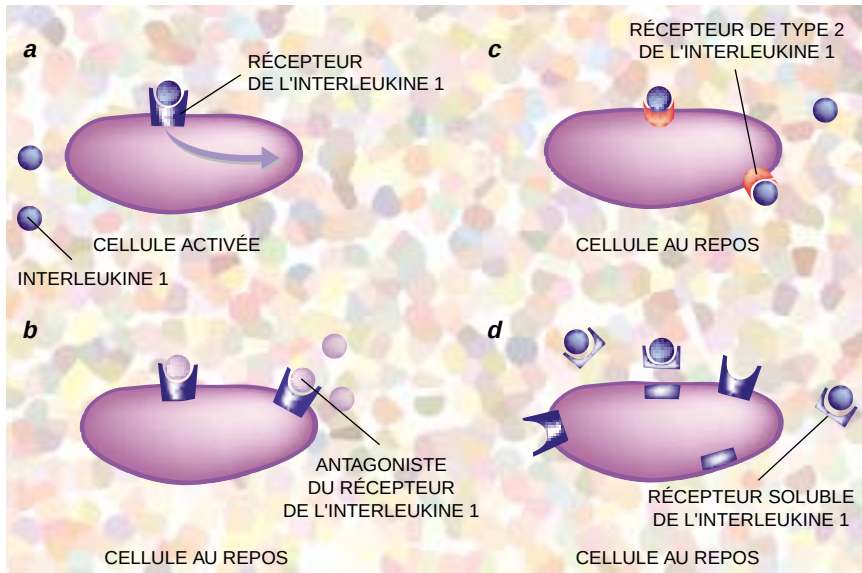




2. PLUSIEURS MÉCANISMES DE RÉGULATION contrôlent l'action des cytokines : normalement, l'interleukine 1 se fixe sur son récepteur, qui active une cascade de réactions, aboutissant à la libération de diverses cytokines (a). Un antagoniste de l'interleukine peut prendre la place de l'interleukine sur son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

généralisées (les septicémies), de méningites ou de péritonites (des infections graves, localisées dans la cavité abdominale), la quantité de cytokines inflammatoires – notamment d'interleukine 1 et de TNF alpha – qui se déverse brusquement dans le sang est telle que les systèmes de neutralisation de ces cytokines sont saturés. L'effet activateur des cytokines inflammatoires sur l'endothélium, qui devrait normalement se limiter au site de production, diffuse dans tout l'organisme.

Les vaisseaux sanguins se relâchent brusquement, subissant une vasodilatation, car, sous l'action des cytokines inflammatoires TNF alpha et interleukine 1, les parois vasculaires libèrent des substances vasodilatatrices, notamment du monoxyde d'azote, NO ; la perméabilité des vaisseaux augmente, de sorte que le liquide qu'ils contiennent fuit vers l'espace extravasculaire. La vasodilatation aiguë et la fuite liquidienne entraînent une baisse brutale de la pression artérielle ; les tissus, notamment les reins et le cerveau, ne sont plus assez oxygénés, le débit urinaire diminue et des troubles de la conscience apparaissent. L'oxygénation insuffisante des tissus se manifeste également sur la peau, qui devient bleutée dans les zones normalement les moins vascularisées, c'est-à-dire les genoux, les mains, les pieds, les ailes du nez et les lèvres ; les personnes en état de choc septique ont une coloration marbrée caractéristique.

Dans les poumons, le liquide qui quitte les vaisseaux sanguins s'accumule, créant un œdème pulmonaire ; les alvéoles pulmonaires sont envahies par ce liquide, ce qui perturbe les échanges gazeux, aggravant d'autant la mauvaise oxygénation des tissus. L'activation anarchique de l'endothélium déclenche également une coagulation disséminée dans tous les petits vaisseaux de l'organisme (les cellules endothéliales activées par le TNF synthétisent des facteurs de coagulation) ; les capillaires sont obstrués, et les tissus environnants ne sont plus oxygénés.

Enfin, les cytokines inflammatoires ont une toxicité directe sur le cœur, car elles diminuent la force contractile du muscle cardiaque. Le cœur ne parvient pas à compenser la chute de la pression artérielle, et le débit cardiaque diminue, ce qui aggrave la baisse de la tension artérielle et le manque d'oxygénation des tissus. Pourtant, si le TNF est délétère quand il se répand

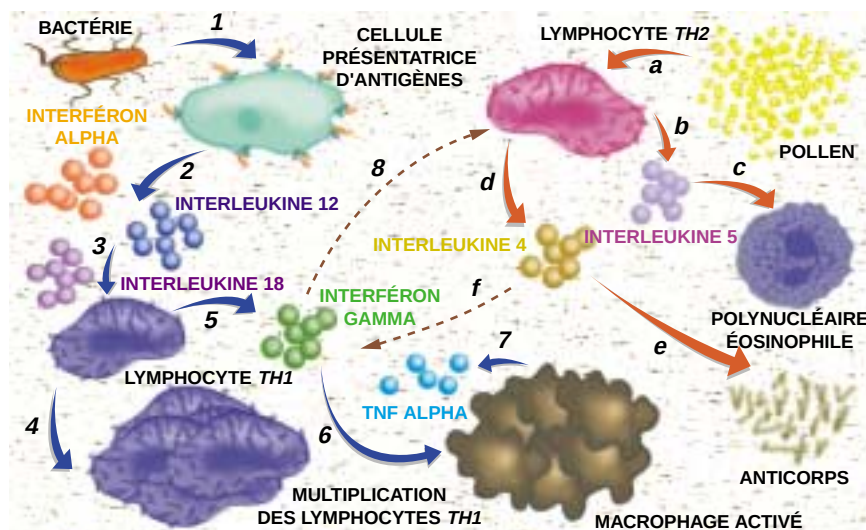
dans l'organisme tout entier, il est indispensable, sur le site de l'attaque, à l'activation du système immunitaire et à la lutte contre l'agent infectieux. Or le premier traitement du choc septique, c'est celui de sa cause : le choc septique illustre la dualité des effets des cytokines inflammatoires au cours des infections graves.

Les cytokines de la tolérance

Le système immunitaire doit être capable de s'activer face à des antigènes étrangers, mais doit tolérer les antigènes du soi, c'est-à-dire les antigènes naturellement présents dans l'organisme. Lorsqu'un antigène est présenté dans un contexte naturel – non agressif –, il n'active pas les cellules immunitaires qui le reconnaissent, mais, au contraire, les désensibilise, les plaçant dans un état de somnolence, d'« anergie ». Deux cytokines favorisent cette inactivation : le TGF bêta et l'interleukine 10. Selon les proportions respectives, sur le site de présentation de l'antigène, des cytokines stimulant les mécanismes immunitaires et favorisant l'inflammation ou, au contraire, des cytokines de la tolérance, le système immunitaire est activé ou mis au repos.

Ainsi, notre organisme tolère les bactéries du tractus digestif, ignorées par le système immunitaire. Klaus Rajewski et Werner Müller, de l'Université de Cologne, ont montré que, chez des souris dont le gène de l'interleukine 10 a été inactivé, une inflammation du tube digestif se développe rapidement. L'absence du facteur de tolérance déclenche une inflammation chronique face aux bactéries du tube digestif ; bien qu'elles ne soient pas pathogènes, le système immunitaire les reconnaît comme étrangères. De même, des souris dont le gène du TGF bêta a été inactivé *in utero* meurent peu après la naissance d'une inflammation diffuse, notamment cardio-pulmonaire.

Outre les mécanismes de rétroaction qui contrôlent l'efficacité des réactions inflammatoires et les cytokines de la tolérance, un troisième mécanisme module les réactions immunitaires, les orientant vers des réactions de défense ou des réactions de type allergique. Dès l'étape de présentation des antigènes de l'agent pathogène, trois cytokines sont produites par les cellules présentatrices d'antigènes, l'interféron alpha, l'interleukine 12 et l'interleukine 18 (voir la figure 3). Les cellules présentatrices d'antigènes stimulent



3. L'ORIENTATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE dans la voie de défense, dite voie Th1 (à gauche, flèches bleues) ou dans la voie allergique Th2 (à droite, flèches rouges) dépend du premier contact avec l'agent qui l'active. En présence d'une bactérie, les cellules présentatrices d'antigènes (1) déclenchent la production d'interféron alpha, d'interleukine 12 et d'interleukine 18 (2) et la différenciation (3) des lymphocytes immatures en lymphocytes Th1 et leur prolifération (4). Ces lymphocytes produisent de l'interféron gamma (5), lequel active les macrophages (6). Ces derniers libèrent du TNF alpha (7). Dans la voie Th2, le pollen, par exemple, entraîne la différenciation des lymphocytes en lymphocytes Th2 (a), qui produisent de l'interleukine 5 (b), activant les polynucléaires éosinophiles (c), des acteurs essentiels de l'allergie, et de l'interleukine 4 (d), stimulant la production des anticorps (e). Les deux voies s'inactivent mutuellement : l'interféron gamma inhibe la production des lymphocytes Th2 (8), et l'interleukine 4 inhibe celle des lymphocytes Th1 (f).