

## TABLE DE MATIERES

REMERCIEMENTS

RESUME

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES ET TABLES

TABLES DES MATIÈRES

## INTRODUCTION

1

1.	LE SYSTÈME IMMUNITAIRE EN DÉBUT DE VIE	1
1.1.	Caractéristiques générales	1
1.2.	Immunité innée	2
1.3.	Cellules dendritiques	3
1.4.	Immunité adaptative	7
2.	LES CELLULES DENDRITIQUES	10
2.1.	Définition	10
2.2.	Les sous-populations de cellules dendritiques	11
2.2.1.	Les cellules dendritiques conventionnelles	13
2.2.2.	Les cellules dendritiques plasmacytoïdes	16
2.2.3.	Les cellules dendritiques dérivées des monocytes	17
2.2.4.	Autres cellules dendritiques	18
2.3.	Ontogénèse	19
2.4.	Fonction présentatrice d'antigènes	17
2.4.1.	Capture des antigènes	20
2.4.2.	Apprêtement et présentation	22
2.4.3.	Maturation des DCs et interaction avec les lymphocytes T	26
2.5.	Contrôle de la différenciation des lymphocytes T	27
2.5.1.	Le signal 1 : TCR	27
2.5.2.	Le signal 2 : CD80/CD86 - CD28 et CD40-CD40L	28
2.5.3.	Particularités de l'activation des LT CD8 <sup>+</sup>	28
2.5.4.	Le signal 3 : les cytokines	29
2.5.5.	Orientation de la réponse lymphocytaire T	29
3.	TRYPANOSOMA CRUZI ET LA MALADIE DE CHAGAS	33
3.1.	Généralités	33
3.2.	Distribution géographique et prévalence	33
3.3.	Stades parasitaires et génotypes	33
3.4.	Cycle de développement et réservoir	35
3.5.	Invasion cellulaire et multiplication	37
3.6.	Evolution de l'infection, pathogénèse, aspects cliniques	39
3.7.	Diagnostic, traitement, prophylaxie	40
4.	RÉPONSE IMMUNITAIRE À L'INFECTION PAR <i>T. CRUZI</i>	43
4.1.	Réponse innée	43
4.1.1.	Reconnaissance innée de <i>T. cruzi</i>	43
4.1.2.	Contrôle initial de l'infection	44
4.2.	Les cellules dendritiques, interface entre RI innée et adaptative	48
4.3.	Réponse lymphocytaire T et contrôle de l'infection	49

5.	MALADIE DE CHAGAS CONGÉNITALE	51
5.1.	Définition	51
5.2.	Données épidémiologiques	51
5.3.	Mécanismes et facteurs de transmission du parasite	51
5.4.	Aspects cliniques	53
5.5.	Diagnostic, traitement et prévention	53
6.	RÉPONSE IMMUNITAIRE FŒTALE/NÉONATALE À <i>T. CRUZI</i>	55
6.1.	Réponse placentaire	55
6.2.	Réponse lymphocytaire à l'infection congénitale	55
6.3.	Empreinte maternelle sur le système immunitaire néonatal	56

## **OBJECTIFS** **57**

## **RESULTATS** **59**

1.	ARTICLE 1	59
	Activation des cellules dendritiques myéloïdes de sang de cordon par <i>Trypanosoma cruzi</i> et les anticorps spécifiques du parasite, prolifération des lymphocytes T CD8+ et production d'IFN- $\gamma$	
2.	ARTICLE 2	61
	<i>Trypanosoma cruzi</i> active les cellules dendritiques myéloïdes de sang de cordon indépendamment de l'infection	
3.	RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES	63
3.1.	Effet de <i>T. cruzi</i> sur les DCs plasmacytoïdes néonatales et adultes	63
3.2.	Effet de <i>T. cruzi</i> sur les DCs néonatales dérivées de monocytes	65

## **DISCUSSION** **69**

1.	<i>T. CRUZI</i> ACTIVE LES CELLULES DENDRITIQUES MYÉLOÏDES NÉONATALES	69
2.	FACTEURS PARASITAIRES IMPLIQUÉS DANS L'ACTIVATION DES mDCs	71
3.	CD83, MOLÉCULE INTRIGUANTE FORTEMENT INDUITE SUR LES DCs NÉONATALES	73
4.	CAPACITÉ ALLOSTIMULATRICE T DES DCs NÉONATALES ACTIVÉES PAR <i>T. CRUZI</i>	75
4.1.	Quelles APCs sont-elles impliquées dans la réponse proliférative des LT induite par les Tc-eDCs ?	75
4.2.	Réponse alloréactive des LT CD4+ versus CD8+	77
4.3.	Comparaison des réponses induites par les eDCs néonatales et adultes	78
5.	ORIENTATION DE LA RÉPONSE LYMPHOCYTAIRE ALLOGÉNIQUE INDUITE PAR LES APCs ACTIVÉES PAR <i>T. CRUZI</i>	79
6.	RÔLE DES ANTICORPS MATERNELS DANS L'ACTIVATION DES CELLULES DENDRITIQUES	79
7.	MODÉLISATION DE L'ACTIVATION DES CELLULES DENDRITIQUES NÉONATALES PAR <i>T. CRUZI</i>	85
8.	HYPOTHÈSE CONCERNANT L'ACTIVATION DES CELLULES DENDRITIQUES DANS L'INFECTION CONGÉNITALE À <i>T. CRUZI</i>	87

## **CONCLUSION ET PERSPECTIVES** **89**

## **BIBLIOGRAPHIE** **91**