céramides en tant que messagers secondaires dans le processus d'apoptose des neutrophiles fraîchement isolés de la circulation et placés en culture. Pour y parvenir nous avons répondu aux questions suivantes :

- Quels types de céramides sont-ils présents dans les neutrophiles sanguins placés en culture ?
- Comment évolue leurs concentrations au cours du temps ?
- Par quelle voie enzymatique sont-ils générés ?
- L'inhibition de leur synthèse ou de leur métabolisme a-t-elle une influence sur le taux de survie des neutrophiles placés en culture et sur l'activité des caspases-8, -9 et -3 ?
- Une modification de la durée de vie des neutrophiles par traitement au GM-CSF ou au FasL influence-t-elle les taux intracellulaires de céramides ?

La seconde étude fut consacrée à l'étude détaillée du délai de survie des éosinophiles induit pas l'interaction CD40-CD40L, comme proposé par Ohkawara et collaborateurs (1996). Nous avons, d'une part, confirmé et complété les résultats d'Ohkawara et collaborateurs, et d'autre part, identifié la protéine anti-apoptotique c-IAP2 comme intermédiaire clé dans la transmission du signal induit par la stimulation du CD40 présent dans la membrane des éosinophiles. Pour ce faire, nous avons répondu aux questions suivantes :

- Les éosinophiles isolés de la circulation et placés en culture expriment-ils CD40 et/ou CD40L à leur surface ?
- Cette expression est-elle induite par le GM-CSF, l'INF- $\gamma$  ou les complexes immuns d'IgA (IgA-Ic) ?
- La stimulation de CD40 a-t-elle un effet sur la durée de vie des éosinophiles sanguins placés en culture ?
- Quelle(s) molécule(s) anti-apoptotique(s) est (sont) induites par l'engagement de CD40 ?
- Ces molécules anti-apoptotiques identifiées sont-elles responsables, du moins partiellement, du délai de survie observé?
- Dans quelle mesure cette nouvelle voie identifiée *in vitro*, existe-t-elle *in vivo* ?