

Résumé

Les granulocytes, neutrophiles et éosinophiles, sont des cellules effectrices de l'immunité innée. La régulation de la vie des granulocytes par le mécanisme de mort programmée cellulaire qu'est l'apoptose procure un équilibre judicieux entre leur fonction de cellules effectrices dans la défense de l'organisme et le renouvellement sécurisé de ces cellules potentiellement dangereuses. L'apoptose spontanée constitue un processus nécessaire pour le maintien de l'homéostasie des cellules immunes, telles que les granulocytes. Mon travail de doctorat a permis d'identifier de nouveaux mécanismes régulateurs de l'apoptose des granulocytes.

La première étude démontre le rôle important des céramides de type C₁₆ et C₂₄ en tant que messagers secondaires dans la transmission du signal de mort dans les neutrophiles vieillissants. En effet, nous montrons que ces céramides, générées par la voie de synthèse *de novo*, s'accumulent spontanément dans les neutrophiles et précèdent l'apparition des signes de l'apoptose précoce ainsi que l'activation des caspases-8, -9 et -3. L'inhibition ou l'accélération pharmacologiques de cette accumulation ralentit ou accélère l'apoptose des neutrophiles, respectivement. L'accumulation des céramides C₁₆ et C₂₄ est également inhibée par le traitement des neutrophiles avec du GM-CSF, une cytokine pro-inflammatoire et anti-apoptotique. Par contre, nos résultats montrent que la mort induite par l'activation du récepteur Fas ne dépend pas de la synthèse de céramides par la voie *de novo*.

Au cours de la seconde étude, nous avons identifié un mécanisme spécifique dans la régulation de l'apoptose des éosinophiles. Nous montrons que les éosinophiles expriment spontanément CD40 à leur surface et que l'engagement de CD40 s'oppose à la mort des éosinophiles via l'induction de la protéine inhibitrice de l'apoptose cytoplasmique-2 (c-IAP2). En outre, nous apportons les évidences de l'existence d'un mécanisme similaire *in vivo*, en particulier dans l'inflammation allergique des voies respiratoires.