

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,

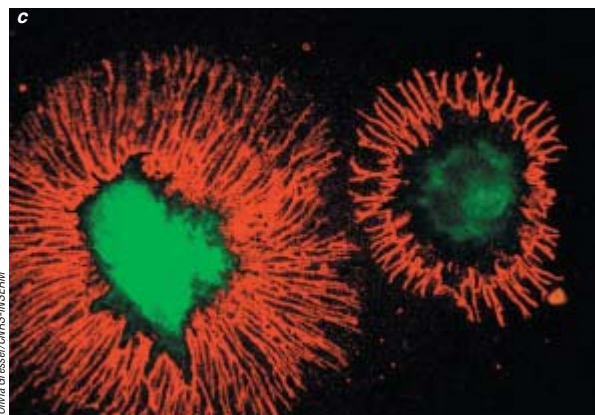
fabriquent des molécules différentes de celles des cellules saines. Ces molécules aberrantes sont des cibles pour des médicaments ou des vaccins dirigés exclusivement contre elles et qui laisseraient intacts les cellules et les tissus normaux. Ces traitements élimineraient ainsi certains des effets secondaires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

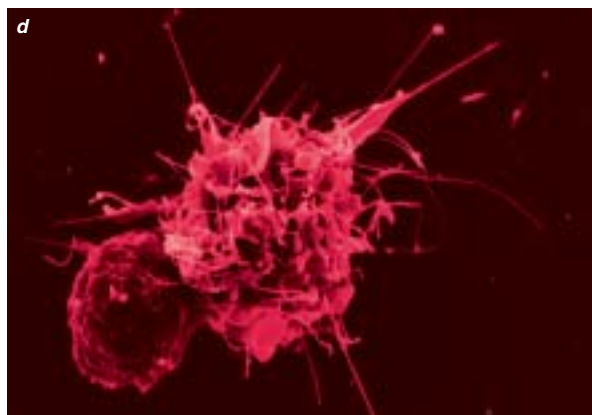
Bien que les antigènes caractéristiques des cellules cancéreuses soient difficiles à identifier, certains ont été isolés. Ainsi, au début des années 1990, l'équipe de Thierry Boon, de l'Institut Ludwig, à Bruxelles, et celle de Steven Rosenberg, de l'Institut national contre le cancer, à Bethesda, ont 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.



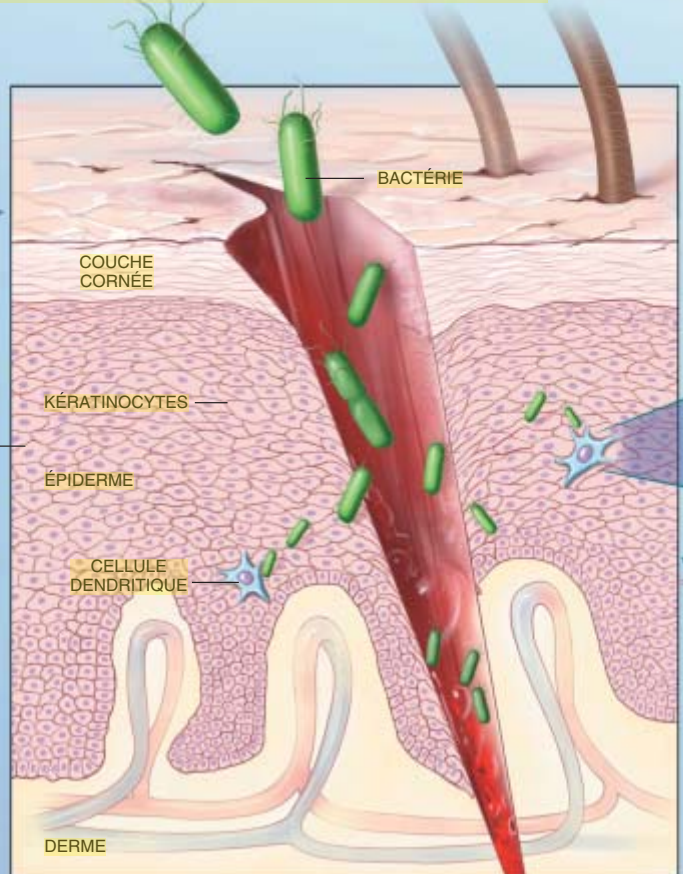
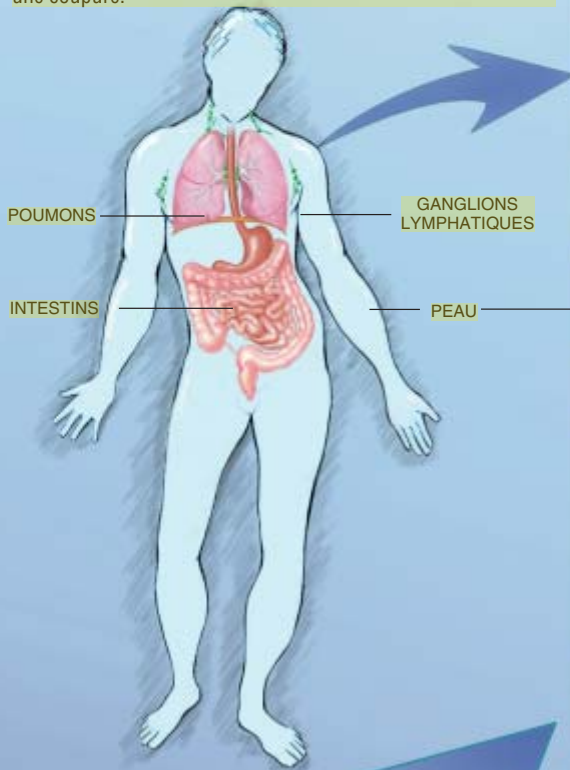
avec ce qui est vraisemblablement un lymphocyte *T* auxiliaire. Par les contacts qu'elles établissent avec les cellules du système immunitaire,



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

LE FONCTIONNEMENT DES CELLULES DENDRITIQUES

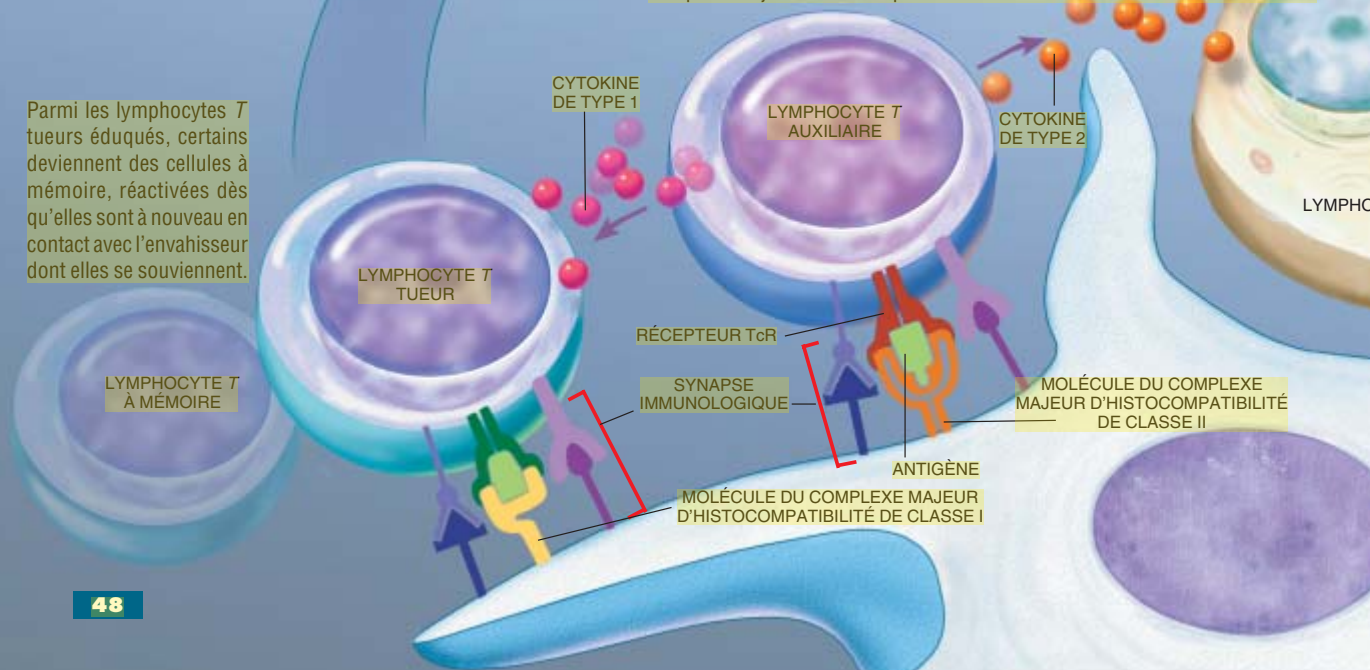
Les cellules dendritiques, présentes dans la peau et dans les muqueuses, orchestrent les réactions immunitaires contre les envahisseurs, ici, des bactéries qui pénètrent dans la peau par une coupure.



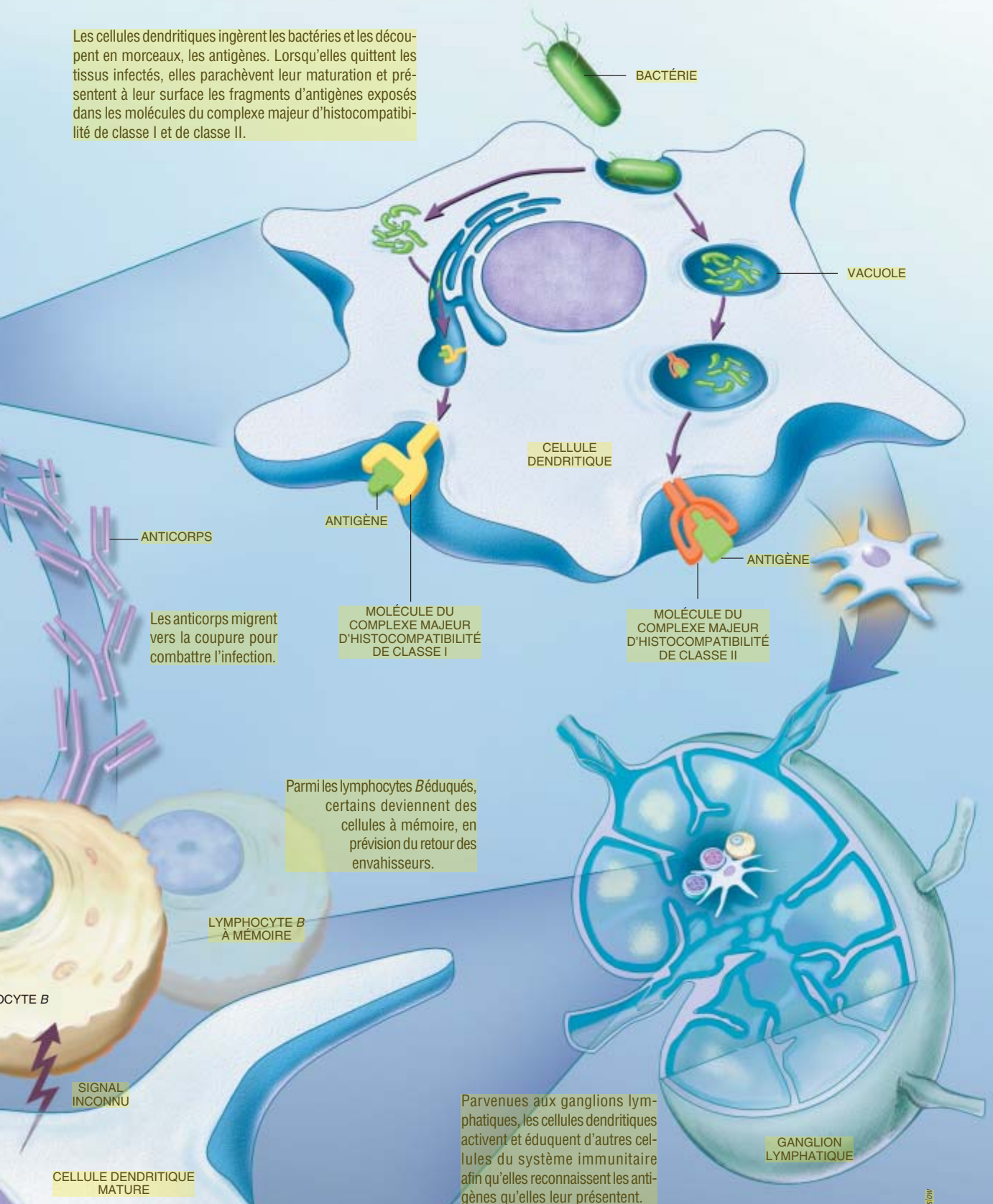
Les cellules dendritiques se fixent sur les lymphocytes *T* auxiliaires par le biais d'une synapse immunologique qui requiert, notamment, les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II présentant l'antigène et le récepteur TcR des lymphocytes. Cette association déclenche la fabrication 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.

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

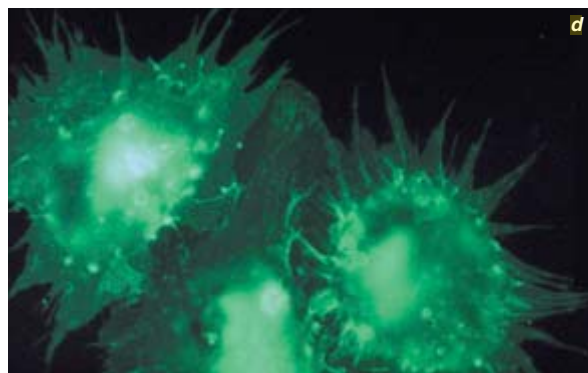
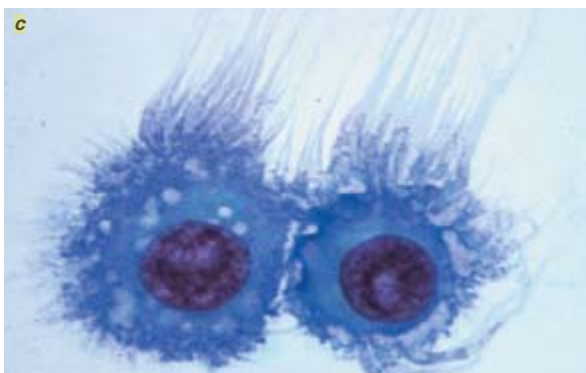
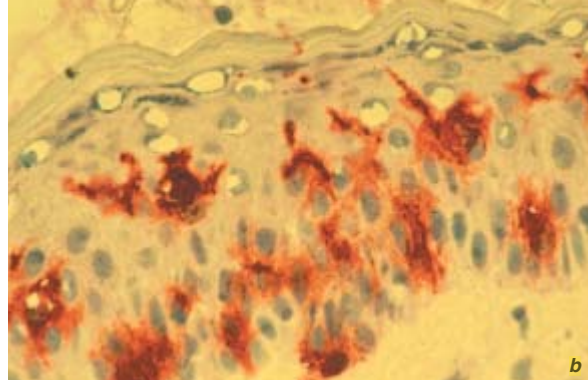
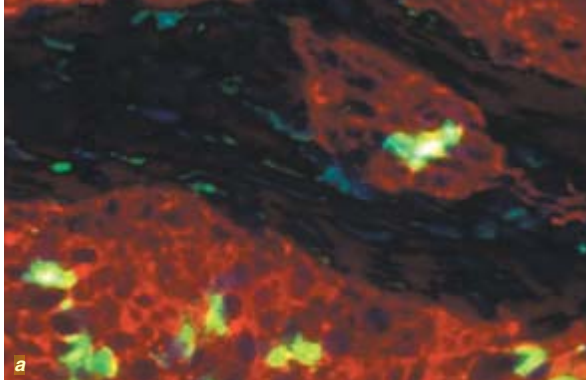
Parmi les lymphocytes *T* tueurs éduqués, certains deviennent des cellules à mémoire, réactivées dès qu'elles sont à nouveau en contact avec l'envahisseur dont elles se souviennent.



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.

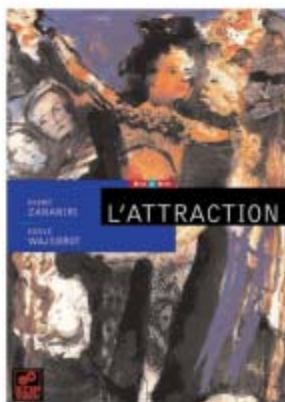
D. SCHMITT et M.J. STAQUET, *Le rôle immunitaire de la peau*, in *Les défenses de l'organisme*, Dossier *Pour la Science*, octobre 2000.

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

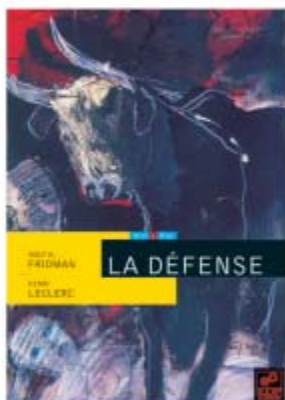
Une nouvelle collection propose le dialogue entre ces deux univers trop souvent étanches.



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 €

