

## MASTER 2 BIOLOGIE DE LA PEAU ANNEE 2019-20

**Titre du sujet de stage :**

Contribution des cellules dendritiques dans la désensibilisation par voie épicutanée des allergies alimentaires.

**Nom, adresse de l'unité ou de l'entreprise d'accueil / Nom du responsable de l'unité ou de l'entreprise :**

Centre International de Recherche en Infectiologie – INSERM U1111  
21 Avenue Tony Garnier 69007 Lyon  
Responsable d'unité : François-Loïc COSSET

**Nom, adresse de l'équipe ou service d'accueil/ Nom, tel, adresse e-mail du responsable d'équipe:**

Equipe « Immunologie de l'allergie cutanée et vaccination »

Responsables d'équipe:

Marc VOCANSON et Jean-François NICOLAS

Contact e-mail : marc.vocanson@inserm.fr / Tél. : 04 37 28 23 48

**Nom, qualité et coordonnées du tuteur de stage (à contacter) :**

Léo Laoubi

E-mail : leo.laoubi@inserm.fr

Tél. : 04 37 28 23 43

**Sujet de stage:**

Les allergies alimentaires (arachide, oeuf, lait...) sont un problème de santé publique qui touchent 4-15% de la population générale et impactent fortement la qualité de vie des patients. En effet, chez ces derniers, l'ingestion d'infimes quantités (traces) d'allergène peut entraîner des réactions anaphylactiques sévères voire mortelles. Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement de désensibilisation efficace et sûr. Néanmoins, de nombreuses immunothérapies spécifiques, aussi appelées « désensibilisation » sont testées en clinique pour l'allergie alimentaire à l'instar des allergies respiratoires. Parmi celles-ci, l'immunothérapie spécifique par voie épicutanée semble être un choix prometteur (*Mondoulet et al., 2015*). Ce traitement consiste en l'application journalière d'un patch contenant une faible quantité d'allergènes et qui a pour but de réinduire une tolérance chez les patients allergiques après 1 à 3 ans de traitement.

L'efficacité de la désensibilisation dépend de deux mécanismes majeurs :

- i) Induction de lymphocytes T régulateurs
- ii) Déviation immunitaire, avec une transition d'un profil lymphocytaire Th2 vers Th1, et d'une production d'anticorps IgE vers IgG1/IgG4 (IgG2a chez la souris)

Néanmoins, la contribution des cellules dendritiques cutanées dans l'efficacité du traitement reste à l'heure actuelle méconnue (*Dioszeghy et al., 2011 ; Dioszeghy et al., 2018*). Pour explorer cet aspect, nous utilisons un modèle murin d'allergie alimentaire à l'ovalbumine traitée par immunothérapie épicutanée (EPIT). Au cours de ce projet, nous chercherons donc à caractériser le phénotype, la dynamique et la fonction des cellules dendritiques cutanées (cDC1, cDC2, LC, pDC) au cours du traitement.

**Technologies utilisées :** Expérimentation animale (modèle murin), Cytométrie en flux multiparamétrique, Culture cellulaire, ELISA, Microscopie.

**Mots clés :** immunologie, allergie, peau, immunothérapie, cellules dendritiques

**Publications d'intérêt si possible (5 maxi) :**

**Epicutaneous immunotherapy for food allergy as a novel pathway for oral tolerance induction.**

*Mondoulet L, Dioszeghy V, Thébault C, Benhamou PH, Dupont C.*

*Immunotherapy.* 2015;7(12):1293-305. doi: 10.2217/imt.15.86. Epub 2015 Nov 19. Review.

**Epicutaneous immunotherapy induces gastrointestinal LAP+ regulatory T cells and prevents food-induced anaphylaxis.**

*Tordesillas L, Mondoulet L, Blazquez AB, Benhamou PH, Sampson HA, Berin MC.*

*J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jan;139(1):189-201.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.057. Epub 2016 Jun 11.

**Differences in phenotype, homing properties and suppressive activities of regulatory T cells induced by epicutaneous, oral or sublingual immunotherapy in mice sensitized to peanut.**

*Dioszeghy V, Mondoulet L, Puteaux E, Dhelft V, Ligouis M, Plaquet C, Dupont C, Benhamou PH.*

*Cell Mol Immunol.* 2016 Apr 11. doi: 10.1038/cmi.2016.14. [Epub ahead of print]

**Epicutaneous immunotherapy results in rapid allergen uptake by dendritic cells through intact skin and downregulates the allergen-specific response in sensitized mice.**

*Dioszeghy V, Mondoulet L, Dhelft V, Ligouis M, Puteaux E, Benhamou PH, Dupont C.*

*J Immunol.* 2011 May 15;186(10):5629-37. doi: 10.4049/jimmunol.1003134. Epub 2011 Apr 13

**Antigen Uptake by Langerhans Cells Is Required for the Induction of Regulatory T Cells and the Acquisition of Tolerance During Epicutaneous Immunotherapy in OVA-Sensitized Mice.**

*Dioszeghy V, Mondoulet L, Laoubi L, Dhelft V, Plaquet C, Bouzereau A, Dupont C, Sampson H*

*Front Immunol.* 2018 Sep 3;9:1951. doi: 10.3389/fimmu.2018.01951. eCollection 2018.