

## Les adjuvants naturels du danger

Les cellules dendritiques reconnaissent, capturent et présentent les antigènes des agents infectieux. Elles existent à l'état immature dans la plupart des tissus mais certains signaux, comme les produits microbiens ou des cytokines inflammatoires, peuvent les activer en induisant un processus de maturation. Les antigènes capturés sont alors dégradés en peptides et présentés aux lymphocytes T. L'activation des cellules dendritiques est l'étape initiale du déclenchement de la réponse immunitaire adaptative. En effet, au cours de leur activation, les cellules dendritiques acquièrent la possibilité de migrer vers les organes lymphoïdes où se trouvent les lymphocytes T et celle de transmettre des signaux de co-stimulation indispensables à l'activation des lymphocytes T naïfs. Ces capacités uniques confèrent aux cellules dendritiques un intérêt thérapeutique particulier, surtout dans les domaines de la vaccination anti-infectieuse et antitumorale [1, 2]. A l'opposé, les cellules dendritiques pourraient aussi être utilisées pour arrêter les réponses immunitaires indésirables telles qu'elles se produisent au cours de processus allergiques, auto-immuns ou associés au rejet de greffe. Cela est théoriquement possible car la présentation des antigènes aux lymphocytes T, si elle s'effectue en l'absence de signaux de co-stimulation, peut conduire à un état de tolérance. Les conséquences de l'interaction des cellules dendritiques avec les lymphocytes T dépendent donc de l'état d'activation des cellules dendritiques et de leur capacité à transmettre les signaux de co-stimulation. De ce fait, la physiologie des cellules dendritiques est devenue une discipline de choix des immunologistes. Rien d'étonnant donc à ce que P. Matzinger et ses collègues nous présentent leur point de vue sur ce sujet illustré par des expériences simples et originales [3].

Il existe deux conceptions modernes non exclusives du système immunitaire. Le concept le plus classique, élaboré par C. Janeway et très solidement argumenté expérimentalement, propose que le système immunitaire fasse la différence entre ce qui est infectieux et ce qui ne l'est pas [4]. Dans ce cas, les cellules dendritiques sont activées par des agents infectieux grâce à des récepteurs dits « de motifs » (*pattern recognition receptors*) qui reconnaissent des constituants spécifiquement microbiens. Parmi les nombreux composés activateurs des cellules dendritiques, on trouve des constituants de la paroi bactérienne, les motifs CpG non méthylés de l'ADN bactérien, et l'ARN viral double brin. Ce modèle, toutefois, n'explique pas les réponses antigreffon et antitumorale au cours desquelles des récepteurs de motifs microbiens ne peuvent être impliqués.

L'autre point de vue est celui exposé par P. Matzinger [5]. L'hypothèse sur laquelle il repose stipule que le système immunitaire distingue ce qui est dangereux de ce qui ne l'est pas. C'est le modèle du danger, et dans ce cas, les cellules dendritiques répondent à des signaux endogènes. A la recherche de ces activateurs endogènes par des méthodes phénotypiques et fonctionnelles, cette équipe montre qu'en l'absence de substances étrangères, les cellules dendritiques peuvent s'activer sous l'influence de signaux endogènes produits par d'autres cellules, par exemple par des cellules stressées ou nécrotiques [3]. En revanche, des cellules non infectées, même en apoptose, ne fournissent pas les signaux nécessaires à l'activation et à l'acquisition d'un pouvoir co-stimulateur. Injectées *in vivo* avec un antigène, ces substances activatrices endogènes fonctionnent comme des adjuvants naturels et permettent le déclenchement d'une réponse immune primaire.

Certains résultats présentés dans cet article semblent en contradiction avec les données d'autres équipes mais cette contradiction n'est qu'apparente parce que les systèmes d'analyse ne sont pas identiques, que les cellules dendritiques sont des cellules capricieuses et que les signaux d'activation n'ont pas encore été identifiés. A l'extrême, le modèle « du danger » revu sous l'angle des signaux endogènes d'activation des cellules dendritiques, suggère que les rejets de greffe sont provoqués par l'état anormal de certaines cellules à la suite de l'acte chirurgical, que l'immunité antivirale est initiée par la mort cellulaire et l'interféron  $\alpha$ , que l'absence de réaction immunitaire envers le fœtus et les tumeurs est liée à ce que ces tissus peuvent souvent être considérés comme des tissus sains. Si l'on tient une position plus modérée, on s'aperçoit que les deux modèles (modèle infectieux et modèle du danger) se rapprochent et que nous sommes peut-être sur la bonne voie, au moins en ce qui concerne les adjuvants naturels.

1. Austyn JM. Dendritic cells. *Curr Opin Hematol* 1998; 5: 3-15.
2. ReissSousa C, Sher A, Kaye P. The role of dendritic cells in the induction and regulation of immunity to microbial infection. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 392-9.
3. Gallucci S, Lolkema M, Matzinger P. Natural adjuvants: endogenous activators of dendritic cells. *Nat Med* 1999; 5: 1249-55.
4. Janeway CJ. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989; 54: 1-13.
5. Matzinger P. Tolerance, danger and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 991-1045.

### Vincent Lotteau

Inserm U. 503, Immunologie fondamentale et clinique, École normale supérieure de Lyon, 46, allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France.