



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 12 septembre 2001

## **La cellule dendritique, une cellule immunitaire qui pourrait permettre la propagation du prion dans l'organisme**

**Des travaux publiés dans le *Journal of Clinical Investigation* par l'équipe de Pierre Aucouturier (Unité 25 de l'Inserm à Paris), associée à des chercheurs américains, mettent en évidence chez la souris le rôle des cellules dendritiques dans le transfert vers le cerveau de l'agent infectieux d'une maladie à prions. C'est la première fois que des chercheurs démontrent l'implication des cellules dendritiques dans la neuro-invasion par une souche de prion.**

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (maladie de Creutzfeldt-Jakob, encéphalopathie spongiforme bovine, tremblante du mouton...) sont des pathologies neurodégénératives causées par un agent infectieux qui pourrait, selon des hypothèses récentes, être constitué par une forme pathologique d'une protéine de l'hôte, baptisée "prion".

Le prion pathogène peut pénétrer dans l'organisme par voie orale puis franchir la barrière digestive. Avant de gagner le cerveau où il provoque ses dégâts irréversibles, il séjourne d'abord dans le système immunitaire qui semble, paradoxalement, ne développer aucune réaction contre lui. Au contraire, il permettrait au prion pathologique de se multiplier à son aise ! Celui-ci est en effet détectable en grande quantité dans plusieurs organes lymphoïdes comme la rate, les amygdales ou encore les ganglions lymphatiques. Cette étape d'amplification du prion dans les organes lymphoïdes est appelée lympho-invasion. Elle semble requise avant la phase de neuro-invasion qui correspond au passage de l'agent infectieux du système immunitaire au cerveau.

Certaines études suggèrent que les cellules folliculaires dendritiques pourraient jouer un rôle important dans la lympho-invasion. Ces cellules immunitaires, qui se cantonnent aux organes lymphoïdes, aident d'ordinaire les lymphocytes à capturer et à détruire les agents pathogènes. Mais face au prion, elles seraient impuissantes puisque l'agent infectieux semble s'accumuler dans les cellules folliculaires dendritiques.

Quel trajet le prion emprunte-t-il ensuite pour se rendre au cerveau ? Peu mobiles, les cellules folliculaires dendritiques ne semblent pas en mesure de véhiculer l'agent infectieux, d'autres partenaires immunitaires sont probablement requis. Mais lesquels ? Les résultats publiés par l'équipe de Pierre Aucouturier (Unité 25 de l'Inserm), associée à des chercheurs américains, apportent un début de réponse à cette question. Les cellules dendritiques, à ne pas confondre avec les cellules folliculaires dendritiques, pourraient remplir ce rôle. Mis à part le nom, ces cellules n'ont pas grand-chose à voir avec les cellules folliculaires dendritiques : elles n'ont ni la même origine, ni les mêmes localisations, ni les mêmes fonctions. C'est la première fois que des scientifiques mettent en évidence le rôle des cellules dendritiques dans le transfert vers le cerveau de l'agent infectieux d'une maladie à prions.

Les chercheurs ont mené leurs travaux sur des souris infectées par la tremblante expérimentale murine. Il s'agit d'une encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible (ESST) dérivée de la tremblante du mouton. Ce modèle expérimental est fréquemment utilisé par les scientifiques qui tentent d'élucider les mécanismes de la neuro-invasion par les prions.

Dans ce modèle animal, les organes lymphoïdes (rate, ganglions lymphatiques...) sont, en dehors du système nerveux, les seuls endroits de l'organisme où l'agent infectieux s'accumule, bien avant l'atteinte cérébrale et les premiers signes cliniques de la maladie.

Au niveau de la rate de ces animaux, les cellules dendritiques se révèlent particulièrement infectieuses. Véritables cellules nomades, elles sont largement présentes dans l'organisme. Toutes ces caractéristiques en font de bonnes candidates pour expliquer le passage de l'agent infectieux des organes lymphoïdes au système nerveux central. C'est ce qu'ont voulu vérifier les chercheurs de l'Inserm et leurs collaborateurs américains.

Ils ont d'abord prélevé des cellules dendritiques appartenant à des souris contaminées depuis 8 à 10 semaines par une souche de prion responsable de la tremblante expérimentale murine. Ils ont ensuite inoculé ces cellules truffées d'agents infectieux dans la circulation sanguine de souris modifiées génétiquement. Particularité de ces animaux receveurs : ils ne possèdent aucun organe lymphoïde, sont donc totalement immunodéficients et ne développent pas la maladie lorsque le prion pathologique leur est administré seul par voie périphérique.

Comment réagissent ces souris immunodéficientes à l'injection de cellules dendritiques infectées ? Réponse : l'agent infectieux est retrouvé au niveau cérébral. La neuro-invasion a bien eu lieu sans qu'aucune structure lymphoïde ne soit impliquée.

Parallèlement, une autre expérience a consisté à injecter aux souris immunodéficientes des cellules, cette fois mortes, mais contenant toujours l'agent infectieux. Dans ce cas, les animaux demeurent résistants à l'infection. La neuro-invasion n'a pas eu lieu. Conclusion : les cellules dendritiques sont donc capables, à elles seules, de transporter le prion pathogène vers le système nerveux central.

La présence de cellules dendritiques infectées par une souche de prion est donc suffisante pour provoquer la neuro-invasion dans le modèle expérimental utilisé par les chercheurs. Reste à savoir si ces cellules immunitaires remplissent le même rôle dans l'histoire naturelle de la tremblante du mouton et dans les autres ESST.

Par ailleurs, rien ne permet d'affirmer que les cellules dendritiques sont les seules à pouvoir jouer ce rôle de propagation, d'autres cellules immunitaires sont peut-être impliquées. Autre interrogation : comment s'effectue précisément la neuro-invasion ? Par la circulation sanguine à travers la barrière hémato-encéphalique ? Par contact avec les terminaisons nerveuses périphériques ? Par les deux voies en même temps ?

Le système immunitaire, dont le rôle dans les ESST a longtemps été négligé, apparaît désormais comme une cible thérapeutique potentielle. Dans cette perspective, les cellules dendritiques occupent une place de choix, si leur rôle dans les mécanismes physiopathologiques des maladies à prions se confirme. En effet, il pourrait s'avérer particulièrement intéressant d'intervenir précocement sur le cours de la maladie, avant l'atteinte du système nerveux central, en bloquant la migration de ces cellules immunitaires porteuses de l'agent infectieux.

## > Pour en savoir plus

- **Source**

**« Infected splenic dendritic cells are sufficient for prion transmission to the CNS in mouse scrapie »**

Pierre Aucouturier,<sup>1,2</sup> Frédéric Geissmann,<sup>1</sup> Diane Damotte,<sup>1</sup> Gabriela P. Saborio,<sup>3</sup>

Harry C. Meeker,<sup>4</sup> Regina Kascsak,<sup>4</sup> Richard Kascsak,<sup>4</sup> Richard I. Carp,<sup>4</sup> Thomas Wisniewski<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) U25 et Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) U8603, Hôpital Necker, Paris, France

<sup>2</sup> New York University School of Medicine, Department of Neurology, New York, New York USA

<sup>3</sup> Serono Pharmaceutical Research Institute, Geneva, Switzerland

<sup>4</sup> Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, New York, USA

**The Journal of Clinical Investigation, volume 108, n°5, pp. 703 - 708, septembre 2001**

- **Contact chercheur**

Pierre Aucouturier

Unité Inserm 25 « Maladies auto-immunes : génétique, mécanismes et traitements »

Tél : 01 44 49 53 75

Fax : 01 44 49 53 74

Mél : [aucouturier@necker.fr](mailto:aucouturier@necker.fr)