

> L'immunosurveillance des muqueuses et de la peau est assurée par des cellules dendritiques spécialisées dans la capture, le transport et la présentation des antigènes aux lymphocytes T des ganglions lymphatiques drainants. Les cellules dendritiques de ces interfaces épithéliales, les cellules de Langerhans, ont été longtemps reconnues comme prototypes de cellules dendritiques immunostimulatrices, spécialisées dans l'activation de lymphocytes T en réponse à l'immunisation avec des antigènes vaccinaux ou à l'infection par des pathogènes. Ce concept est remis en question par des données récentes montrant que les cellules de Langerhans résidant dans ces épithélium ne sont pas indispensables à l'induction d'une immunité T spécifique et pourraient participer au maintien de la tolérance périphérique. En revanche, les cellules dendritiques recrutées au site d'immunisation par certains adjuvants et pathogènes délivrés par voie muqueuse ou cutanée permettent l'induction de lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques d'intérêt vaccinal. <

Cellules dendritiques de la peau et des muqueuses

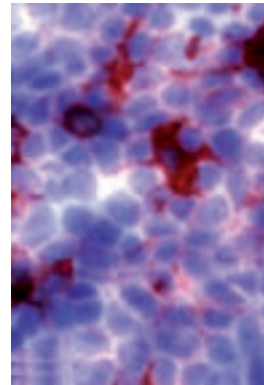
Diversité des cellules dendritiques épithéliales

La peau et les muqueuses sont à l'interface avec le milieu extérieur et assurent le maintien de l'intégrité tissulaire face aux effets pathogènes d'agents biologiques, chimiques ou physiques de l'environnement. La peau et les muqueuses à épithélium pluristratifié (muqueuses buccale, vaginale, rectale) comportent plusieurs populations de cellules dendritiques (DC), localisées dans les couches épithéliales et dans le tissu conjonctif sous-jacent (Figure 1). Les DC des couches basale et supra-basale de l'épithélium, c'est-à-dire les cellules de Langerhans (CL), forment un réseau par leurs dendrites en contact avec les cellules épithéliales. Les CL constituent, à l'état basal, les seules cellules présentatrices de l'antigène (CPA) de l'épithélium [1].

Cellules dendritiques des muqueuses et de la peau

« Recruter pour vacciner »

Marie Le Borgne, Bertrand Dubois, Dominique Kaiserlian



M. Le Borgne, B. Dubois :
 Inserm U851, Immunité, Infection et Vaccination, IFR128, 21, avenue Tony Garnier, 69365 Lyon Cedex 07, France. Université Claude Bernard Lyon 1, IFR128 BioSciences Lyon-Gerland, 69365 Lyon, France.
 D. Kaiserlian : Inserm U851, Immunité, Infection et Vaccination, IFR128, 21, avenue Tony Garnier, 69365 Lyon Cedex 07, France. Université Claude Bernard Lyon 1, IFR128 BioSciences Lyon-Gerland, 69365 Lyon, France. Hospices Civils de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, 69003 Lyon, France. kaiserlian@cervi-lyon.inserm.fr

D'autres types de DC, dénommées DC dermiques ou interstitielles, moins bien caractérisées, sont présentes dans le tissu conjonctif (le derme cutané et la *lamina propria* muqueuse) [2]. Certaines de ces cellules sont phénotypiquement et fonctionnellement similaires aux monocytes et pourraient constituer des précurseurs de CL [3]. La distribution des DC dans les tissus muqueux varie selon la nature de l'épithélium de revêtement et l'état inflammatoire du tissu. Les DC des muqueuses à épithélium monostratifié (intestin) ou pseudostratifié (poumons) sont localisées surtout dans la *lamina propria* [4], et sont peu représentées dans l'épithélium, bien que l'émission de dendrites entre une monocouche de cellules épithéliales absorbantes leur permette de capturer des antigènes (Ag) de la lumière [5]. Les DC plasmacytoïdes (pDC) sont des DC non conventionnelles caractérisées par leur morphologie (similaire à celle des plasmocytes) et leur capacité à produire des quantités importantes d'interféron de type I en réponse aux virus.

Les pDC sont présentes dans le sang et les organes lymphoïdes mais ont aussi été identifiées dans les muqueuses (intestinale et bronchique) et dans le derme au cours de pathologies inflammatoires [6].

Dynamique des cellules dendritiques épithéliales

Les DC résidant dans les interfaces épithéliales sont dans un état dit « immature », caractérisé par une forte capacité de capture et d'internalisation d'antigènes [6]. Des signaux de danger, comme la production de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires,

peuvent induire la maturation fonctionnelle des DC, ce qui se traduit par leur migration vers les ganglions lymphatiques drainants, où elles acquièrent la capacité de présenter l'antigène et d'activer les lymphocytes T naïfs. Ces signaux de maturation peuvent provenir de virus, de bactéries ou de certains de leur composants, qui agissent soit directement en se liant à des récepteurs portés par les DC comme les TLR (*toll-like receptor*), soit indirectement *via* la production, dans le microenvironnement, de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β). Le fait que les DC interstitielles et les CL émigrant des tissus colonisent des zones T distinctes des ganglions [7], suggère qu'elles pourraient exercer des rôles complémentaires, bien que l'impact de cette compartimentation sur la réponse immunitaire reste à clarifier. Ainsi, les ganglions drainant la peau et les muqueuses comportent à l'état basal des DC dérivant des DC interstitielles et une population de DC dérivant des CL. Trois autres populations de DC, arrivant par voie sanguine, ont été identifiées dans les organes lymphoïdes secondaires : des DC CD11b⁺CD8 α ⁻, des DC CD11b⁻CD8 α ⁺, et des pDC [8]. Leurs rôles respectifs dans l'induction de la réponse immunitaire sont mal définis à ce jour.

Renouvellement des cellules dendritiques épithéliales

Les DC sont des cellules d'origine hématopoïétique. On peut induire *in vitro* la différenciation, en DC de type interstitiel et en CL, de précurseurs CD34⁺ issus de la moelle osseuse et du sang de cordon, ou de monocytes circulants. *In vivo*, il a été montré que le passage de monocytes à travers l'endothélium vasculaire dans la peau peut s'effectuer sous l'influence de stimulus pro-inflammatoires produits par l'injection intradermique d'Ag particulaire, et aboutit à leur différenciation en DC capables, après capture de l'Ag, de migrer dans les ganglions lymphatiques drainants [9]. Le renouvellement des DC des épithélium s'effectue à partir de précurseurs dont l'origine dépend de la nature et de l'intensité des signaux de stress et/ou de danger auxquels le tissu est soumis, et donc des chimiokines et des cytokines pro-inflammatoires produites localement. Ainsi, il a été observé chez la souris et chez l'homme que les CL de l'hôte soumis à une irradiation puis recevant une greffe de moelle osseuse, persistent pendant au moins 18 mois, contrairement aux autres populations de DC [10], ce qui montre que les CL peuvent être renouvelées dans l'épiderme, en proliférant ou en se différenciant à partir de précurseurs locaux radio-résistants. En revanche, si la peau est le siège d'une inflammation, les CL sont renouvelées à partir de précurseurs myéloïdes circulants [10], les monocytes Gr1⁺ [11].

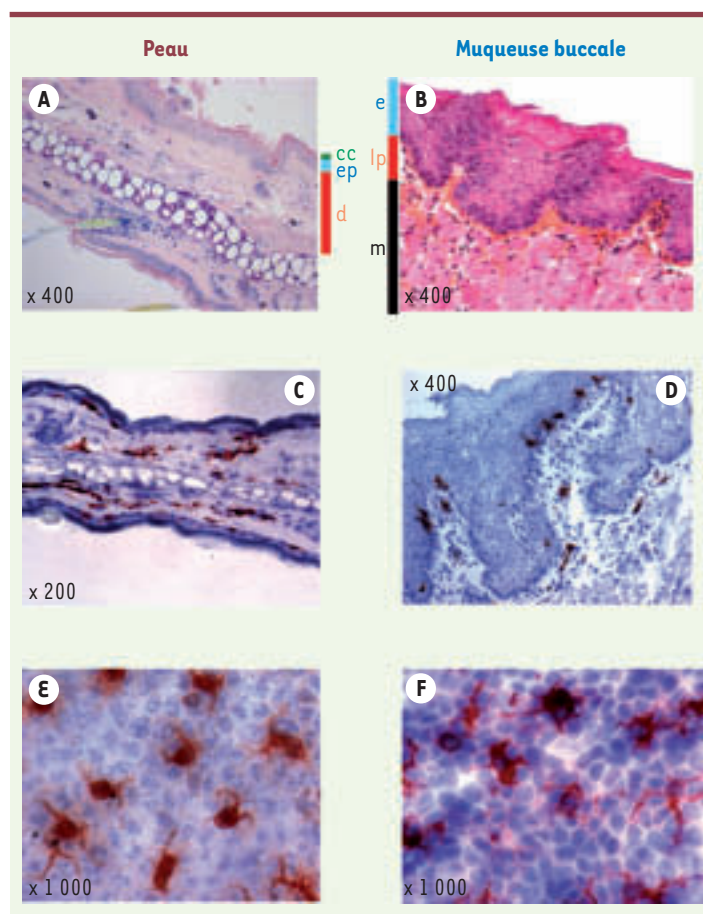


Figure 1. Distribution des cellules dendritiques de la peau et de la muqueuse buccale. Structure histologique de la peau (oreille) (A) et de la muqueuse buccale (B) de souris. Les coupes transversales de peau marquées à l'hématoxyline-éosine (A, C) révèlent que l'épiderme (ep) est mince et recouvert d'une couche cornée (cc), alors que l'épithélium buccal est épais et pauvre en couche cornée. Le tissu conjonctif sous-jacent à l'épithélium de la muqueuse (lamina propria, lp) ou de la peau (derme, d), est riche en vaisseaux sanguins et en cellules mononucléées et recouvre une couche musculaire (m). C-F. Les DC de l'oreille (C, E) et de la muqueuse buccale (D, F) exprimant des molécules du CMH de classe II sont localisées dans le derme superficiel et dans l'épithélium en position suprabasale (C-D) où elles forment un réseau (E-F). Les DC de l'épithélium (cellules de Langerhans) sont caractérisées par l'expression de marqueurs spécifiques comme l'E-cadhérine et la Langérine, et présentent dans leur cytoplasme des organites multilamellaires, les granules de Birbeck [6].

Cellules dendritiques et induction de la réponse immunitaire T CD8⁺

Les DC matures activées sont nécessaires à l'induction de LT CD8⁺ cytotoxiques

Le rôle clé joué par les DC dans l'initiation de réponses immunitaires T CD4⁺ et CD8⁺ spécifiques d'antigène a été proposé par Ralph Steinman dans les années 1970. Par la suite, de nombreuses études ont montré que les DC sont capables de présenter, outre des antigènes endogènes, des antigènes exogènes solubles sur les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I (présentation croisée) et d'induire la différenciation de lymphocytes T (LT) CD8⁺ spécifiques et cytotoxiques (CTL). Ainsi, les DC, différenciées *in vitro* à partir de précurseurs issus de la moelle osseuse, ou isolées de la peau [12], puis chargées avec un antigène, induisent des CTL CD8⁺ spécifiques *in vivo*, après leur transfert chez des souris naïves. En outre, la déplétion *in vivo* des DC, qu'entraîne l'injection de toxine diphtérique à des souris transgéniques exprimant le récepteur de cette toxine sous le contrôle du promoteur de la molécule CD11c (un marqueur de DC), empêche l'induction de réponses CTL chez des souris soumises à une infection virale ou parasitaire [13].

Si les DC à l'état basal (immatures) peuvent apprêter des antigènes sur la voie du CMH de classe I, seuls certains signaux d'activation induisent leur maturation fonctionnelle et leur permettent d'induire la différenciation des LT CD8⁺ naïfs en CTL. Les DC peuvent être activées soit directement, par exemple lors d'infections, ou *via* l'engagement

de récepteurs de l'immunité innée (TLR, récepteurs *scavenger*¹), soit indirectement, *via* la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-18). Cependant, la différenciation des LT CD4⁺ en LT effecteurs nécessite l'activation directe des DC *via* l'engagement de leur TLR par des constituants d'agents pathogènes. De la même façon, l'induction d'une réponse CD8⁺ CTL par les DC nécessite leur activation par des signaux dérivés des pathogènes ou des LT auxiliaires [14].

Les cellules dendritiques résidant dans les épithélium ont un rôle limité dans l'induction des réponses CTL

Depuis la découverte des DC, de nombreuses études réalisées *in vitro* et *in vivo*, chez la souris et chez l'homme, ont abouti au concept que les CL sont immunostimulatrices et spécialisées dans l'activation des LT naïfs. Ce dogme a récemment été remis en question, grâce au développement d'anticorps capables de cibler les DC, ou de souris transgéniques permettant de suivre les CL ou d'induire leur ablation conditionnelle *in vivo*. Ainsi, dans un modèle d'infection cutanée avec le virus de l'herpès, il apparaît que le rôle des CL de l'épiderme se limite au transport des Ag viraux vers les ganglions lymphatiques, et que ce sont les DC ganglionnaires qui sont responsa-

¹ *Scavenger* dont la traduction littérale est éboueur, désigne des récepteurs des macrophages, par exemple CD36, ou SR-B1, ou le récepteur du mannose.

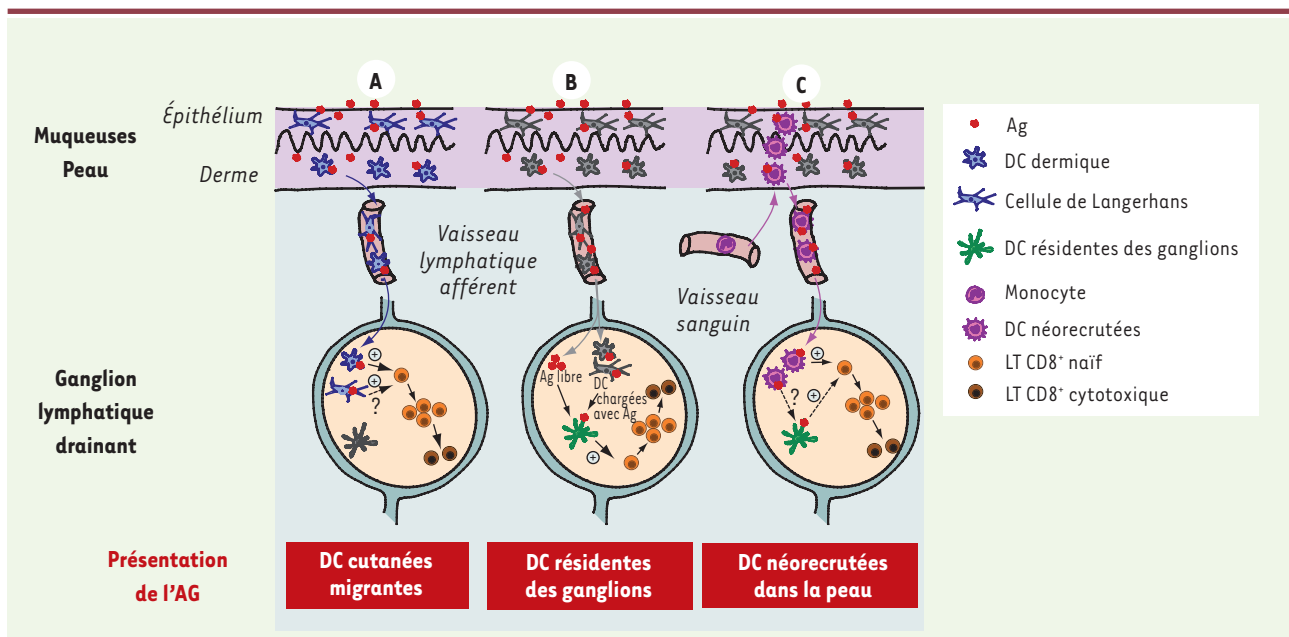


Figure 2. Nature des DC responsables de la présentation d'Ag administrés par voie muqueuse ou cutanée. Les Ag administrés *via* les muqueuses ou la peau, peuvent être capturés et présentés aux LT CD8⁺ par des DC des interfaces épithéliales, migrant dans les ganglions lymphatiques (A). L'Ag transporté *via* la lymphe jusqu'aux ganglions drainants sous forme soluble ou par les DC des tissus épithéliaux, peut être présenté aux LT CD8⁺ par les DC CD8 α ⁺ résidant dans les ganglions drainants (B). L'Ag peut induire le recrutement de DC capables de le transporter depuis le site d'immunisation jusqu'aux ganglions drainants et soit de présenter directement l'Ag aux LT CD8⁺ ou de le transférer à des DC des ganglions (C).

bles de la présentation antigénique aux LT CD8⁺ [15, 16]. Par ailleurs, la déplétion des CL au moment d'une sensibilisation cutanée avec un haptène n'empêche pas le développement de la réaction d'hypersensibilité retardée de contact, et peut même provoquer une augmentation de la réponse inflammatoire [7, 17, 18]. Ces données permettent aujourd'hui de penser que les CL (de la peau et de certaines muqueuses) : (1) ne sont pas nécessairement impliquées dans l'induction de réponses T effectrices ; (2) que le cas échéant, leur fonction pourrait se limiter au simple transport de l'Ag vers les ganglions drainants ; et (3) qu'elles sont susceptibles d'exercer un contrôle négatif des réponses T proinflammatoires (par exemple *via* la transduction de signaux inhibiteurs et/ou l'activation de cellules régulatrices/suppressives).

En revanche, un faisceau d'arguments montre que des DC interstitielles des muqueuses (nasale et vaginale) sont capables de présenter l'Ag *ex vivo* à des

LT CD8⁺ spécifiques, et d'induire une immunité T spécifique d'antigènes infectieux [19, 20] (Figure 2A). Les données obtenues dans des modèles d'infection ont montré que les DC CD8α⁺ résidentes des ganglions sont efficaces pour présenter l'Ag et induire l'activation de LT CD8⁺ cytotoxiques [15, 19]. Cela suggère que des DC matures résidentes des ganglions pourraient capturer des Ag solubles ou particuliers ayant diffusé librement jusqu'aux ganglions drainants [21], ou ayant été transportés par des DC depuis les tissus épithéliaux jusqu'aux ganglions, *via* la lymphe (Figure 2B).

Cellules dendritiques néorecrutées et induction de réponses T CD8⁺ *in vivo*

Plusieurs groupes ont observé que l'exposition des muqueuses et/ou de la peau à des virus, des bactéries [22], des adjuvants tels que la toxine cholérique et la flagelline [23, 24], à la nucléoprotéine du virus de la rougeole (NP) [25, 26], ou à des produits chimiques à pouvoir sensibilisant [26, 27], provoquait une accumulation de DC au site d'immunisation. Le fait que la plupart de ces Ag soient de puissants immunogènes capables d'activer des CTL CD8⁺ spécifiques *in vivo* en l'absence de LT CD4⁺ a permis de postuler que leur immunogénicité pouvait être dépendante de DC néorecrutées.

Ainsi, nous avons montré chez la souris, que l'application topique de l'haptène 2,4-dinitrofluorobenzène (DNFB) sur la peau ou la muqueuse buccale, ou l'injection intradermique de la NP du virus de la rougeole, provoquait une augmentation de la sécrétion locale de la chimiokine CCL20. Ce type d'immunisation conduit à un recrutement rapide et transitoire de DC, *via* un mécanisme dépendant du récepteur CCR6 (récepteur de CCL20 exprimé par les DC immatures mais pas par les DC matures) (Figure 3) [26]. Cette accumulation de DC est précédée d'un recrutement à partir du sang de monocytes Gr1⁺, le précurseur majoritaire des DC en conditions inflammatoires [11]. Nous avons démontré que l'haptène DNFB et la NP possèdent des propriétés adjuvantes permettant l'induction de CTL CD8⁺ contre une protéine (ovalbumine) co-administrée par voie intradermique, *via* un mécanisme dépendant de la voie CCR6/CCL20. Cette observation a été confirmée pour d'autres adjuvants (flagelline, toxine cholérique, poly[I:C]) administrés *via* la muqueuse buccale ou la peau. Des expériences de transfert adoptif et de déplétion *in vivo* des monocytes ou utilisant des souris chimères et des souris génétiquement modifiées, ont permis de démontrer formellement que les DC néorecrutées par ces adjuvants dans les muqueuses et la peau, dérivent de monocytes circulants Gr1⁺ et sont responsables de la

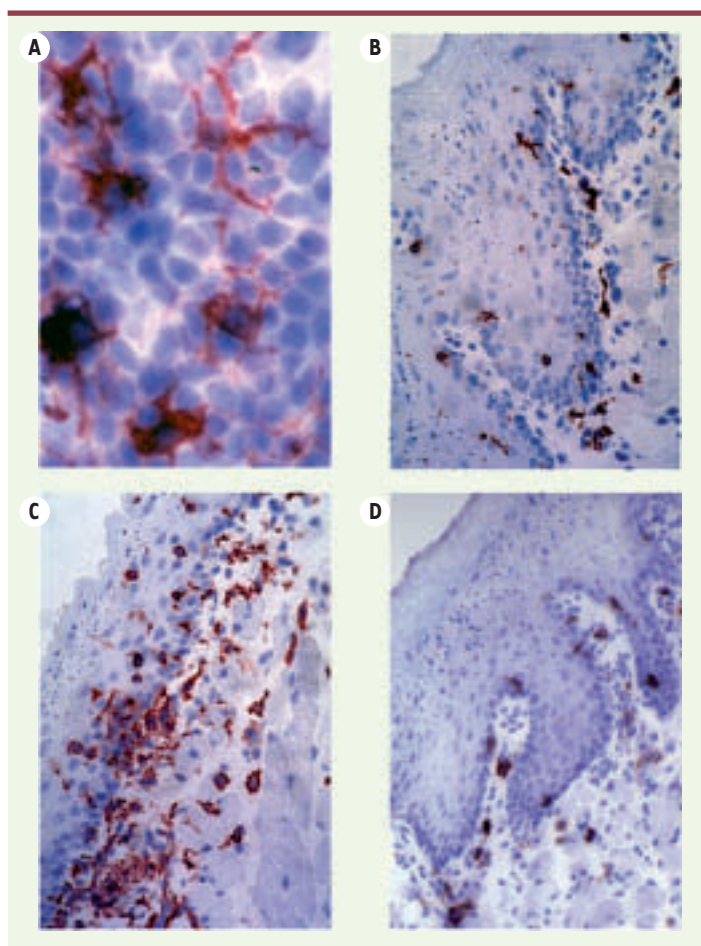


Figure 3. Recrutement de DC dans les muqueuses. Réseau de CL exprimant des molécules du CMH de classe II dans un feuillet d'épithélium buccal de souris (A). Les coupes transversales de muqueuse buccale à l'état basal montrent la localisation des CL dans les couches suprabasales de l'épithélium et des DC interstitielles à la jonction dermo-épithéliale (B). Deux heures après injection intradermique de la nucléoprotéine du virus de la rougeole (C-D), on note un recrutement massif de CL et de DC dans la muqueuse buccale de souris normales (C), qui n'est pas observé chez des souris déficientes en CCR6 (D). Grossissement final : x 400.

présentation directe de l'Ag aux LT CD8⁺ naïfs. Les DC néorecrutées par les adjuvants dans les couches épithéliales et sub-épithéliales de la peau et des muqueuses, peuvent donc se différencier rapidement *in situ* à partir des monocytes sanguins et pourraient représenter les DC immunostimulatrices responsables de l'établissement d'une réponse CTL efficace [26]. L'interaction CCR6/CCL20 peut contribuer également à la rétention de DC dans l'épithélium du dôme des plaques de Peyer après infection orale avec *Salmonella typhimurium*, et conduire à l'activation de LT CD4⁺ spécifiques [28]. Enfin, après une infection cutanée par *Leishmania major*, des monocytes rapidement recrutés dans le derme et les ganglions drainants sont capables de se différencier en DC [29]. Ces DC néorecrutées constituent les seules DC infectées dans les ganglions et sont capables de présenter les antigènes parasitaires aux LT.

Ainsi, qu'il s'agisse de l'induction de réponses T CD4⁺ ou CD8⁺ effectrices, il apparaît que ce sont les DC recrutées dans les muqueuses et la

peau sous l'influence de stimulus pro-inflammatoires, et non les DC présentes à l'état basal, qui jouent un rôle essentiel dans l'induction de réponses T spécifiques vis-à-vis d'antigènes administrés par voie muqueuse ou cutanée (Figure 2C et Figure 4). Ce nouveau concept revêt toute son importance pour l'induction de la réponse immunitaire consécutive à une infection ou une vaccination. Pourquoi les DC néorecrutées et non les résidentes sont-elles immunostimulatrices ? L'une des hypothèses est que ces DC néorecrutées n'ont pas subi l'influence du microenvironnement épithélial riche en cytokines à fonction suppressive (IL-10, TGF- β) et sont à un stade de différenciation plus précoce, qui les rend plus sensibles aux signaux pro-inflammatoires délivrés par l'adjuvant ou l'agent pathogène.

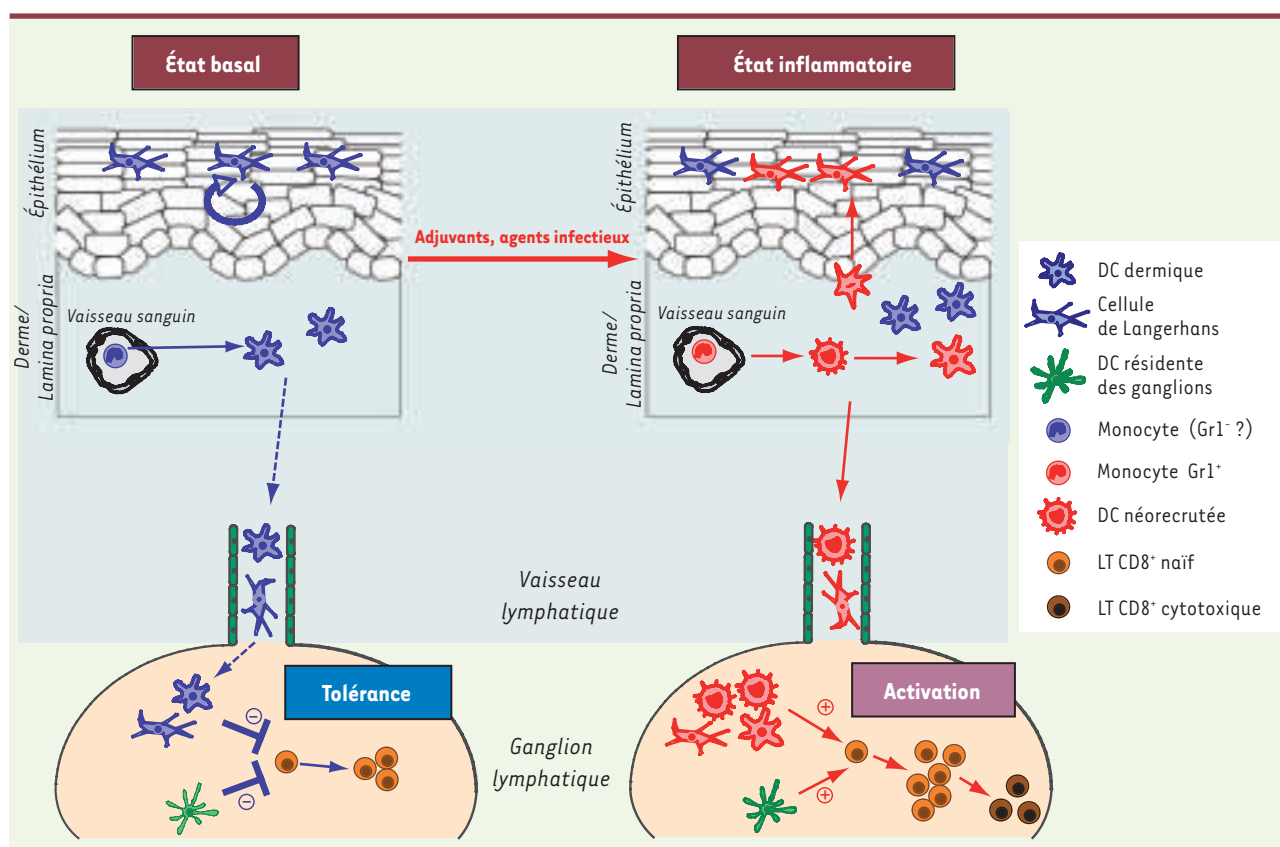


Figure 4. Propriétés fonctionnelles des DC épithéliales. **A.** À l'homéostasie, les CL de l'épiderme se renouvellent à partir de précurseurs locaux radorésistants [10]. Les DC dermiques se différencient à partir de précurseurs circulants, qui pourraient être les monocytes Gr1⁻ recrutés dans les tissus à l'état basal. Leur recrutement serait induit par le couple chimiokine récepteur CX₃CL1/CX₃CR1 [35]. Les DC résidentes des épithéliums migrent continuellement vers les ganglions drainants pour y présenter des Ag du soi ou de l'environnement, et pourraient contribuer à l'induction et/ou au maintien de la tolérance périphérique. **B.** En situation inflammatoire (infection, vaccination), des monocytes Gr1⁺ circulants migrent dans le derme [11, 26, 35]. Ils peuvent alors se différencier dans le derme en macrophages tissulaires, ou en DC capables soit de migrer rapidement dans les ganglions drainants [9], soit de se différencier en CL avant ou après avoir migré dans l'épiderme [11]. Les récepteurs CCR2 et CCR6 et leurs ligands respectifs (CCL2/CCL13 et CCL20), induiraient la migration séquentielle des précurseurs de DC du sang dans le derme, puis du derme dans l'épiderme [10, 26, 36]. Les DC néorecrutées sont responsables de l'activation de LT CD8⁺ spécifiques et de leur différenciation en LT cytotoxiques dans les ganglions lymphatiques drainants. Les DC résidentes des ganglions lymphatiques pourraient également présenter l'Ag aux LT CD8⁺.

Cellules dendritiques des épithélium et tolérance périphérique

Si les DC qui résident dans les tissus épithéliaux ne sont pas essentielles à l'induction de réponses CTL, elles semblent cependant intervenir dans le maintien de la tolérance périphérique. En effet, la présentation de l'Ag par des DC à l'état basal, en l'absence de signal d'activation, conduit à une tolérance. Ainsi, il a été montré dans un modèle de souris transgéniques, qu'un Ag exprimé à l'état basal dans le pancréas est capturé et présenté par des DC CD8 α^+ des ganglions drainants, entraînant la déplétion des LT CD8 $^+$ spécifiques [30]. De façon comparable, un Ag conjugué à l'anticorps anti-DEC205 (récepteur exprimé à la surface des DC CD8 α^+ , des DC interstitielles et des CL) est efficacement capturé et présenté par les DC des ganglions lymphatiques, ce qui conduit à une délétion des LT spécifiques [31]. De même, la transduction d'Ag viraux par les DC peut conduire à l'induction d'une tolérance spécifique des LT CD8 $^+$ [14].

Les DC immatures des épithélium pourraient donc à l'état basal participer au maintien de la tolérance périphérique (Figure 4). Ainsi, les DC des muqueuses bronchique et intestinale présentent des propriétés tolérogènes (production d'IL-10 et de TGF- β , induction de LT régulateurs) et pourraient participer au maintien de la tolérance périphérique aux aéroallergènes [32], aux Ag alimentaires et aux bactéries de la flore commensale [33]. Les CL pourraient également exercer des fonctions tolérogènes, puisque leur déplétion *in vivo* au moment de l'immunisation topique par un haptène peut conduire à une augmentation de la réponse d'hypersensibilité retardée de contact [18]. Par ailleurs, il est proposé que les CL de la muqueuse buccale participent à la tolérance systémique à des allergènes protéiques, lors des protocoles de désensibilisation par voie sublinguale [34]. Les propriétés tolérogènes des DC résidant dans les tissus épithéliaux résultent probablement de leur exposition prolongée au microenvironnement riche en cytokines comme l'IL-10 ou le TGF- β .

Conclusions et perspectives

L'identification des sous-populations de DC de la peau et des muqueuses à cibler pour induire l'activation et la différenciation de cellules T CD8 $^+$ CTL représente un enjeu majeur pour la mise en œuvre de nouveaux vaccins anti-infectieux ou anti-tumoraux. Ces avancées récentes sur la dynamique des DC néorecrutées et leur fonction immunostimulatrice devraient permettre de cibler les adjuvants capables de promouvoir la sécrétion de CCL20 et de sélectionner ceux capables de provoquer le recrutement de monocytes et leur différenciation en DC immunostimulatrices. \diamond

SUMMARY

Dendritic cells of mucosa and skin: "recruited for vaccination"

Mucosae and skin are exposed to environmental antigens and are natural entry routes for most infectious agents. To maintain immunological tolerance and ensure protective immunity against pathogens, epithelial surfaces are surveyed permanently by antigen-presenting dendritic cells (DCs).

Many DC subsets have been described in epithelial tissues, depending on the inflammatory state and the type of epithelium. Identification of the DC subset able to induce cytotoxic CD8 $^+$ T cells against antigens delivered *via* mucosae or skin, is a major issue for the development of efficient anti-infectious and anti-tumoral vaccines. Until recently, it was commonly accepted that Langerhans cells (LC), the prototype of immature DCs residing in skin and certain mucosae, can capture and process antigens and, in response to danger signals, undergo a maturation program allowing their migration to the draining lymph nodes for priming of naïve T cells. This concept likely needs to be revisited. Recent evidence from animal models revealed that resident epithelial tissue DCs, including LCs, do not play a direct role in T cell priming, but may contribute to maintenance of peripheral tolerance. Alternatively, DCs newly recruited into mucocutaneous tissues exposed to pro-inflammatory stimuli are responsible for efficient priming and differentiation of CD8 $^+$ T cells into cytolytic effectors. These DC originate from blood monocytes and can cross-present protein antigens to CD8 $^+$ T cells, which subsequently give rise to specific CTL effectors. Remarkably, components derived from bacteria, virus and chemicals capable to enhance CCL20 production in epithelia, promote CCR6-dependent DC recruitment and behave as adjuvants allowing for cross-primed CD8 $^+$ CTL. These advances in the dynamic and function of epithelial tissue DC provide a rationale for the screening of novel CD8 $^+$ T cell adjuvants and the design of novel mucosal and skin vaccines. \diamond

RÉFÉRENCES

1. Valladeau J. Les cellules de Langerhans. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 144-8.
2. Nestle FO, Zheng XG, Thompson CB, *et al.* Characterization of dermal dendritic cells obtained from normal human skin reveals phenotypic and functionally distinctive subsets. *J Immunol* 1993 ; 151 : 6535-45.
3. Larregina AT, Morelli AE, Spencer LA, *et al.* Dermal-resident CD14 $^+$ cells differentiate into Langerhans cells. *Nat Immunol* 2001 ; 2 : 1151-8.
4. Pavli P, Woodhams CE, Doe WF, Hume DA. Isolation and characterization of antigen-presenting dendritic cells from the mouse intestinal lamina propria. *Immunology* 1990 ; 70 : 40-7.
5. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, *et al.* Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001 ; 2 : 361-7.
6. Valladeau J, Saeland S. Cutaneous dendritic cells. *Semin Immunol* 2005 ; 17 : 273-83.
7. Kissenpfennig A, Henri S, Dubois B, *et al.* Dynamics and function of Langerhans cells *in vivo* dermal dendritic cells colonize lymph node areas distinct from slower migrating Langerhans cells. *Immunity* 2005 ; 22 : 643-54.
8. Shortman K, Naik SH. Steady-state and inflammatory dendritic-cell development. *Nat Rev Immunol* 2007 ; 7 : 19-30.
9. Randolph GJ, Inaba K, Robbiani DF, *et al.* Differentiation of phagocytic monocytes into lymph node dendritic cells *in vivo*. *Immunity* 1999 ; 11 : 753-61.
10. Merad M, Manz MG, Karsunky H, *et al.* Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions. *Nat Immunol* 2002 ; 3 : 1135-41.
11. Ginhoux F, Tacke F, Angeli V, *et al.* Langerhans cells arise from monocytes *in vivo*. *Nat Immunol* 2006 ; 7 : 265-73.

12. Krasteva M, Kehren J, Horand F, *et al.* Dual role of dendritic cells in the induction and down-regulation of antigen-specific cutaneous inflammation. *J Immunol* 1998 ; 160 : 1181-90.
13. Jung S, Unutmaz D, Wong P, *et al.* *In vivo* depletion of CD11c(+) dendritic cells abrogates priming of CD8⁺ T cells by exogenous cell-associated antigens. *Immunity* 2002 ; 17 : 211-20.
14. Probst HC, Lagnel J, Kollias G, van den Broek M. Inducible transgenic mice reveal resting dendritic cells as potent inducers of CD8⁺ T cell tolerance. *Immunity* 2003 ; 18 : 713-20.
15. Allan RS, Smith CM, Belz GT, *et al.* Epidermal viral immunity induced by CD8alpha⁺ dendritic cells but not by Langerhans cells. *Science* 2003 ; 301 : 1925-8.
16. Allan RS, Waithman J, Bedoui S, *et al.* Migratory dendritic cells transfer antigen to a lymph node-resident dendritic cell population for efficient CTL priming. *Immunity* 2006 ; 25 : 153-62.
17. Bennett CL, van Rijn E, Jung S, *et al.* Inducible ablation of mouse Langerhans cells diminishes but fails to abrogate contact hypersensitivity. *J Cell Biol* 2005 ; 169 : 569-76.
18. Kaplan DH, Jenison MC, Saeland S, *et al.* Epidermal langerhans cell-deficient mice develop enhanced contact hypersensitivity. *Immunity* 2005 ; 23 : 611-20.
19. Belz GT, Smith CM, Kleinert L, *et al.* Distinct migrating and nonmigrating dendritic cell populations are involved in MHC class I-restricted antigen presentation after lung infection with virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 8670-5.
20. Luci C, Hervouet C, Rousseau D, *et al.* Dendritic cell-mediated induction of mucosal cytotoxic responses following intravaginal immunization with the nontoxic B subunit of cholera toxin. *J Immunol* 2006 ; 176 : 2749-57.
21. Itano AA, McSorley SJ, Reinhardt RL, *et al.* Distinct dendritic cell populations sequentially present antigen to CD4 T cells and stimulate different aspects of cell-mediated immunity. *Immunity* 2003 ; 19 : 47-57.
22. McWilliam AS, Napoli S, Marsh AM, *et al.* Dendritic cells are recruited into the airway epithelium during the inflammatory response to a broad spectrum of stimuli. *J Exp Med* 1996 ; 184 : 2429-32.
23. Anjuere F, George-Chandy A, Audant F, *et al.* Transcutaneous immunization with cholera toxin B subunit adjuvant suppresses IgE antibody responses via selective induction of Th1 immune responses. *J Immunol* 2003 ; 170 : 1586-92.
24. Siervo F, Dubois B, Coste A, *et al.* Flagellin stimulation of intestinal epithelial cells triggers CCL20-mediated migration of dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 13722-7.
25. Etchart N, Desmoulin PO, Chemin K, *et al.* Dendritic cells recruitment and *in vivo* priming of CD8⁺ CTL induced by a single topical or transepithelial immunization via the buccal mucosa with measles virus nucleoprotein. *J Immunol* 2001 ; 167 : 384-91.
26. Le Borgne M, Etchart N, Goubier A, *et al.* Dendritic cells rapidly recruited into epithelial tissues via CCR6/CCL20 are responsible for CD8⁺ T cell crosspriming *in vivo*. *Immunity* 2006 ; 24 : 191-201.
27. Desvignes C, Esteves F, Etchart N, *et al.* The murine buccal mucosa is an inductive site for priming class I-restricted CD8⁺ effector T cells *in vivo*. *Clin Exp Immunol* 1998 ; 113 : 386-93.
28. Salazar-Gonzalez RM, Niess JH, Zammit DJ, *et al.* CCR6-mediated dendritic cell activation of pathogen-specific T cells in Peyer's patches. *Immunity* 2006 ; 24 : 623-32.
29. Leon B, Lopez-Bravo M, Ardavin C. Monocyte-derived dendritic cells formed at the infection site control the induction of protective T helper 1 responses against Leishmania. *Immunity* 2007 ; 26 : 519-31.
30. Belz GT, Behrens GM, Smith CM, *et al.* The CD8alpha⁺ dendritic cell is responsible for inducing peripheral self-tolerance to tissue-associated antigens. *J Exp Med* 2002 ; 196 : 1099-104.
31. Hawiger D, Inaba K, Dorsett Y, *et al.* Dendritic cells induce peripheral T cell unresponsiveness under steady state conditions *in vivo*. *J Exp Med* 2001 ; 194 : 769-79.
32. Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol* 2001 ; 2 : 725-31.
33. Williamson E, Bilsborough JM, Viney JL. Regulation of mucosal dendritic cell function by receptor activator of NF-kappa B (RANK)/RANK ligand interactions: impact on tolerance induction. *J Immunol* 2002 ; 169 : 3606-12.
34. Moingeon P, Batard T, Fadel R, *et al.* Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006 ; 61 : 151-65.
35. Geissmann F, Jung S, Littman DR. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity* 2003 ; 19 : 71-82.
36. Vanbervliet B, Homey B, Durand I, *et al.* Sequential involvement of CCR2 and CCR6 ligands for immature dendritic cell recruitment: possible role at inflamed epithelial surfaces. *Eur J Immunol* 2002 ; 32 : 231-42.

TIRÉS À PART

D. Kaiserlian



ISBN : 978-2-8425-4116-3 174 pages

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex

Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Alcool et familles** : 15 € + 3 € de port = **18 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

 Par chèque, à l'ordre de **EDK** Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | |