

# Table des matières

---

<b>RESUME</b> .....	<b>1</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
1. Les maladies inflammatoires à médiation immunitaire .....	3
1.1. Définition .....	3
1.2. Prévalence .....	3
1.3. Pathogenèse.....	4
2. Les spondylarthropathies en tant que modèle de maladie inflammatoire liée à la voie du TNF $\alpha$ et de l'IL-23 / IL-17.....	5
2.1. Définition et classification .....	5
2.2. Epidémiologie .....	6
2.3. Manifestations cliniques, biologiques et radiologiques .....	7
2.4. Liens génétiques entre spondylarthropathies, psoriasis et maladie de Crohn.....	8
2.5. Pathogenèse.....	9
2.6. Traitements des spondylarthropathies.....	11
2.6.1. Types de traitements disponibles.....	11
2.6.2. Cas particulier des mono- ou oligoartrites.....	12
2.6.3. Cas particulier des enthésites et dactylites.....	12
2.6.4. Cas particulier des SpA périphériques avec manifestations extra-articulaires ....	13
3. L'immunité au niveau des barrières épithéliales.....	13
3.1. Les caractéristiques fondamentales de la réponse inflammatoire .....	14
3.1.1. Activation de l'immunité innée via les récepteurs de l'immunité innée .....	14
3.1.1.1. Les récepteurs Toll-like (TLR) .....	15
3.1.1.2. Les récepteurs NOD-like (NLR).....	16
3.1.2. La contribution du TNF $\alpha$ et de l'IL-1 $\beta$ dans la réponse immunitaire innée .....	16
3.1.3. Conséquences de l'activation des cellules présentatrices d'antigène pour l'immunité adaptative.....	18
3.2. L'immunité de type 3 .....	19
3.2.1. Focus sur l'IL-23.....	19
3.2.2. Cellules effectrices de l'immunité de type 3.....	21
3.2.3. Focus sur les cellules lymphoïdes innées du groupe 3 ILC3s .....	22
3.2.4. Structure et fonction de l'IL-17A .....	22
3.2.4.1. L'IL-17 en tant qu'orchestrateur de l'immunité au niveau des barrières.....	23

3.2.4.2.	L'IL-17 en réponse à un organisme extra-cellulaire .....	24
3.2.4.3.	L'IL-17 dans la réparation tissulaire et le maintien de la fonction barrière... ..	24
3.2.4.4.	L'IL-17 au sein des articulations.....	25
3.2.5.	Structure et fonction de l'IL-22 .....	25
3.2.5.1.	L'IL-22 dans la réparation tissulaire et le maintien de la fonction barrière... ..	25
3.2.5.2.	L'IL-22 dans le contrôle de pathogènes.....	26
3.2.5.3.	L'IL-22 au sein des articulations.....	26
3.3.	Particularités de l'immunité au niveau de la barrière intestinale .....	27
3.3.1.	L'épithélium intestinal .....	27
3.3.2.	Le système immunitaire inné intestinal .....	28
3.3.3.	Le système immunitaire adaptatif intestinal .....	29
3.4.	Particularités de l'immunité au niveau de la barrière épithéliale cutanée.....	30
3.4.1.	L'épithélium cutané .....	30
3.4.2.	Le système immunitaire inné cutané.....	31
3.4.3.	Le système immunitaire adaptatif cutané .....	32
3.5.	Rôle d'un déséquilibre de l'immunité de type 3 dans la pathogenèse des SpA.....	33
4.	Le microbiote intestinal.....	34
4.1.	Introduction générale.....	34
4.2.	Interactions du microbiote intestinal avec le système immunitaire et les organes.....	35
4.2.1.	Développement du système immunitaire.....	35
4.2.2.	Balance de la réponse effectrice par le microbiote .....	35
4.2.3.	Médiateurs des interactions entre microbiote et cellules immunitaires.....	36
4.3.	La composition du microbiote intestinal sain .....	37
4.4.	Dysbiose intestinale et ses conséquences.....	38
4.4.1.	Définition et contexte.....	38
4.4.2.	Facteurs de risque de dysbiose.....	39
4.4.3.	Rôle d'une dysbiose intestinale dans la pathogenèse des SpA .....	39
5.	La régulation post-transcriptionnelle de cytokines dans le contrôle de l'inflammation ...	41
5.1.	La régulation post-transcriptionnelle : implication des « AU rich elements » et des « RNA-binding proteins », dont la tristétraproline .....	41
5.2.	Le rôle des AREs dans le contrôle de l'inflammation .....	44
5.3.	Le rôle de TTP dans le contrôle de l'inflammation dans un modèle murin.....	44
6.	But de ce projet .....	46

<b>RESULTATS .....</b>	<b>47</b>
1. Expression de TTP dans les cellules hématopoïétiques et non hématopoïétiques de la peau et de l'intestin .....	48
2. L'invalidation de TTP dans les cellules dendritiques n'entraîne pas de pathologie systémique.....	49
3. Etude de la barrière épithéliale cutanée et l'axe peau – articulations dans le syndrome lié à une déficience en TTP .....	50
3.1. Présence d'inflammation cutanée avec augmentation de marqueurs d'inflammation de type 3 dans les souris <i>Zfp36</i> <sup>-/-</sup> .....	51
3.2. L'invalidation de <i>Zfp36</i> dans les kératinocytes induit une inflammation locale mais également systémique, dépendante du TNF $\alpha$ .....	51
4. Etude de la barrière épithéliale intestinale et l'axe intestin – articulations dans le syndrome lié à une déficience en TTP .....	54
4.1. Absence d'inflammation intestinale franche mais augmentation de marqueurs inflammatoires dans les souris <i>Zfp36</i> <sup>-/-</sup> .....	54
4.2. Expansion de Tregs et d'ILC3s producteurs d'IL-22 au niveau du petit intestin des souris <i>Zfp36</i> <sup>-/-</sup> .....	56
4.3. Légères altérations dans la composition du microbiote intestinal des souris <i>Zfp36</i> <sup>-/-</sup> .....	59
4.4. Le microbiote intestinal a un rôle amplificateur dans le syndrome lié à une déficience en TTP .....	60
4.5. Les cellules épithéliales intestinales n'ont pas de rôle initiateur dans le développement du syndrome lié à une déficience en TTP.....	62
5. Etude des voies de reconnaissance microbienne dans le syndrome lié à une déficience en TTP.....	63
5.1. L'absence de <i>Myd88</i> et de <i>Caspase 1</i> modulent des caractéristiques distinctes du syndrome inflammatoire lié à une déficience en TTP .....	63
5.2. L'inflammation cutanée est diminuée en l'absence de <i>Caspase 1</i> mais pas en l'absence de <i>Myd88</i> .....	64
5.3. L'absence de <i>Myd88</i> et <i>Caspase 1</i> modulent l'inflammation intestinale.....	64
6. Etude des médiateurs cellulaires dans le syndrome lié à une déficience en TTP .....	65
6.1. Les lymphocytes B et T ne sont pas nécessaires pour le développement du syndrome lié à une déficience en TTP .....	66
6.2. Les ILCs sont suffisantes pour induire le développement du syndrome lié à une déficience en TTP .....	67
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>70</b>
1. Les cellules épithéliales de la peau ont un rôle inducteur dans la pathologie cutanée et systémique liée à la perte de TTP .....	71
1.1. Le rôle inducteur des kératinocytes.....	71

1.2. Les cellules mésenchymateuses pourraient-elles être impliquées dans notre modèle d'inflammation spontanée ? .....	74
1.3. L'invalidation de TTP dans les cellules épithéliales intestinales n'entraîne pas de pathologie locale ou systémique .....	75
2. L'inflammation intestinale est restreinte localement en l'absence de TTP .....	77
3. Le microbiote intestinal module l'inflammation intestinale subclinique et les manifestations systémiques liées à la perte de TTP .....	79
3.1. Le microbiote intestinal est légèrement altéré en l'absence de TTP .....	79
3.2. La modulation du microbiote intestinal par antibiotiques oraux a des effets locaux et systémiques .....	80
3.3. La modulation du microbiote cutané pourrait avoir des effets additionnels .....	81
3.4. Comment faire la translation de ces résultats chez l'homme ? .....	82
4. L'atteinte du système ostéo-articulaire : rôle de facteurs locaux ou circulants ? .....	84
4.1. L'impact potentiel de TTP sur les cellules du tissu synovial .....	85
4.2. L'impact potentiel de TTP dans les enthèses .....	87
4.3. L'impact potentiel de TTP dans l'angiogenèse .....	88
4.4. Récapitulatif du système ostéo-articulaire .....	89
5. Les ILC3s : population résidente ou circulante ? .....	90
6. Conclusions et perspectives .....	94
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>96</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>117</b>
1. Tableau 4 : ARNm cibles de TTP identifiés dans la littérature (1page) .....	118
2. Article 1, publié dans JCI insight, 2017 (2 <sup>ème</sup> auteur) : « Tristetraprolin expression by keratinocytes controls local and systemic inflammation » (22 pages) .....	119
3. Article 2, publié dans Mucosal Immunology, 2020 (co-1 <sup>er</sup> auteur) : « The RNA-binding protein Tristetraprolin regulates RALDH2 expression by intestinal dendritic cells and controls local Treg homeostasis » (54 pages) .....	141