

[17]. Cependant, les mécanismes moléculaires conduisant à cette activation lymphocytaire B demeurent inconnus.

Ainsi, l'ensemble de ces travaux confirment la complexité des réactions qu'entraîne un processus de mort cellulaire. En effet, non seulement la nature du processus de mort cellulaire, par apoptose ou par nécrose, mais également celle de la cellule présentatrice et des effecteurs lymphocytaires entrent en jeu. La complexité est encore accrue par la dérégulation, lors d'infections virales, parasitaires et bactériennes des processus de mort par apoptose [18].

1. Cohen JJ, Duke RC, Fadok VA, Sellins KS. Apoptosis and programmed cell death in immunity. *Annu Rev Immunol* 1992; 10: 267-93.
2. Fadok VA, Voelker DR, Campbell PA, Cohen JJ, Bratton DL, Henson PM. Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. *J Immunol* 1992; 148: 2207-16.
3. Albert ML, Pearce SF, Francisco LM, et al. Immature dendritic cells phagocytose apoptotic cells via alpha5beta1 and CD36, and cross-present antigens to cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med* 1998; 188: 1359-68.
4. Fadok VA, Bratton DL, Rose DM, Pearson A, Ezekewitz RA, Henson PM. A receptor for phos-

phatidylserine-specific clearance of apoptotic cells. *Nature* 2000; 405: 85-90.

5. Griffith TS, Yu X, Herndon JM, Green DR, Ferguson TA. CD95-induced apoptosis of lymphocytes in an immune privileged site induces immunological tolerance. *Immunity* 1996; 5: 7-16.
6. Fadok VA, Bratton DL, Konowal A, Freed PW, Westcott JY, Henson PM. Macrophages that have ingested apoptotic cells *in vitro* inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J Clin Invest* 1998; 101: 890-8.
7. Voll RE, M. Herrmann, Roth EA, Stach C, Kalden JR, Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature* 1997; 390: 350-1.
8. Gao Y, Herndon JM, Zhang H, Griffith TS, Ferguson TA. Antiinflammatory effects of CD95 ligand (FasL)-induced apoptosis. *J Exp Med* 1998; 188: 887-96.
9. Freire-de-Lima CG, Nascimento DO, Soares MB, et al. Uptake of apoptotic cells drives the growth of a pathogenic trypanosome in macrophages. *Nature* 2000; 403: 199-203.
10. Albert M, Sauter B, Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature* 1998; 392: 86-9.
11. Yrliid U, Wick MJ. Salmonella-induced apoptosis of infected macrophages results in presentation of a bacteria-encoded antigen after uptake by bystander dendritic cells. *J Exp Med* 2000; 191: 613-24.
12. Henry F, Boisteau O, Breteau L, Lieubeau B, Meflah K, Gregoire M. Antigen-presenting cells that phagocytose apoptotic tumor-derived cells are potent tumor vaccines. *Cancer Res* 1999; 59: 3329-32.
13. Sauter B, Albert ML, Francisco L, Larsson M, Somersan S, Bhardwaj N. Consequences of cell death: exposure to necrotic tumor cells, but not primary tissue cells or apoptotic cells, induces the

maturation of immunostimulatory dendritic cells. *J Exp Med* 2000; 191: 423-34.

14. Gallucci S, Lolkema M, Matzinger P. Natural adjuvants: endogenous activators of dendritic cells. *Nat Med* 1999; 5: 1249-55.
15. Rosen A, Casciola-Rosen L, Ahearn J. Novel packages of viral and self-antigens are generated during apoptosis. *J Exp Med* 1995; 181: 1557-61.
16. Mevorach D, Zhou JL, Song X, Elkouk KB. Systemic exposure to irradiated apoptotic cells induces autoantibody production. *J Exp Med* 1998; 188: 387-92.
17. Taylor PR, Carugati A, Fadok VA, et al. A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells *in vivo*. *J Exp Med* 2000; 192: 359-66.
18. Ameisen JC, Estaquier J, Idziorek T. From AIDS to parasite infection: pathogen-mediated subversion of programmed cell death as a mechanism for immune dysregulation. *Immunol Rev* 1994; 142: 9-51.

**Damien Arnoult**  
**Frédéric Petit**  
**Jean-Daniel Lelièvre**  
**Khalidja Akarid**  
**Jean-Claude Ameisen**  
**Jérôme Estaquier**

*Inserm EMI-U 9922, Mort cellulaire programmée, pathogenèse du SIDA et interaction hôtes/agents infectieux. Hôpital Bichat-Claude-Bernard, 46, rue Henri Huchard. 75018 Paris, France.*

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Éosinophiles... non-lieu dans le bronchospasme de l'asthme ?** Le déséquilibre du rapport lymphocytes Th1/Th2 caractérise la maladie asthmatique, et l'excès de lymphocytes CD4<sup>+</sup> Th2 a été rendu responsable, par leur sécrétion d'interleukine (IL)-5, de l'accumulation locale de polynucléaires éosinophiles et, en partie, de la réponse obstructive lors de l'exposition à un allergène. Les lymphocytes Th2 produisent 4 cytokines: IL-4, 5, 9 et 13 dont le rôle a été récemment souligné (*m/s* 1999, n° 6-7, p. 863). L'IL-5 agit spécifiquement sur la différenciation éosinophile, et l'IL-4 et l'IL-13, qui utilisent la même chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-4, stimulent la production d'IgE par les lymphocytes B et peut-être l'IL-13 inhibe-t-elle la différenciation Th1. Il était donc logique, ce que

soulignait J. Bousquet dans *médecine/sciences* en 1999 [1], d'espérer rétablir un équilibre Th1/Th2, et diminuer le nombre des éosinophiles en administrant des anticorps anti-IL-5, ou en administrant de l'IL-12, d'origine macrophagique, et inductrice d'une différenciation Th1. Encouragées par les études conduites chez l'animal, et par l'insensibilité des souris *IL-5*<sup>-/-</sup> à une stimulation allergique, deux équipes ont appliqué à des patients asthmatiques ces stratégies, mais leurs résultats, que publie *Lancet* [2, 3], sont décevants. Que ce soit après injection d'une dose unique d'anticorps anti-IL-5 [2], ou après 4 injections de doses croissantes d'IL-12 [3], une baisse spectaculaire du nombre de polynucléaires éosinophiles a été certes observée dans le sang et les

sécrétions pulmonaires. Mais la réponse à l'allergène, qu'elle soit précoce (quelques minutes) ou tardive (> 8 heures) sous forme d'une bronchoconstriction n'a été améliorée dans aucun des deux protocoles. Si ces études écartent ces deux cytokines de l'arsenal thérapeutique de la maladie asthmatique, ce d'autant plus que l'injection IL-12 s'est avérée mal supportée, elles remettent aussi en cause le rôle prééminent des éosinophiles dans la symptomatologie associée à l'asthme ou à ses équivalents.

- [1. Bousquet J, et al. *Med Sci* 1999; 15: 823-32.]
- [2. Leckie M, et al. *Lancet* 2000; 356: 2144-8.]
- [3. Bryan SA, et al. *Lancet* 2000; 356: 349-53.]