

Cytokines et sensibilité aux maladies

DOMINIQUE ÉMILIE • MARC HUMBERT • PIERRE GALANAUD

Lors d'une infection, des molécules libérées par le système immunitaire détruisent l'intrus. Quand la réaction de défense s'emballe et que les cytokines sont trop abondantes, elles créent des lésions. De nouvelles substances les inhibent spécifiquement, soulageant ainsi des maladies chroniques invalidantes.

Le système immunitaire préserve l'intégrité des personnes face à leur environnement : son rôle est primordial dans les mécanismes de défense contre les agents infectieux ou parasitaires. Il prévient aussi certains désordres internes, notamment en détruisant les cellules tumorales. Ces combats permanents sont rigoureusement contrôlés, car ils ne doivent pas se retourner contre la personne elle-même. L'intensité des réactions immunitaires doit être ajustée – intense pour l'élimination de l'intrus, mais pas trop pour que la personne elle-même soit épargnée ; elle doit être spécifique – la réaction est dirigée exclusivement contre les intrus, mais pas contre les molécules propres à l'organisme, et adaptée, car la protection n'est pas assurée de la même façon selon l'agent pathogène.

La première phase de toute réaction immunitaire est celle de la reconnaissance et de la présentation au système immunitaire des antigènes des intrus, dont se chargent les cellules présentatrices d'antigènes. Dès qu'un antigène étranger est reconnu, ces cellules «avalent» les protéines étrangères, les découpent en fragments qu'elles exposent à leur surface. Puis la réaction de défense s'amplifie, les lymphocytes *T* auxiliaires attirant les différents acteurs de la défense à l'endroit où l'agent pathogène a été localisé. Après la phase de reconnaissance et celle d'amplification, la troisième phase est celle de l'élimination de l'intrus. Plusieurs acteurs interviennent, notamment les lymphocytes *B* produisant des anticorps

qui se lient aux antigènes étrangers et empêchent, par exemple, les bactéries de se fixer sur de nouvelles cellules et de les infecter ; des lymphocytes *T* cytotoxiques qui libèrent des enzymes destructrices ; des macrophages qui éliminent les cellules infectées. Les réactions des différents partenaires sont rigoureusement coordonnées. Les cellules échangent des signaux de régulation, soit par contacts intercellulaires directs (des molécules exprimées à la surface d'une cellule interagissent directement avec des récepteurs présents à la surface d'une autre), soit par des médiateurs solubles, libérés par les cellules dans le milieu environnant : ce sont les cytokines.

Des dizaines de fantassins

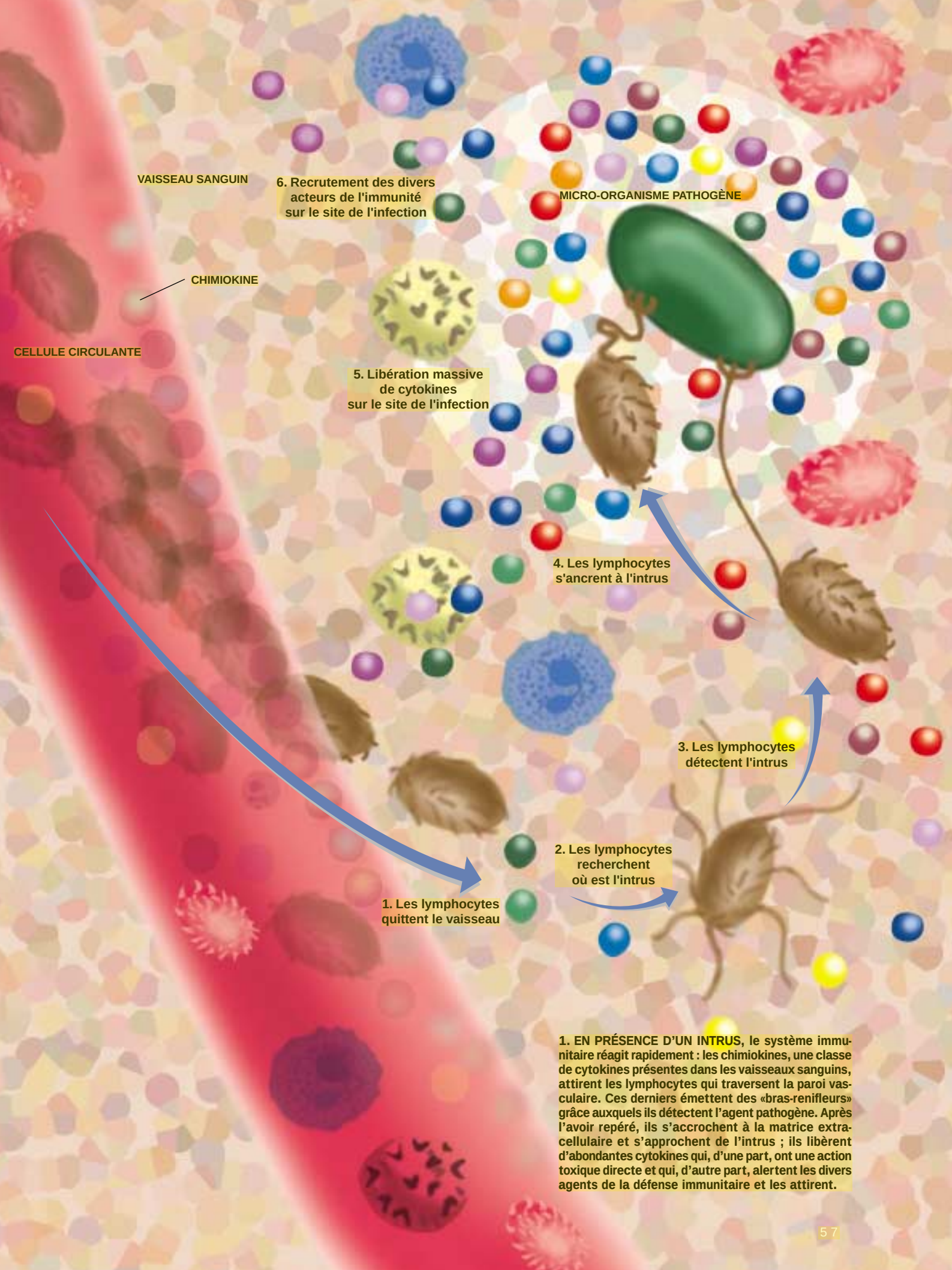
Les cytokines sont des agents essentiels du système immunitaire. La première cytokine, l'interleukine 1, a été découverte en 1981 ; aujourd'hui, on en connaît une cinquantaine, et l'armée des cytokines est répartie en cinq bataillons selon leur fonction biologique : les interférons, dont la principale action est l'inhibition de la réplication virale dans des cellules infectées ; les interleukines, qui assurent les échanges d'informations entre les globules blancs ; les facteurs de croissance hématopoïétiques, qui stimulent la production de cellules du système sanguin. Le quatrième bataillon, celui des facteurs de croissance, contrôle la formation et l'entretien du tissu conjonctif. Enfin, les

chimiokines participent aux phénomènes de migration des leucocytes (les diverses classes de globules blancs, notamment les lymphocytes, les monocytes, les macrophages, les polynucléaires).

Cette classification est imparfaite, car certaines cytokines ont des actions qui les classent dans plusieurs familles ; de plus, certaines cellules étrangères au système immunitaire peuvent aussi produire des interleukines, et certaines interleukines agissent sur des cellules qui n'appartiennent pas au système immunitaire ! Interférons, interleukines et chimiokines sont les principales cytokines des réactions immunitaires.

Les cellules immunitaires au repos ne produisent généralement pas de cytokines ; elles n'en produisent qu'après avoir été activées, en général par l'agent pathogène. Elles agissent seulement dans l'environnement immédiat des cellules qui les produisent. Ainsi, lors d'une réaction immunitaire, seules quelques cellules immunitaires produisent, localement, des cytokines. Cela limite la réaction immunitaire dans le temps et dans l'espace, l'efficacité étant alors optimisée, et les effets délétères pour l'organisme minimisés.

Les cytokines agissent par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires constitués de deux sous-unités (des protéines), l'une fixant la cytokine et l'autre assurant la transduction du signal d'activation vers l'intérieur des cellules. Ces récepteurs sont portés par les cellules du système immunitaire. Les interleukines sont regroupées en plusieurs



VAISSEAU SANGUIN

6. Recrutement des divers acteurs de l'immunité sur le site de l'infection

MICRO-ORGANISME PATHOGÈNE

CHIMIOKINE

CELLULE CIRCULANTE

5. Libération massive de cytokines sur le site de l'infection

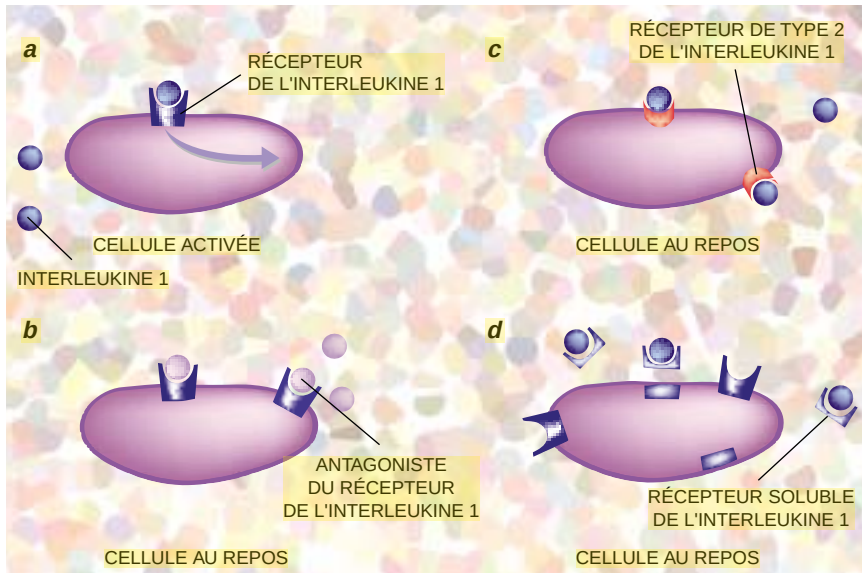
4. Les lymphocytes s'accrochent à l'intrus

3. Les lymphocytes détectent l'intrus

2. Les lymphocytes recherchent où est l'intrus

1. Les lymphocytes quittent le vaisseau

1. EN PRÉSENCE D'UN INTRUS, le système immunitaire réagit rapidement : les chimiokines, une classe de cytokines présentes dans les vaisseaux sanguins, attirent les lymphocytes qui traversent la paroi vasculaire. Ces derniers émettent des « bras-renifleurs » grâce auxquels ils détectent l'agent pathogène. Après l'avoir repéré, ils s'accrochent à la matrice extracellulaire et s'approchent de l'intrus ; ils libèrent d'abondantes cytokines qui, d'une part, ont une action toxique directe et qui, d'autre part, alertent les divers agents de la défense immunitaire et les attirent.



2. PLUSIEURS MÉCANISMES DE RÉGULATION contrôlent l'action des cytokines : normalement, l'interleukine 1 se fixe sur son récepteur, qui active une cascade de réactions, aboutissant à la libération de diverses cytokines (a). Un antagoniste de l'interleukine peut prendre la place de l'interleukine sur son récepteur, mais ne transmet aucun signal au cœur de la cellule (b). L'interleukine peut se fixer sur un autre récepteur, nommé le récepteur de type 2 de l'interleukine, qui ne transmet aucun signal d'activation (c). Enfin, l'interleukine peut aussi se lier à un autre type de récepteur qui a la propriété de se détacher de la cellule et de devenir soluble dans le sang : désolidarisé de la cellule qui le portait, il ne transmet plus aucun signal (d).

classes selon la chaîne de transduction qu'elles utilisent, car des signaux transmis par des voies identiques ont des chances d'avoir des conséquences voisines, ce qui explique la redondance des effets de certaines cytokines. Ainsi, l'interleukine 2 et l'interleukine 15 ont des effets proches. Cette organisation engendre parfois des phénomènes de compétition : l'interleukine 4 peut occuper une région du récepteur où l'interleukine 2 peut normalement se fixer, empêchant toute action de cette dernière.

Le monde des cytokines est foisonnant, et leurs récepteurs sont redondants. Toutefois, cette complexité n'est qu'apparente, car il n'existe pas une seule réaction immunitaire, mais plusieurs, qui diffèrent selon l'agent pathogène : dans une situation particulière, toutes les cytokines n'interviennent pas. Certaines de celles qui sont libérées ont une action spécifique et indispensable à la réaction : par exemple, l'interféron gamma est nécessaire à l'activation des macrophages et à la destruction des micro-organismes qui se développent dans les cellules, parce qu'il active la synthèse d'une enzyme qui inhibe la production des ARN messagers viraux, des molécules indispensables à la formation de nouvelles particules virales. Les cytokines doivent être très efficaces localement et

rester concentrées sur le site de l'inflammation. Elles sont contrôlées par d'autres cytokines qui ont un rôle global et modulent les équilibres immunitaires et inflammatoires des réactions en cours.

Les réactions inflammatoires, c'est-à-dire l'accumulation des cytokines qui activent le système immunitaire, sont indispensables aux réactions de défense, parce qu'elles attirent, sur le site agressé, les acteurs de la riposte. Toutefois, l'objectif ne doit pas être dépassé, au risque que la réaction ne devienne délétère et qu'elle n'entraîne des séquelles, telles des nécroses locales, voire globales. Sur le site de la réaction immunitaire, des cytokines inflammatoires sont produites et activent l'endothélium, attirant des cellules immunitaires qui circulent dans le sang. Les principales cytokines inflammatoires sont l'interleukine 1 et le TNF alpha (le facteur nécrosant des tumeurs, qui appartient à la famille des interleukines). Compte tenu des effets délétères potentiels de ces deux substances, ce système qui active l'inflammation est en permanence équilibré par divers systèmes antagonistes.

Parmi les antagonistes de l'interleukine 1 figure une autre cytokine, l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1. Cet antagoniste ressemble à l'interleukine 1 (on dit qu'ils ont

une homologie de séquence élevée), de sorte qu'il se fixe précisément sur le récepteur de l'interleukine 1. Il prend la place de l'interleukine 1 sur son récepteur, mais cet antagoniste n'active pas le récepteur.

Le récepteur de type 2 de l'interleukine 1 est un autre système antagoniste de cette cytokine. Ce récepteur agit comme un leurre, car il peut fixer l'interleukine 1 sans transmettre le signal activateur vers la cellule. Selon la quantité de récepteurs de type 1 et de type 2 qu'elles portent, les cellules sont ou non activées par l'interleukine 1.

Enfin, les récepteurs solubles représentent un troisième système antagoniste. Les cellules exprimant à leur surface des récepteurs de l'interleukine de type 1 peuvent libérer, à la suite d'un clivage enzymatique, la protéine membranaire. Ces récepteurs devenus solubles gardent leur capacité de fixer leur ligand naturel, l'interleukine 1. En revanche, comme ils sont solubles, ils n'activent plus les cellules. Ce sont des antagonistes en compétition avec les récepteurs membranaires. Ainsi, toute circonstance qui entraîne un excès d'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (par rapport à l'interleukine elle-même), de récepteur de type 2 (par rapport au type 1) et de la forme soluble du récepteur de type 1 (par rapport à la forme membranaire) aboutit à une inactivation de la voie de l'interleukine 1 (voir la figure 2).

Le choc septique : un orage cytokinique

Le cas de l'interleukine 1 reflète la multitude des mécanismes de rétroaction élaborés au cours de l'évolution pour le contrôle de l'efficacité des mécanismes inflammatoires. Contrairement aux cytokines, qui agissent localement, plusieurs des systèmes antagonistes, (par exemple, les récepteurs solubles) diffusent dans tout l'organisme : même lorsque la réaction inflammatoire est intense, elle reste localisée sur le site de production des cytokines inflammatoires, tandis que les composantes anti-inflammatoires l'emportent à distance. Dans certaines situations pathologiques, le choc septique notamment, cet équilibre à distance est rompu, les substances inflammatoires diffusent dans tout l'organisme, ce qui explique la défaillance de nombreux organes.

Dans le cas d'une infection aiguë grave, par exemple lors d'infections