

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.

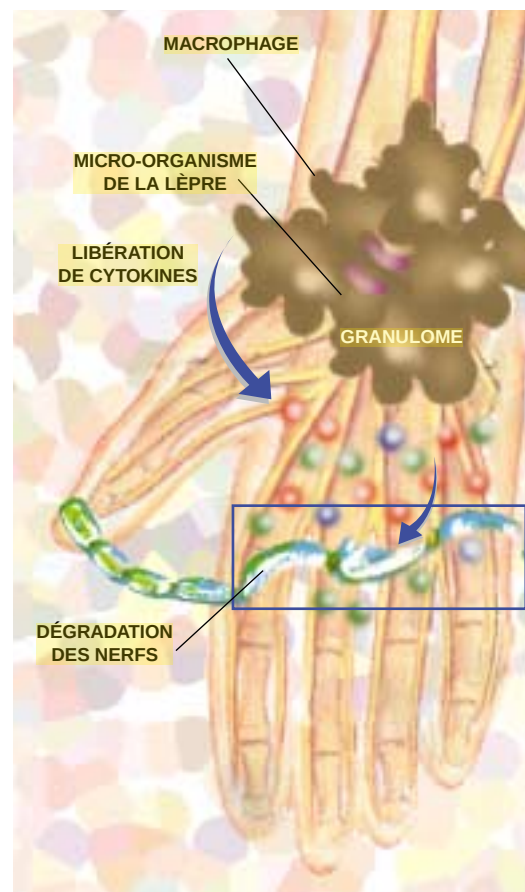
Les leucocytes migrent dans le tissu et y rencontrent différentes chimiokines qui, à l'endroit où l'inflammation est maximale, sont produites par les macrophages, les fibroblastes ou les leucocytes déjà parvenus sur les lieux. Ces chimiokines sont des médiateurs solubles qui diffusent dans le tissu agressé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

inflammatoires et des chimiokines, signaux de rappel d'autres renforts leucocytaires. Ce mécanisme se renouvelle tant que persiste l'agent pathogène, ou que des signaux immunitaires ou médicamenteux n'imposent pas la paix. Ainsi, des substances anti-inflammatoires – par exemple, les systèmes antagonistes de l'interleukine 1 déjà décrits – jouent ce rôle, de même que des médicaments, notamment des corticoïdes (les glucocorticoïdes). Les glucocorticoïdes sont des anti-inflammatoires, parce qu'ils inhibent l'expression des gènes codant les cytokines inflammatoires, notamment des chimiokines. C'est l'un des principaux mécanismes de l'action anti-inflammatoire de ces substances utilisées dans le traitement de plusieurs maladies chroniques, où le système immunitaire est suractivé à tort, par exemple les rhumatismes inflammatoires chroniques (la polyarthrite rhumatoïde), les maladies inflammatoires du tube digestif (la maladie de Crohn, une

inflammation de l'intestin douloureuse accompagnée de diarrhée et de perte de poids) ou les inflammations bronchiques, tel l'asthme.

La complexité des interactions entre cytokines au cours d'une infection est également illustrée par le bacille de la lèpre (*Mycobacterium leprae*). Au cours d'une telle infection, deux types de réactions peuvent se produire, donnant deux «maladies» d'apparence différente. Dans le cas de la maladie dite lépromateuse, les réactions immunitaires sont insuffisantes et les microbes pullulent. Le micro-organisme pathogène se multiplie sans entrave dans les cellules qui finissent par éclater, créant des lésions tissulaires. Cette forme est due à un défaut de production d'interleukine 12 et d'interféron gamma (les macrophages, en particulier, ne sont pas activés), et à un excès de production d'interleukine 4 et d'interleukine 10 qui s'opposent à l'activation des lymphocytes T. Au contraire, dans la forme de la maladie dite tuber-

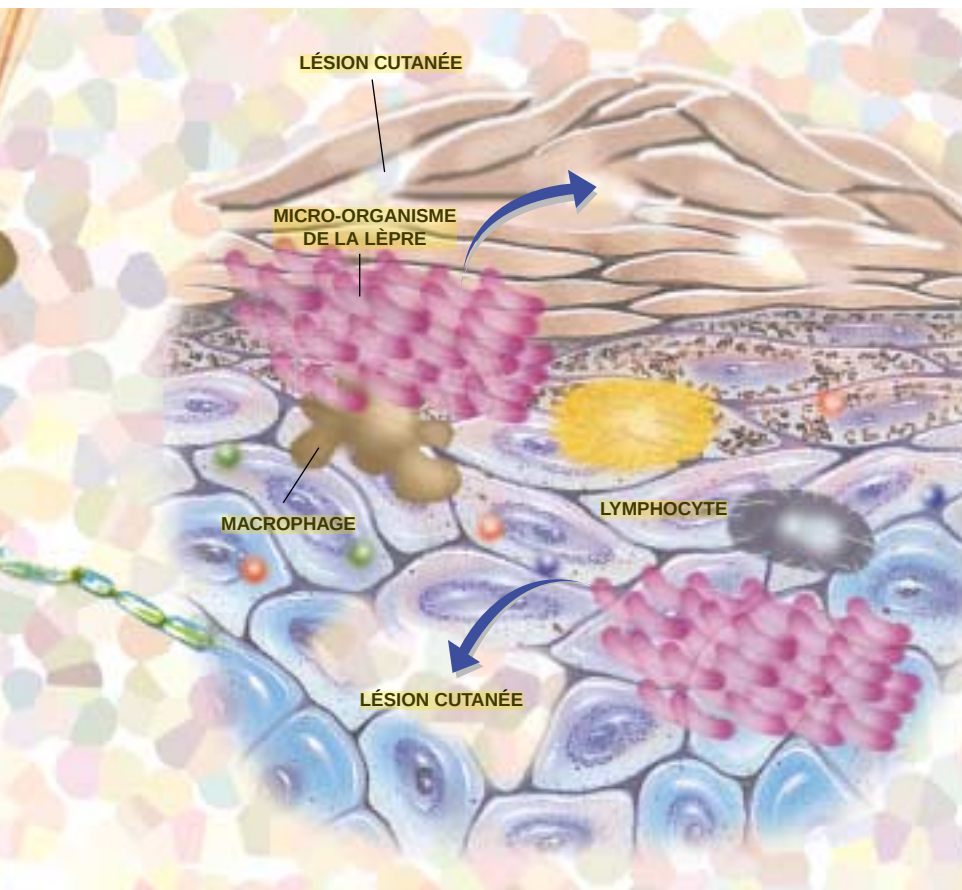
culoïde, la pathologie résulte d'une réaction immunitaire incontrôlée : la production d'interleukine 12, d'interféron gamma et de TNF alpha est excessive et mal régulée par l'interleukine 4 et par l'interleukine 10. Dans ce cas, les macrophages sont correctement activés et les microbes vaincus (il n'en reste presque pas), mais la production massive des cytokines, notamment du TNF alpha, lèse les organes où les réactions immunitaires se déroulent. Dans cette forme, les nerfs périphériques sont souvent endommagés.

L'inégalité face aux maladies

Cet exemple soulève une question fondamentale et préoccupante : pourquoi deux personnes de constitution apparente semblable (même sexe, même âge, même poids, en bonne santé) réagissent-elles parfois si différemment à un même agent pathogène ? Pourquoi certaines ont-elles beaucoup de fièvre pendant une grippe ou après une vaccination, d'autres non ? Pourquoi des infections, telle la listériose, sont-elles mortelles, mais dans quelques cas seulement ? Nous ne sommes pas égaux face aux agents infectieux, à la fois par les symptômes qui se manifestent et par notre faculté à éliminer les intrus. Cette inégalité est parfois acquise : la dénutrition, les âges extrêmes de la vie, la grossesse ou l'existence de pathologies associées (le SIDA) perturbent le système immunitaire, notamment le réseau des cytokines. Toutefois, cette inégalité face aux maladies a également une composante génétique : la sensibilité aux infections.

Les gènes codant les cytokines ou leurs récepteurs sont très variables parmi la population générale. Cette hétérogénéité (ou polymorphisme) ne porte généralement pas sur les séquences de l'ADN qui codent les cytokines, mais sur les séquences qui contrôlent l'expression de ces gènes : face à une situation identique, deux personnes différentes produisent plus ou moins de telle ou telle cytokine, de tel ou tel récepteur de cytokine. Étant donné le grand nombre de cytokines et de récepteurs, deux personnes ne réagissent quasi jamais de la même façon en présence du même agent pathogène.

Cette inégalité face aux infections résulte vraisemblablement du polymorphisme génétique des cytokines. Au cours du paludisme, par exemple,



de macrophages, nommés granulomes, libèrent de grandes quantités de cytokines, notamment du TNF alpha qui entraîne la mort des cellules des nerfs périphériques. Des troubles neurologiques apparaissent : ce sont les granulomes qui sont responsables des symptômes, et non l'agent pathogène lui-même. Dans le cas de la forme lépromateuse (à droite), le système immunitaire ne contrôle pas la multiplication de l'agent pathogène, qui prolifère. Ces micro-organismes se multiplient dans les cellules de la peau notamment, et les détruisent. Des tumeurs cutanées apparaissent.