

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.

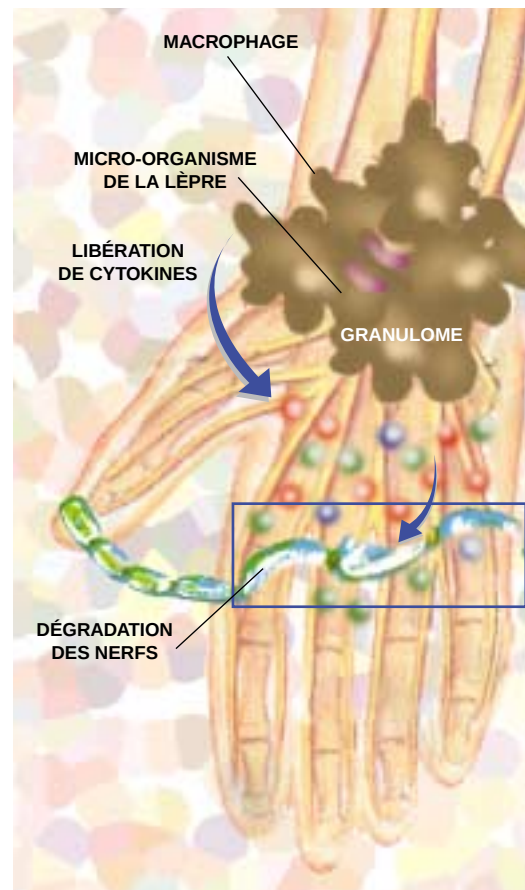
Les leucocytes migrent dans le tissu et y rencontrent différentes chimiokines qui, à l'endroit où l'inflammation est maximale, sont produites par les macrophages, les fibroblastes ou les leucocytes déjà parvenus sur les lieux. Ces chimiokines sont des médiateurs solubles qui diffusent dans le tissu agressé 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