

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

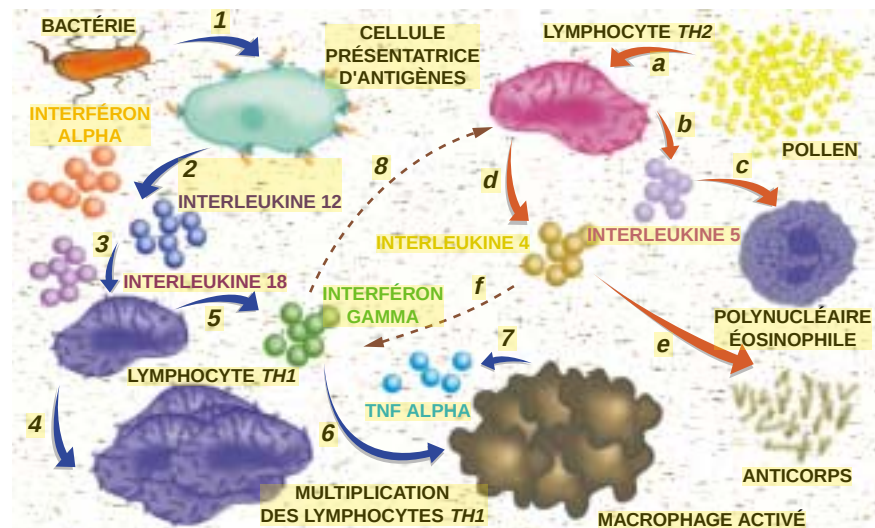
dans l'organisme tout entier, il est indispensable, sur le site de l'attaque, à l'activation du système immunitaire et à la lutte contre l'agent infectieux. Or le premier traitement du choc septique, c'est celui de sa cause : le choc septique illustre la dualité des effets des cytokines inflammatoires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

les lymphocytes *T*, et leur ordonnent de devenir des lymphocytes *T* auxiliaires de type 1, les lymphocytes *Th*₁, producteurs d'interféron gamma. Les lymphocytes *Th*₁ sont au cœur des réactions déclenchées par les virus, notamment. Les lymphocytes peuvent également devenir des lymphocytes *Th*₂, qui, eux, produisent de l'interleukine 4, laquelle stimule la production des anticorps, et de l'interleukine 5, activant les polynucléaires éosinophiles. Les lymphocytes *Th*₂ sont indispensables aux réactions de défense contre les parasites et participent aux réactions allergiques.

Comment le système immunitaire choisit-il entre les lymphocytes *Th*₁, la voie des défenses contre les virus et contre les bactéries, ou les lymphocytes *Th*₂, la voie de l'allergie ? Ce choix semble dépendre de la nature de l'intrus. Par exemple, certains parasites portent des antigènes capables d'orienter immédiatement la réaction lymphocytaire vers les lymphocytes *Th*₂. Une fois cette réaction auxiliaire engagée dans un sens *Th*₁ ou *Th*₂, elle s'auto-amplifie ; la production de lymphocytes *Th*₁ stimule la production de lymphocytes *Th*₁ (de même pour les lymphocytes *Th*₂), tandis que ces deux populations cellulaires s'inhibent réciproquement. Ces interactions sont contrôlées par les cytokines produites par les deux populations de lymphocytes *T* auxiliaires : l'interféron gamma, qui inhibe la production des lymphocytes *Th*₂, et l'interleukine 4, qui inhibe celle des lymphocytes *Th*₁.

Les chimiokines

Nous avons montré que l'interféron gamma et le TNF alpha stimulent également de concert la production locale de chimiokines, notamment celles qui recrutent de nouveaux lymphocytes *Th*₁ et de nouveaux macrophages circulant dans le sang ; ce sont les chimiokines RANTES, IP-10 (*Interferon-Induced Protein 10*, la protéine 10 activée par l'interféron) et MIG (*Monokine Induced by Interferon Gamma*, la monokine activée par l'interféron gamma). L'afflux de ces cellules alimente la réaction immunitaire locale, dont l'intensité et le rayon d'action augmentent.

Les chimiokines attirent les globules blancs, leur permettant de traverser la paroi vasculaire et de passer de l'intérieur des vaisseaux sanguins vers les tissus, puis de migrer à l'intérieur des tissus

vers le site du conflit immunitaire. À l'occasion d'un phénomène inflammatoire local, les cellules endothéliales qui tapissent la surface interne des vaisseaux sanguins produisent des chimiokines, des substances adhésives. Les leucocytes circulant dans le sang rencontrent alors un tapis de chimiokines dans les vaisseaux qui sillonnent les tissus où siège l'inflammation. Ce tapis accroche les leucocytes qui adhèrent à la surface des vaisseaux, puis migrent à travers l'endothélium vers le tissu.

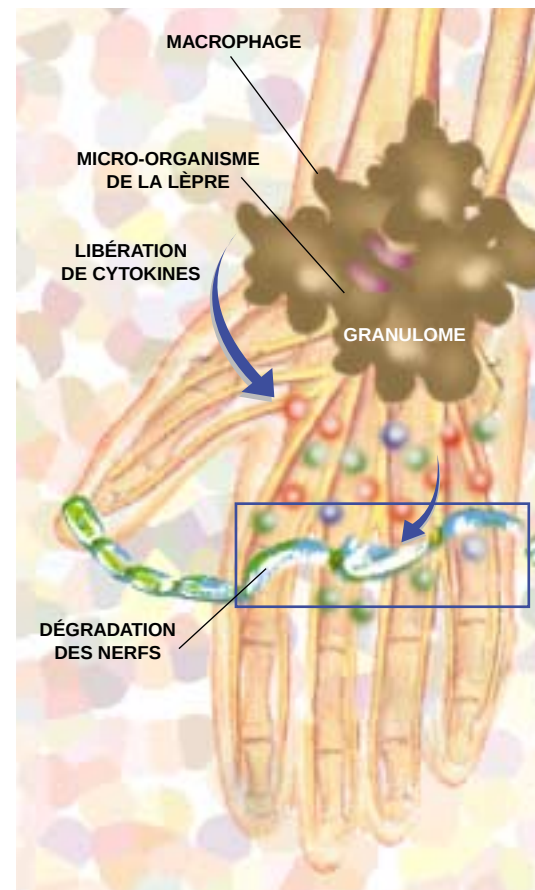
Les leucocytes migrent dans le tissu et y rencontrent différentes chimiokines qui, à l'endroit où l'inflammation est maximale, sont produites par les macrophages, les fibroblastes ou les leucocytes déjà parvenus sur les lieux. Ces chimiokines sont des médiateurs solubles qui diffusent dans le tissu agressé à partir de ce site de production. Toutefois, la diffusion est limitée, car les chimiokines adhèrent à la matrice extracellulaire, c'est-à-dire à des protéines, telles que le collagène ou la fibronectine, qui constituent le tissu conjonctif, charpente de l'espace extracellulaire. Un gradient de chimiokines se crée dans l'espace extracellulaire, la concentration de chimiokines fixée aux protéines extracellulaires étant maximale près du site de production. Après avoir traversé l'endothélium, les leucocytes émettent des prolongements cellulaires dans toutes les directions et évaluent l'endroit où la concentration en chimiokines est la plus élevée. Le « bras-renifleur » qui détecte cette concentration maximale s'ancre alors à la matrice extracellulaire, puis se rétracte, entraînant l'ensemble du corps cellulaire. Puis ce phénomène se reproduit, et, d'étape en étape, les leucocytes rejoignent le site de production des chimiokines, c'est-à-dire celui de l'attaque du micro-organisme pathogène.

Les chimiokines sont des recruteurs spécialisés : certaines chimiokines n'attirent que les polynucléaires neutrophiles, d'autres les éosinophiles, d'autres encore les macrophages, les lymphocytes *T* ou les lymphocytes *B*. Or selon l'agent infectieux, les chimiokines libérées diffèrent et, par conséquent, les cellules immunitaires recrutées par ces cytokines. Ainsi les staphylocoques produisent des toxines bactériennes qui déclenchent seulement la production d'interleukine 8, laquelle n'active qu'une classe de cellules immunitaires, les polynucléaires neutrophiles : les abcès dus aux staphylocoques ne contiennent que

des polynucléaires neutrophiles. Au contraire, le bacille de la tuberculose déclenche la production de cytokines (interféron gamma et TNF alpha) qui laissent les polynucléaires indifférents, mais qui attirent les macrophages et les lymphocytes *T*.

Ainsi, les chimiokines jouent un rôle essentiel dans la constitution des foyers inflammatoires et dans les mécanismes de défense immunitaire, permettant la mobilisation (au sens militaire du terme) des cellules immunitaires vers le lieu du conflit. La synthèse des chimiokines est surtout déclenchée par des cytokines inflammatoires, telles que l'interleukine 1 et le TNF alpha, et par l'interféron gamma. Les premières cellules immunitaires activées par la présence d'un agent pathogène sont des sentinelles qui produisent des cytokines inflammatoires, alertent les leucocytes circulants et les recrutent vers le site de l'infection.

Arrivés sur place, ces leucocytes produisent eux-mêmes des cytokines



4. L'AGENT PATHOGÈNE DE LA LÈPRE engendre deux types de symptômes selon la prédisposition des personnes infectées. Dans la forme tuberculoïde (à gauche), le système immunitaire défend efficacement l'organisme contre l'infection : peu d'agents pathogènes subsistent. En revanche, les amas