



Voyage au cœur de la matière
NEPAL

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 ÉBERGEN.

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.

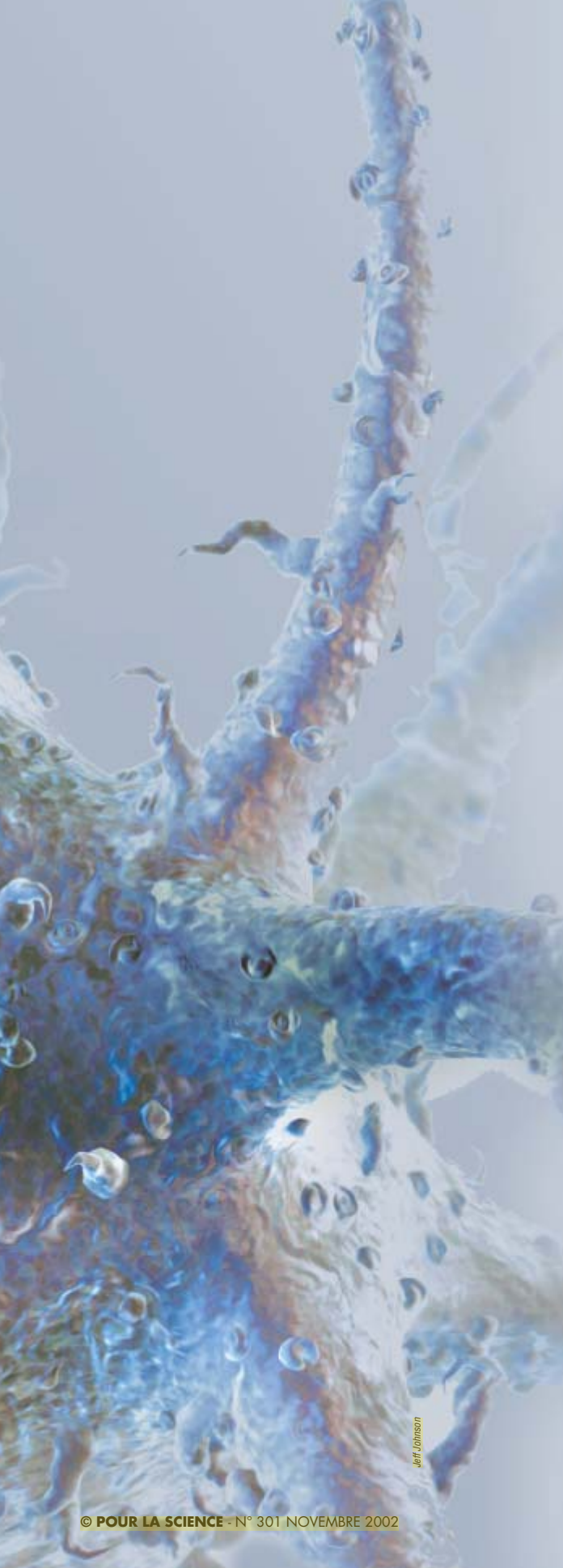
A detailed microscopic image showing a network of dendritic cells, which are immune cells with long, branching processes. These cells are shown capturing small, round microbes. The image is rendered in a blue and white color scheme, highlighting the intricate structure of the cells and the presence of the pathogens.

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.

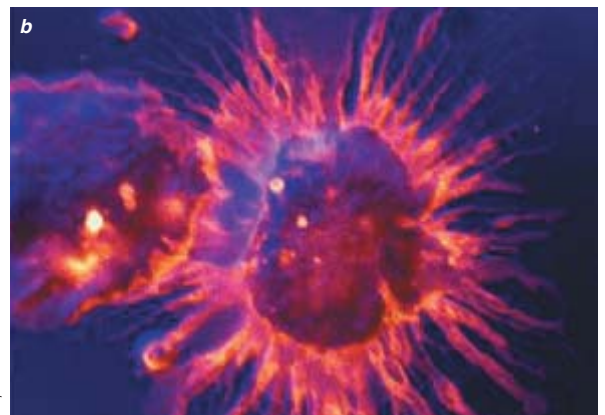
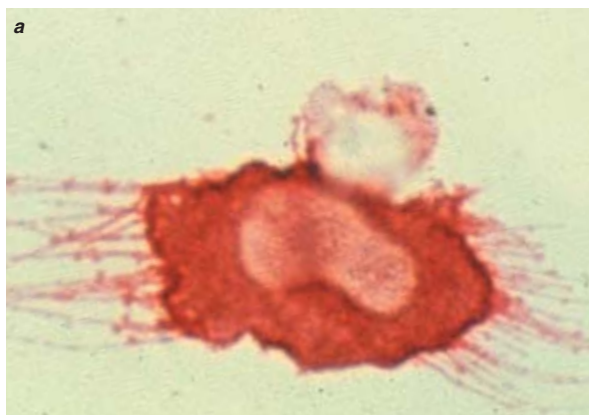
Une fois engloutis dans les cellules immatures, les corps étrangers sont découpés en fragments, le plus souvent des peptides : ce sont les antigènes reconnus par les acteurs du système immunitaire (voir la figure 3). Les cellules dendri-

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