

■ Immunologie pour le praticien

Les cellules présentatrices d'antigènes (I) : cellules dendritiques



O. DEREURE

Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER;
Inserm U1058.

■ Qu'est-ce qu'une cellule présentatrice d'antigène ?

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) sont des cellules spécialisées du système immunitaire qui "présentent" des molécules étrangères et donc "informent" les lymphocytes T de la présence de cet antigène étranger, ce qui entraîne l'activation clonale d'aval des sous-populations de lymphocytes dont le récepteur membranaire reconnaît l'antigène en question. Cette présentation/reconnaissance s'effectue grâce à la liaison de l'antigène à la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I ou de classe II, qui constitue un "support" ou "berceau" moléculaire membranaire de présentation à la surface de la CPA, support reconnu par le lymphocyte.

Cette reconnaissance du CMH du "soi", indispensable à l'activation du lymphocyte receveur de l'information, est à la base du caractère "restreint" de l'immunité aux antigènes présenté par le propre

système immunitaire de l'hôte, alors que ce dernier ne répond pas quand la présentation est effectuée par une cellule portant un CMH différent. Cette présentation par une CPA "professionnelle" et "amie" permet la bascule d'une réponse immunitaire innée non spécifique (aboutissant à la destruction d'un élément quelconque du non-soi) à une réponse immunitaire spécifique (permettant la destruction d'un élément bien précis du non-soi).

Ces CPA "professionnelles" sont de trois grandes catégories – monocytes/macrophages, lymphocytes B et cellules dendritiques – et présentent trois propriétés bien spécifiques qui les différencient d'autres cellules susceptibles également de présenter des antigènes mais de façon moins efficace :

- présentation des antigènes exogènes (notamment de fragments d'agents infectieux) aux lymphocytes T CD4 par les molécules du CMH de classe II;
- présentation des antigènes endogènes (par exemple, fragments de cellules infectées par des virus ou de tumeurs) aux lymphocytes T CD8 par les molécules du CMH de classe I;
- expression de molécules de costimulation qui vont fortement amplifier la réponse immunitaire, elles-mêmes de trois types : médiateurs de la réponse inflammatoire dans son ensemble (IL1, TNF α , interférons de type I, etc.), molécules membranaires de costimulation (notamment CD40, CD80, CD86 ou encore les molécules du complexe B7) se liant à des ligands spécifiques exprimés par le lymphocyte partenaire (par exemple, couple B7-CD28) et cytokines modulant directement et spécifiquement l'activité des cellules effectrices

(IL4, IL12, etc.), l'ensemble constituant un "second signal" d'activation lymphocytaire après l'indispensable "premier signal" représenté par l'interaction récepteur T spécifique/antigène dans le "contexte" de la molécule CMH reconnue comme faisant partie du "soi" par le lymphocyte T. Ce second signal est indispensable et, en son absence, la réponse immunitaire ne peut se mettre en place de façon efficace, voire même éventuellement aboutir à une situation d'anergie ou de tolérance immune.

À l'inverse, les CPA peuvent inhiber l'activation des lymphocytes T, par exemple pour mettre fin à la phase d'activation quand cette dernière n'est plus nécessaire (notamment après élimination de l'antigène étranger) pour éviter un "emballement" potentiellement dommageable du système immunitaire, en délivrant cette fois un "second message" inhibiteur. Ce dernier peut être une interaction à effet négatif entre des ligands du complexe B7 porté par la CPA et, cette fois-ci, un partenaire inhibiteur exprimé par le lymphocyte lui-même comme CTLA4, en lieu et place de CD28. Ces mécanismes inhibiteurs font partie des "checkpoints immunologiques" qui encadrent et régulent la réponse immunitaire adaptative ; ils peuvent être la cible d'anticorps monoclonaux qui bloquent ces points de contrôle négatifs et finalement activent la réponse immune notamment anti-tumorale.

■ Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (CD) sont des CPA qui se caractérisent, dans certaines conditions, comme leur nom l'indique,

I Immunologie pour le praticien

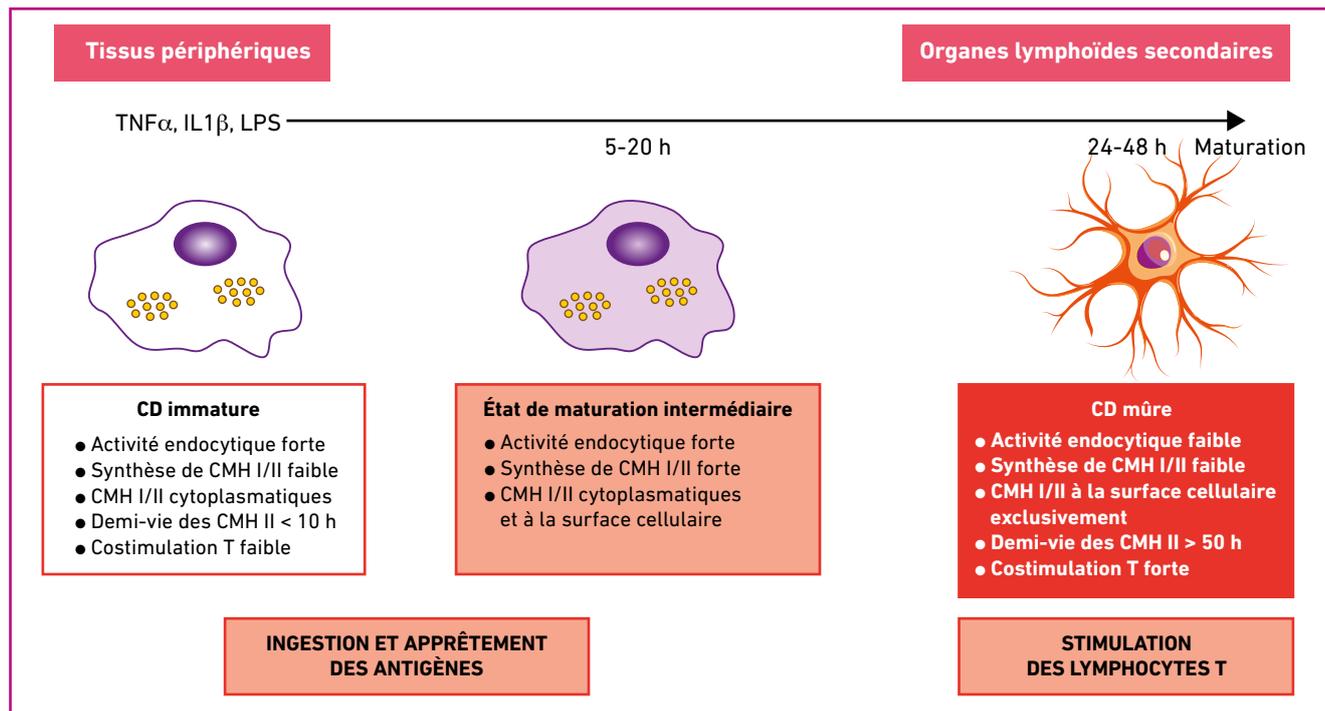


Fig. 1 : Maturation des cellules dendritiques (d'après Amigorena S. Présentation par les cellules dendritiques. Médecine/sciences, 1999; 15: 931-938).

par la présence de dendrites (prolongements cytoplasmiques). Elles interviennent dans la promotion de la réponse immunitaire adaptative dirigée contre les antigènes du “non-soi” mais aussi dans le maintien de la tolérance au “soi” dans le thymus grâce à leurs interactions avec les lymphocytes T régulateurs. Elles sont présentes dans les tissus à l'état immature (ganglions, peau, foie...) où elles jouent un rôle permanent de sentinelles et prennent alors des morphologies très variées; c'est en devenant matures qu'elles se transforment en d'authentiques CPA et prennent alors une morphologie dendritique. Deux sous-types principaux de CD sont actuellement identifiés :

- les **CD myéloïdes**, qui sont d'authentiques CPA “professionnelles” ;
- les **CD plasmacytoïdes** surtout impliquées dans la réponse antivirale et dans certains désordres auto-immuns, douées de capacités de présentation plus faibles que les cellules des CD myéloïdes.

Les mécanismes de fonctionnement des CD myéloïdes sont complexes et font

appel à plusieurs étapes de maturation (**fig. 1**). Ces cellules sont présentes à l'état basal dans les tissus périphériques (par exemple, cellules de Langerhans épidermiques et cellules dendritiques des muqueuses) sous une forme immature mais aussi dans les organes lymphoïdes primaires (thymus) ou secondaires (rate, ganglions, amygdales...). En périphérie, les cellules dendritiques tissulaires immatures détectent la présence de signaux inflammatoires et de motifs moléculaires associés aux pathogènes par des récepteurs membranaires de type *Toll-like receptors* (TLR) dont on connaît le rôle crucial dans la réponse immunitaire innée. La réception de ces signaux entraîne une augmentation transitoire de l'activité phagocytaire et l'internalisation de l'antigène suivie de sa dégradation et de sa présentation sous forme de peptides associés au CMH.

À la suite de la capture de l'antigène, la cellule va subir un processus de **maturation** qui se traduit par divers phénomènes, notamment l'acquisition d'une

morphologie dendritique due à la réorganisation du cytosquelette, ce qui permet une motilité accrue ainsi qu'une interaction plus efficace avec les lymphocytes T, une perte de la capacité à phagocyter, une augmentation de la capacité à présenter efficacement l'antigène (augmentation de l'expression du CMH et des molécules de costimulation telles que CD80, CD86, CD40; sécrétion de cytokines) et l'acquisition de capacités migratoires. Ces dernières sont liées à la modification de l'expression en surface des récepteurs des chimiokines, notamment l'expression du récepteur CCR7 qui permet la migration par chimiotactisme vers les organes lymphoïdes secondaires *via* les vaisseaux lymphatiques tandis que les récepteurs aux cytokines inflammatoires qui les maintenaient dans le tissu périphérique originel disparaissent. Elles arrivent alors à maturité dans les organes lymphoïdes où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T naïfs par un contact direct, étroit et stable pendant plusieurs heures, dont la stabilité est assurée par des molécules

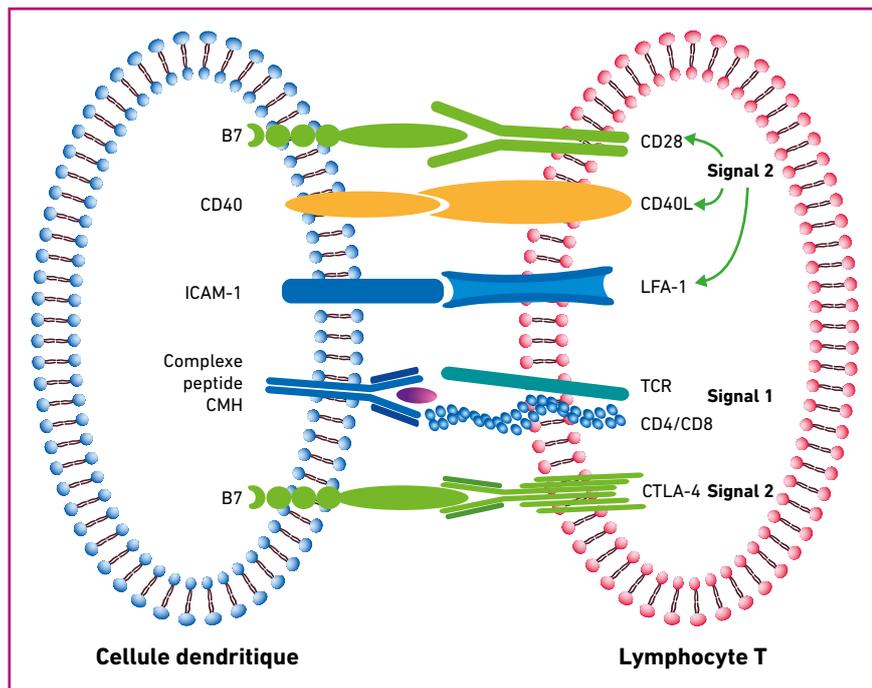


Fig. 2 : Synapse immunologique.

d'adhésion qui assurent la constitution d'une "synapse immunologique" entre les deux cellules (**fig. 2**). Par ailleurs, les cellules dendritiques résidentes des organes lymphoïdes primaires et secondaires (où elles se trouvent normalement à l'état immature) intègrent et présentent les antigènes du soi ou étrangers au sein même de ces organes lymphoïdes.

Les événements ultérieurs, et notamment la **polarisation de la réponse immune** vers un certain profil de réponse, vont dépendre de l'intégration par les CD de différents signaux captés en périphérie lors de leur maturation. Cette polarisation est déterminée par la sécrétion de

cytokines qui orienteront les lymphocytes T vers un profil de différenciation spécifique :

- réponse Th1 par différenciation des cellules T CD4+ naïves en cellules Th1 productrices d'IFN γ en réponse à la sécrétion d'IL12 par les cellules dendritiques et impliquées dans la défense contre des pathogènes intracellulaires ;
- réponse Th2 avec production d'IL13, IL5 et IL10 mais également d'anticorps à activité effectrice, et qui apparaît en partie comme une réponse par défaut en l'absence de sécrétion de cytokines de la famille des IL12 (même si la production d'IL4 est également importante pour le développement d'une réponse de

ce type, notamment par des cellules de types NK/T) ;

- réponse Treg en réponse à la sécrétion d'IL10 et de TGF β par la CD avec différenciation des lymphocytes T naïfs en T régulateurs spécifiques d'un antigène et ayant une activité inhibitrice vis-à-vis de la réponse à cet antigène. Ce type de réponse est essentiel dans le maintien de la tolérance immunitaire périphérique.

Il existe d'autres profils de différenciation des lymphocytes T (Th17, Th9...) également initiés par les cellules dendritiques mais qui sont encore mal caractérisés.

Les CD plasmacytoïdes sont des cellules circulantes, rondes et sans dendrites à l'état basal immature (on parle alors de précurseurs plasmacytoïdes) mais qui deviennent dendritiques après activation, notamment après stimulation par un antigène viral ; elles sont ensuite capables de présenter des antigènes et de produire de grandes quantités d'interférons de classe I qui activent directement les effecteurs de l'immunité innée.

Les cellules dendritiques sont donc situées à l'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative, et représentent un point pivot de la réponse immunitaire. En dehors des immunothérapies antitumorales inhibant les *checkpoints* immunologiques, des applications thérapeutiques liées à leur manipulation peuvent être entrevues puisqu'elles peuvent être tolérogènes lorsqu'elles activent des lymphocytes T régulateurs, notamment en (ré)induisant une tolérance aux antigènes du soi dans le cas des maladies auto-immunes.