

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,

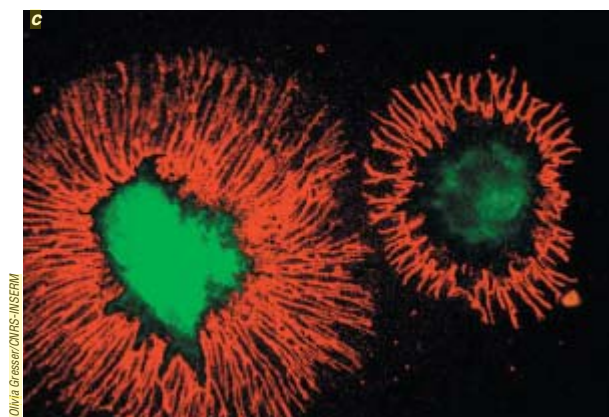
fabriquent des molécules différentes de celles des cellules saines. Ces molécules aberrantes sont des cibles pour des médicaments ou des vaccins dirigés exclusivement contre elles et qui laisseraient intacts les cellules et les tissus normaux. Ces traitements élimineraient ainsi certains des effets secondaires 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.

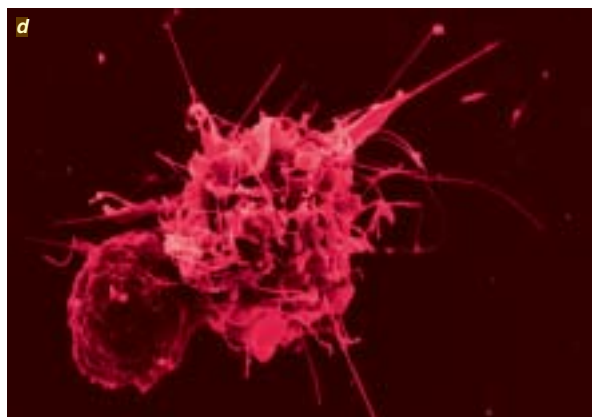
Cette approche a été testée contre certains cancers, dont le mélanome, le lymphome des lymphocytes *B* et les tumeurs de la prostate et du côlon. Quels ont été les résultats ? Les premiers essais thérapeutiques ont montré l'innocuité de tels traitements. Par ailleurs, en 2001, nous avons constaté des 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.



Olivia Gresser/CNRS-INSERM

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



William Bowles, Steve Huby et Richard Hunt

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