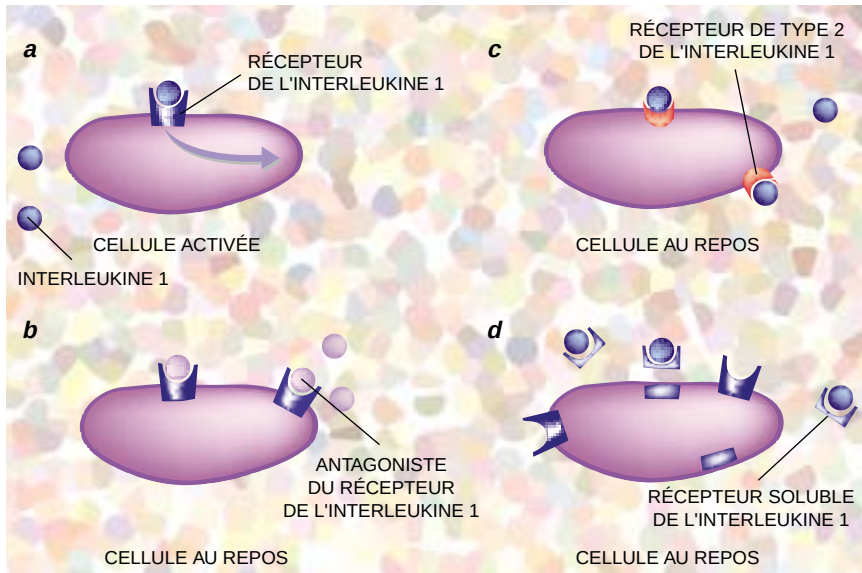




2. PLUSIEURS MÉCANISMES DE RÉGULATION contrôlent l'action des cytokines : normalement, l'interleukine 1 se fixe sur son récepteur, qui active une cascade de réactions, aboutissant à la libération de diverses cytokines (a). Un antagoniste de l'interleukine peut prendre la place de l'interleukine sur son 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