

# Les cellules dendritiques contrôlent la différenciation Th1 et Th2 chez l'homme

Dans le système immunitaire, les cellules dendritiques (DC) ont un rôle essentiel de cellules présentatrices d'antigène (CPA) [1, 2]. Il existe différentes populations de cellules dendritiques, chacune ayant ses propres précurseurs (pDC), se différenciant en cellules dendritiques immatures puis mûres. Les formes mûres se localisent dans la zone T des organes lymphoïdes secondaires et ont pour fonction essentielle d'activer les lymphocytes T naïfs afin d'induire une réponse immunitaire spécifique [2]. Cette réponse T peut être de type Th1, avec sécrétion d'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) stimulant de manière prépondérante l'immunité cellulaire, ou de type Th2, avec sécrétion d'interleukines (IL-4, IL-5, IL-10) stimulant l'immunité humorale [3]. Cette dichotomie, initialement caractérisée *in vitro*, est probablement extrêmement importante *in vivo* dans la mesure où une répartition Th1/Th2 excessive ou inadaptée peut, chez certains modèles animaux, aboutir au développement de maladies auto-immunes ou allergiques [4]. Dans une étude publiée récemment dans *Science* [5], nous avons montré que deux populations distinctes de cellules dendritiques humaines, que nous avons nommées DC1 et DC2, contrôlaient la différenciation des cellules T naïves en lymphocytes Th1 ou Th2. Les DC1, issues de monocytes (pDC1) cultivés 6 jours en présence de GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) et d'IL-4, puis activés par le ligand du CD40 (CD40-L) [6] (*m/s* 1996, n° 2, p. 261), induisent la différenciation de lymphocytes T naïfs CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> en lymphocytes Th1, essentiellement par l'intermédiaire d'une sécrétion d'IL-12. Les

DC2, engendrées à partir de cellules plasmocytoides CD4<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>CD11c<sup>-</sup> (pDC2) cultivées 6 jours en présence d'IL-3, puis activées par le CD40-L

[7], induisent une différenciation de type Th2 par un mécanisme qui ne fait pas intervenir l'IL-4. En revanche, l'IL-4, cytokine sécrétée

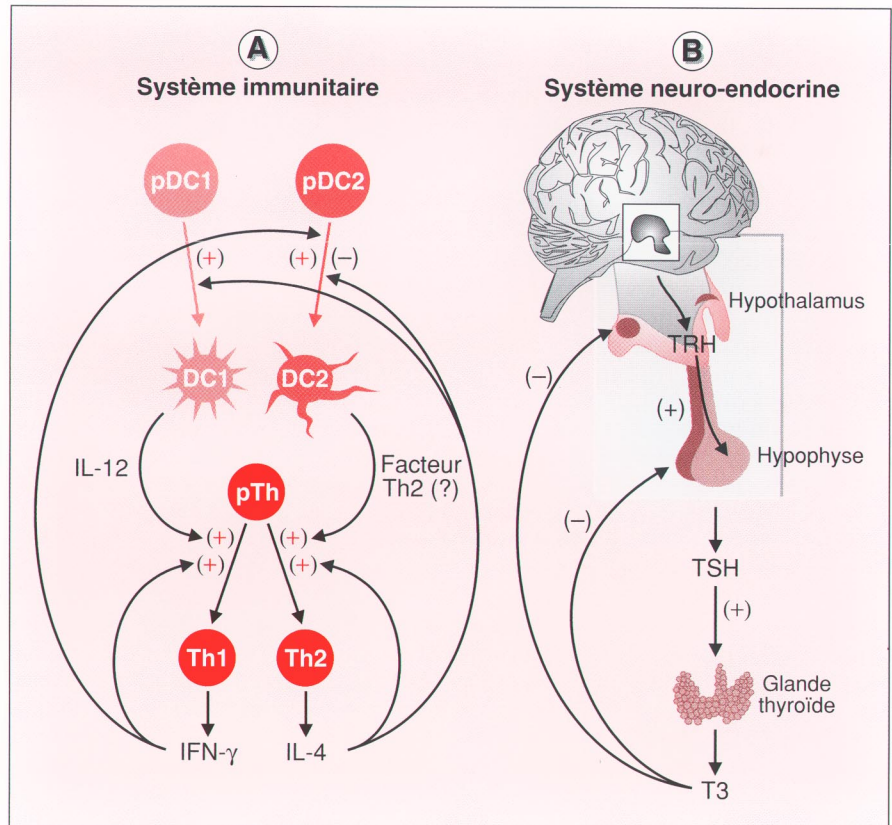


Figure 1. **Régulation de la différenciation Th1/Th2 par les cellules dendritiques.** A. Les deux populations de cellules dendritiques, DC1 et DC2, issues de deux précurseurs distincts pDC1 et pDC2, agissent spécifiquement sur la différenciation des lymphocytes T naïfs respectivement en effecteurs Th1 ou Th2. Les cellules productrices et les cibles des trois cytokines (IL-12, IL-4 et IFN- $\gamma$ ) intervenant dans ce processus sont indiquées. (+) : action stimulante. (-) action inhibitrice. B. Selon l'hypothèse des auteurs, la différenciation Th1/Th2 pourrait obéir à un rétrocontrôle négatif calqué sur celui qu'exercent les hormones thyroïdiennes au niveau hypothalamo-hypophysaire. TSH : thyroid stimulating hormone.

par les lymphocytes Th2, stimule la différenciation des DC1 mais inhibe celle des DC2 en induisant la mort par apoptose des précurseurs pDC2 et des cellules DC2 immatures. Cet effet négatif est potentialisé par l'IL-10. L'IFN- $\gamma$ , sécrété par les lymphocytes Th1, exerce quant à lui un effet stimulant sur les précurseurs pDC2 en les protégeant de l'apoptose induite par l'IL-4 (figure 1).

Dans le modèle actuel de la différenciation Th1/Th2, l'IL-12 est le principal facteur de différenciation Th1, tandis que l'IL-4 est essentielle à l'induction d'une réponse Th2 [3]. Malgré les limites inhérentes à toute étude réalisée *in vitro*, nos résultats apportent des éléments de réponse à plusieurs points obscurs qui persistent autour du paradigme Th1/Th2. Une première question importante est liée au fait que les cellules présentatrices d'antigènes, et notamment les cellules dendritiques activées, sont la principale source d'IL-12, qui entraîne une différenciation Th1 [8]. Dans ces conditions, comment une réponse Th2 peut-elle être induite lors de la stimulation de lymphocytes T naïfs ? Il s'avère que les DC2 ne sécrètent pas ou très peu d'IL-12, au contraire des DC1, ce qui constitue en soi un avantage pour le développement d'une réponse Th2. Ainsi, l'orientation Th1 ou Th2 de la cellule T naïve serait en partie déterminée par le type de cellules dendritiques (DC1 ou DC2) présent dans le micro-environnement. Une deuxième question importante concerne la source initiale d'IL-4 dans la phase précoce d'une réponse Th2. Certains sous-types de lymphocytes T « régulateurs » pourraient être impliqués [9]. Par la suite, l'IL-4 sécrétée par les lymphocytes Th2 jouerait son rôle de facteur autocrine et amplifierait la

réponse immunitaire. D'autres auteurs attribuent un rôle plus important aux mastocytes, aux basophiles et aux éosinophiles [10]. Dans notre modèle, les DC2 induisent une différenciation Th2 en l'absence d'IL-4 et cette interaction pourrait donc constituer le stimulus nécessaire au déclenchement d'une réponse Th2. Enfin, on peut être intrigué par la constatation que les cytokines sécrétées par les différents sous-types de lymphocytes T auxiliaires induisent ou favorisent leur propre sécrétion. Par exemple, l'IL-4 est essentielle à la différenciation des lymphocytes Th2 qui sécrètent à leur tour de l'IL-4. Quel est dans ce cas le mécanisme physiologique qui permet de limiter l'auto-amplification d'une réponse Th1 ou Th2 et d'éviter ainsi l'apparition de manifestations « hyperimmunes » ? Notre modèle suggère qu'un rétrocontrôle négatif par les cytokines Th2, comparable à celui exercé par les hormones thyroïdiennes sur les centres hypothalamo-hypophysaires, pourrait intervenir afin de limiter les réponses Th2 en inhibant la voie de différenciation en DC2 (figure 1).

Ainsi, il est aujourd'hui évident qu'à la diversité ontogénique et phénotypique des cellules dendritiques correspond également une diversité fonctionnelle. Chaque sous-population de cellules dendritiques possède des fonctions immunorégulatrices propres dont le contrôle de la différenciation T tel que nous l'avons décrit n'est probablement qu'un exemple. La poursuite de ce type de travaux pourrait ouvrir la voie à de nouvelles méthodes d'immuno-intervention et de thérapie cellulaire utilisant pour chaque maladie la population de cellules dendritiques adaptée à l'effet immunomodulateur recherché.

1. Haegel-Kronenberger H, Bohbot A, Galon J, De la Salle H, Hanau D. Cytokines et cellules dendritiques. *Med Sci* 1998; 14: 429-36.
2. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245-52.
3. O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity* 1998; 8: 275-83.
4. Powrie F, Coffman RL. Cytokine regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. *Immunol Today* 1993; 14: 270-4.
5. Rissoan MC, Soumelis V, Kadowaki N, et al. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science* 1999; 283: 1183-6.
6. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 1994; 179: 1109-18.
7. Grouard G, Rissoan MC, Filgueira L, Durand I, Banchereau J, Liu YJ. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with IL-3 and CD40-ligand. *J Exp Med* 1997; 185: 1101-11.
8. Macatonia SE, Hosken M, Litton P, et al. Dendritic cells produce interleukin-12 and direct the development of Th1 cells from naive CD4<sup>+</sup> T cells. *J Immunol* 1995; 154: 5071-9.
9. Bendelac A, Rivera MN, Park SH, Roark JH. Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 535-62.
10. Paul WE, Seder RA, Plaut M. Lymphokine and cytokine production by Fc epsilon RI<sup>+</sup> cells. *Adv Immunol* 1993; 53: 1-29.

**Vassili Soumelis**  
**Norimitsu Kadowaki**  
**Yong-Jun Liu**

*DNAX Research Institute of Molecular and Cellular Biology, Inc, 901 California avenue, Palo Alto, CA 94304, États-Unis.*

**Marie-Clotilde Rissoan**

*Schering-Plough, Laboratoire d'immunologie, 27, chemin des Peupliers, 69571 Dardilly, France.*