

**VOYAGE
AU CŒUR
DE LA MATIÈRE**

NEPAL

Comment la nature fabrique-t-elle un proton ?
Le neutrino a-t-il une masse ?
Où en est-on dans la chasse aux mystérieuses particules de Higgs ?
Issu des conférences NEPAL, ce livre détaille avec une rare clarté l'état de l'art dans le domaine de la physique des particules. Une lecture très accessible d'une science en pleine effervescence, aux enjeux colossaux.

Code 002663 • 21,95 €
176 pages illustrées

Bon de commande
page 96

BELIN • CNRS ÉDITIONS

La puce processeur Ultra PARC IIIi (voir la figure 1) contient des circuits asynchrones situés au carrefour de puces de mémoire. Ces circuits sont le moyen le plus simple et le plus rapide pour compenser les décalages des temps d'arrivée des signaux issus de puces de mémoire situées à différentes distances du processeur. Les concepteurs de *Sun Microsystems* sont convaincus que l'asynchronisme présente des avantages importants par rapport aux systèmes cadencés, et que d'ores et déjà de nombreux circuits asynchrones sont réalisables. À mesure que la confiance gagnera d'autres concepteurs, le nombre de produits comportant des composants asynchrones augmentera, apportant des améliorations en termes de vitesse, de flexibilité, de consommation électrique et de réduction des interférences radio. Par ailleurs, les microprocesseurs asynchrones sont compatibles avec leurs homologues cadencés, et peuvent se connecter à des machines périphériques sans programmes ou circuits d'interface spéciaux.

D'autres équipes travaillent sur les circuits asynchrones. Un groupe de la Société *Philips*, aux Pays-Bas, a développé un correcteur d'erreurs asynchrone pour un lecteur de bande magnétique numérique compact, ainsi qu'une version asynchrone d'un microcontrôleur utilisé dans les appareils portables. Ce microcontrôleur asynchrone a été également incorporé à des messageries de poches commercialisées par *Philips*, augmentant l'autonomie électrique des appareils. La réduction des interférences radio a permis l'inclusion d'un ordinateur et d'un récepteur radio dans des dispositifs minuscules. Le langage utilisé est le Tangram.

Bien que la liberté permise dans l'architecture des systèmes asynchrones présente des avantages notables, elle est aussi source de difficultés. Du fait que chaque partie décide de son propre rythme, cette allure varie par moment au sein d'un même système et d'un système à un autre. Si plusieurs actions sont

simultanées, elles peuvent se terminer dans des ordres très variés. L'énumération de toutes les séquences possibles d'actions dans une puce asynchrone complexe est aussi difficile que de prédire la suite des activités des enfants dans une cour d'école. Ce dilemme est le problème d'explosion du nombre des états. Les concepteurs de puces peuvent-ils mettre de l'ordre dans le chaos potentiel des actions simultanées ?

L'heure des défis

Des informaticiens cherchent à élaborer des théories permettant de résoudre ce problème. Les concepteurs n'ont pas à se soucier de toutes les séquences d'actions possibles à condition de poser certaines limites au comportement de communication de chaque circuit. Pour prolonger la métaphore de la cour d'école, un enseignant assurera la sécurité des enfants lors des jeux en apprenant à chacun d'eux à éviter le danger.

Nous sommes aussi confrontés au manque d'outils de conception, de méthodes d'expérimentation reconnues, et d'un enseignement généralisé de la conception asynchrone. Même si aujourd'hui notre communauté de recherche s'agrandit et progresse, l'investissement total dans le domaine de l'informatique asynchrone est dérisoire par rapport aux sommes consacrées aux ordinateurs cadencés. Néanmoins, nous sommes persuadés que la course effrénée aux performances et la complexité croissante des circuits intégrés amèneront les concepteurs à se tourner vers les techniques asynchrones. Nous ne savons pas encore si les systèmes asynchrones seront davantage promus par les grands groupes d'électronique et d'informatique, ou plutôt par de «jeunes pousses» motivées par le développement d'idées nouvelles, mais il est certain que la tendance est irréversible, et que la conception asynchrone s'imposera dans les décennies à venir. Il n'y aura bientôt plus de réponse simple à la question : quelle est la vitesse de votre ordinateur ?

Ivan SUTHERLAND est vice-président des Laboratoires *Sun Microsystems*, et y dirige le Groupe de conception asynchrone, dont fait partie Jo ÈBERGEN.

Asynchronous Circuits and Systems, numéro spécial des *Proceedings of the IEEE*, février 1999.

Principles of Asynchronous Circuit Design :

A Systems Perspective, sous la direction de Jens Sparsø et Steve Furber, Kluwer Academic Publisher, 2001.

P. MATHERAT et M.-T. JAEKEL, *Concurrent Computing Machines and Physical Space-time*, in *Mathematical Structures in Computing Science*, numéro spécial *The Difference Between Concurrent and Sequential Computation*, à paraître.

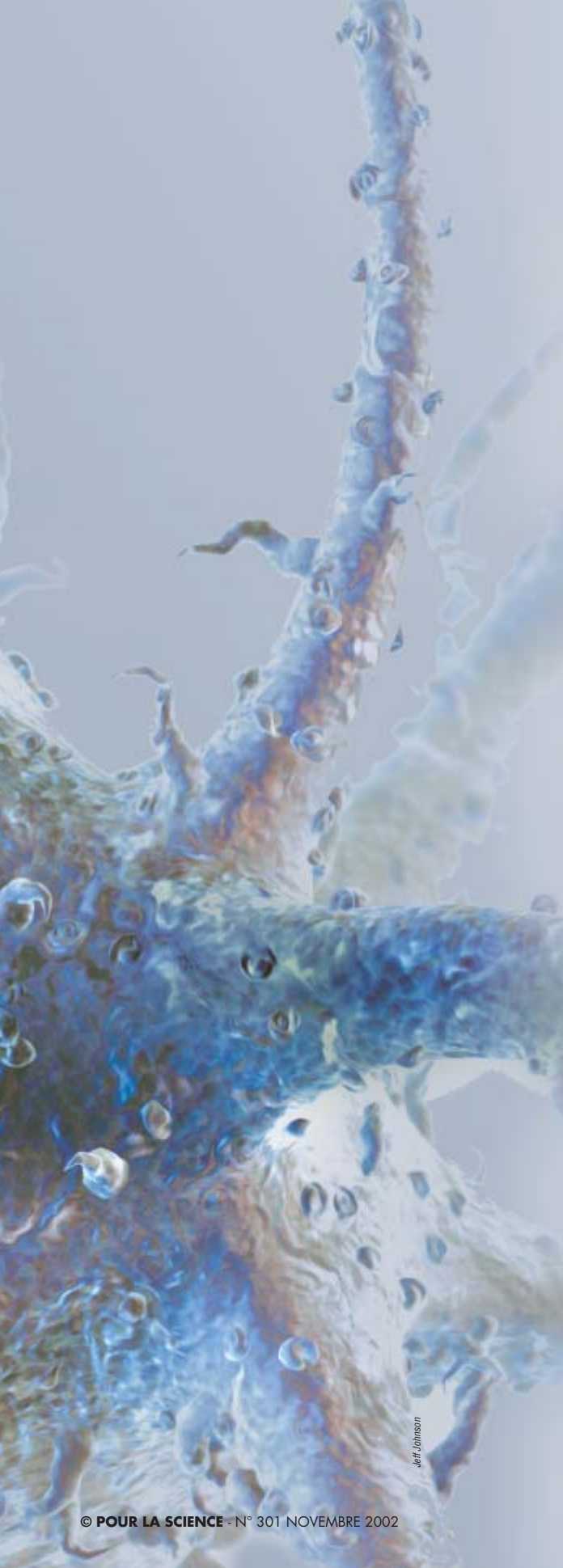
A detailed microscopic image showing a network of dendritic cells, which are part of the immune system. These cells are depicted as branching, tree-like structures with a complex, textured surface. They are surrounded by numerous small, spherical microbes, some of which appear to be interacting with the cells. The overall color palette is dominated by shades of blue and white, with some darker, more textured areas where the cells and microbes are concentrated.

Les sentinelles de l'immunité

JACQUES BANCHEREAU

Les cellules dendritiques capturent les microbes et indiquent au système immunitaire quand et comment réagir.

De l'étude de leur fonctionnement sont nées de nouvelles pistes de traitements contre le cancer, le SIDA et certaines maladies auto-immunes.



Tapies dans tous les tissus de l'organisme en contact avec l'environnement, des cellules aux allures de pieuvres veillent. Elles déploient leurs tentacules prêts à détecter tout intrus. Un virus de la grippe inhalé, une salmonelle avalée ou tout micro-organisme qui profiterait d'une brèche dans la forteresse de notre épiderme est aussitôt repéré par ces cellules vigilantes qui signalent l'intrus à l'ensemble du système immunitaire.

Ces sentinelles sont des cellules dendritiques, une catégorie de globules blancs qui participent à un phénomène immunitaire parmi les moins connus, mais des plus fascinants : l'éducation du système immunitaire à distinguer ce qui appartient à l'organisme de ce qui lui est étranger et qui, potentiellement, le menace. Depuis quelques années, le voile se lève sur ce mystère et sur le rôle des cellules dendritiques qui déclenchent et contrôlent l'ensemble des réactions immunitaires. Par exemple, ces cellules sont cruciales pour la « mémoire » immunologique et, par conséquent, pour l'efficacité des vaccins.

Après avoir décrit le fonctionnement des cellules dendritiques, nous verrons que leur rôle est exploité depuis peu pour « vacciner » des malades atteints d'un cancer, c'est-à-dire pour diriger leur système immunitaire contre leurs tumeurs. Les cellules dendritiques sont aussi responsables de la tolérance immunitaire, le mécanisme par lequel le système immunitaire apprend à ne pas attaquer les propres constituants de l'organisme.

Toutefois, les cellules dendritiques ont un revers de la médaille : par exemple, le virus de l'immunodéficience humaine, le VIH, utilise ces cellules pour atteindre les ganglions lymphatiques où il infecte et extermine les lymphocytes *T* auxiliaires, le deuxième maillon de la réaction immunitaire, ce qui permet au virus de se multiplier et au SIDA de s'installer. Par ailleurs, des cellules dendritiques qui deviennent actives de façon chronique seraient à l'origine de maladies auto-immunes, tel le lupus érythémateux disséminé. Dans ce cas, des substances visant à atténuer l'activité des cellules dendritiques pourraient être efficaces.

Rares et précieuses

Les cellules dendritiques sont pourvues de longs prolongements cytoplasmiques, nommés dendrites. Elles sont éparpillées dans l'organisme et représentent seulement deux pour mille environ des globules blancs du sang ; elles sont dans des proportions encore moindres dans des tissus, telle la peau. En raison de leur rareté et de leur morphologie, leur fonction a échappé aux biologistes pendant presque un siècle. Elles ont été découvertes en 1868, par l'anatomiste allemand Paul Langerhans, qui les avait alors confondues avec des terminaisons nerveuses cutanées. Ce n'est qu'en 1973 que Ralph Steinman, de l'Université Rockefeller, « redécouvre » ces cellules dans la rate de souris, observe qu'elles appartiennent au système immunitaire et les nomme « cellules dendritiques », bien que celles de l'épiderme soient encore nommées cellules de Langerhans.

Durant les 20 années qui suivirent la « redécouverte » de ces cellules, les biologistes ont eu des difficultés à les isoler des tissus vivants et à en obtenir des quantités suffisantes. En 1992, au Laboratoire de recherche en immunologie de

1. LES CELLULES DENDRITIQUES déploient leurs tentacules et veillent, dans la peau et dans les muqueuses, à l'intégrité de l'organisme.

la Société *Schering-Plough*, à Dardilly, près de Lyon, nous avons mis au point, avec Christophe Caux, des méthodes pour produire de grandes quantités de cellules dendritiques humaines à partir de cellules souches de la moelle osseuse. À la même époque, les équipes de R. Steinman et de Kayo Inaba, de l'Université de Kyoto, ont inventé une technique pour cultiver les cellules dendritiques de souris.

En 1994, Antonio Lanzavecchia, aujourd'hui à l'Institut pour la recherche biomédicale de Bellinzona, en Suisse, et Gerold Schuler, à l'Université d'Erlangen-Nuremberg, en Allemagne, ont réussi à obtenir ces cellules à partir de globules blancs nommés «monocytes». Les monocytes peuvent devenir soit des cellules dendritiques qui «allument» et «éteignent» le système immunitaire, soit des macrophages, qui nettoient notre organisme des cellules mortes et des microbes. On disposait ainsi pour la première fois de suffisamment de cellules dendritiques pour les étudier et pour mieux comprendre leur fonctionnement.

Il existe deux catégories principales de cellules dendritiques qui circulent dans le sang, puis se sédentarisent, encore immatures, dans la peau, dans les muqueuses et dans les organes, tels les poumons et la rate : les cellules dendritiques myéloïdes et les cellules dendritiques plasmacytoïdes. C'est sous leur forme immature que les cellules dendritiques des deux catégories capturent les envahisseurs. Avec une redoutable efficacité, elles les «pêchent» en utilisant des récepteurs de surface et «avalent» leurs proies par des mécanismes d'endocytose : les virus et les bactéries ingérés sont alors enfermés dans des petits sacs nommés «vacuoles». Par ailleurs, les cellules dendritiques «boivent» des petites gorgées du fluide qui les entoure par pinocytose, c'est-à-dire par formation de petites vésicules internes.

Yong-Jun Liu, à Dardilly, puis à l'Institut DNAX, en Californie, a montré que les cellules dendritiques plasmacytoïdes, après capture des virus, sécrètent une protéine, l'interféron alpha, qui fut la première cytokine (une molécule messagère du système immunitaire) identifiée en 1957. Ces cellules agiraient en amont de l'ensemble des cellules du système immunitaire, car, l'interféron alpha qu'elles fabriquent stimule toutes les autres cellules dendritiques.

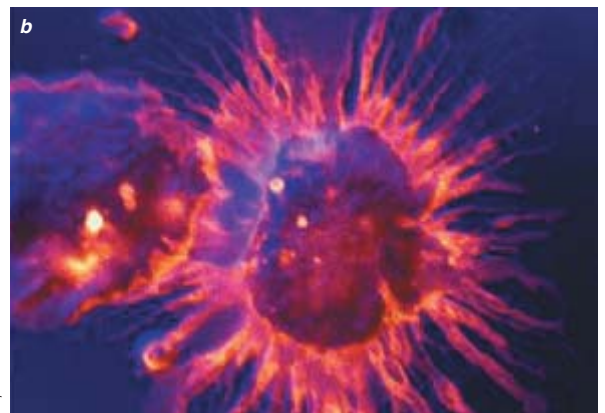
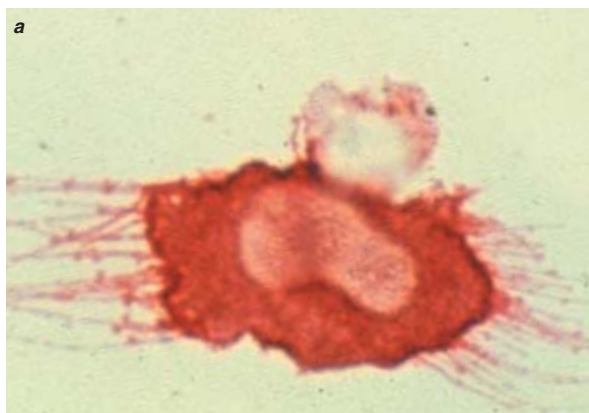
Une fois engloutis dans les cellules immatures, les corps étrangers sont découpés en fragments, le plus souvent des peptides : ce sont les antigènes reconnus par les acteurs du système immunitaire (voir la figure 3). Les cellules dendri-

tiques, devenues matures, présentent les antigènes à leur surface au moyen des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité sont de deux types : celles de classe I (présentes sur toutes les cellules de l'organisme) et celles de classe II (présentes uniquement sur certains globules blancs). Elles diffèrent par leur forme, par la façon dont elles prennent «livraison» de leurs antigènes dans les cellules, par la taille des peptides qu'elles présentent, et par le type de lymphocytes qu'elles activent.

Les synapses immunologiques

À mesure que les antigènes sont dégradés et préparés pour être exposés, les cellules dendritiques circulent, dans le sang jusqu'à la rate ou dans la lymphe jusqu'aux ganglions lymphatiques. Ces déplacements ont lieu dans un gradient de molécules nommées chimiokines, c'est-à-dire que les cellules dendritiques suivent une piste «odorante». Parvenues à destination, elles parachèvent leur maturation : de nouvelles molécules sont exposées à leur surface ; leur squelette de tubuline et de filaments d'actine est modifié ; elles perdent leur capacité d'ingérer des antigènes... Ainsi, elles présentent leurs molécules de complexe majeur d'histocompatibilité de classe II chargées d'antigènes aux lymphocytes *T* auxiliaires dits «naïfs», c'est-à-dire qui n'ont jamais rencontré d'antigènes auparavant. Les cellules dendritiques sont les seules cellules qui peuvent apprendre aux lymphocytes *T* auxiliaires naïfs à reconnaître un antigène comme étranger ou dangereux. Cet apprentissage requiert la formation d'une synapse dite immunologique où les deux cellules établissent un contact qui dépend des molécules présentes à la surface. Ce concept a été mis au point par Michaël Dustin, de l'Université de New York, Abraham Kupfer, de l'Université du Colorado et Mark Davis, de l'Université de Stanford. Par exemple, les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II contenant l'antigène se lient à un récepteur des lymphocytes *T* auxiliaires.

Par ailleurs, de nombreuses molécules absentes de la surface des cellules dendritiques immatures, mais présentes sur les cellules matures, telles les CD58, CD54 et les CD80, jouent un rôle dans le rapprochement et dans le contact avec les lymphocytes *T* auxiliaires naïfs. Ces molécules participeraient au «dialogue moléculaire» de ces cellules.



2. LES CELLULES DENDRITIQUES MATURES, pourvues de longs prolongements cytoplasmiques, constituent les premières lignes de défense

chez les êtres humains (a et b), chez les souris (c) et chez les rats (d), par exemple. La cellule de rat est observée ici en association

Une fois éduqués, les lymphocytes *T* auxiliaires produisent des cytokines qui, soit stimulent la production d'anticorps par des lymphocytes *B*, soit activent les lymphocytes *T* tueurs. Dans le premier cas, les anticorps se lient aux antigènes et les inactivent. Les cellules dendritiques influeraient directement sur les lymphocytes *B*, mais on ignore encore la nature du signal. Dans le second cas, les lymphocytes *T* tueurs détruisent les cellules infectées par simple contact. Ces lymphocytes *T* tueurs sont aussi stimulés par les cellules dendritiques par le biais de synapses immunologiques semblables à celles mises en place avec les lymphocytes *T* auxiliaires. Toutefois, ce sont les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I qui interviennent ici. Enfin, parmi les lymphocytes *T* ou *B* éduqués par les cellules dendritiques, certains deviennent des cellules «mémoire» qui restent dans l'organisme pendant des années, voire des décennies, au cas où l'envahisseur reviendrait.

Ainsi, la réaction de l'organisme – humorale avec la production d'anticorps par les lymphocytes *B* ou cellulaire avec la prolifération de lymphocytes *T* tueurs – dépend du type de cellules dendritiques qui donnent le signal, du type de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité présentant l'antigène et du type de cytokines fabriquées par les lymphocytes *T* auxiliaires. Dans le cas des parasites ou de certaines bactéries, les cytokines de type 2, telles les interleukines 4, 5 et 13, sont les plus adaptées parce qu'elles stimulent la production d'anticorps par le système immunitaire. En revanche, les cytokines de type 1, tels l'interféron gamma et l'interleukine 2, sont meilleures pour enrôler les lymphocytes *T* tueurs, quand il s'agit d'attaquer les cellules infectées par diverses bactéries ou par des virus.

Quand une cellule dendritique favorise la libération du mauvais type de cytokine, l'organisme déclenche une réaction immunitaire inadaptée. L'adéquation de cette réaction immunitaire est parfois une question de vie ou de mort : face à la bactérie *Mycobacterium leprae* qui entraîne la lèpre, les individus fabriquant les cytokines de type 1 ont une forme de la maladie peu virulente, dite tuberculoïde ; au contraire, ceux qui produisent des cytokines de type 2 ont la forme lépromateuse de la maladie, qui peut être fatale.

Le rôle des lymphocytes *T* auxiliaires est la clef de voûte des vaccins contre des maladies, tels la pneumonie, la grippe et le tétanos. On cherche comment utiliser les cellules dendritiques dans la lutte contre le cancer. En effet, les cellules cancéreuses sont anormales et, en tant que telles,

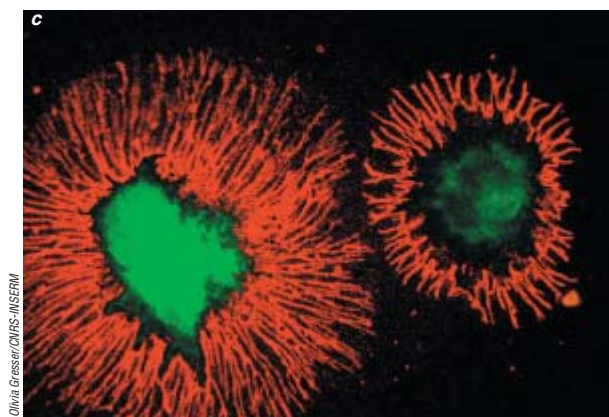
fabriquent des molécules différentes de celles des cellules saines. Ces molécules aberrantes sont des cibles pour des médicaments ou des vaccins dirigés exclusivement contre elles et qui laisseraient intacts les cellules et les tissus normaux. Ces traitements élimineraient ainsi certains des effets secondaires pernicieux de la chimiothérapie et de la radiothérapie, tels la perte des cheveux, les nausées et l'affaiblissement du système immunitaire.

Des vaccins personnalisés contre le cancer

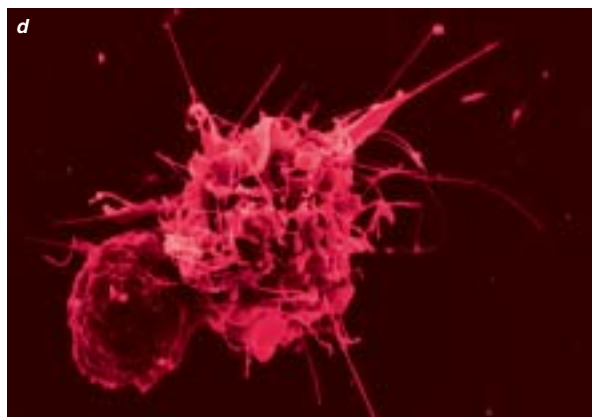
Bien que les antigènes caractéristiques des cellules cancéreuses soient difficiles à identifier, certains ont été isolés. Ainsi, au début des années 1990, l'équipe de Thierry Boon, de l'Institut Ludwig, à Bruxelles, et celle de Steven Rosenberg, de l'Institut national contre le cancer, à Bethesda, ont identifié des antigènes spécifiques du cancer de la peau, le mélanome, qui sont aujourd'hui l'objet de plusieurs essais cliniques sur l'homme. On a préparé des vaccins à partir de précurseurs des cellules dendritiques, qui ont été isolés chez des malades atteints du cancer et cultivés en présence des antigènes tumoraux. Les cellules dendritiques ainsi cultivées ingèrent les antigènes, les découpent et les présentent à leur surface. Ces cellules, lorsqu'elles sont réinjectées aux malades, devraient stimuler leur système immunitaire contre leurs cellules tumorales.

Cette approche a été testée contre certains cancers, dont le mélanome, le lymphome des lymphocytes *B* et les tumeurs de la prostate et du côlon. Quels ont été les résultats ? Les premiers essais thérapeutiques ont montré l'innocuité de tels traitements. Par ailleurs, en 2001, nous avons constaté des réactions immunitaires dirigées contre les cellules tumorales, chez 16 des 18 malades atteints d'un mélanome à un stade avancé et traités par des cellules dendritiques cultivées en présence d'antigènes tumoraux. La croissance tumorale a été ralentie chez les neuf personnes qui ont fabriqué des anticorps contre plusieurs antigènes du mélanome.

Différentes équipes continuent à améliorer ces vaccins contre le cancer fondés sur des cellules dendritiques ; ils seront testés sur un plus grand nombre de patients. Jusqu'à présent, ces vaccins n'ont été testés que sur des malades atteints d'un cancer à un stade avancé. Or, chez des malades à un stade précoce, le traitement devrait être plus efficace, car leur système immunitaire n'a pas encore été altéré par la croissance de la tumeur.



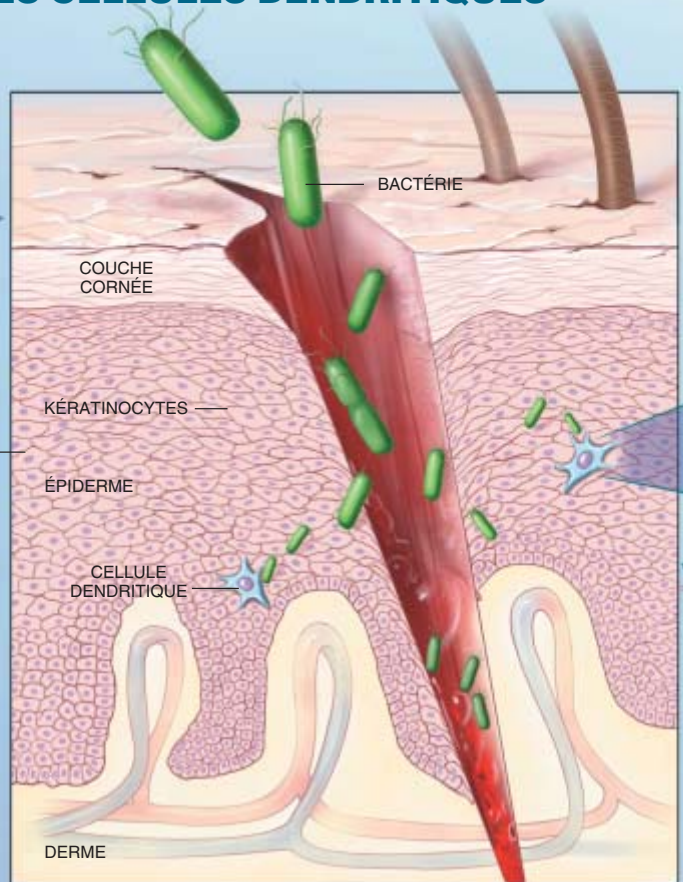
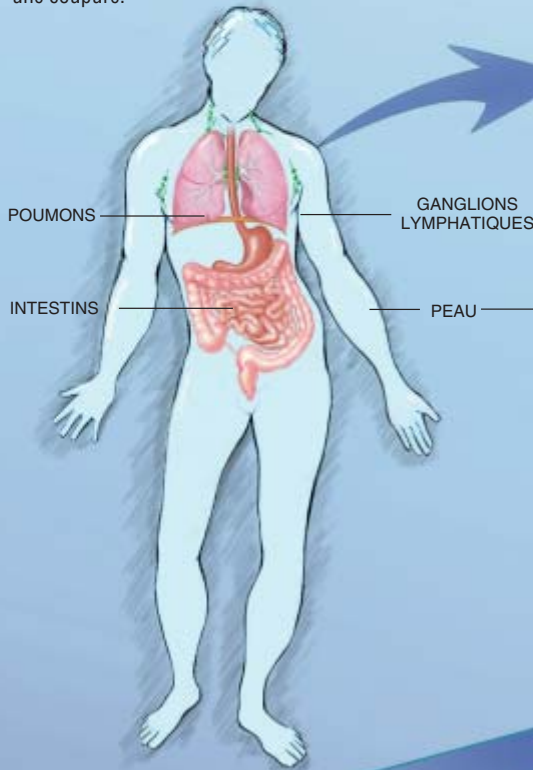
avec ce qui est vraisemblablement un lymphocyte *T* auxiliaire. Par les contacts qu'elles établissent avec les cellules du système immunitaire,



les cellules dendritiques éduquent le système immunitaire. Elles lui apprennent à distinguer les intrus et les éléments du soi.

LE FONCTIONNEMENT DES CELLULES DENDRITQUES

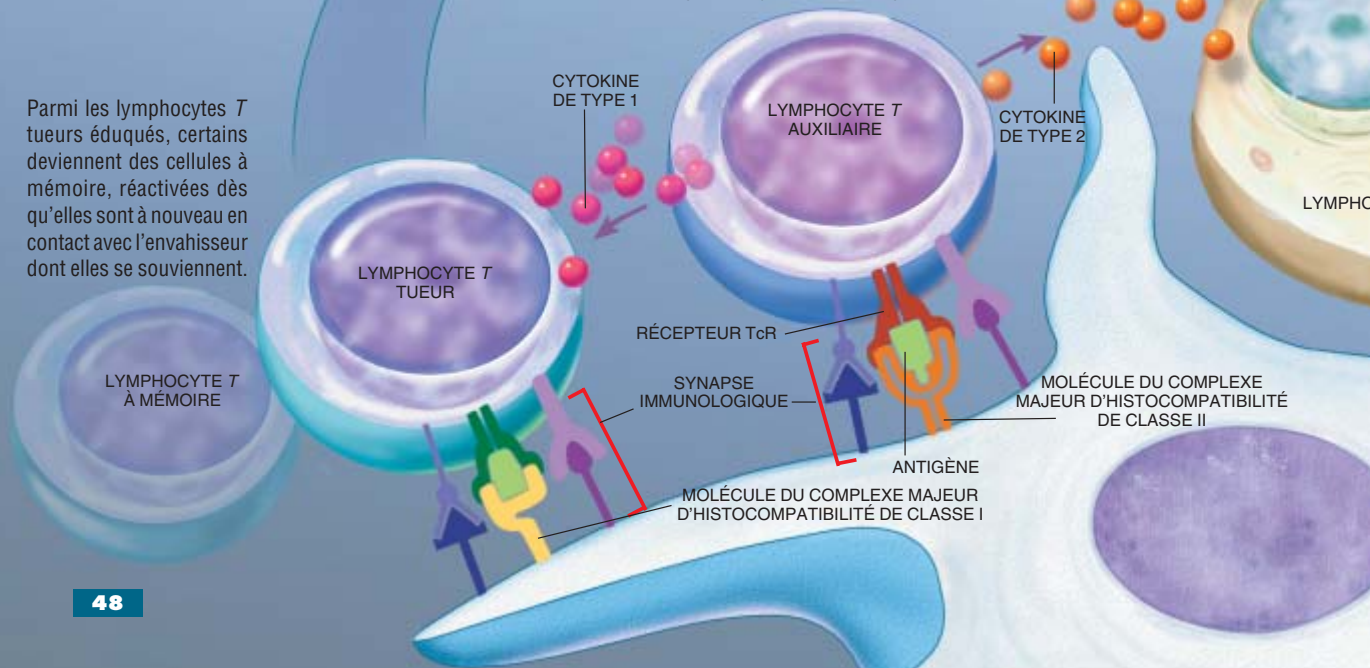
Les cellules dendritiques, présentes dans la peau et dans les muqueuses, orchestrent les réactions immunitaires contre les envahisseurs, ici, des bactéries qui pénètrent dans la peau par une coupure.



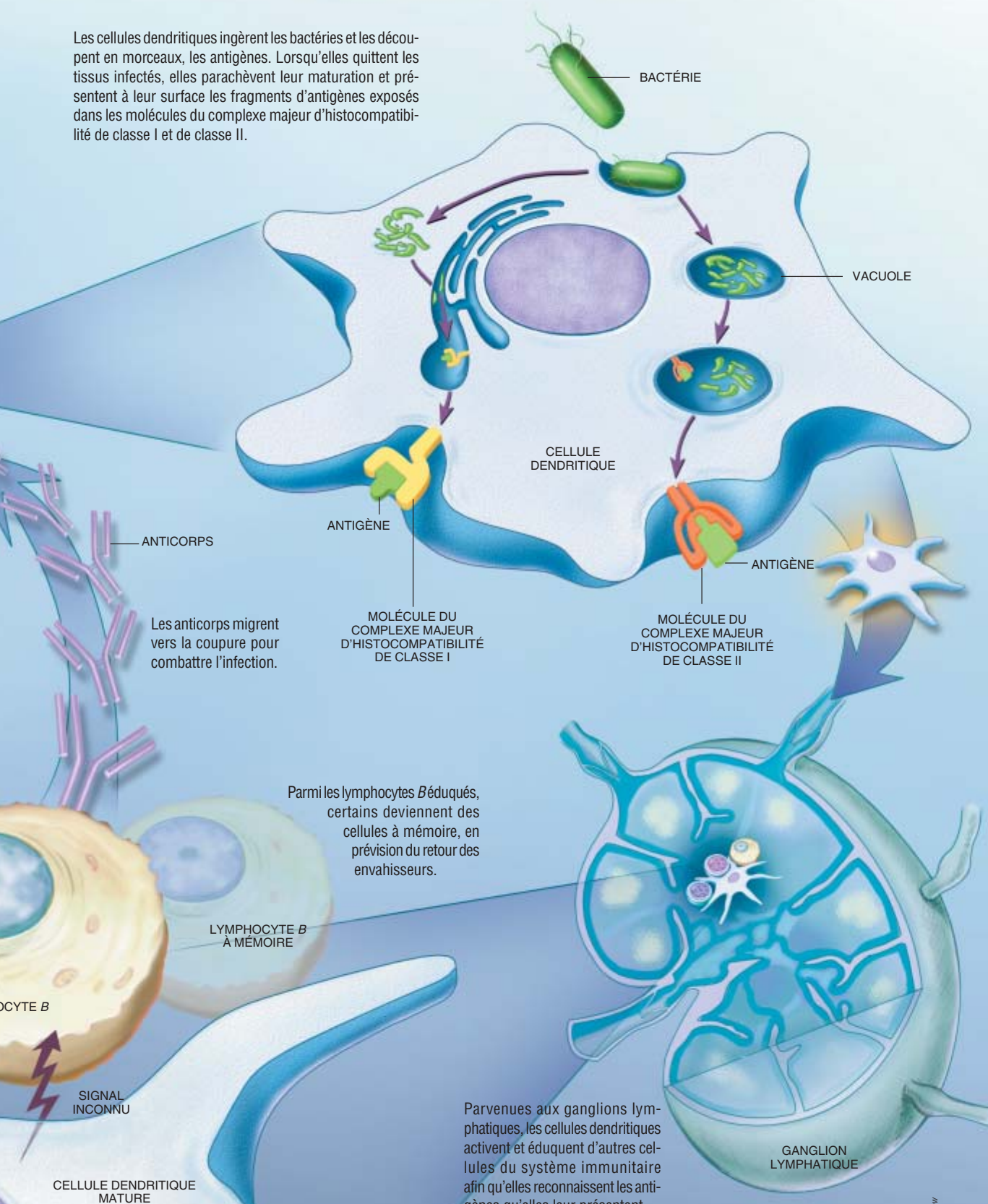
Les lymphocytes *T* tueurs migrent vers la coupure pour combattre l'infection.

Les cellules dendritiques se fixent sur les lymphocytes *T* auxiliaires par le biais d'une synapse immunologique qui requiert, notamment, les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II présentant l'antigène et le récepteur TcR des lymphocytes. Cette association déclenche la fabrication de molécules, les cytokines : celles de classe 1 stimulent les lymphocytes *T* tueurs ; celles de classe 2 favorisent la production d'anticorps par les lymphocytes *B*. Les cellules dendritiques s'unissent également aux lymphocytes *T* tueurs par une synapse semblable, mais avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I.

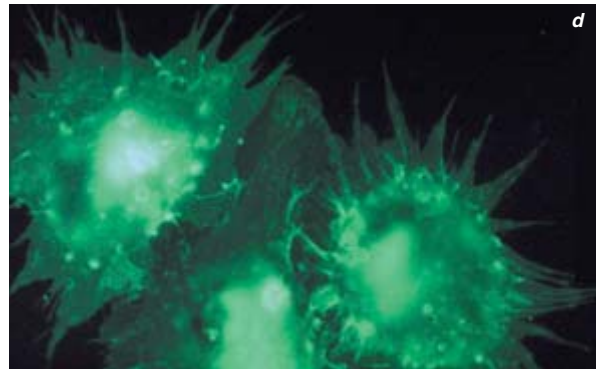
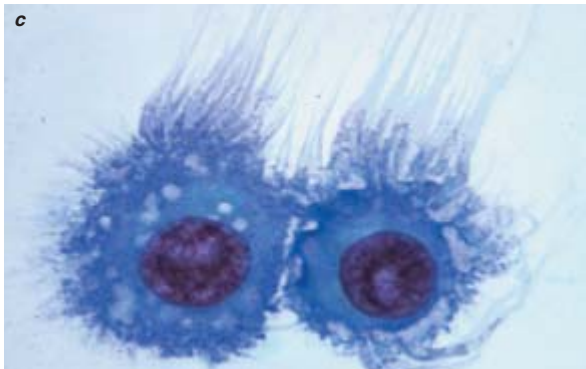
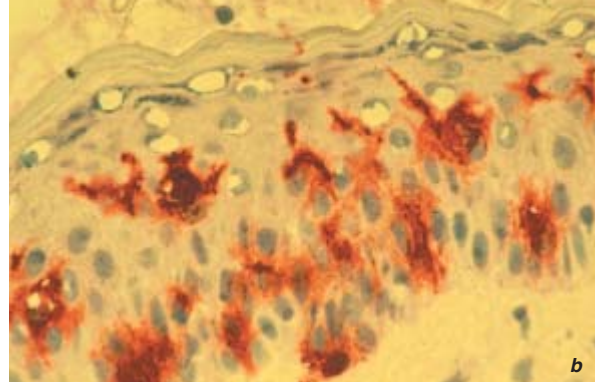
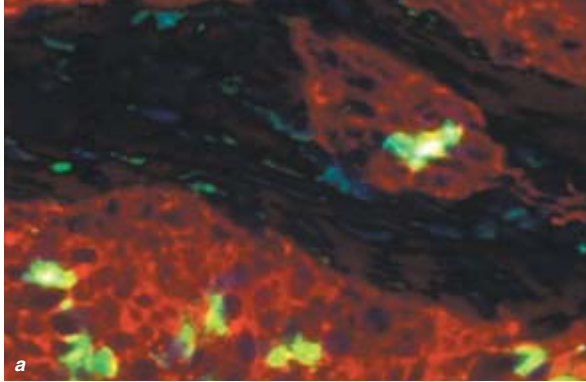
Parmi les lymphocytes *T* tueurs éduqués, certains deviennent des cellules à mémoire, réactivées dès qu'elles sont à nouveau en contact avec l'envahisseur dont elles se souviennent.



Les cellules dendritiques ingèrent les bactéries et les découpent en morceaux, les antigènes. Lorsqu'elles quittent les tissus infectés, elles parachèvent leur maturation et présentent à leur surface les fragments d'antigènes exposés dans les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et de classe II.



Teresa Winslow



a, b et c : Jacques Banchereau, d : Matthew Albert

3. LES CELLULES DENDRITIQUES IMMATURES sont traitées pour apparaître en vert dans les tissus cancéreux du sein (a) ou en rouge dans la peau saine (b). À mesure qu'elles parviennent à maturité, elles fabriquent des protéines grâce auxquelles elles se lient (c). Elles

élaborent aussi des récepteurs (d, en vert) avec lesquels elles présentent aux lymphocytes T auxiliaires les antigènes des envahisseurs qu'elles ont auparavant ingérés et découpés en nombreux fragments plus petits.

Toutefois, plusieurs problèmes se posent. Ainsi, de tels vaccins pourraient activer le système immunitaire contre les tissus sains. Par exemple, des vitiligos (des zones blanches sur la peau dues à la destruction des mélanocytes normaux) ont été observés chez des malades traités par les premiers vaccins contre le mélanome. Par ailleurs, les tumeurs pourraient muter et «échapper» à l'attaque immunitaire d'un vaccin fondé sur les cellules dendritiques. Les cellules tumorales pourraient, par exemple, ne plus fabriquer les antigènes contre lesquels le vaccin est dirigé. Cependant, cette difficulté n'est pas propre aux cellules dendritiques et survient avec les traitements anticancéreux classiques.

En outre, l'élaboration d'un vaccin «personnalisé», préparé à partir des cellules dendritiques d'un malade pour combattre ses propres cellules tumorales, est longue et coûteuse : il faudra réduire les étapes d'isolement et de manipulation des cellules.

Le potentiel thérapeutique des cellules dendritiques

Pourrait-on stimuler *in vivo* les cellules dendritiques pour qu'elles se divisent et orchestrent une réaction immunitaire contre leurs tumeurs ? David Lynch, de la Société *Immunex*, à Seattle, et ses collègues ont découvert une cytokine, nommée FLT-3, qui, chez les souris, accroît le nombre de cellules dendritiques et, au final, supprime des tumeurs greffées sur l'animal. Hélas, les résultats préliminaires chez l'homme montrent que cette molécule est, à elle seule, insuffisante pour déclencher une réaction immunitaire efficace. D'autres biologistes ont observé que des cellules tumorales qui ont été modifiées génétiquement afin de sécréter de grandes quantités de cytokines activant les cellules dendritiques sont des vaccins potentiels contre le cancer. Parallèlement aux recherches visant à stimuler les réactions immunitaires

contre les cancers, d'autres biologistes tentent d'inactiver les cellules dendritiques dans les situations où elles exacerbent la maladie au lieu de la combattre.

Normalement, les thymocytes, les lymphocytes T nouveaux, qui peuvent reconnaître les constituants propres de l'organisme comme des éléments étrangers sont détruits dans le thymus avant d'être libérés dans l'organisme : c'est le mécanisme de tolérance centrale. Cependant, quelques lymphocytes T qui réagissent contre le soi passent à travers les mailles du filet. Aussi l'organisme a-t-il un mécanisme de secours pour les inactiver, la tolérance périphérique : les cellules dendritiques prennent en charge ces quelques lymphocytes T susceptibles d'attaquer le soi, et les éliminent. Toutefois, ce mécanisme ne fonctionne pas chez les malades souffrant de maladies auto-immunes, tels la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type I et le lupus érythémateux disséminé. Ainsi, les cellules dendritiques présentes dans le sang des personnes atteintes de lupus érythémateux disséminé sont anormalement actives : les cellules dendritiques plasmacytoïdes de ces individus fabriquent de grandes quantités d'interféron alpha, qui stimule les cellules dendritiques myéloïdes circulant encore dans le sang.

Lors de leur maturation, ces cellules ingèrent de l'ADN, présent en quantités inhabituelles dans le sang des personnes atteintes de lupus et, en conséquence, favorisent la production d'anticorps dirigés contre l'ADN de l'individu. Cet ADN serait issu de neutrophiles (des globules blancs) immatures qui sont abondants dans le sang de ces patients. Ces anticorps liés aux molécules d'ADN forment des complexes immuns qui se déposent parfois dans les parois des vaisseaux sanguins ou dans les glomérules rénaux, donnant lieu aux complications parfois mortelles du lupus érythémateux disséminé, telles des vascularites et des glomérulonéphrites. Par conséquent, si l'on parvenait à empêcher l'interféron alpha d'agir, on éviterait que les cellules

dendritiques ne soient activées, et l'on pourrait vraisemblablement traiter le lupus. Une stratégie similaire empêcherait le rejet des tissus greffés chez les receveurs d'organes transplantés.

Une meilleure connaissance des cellules dendritiques pourrait également mener à un nouveau traitement contre le SIDA. En 2000, Carl Figdor et Yvette van Kooyk, du Centre médical universitaire de Saint-Radboud, à Nijmegen, aux Pays-Bas, ont identifié un groupe de cellules dendritiques qui fabriquent une molécule, nommée DC-SIGN, se liant à l'enveloppe du VIH. Ces cellules capturent le VIH lors de leur exploration régulière des muqueuses et des tissus profonds, puis le véhiculent vers les ganglions lymphatiques où elles le transmettent à une grande quantité de lymphocytes T. Des médicaments qui bloqueraient l'interaction des molécules DC-SIGN et du VIH ralentiraient la progression du SIDA.

D'autres maladies infectieuses, tels le paludisme, la rougeole et l'infection par le cytomégalovirus, manipulent aussi les cellules dendritiques à leurs propres fins. Par exemple, les globules rouges infectés par les parasites du paludisme se lient aux cellules dendritiques, les empêchent de poursuivre leur maturation et d'avertir le système immunitaire de leur présence. Afin de prévenir de telles infections, on tente d'utiliser les cellules dendritiques présentant à leur surface les antigènes des micro-organismes incriminés, pour les combattre. À mesure que nos connaissances sur les cellules dendritiques se précisent, nous tentons d'exploiter leur potentiel thérapeutique, espérant traiter les maladies qui menacent l'homme.

Jacques BANCHEREAU dirige l'Institut Baylor de recherches en immunologie, à Dallas, aux États-Unis.

Jacques BANCHEREAU et Ralph STEINMAN, *Dendritic cells and the control of immunity*, in *Nature*, vol. 392, pp. 245-252, 1998.

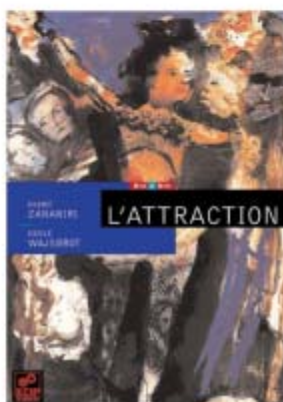
D. SCHMITT et M.J. STAQUET, *Le rôle immunitaire de la peau*, in *Les défenses de l'organisme*, Dossier *Pour la Science*, octobre 2000.

Jacques BANCHEREAU et al., *Dendritic cells as vectors for therapy*, in *Cell*, vol. 106 (3), pp. 271-274, 2001.

S. BROMLEY et al., *The immunological synapse*, in *Annual Review of Immunology*, vol. 19, pp. 375-356, 2001.

Mot à Mot

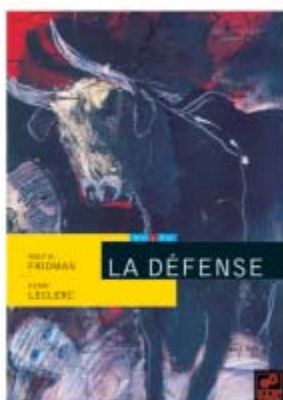
Une nouvelle collection propose le dialogue entre ces deux univers trop souvent étanches.



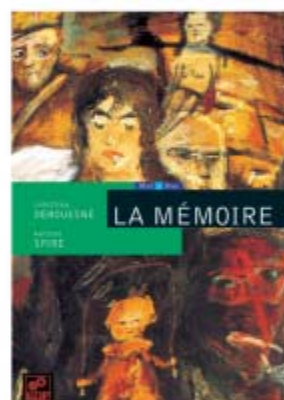
Chérif Zananiri, Cécile Wajsbrot

L'ATTRACTION LA DÉFENSE LA MÉMOIRE

Une collection
dirigée par
Nicole Czechowski



Wolf H. Fridman, Henri Leclerc



Christian Derouesné, Antoine Spire

EN LIBRAIRIE LE 2 OCTOBRE 10 €



La gastronomie médiévale

BRUNO LAURIOUX

Au Moyen Âge, la cuisine est un art. Les épices venues d'Orient accompagnent potages, volailles et entremets. La diététique devient une préoccupation pour les médecins qui considèrent les aliments comme un moyen de traiter certaines maladies, mais aussi de les prévenir.



Dans une rôtisserie parisienne, on proposait récemment «une cuisine originale remettant à l'honneur de savoureuses recettes d'antan en accord avec [un] décor du XIII^e siècle». Le menu comprenait, entre autres perles, un «bouilli lardé aux lingots coulés» (c'est-à-dire aux haricots, venus d'Amérique à l'époque moderne) et le viandier de Taillevent, tendre et goûteux cœur de tranche de bœuf – alors qu'on ne fait pas griller le bœuf dans la cuisine française médiévale. Le clou du repas était un hypocras, théoriquement une boisson à base de vin épicé, mais qui se composait ici d'une génoise meringuée, d'un sirop au rhum et de chocolat, produits ou techniques ignorés du Moyen Âge!

Ces recettes qui se veulent «moyenâgeuses» montrent que les idées fausses sur la cuisine médiévale abondent. Le pire lieu commun est sans doute que les hommes médiévaux mangeaient mal, sans discernement et comme des ogres. Cette idée découle de la vision du Moyen Âge héritée des Lumières: selon les contemporains de Voltaire, cette époque n'aurait été qu'une longue régression après l'Antiquité et avant la Renaissance. Cette vision très négative prévaut encore aujourd'hui. Peu de gens s'imaginent que les hommes et les femmes du Moyen Âge aient pu avoir du goût. Selon le préjugé commun, ils étaient frustes et sans raffinement, sur le plan culinaire entre autres. Nos ancêtres auraient ignoré l'art de bien manger, c'est-à-dire la gastronomie!

À partir du XVIII^e siècle, les cuisiniers et les gastronomes se sont pourtant intéressés de près aux plats du passé. Ces passionnés de «gastronomie historique» ont collectionné les recettes anciennes et les ont réinterprétées selon les méthodes et les valeurs de leur temps. Cette activité a conduit à des «recettes de chevaliers» aussi nombreuses que saugrenues et à des interprétations erronées des usages culinaires médiévaux. La première approche scientifique de l'alimentation médiévale fut le fait de l'école historique des *Annales*, créée dans le sillage de Marc Bloch, après la Seconde Guerre mondiale. Ces historiens s'intéressaient avant tout aux aspects biologiques (composition de la ration en glucides ou en lipides, par exemple), économiques (approvisionnement) et sociologiques (influence de l'appartenance sociale sur l'alimentation), mais pas à la cuisine. Il a fallu attendre les années 1980 pour que, à l'initiative de Jean-Louis Flandrin, professeur

à l'Université de Paris 8 et directeur d'études à l'École des hautes études en sciences sociales, commence un travail véritablement historique sur la cuisine médiévale.

La littérature gastronomique médiévale

Le premier constat que firent les historiens fut simple: la gastronomie médiévale a bel et bien existé. Comment expliquer, sinon, les centaines d'ouvrages ayant trait à la cuisine que nous a légués le Moyen Âge? Celui-ci a duré plus de 1000 ans, de la chute de l'Empire romain d'Occident, en 476, à la découverte de l'Amérique, en 1492. Or, les historiens disposent de relativement peu de documents. Pour l'Antiquité, le haut Moyen Âge et jusqu'au XII^e siècle, ils n'ont comme seule documentation que celle fournie par les archéologues. Les premiers textes traitant directement de la cuisine datent du XIII^e siècle. Pour l'ensemble des XIII^e, XIV^e et XV^e siècles, ils disposent au total de 150 livres de cuisine, manuscrits en provenance de toute l'Europe. À cela s'ajoutent des centaines de traités médicaux de la fin du Moyen Âge qui abordent la question de la diététique et, par cet intermédiaire, permettent d'approcher la cuisine. Ainsi, les historiens étudient surtout la gastronomie de la fin du Moyen Âge, car on dispose pour cette période de sources multiples, qu'il s'agisse de livres de cuisine, de manuels médicaux, de comptes d'approvisionnement ou encore de textes religieux.

Ces sources témoignent d'un moment clef de l'histoire de l'alimentation européenne, qu'il faut situer à la fin du Moyen Âge. Cette période innovante tant sur le plan des saveurs que pour la présentation des mets ou les manières de table a renouvelé la gastronomie. C'est alors qu'un goût européen occidental s'affirme, fort différent de celui qui régnait parmi les élites du monde musulman ou de l'Antiquité. Ce goût est avant tout celui des classes privilégiées: les livres de cuisine sont l'œuvre de chefs au service de grands princes, laïcs ou d'Église. Les orientations et les thèmes du discours gastronomique qui émergent alors se perpétueront jusqu'au XIX^e siècle. Ce discours repose à la fois sur une tradition bien établie d'écriture culinaire et sur les réflexions diététiques qu'ont menées depuis l'Antiquité des générations de médecins. À ce titre, la gastronomie médiévale se veut aussi bien un art qu'une science. Après avoir rappelé les héritages de la cuisine médiévale, nous tenterons