

les globules rouges sont infectés par le micro-organisme *Plasmodium falciparum*, et le système immunitaire réagit en libérant, notamment, du TNF alpha. William Mc Guire et ses collègues de l'Université d'Oxford ont montré que la paludisme tue plus souvent les personnes dont la synthèse de TNF alpha est supérieure à la normale : le paludisme tue surtout parce que le TNF alpha fait coaguler le sang dans les vaisseaux du cerveau. Les faibles producteurs de TNF alpha sont partiellement protégés contre les conséquences dramatiques de cette infection. Dans les zones intertropicales soumises depuis des siècles au paludisme, qui représente une forte pression de sélection, le profil génétique des populations a vraisemblablement évolué : les faibles producteurs de TNF alpha ont été sélectionnés.

Au contraire, en Europe du Nord et dans les populations Nord-américaines, l'un des principaux facteurs de sélection a été la tuberculose, qui a emporté la Dame au camélias, Mozart, Chopin ou Modigliani. Or, dans le cas de la tuberculose, le TNF alpha est, avec l'interféron gamma, indispensable à l'activation des macrophages et à la mise en place des mécanismes de défense immunitaire. Ainsi, dans ces pays, la pression de sélection a favorisé les forts producteurs de TNF alpha. La tuberculose s'est répandue de l'Europe à l'ensemble du monde, à la suite de la colonisation ; les populations colonisées n'ont pas subi la longue pression de sélection qui s'était exercée en Europe. Cette différence génétique expliquerait en partie pourquoi les formes les plus graves de tuberculose, celles que l'on voyait en Europe il y a quelques siècles et qui avaient pratiquement disparu, réapparaissent dans des populations originaires d'Afrique, d'Asie du Sud-Est ou d'Amérique latine.

Les populations s'adaptent donc en fonction de la force des pressions de sélection subies, le réseau des cytokines étant l'une des principales cibles de cette sélection. Toutefois, ces pressions varient au fil du temps. Aujourd'hui, en

Afrique, le SIDA est la principale cause de mortalité d'origine infectieuse. Or, on sait que le pronostic de l'infection est meilleur quand les malades produisent des quantités importantes d'interféron gamma, d'interleukine 12 et de chimiokines, et peu de certains récepteurs de chimiokines, notamment CCR₅, car ce récepteur est une sorte de deuxième clé dont le virus a besoin pour pénétrer dans les cellules qu'il infecte. Si l'épidémie n'est pas rapidement contrôlée, elle risque de modifier les défenses immunitaires des populations atteintes ; les personnes mieux adaptées à ce virus seront peut-être sélectionnées, mais au prix d'une plus grande sensibilité à d'autres maladies, infectieuses ou non. Un nouvel état d'équilibre apparaîtra dans la population, jusqu'à la survenue d'une autre épidémie grave. À moins que des médicaments ne viennent freiner cette dérive naturelle du patrimoine génétique.

Au-delà de leur action sur les cellules du système immunitaire, certaines interleukines agissent sur des cellules qui ne font pas partie du système immunitaire. Cette action extra-immunologique explique les symptômes que l'on observe lors des réactions immunitaires intenses, telles que la fièvre et la perte d'appétit, et qui indiquent que différents organes, notamment l'encéphale, ont été stimulés. Ce sont les cytokines inflammatoires – l'interleukine 1, l'interleukine 6 et le TNF alpha – qui sont responsables de ces symp-

tômes. Lorsqu'ils persistent, ils expliquent en partie l'altération de l'état général (la fatigue, l'amaigrissement), qui accompagnent les cancers avancés ou les infections chroniques graves, tels la tuberculose ou le SIDA.

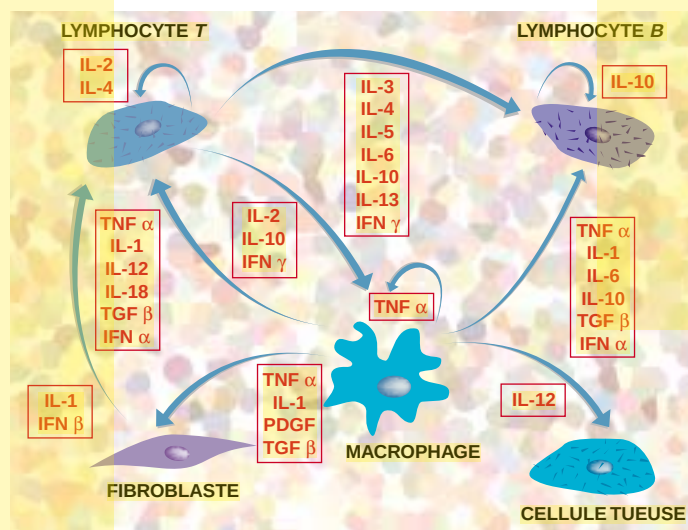
Si la sensibilité face aux maladies infectieuses varie d'une personne à l'autre, il en est de même pour les pathologies non infectieuses, notamment les maladies auto-immunes et les maladies allergiques. Là encore, cette sensibilité variable résulterait de l'hétérogénéité de fonctionnement du réseau des cytokines.

Les cytokines, cibles de nouveaux médicaments

Aujourd'hui, on comprend mieux le rôle des cytokines dans les pathologies humaines. De plus, on a découvert que certaines substances qui modulent le système immunitaire et que l'on utilise de longue date, tels les corticoïdes, agissent sur ce réseau. Par conséquent, on tente de le moduler en renforçant ou en imitant l'action de certaines cytokines, ou, au contraire, en bloquant leur production ou leurs effets.

Depuis le début des années 1980, on sait que l'interféron alpha a des propriétés antivirales et antiprolifératives, de sorte que l'on a commencé à utiliser cette cytokine, produite par génie génétique, chez des personnes atteintes d'hépatites virales chroniques et de maladies sanguines malignes (des leucémies). L'interleukine 2, qui active les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes T tueurs, est utilisée dans les cancers rebelles aux autres traitements, surtout les cancers du rein et les mélanomes. Quant à l'interféron bêta, il constitue d'ores et déjà une arme thérapeutique de choix contre la sclérose en plaques.

Des progrès considérables ont été réalisés, ces derniers mois, avec les antagonistes des cytokines, notamment du TNF alpha : ce sont soit des anticorps monoclonaux spécifiques qui musellent le TNF alpha et l'empêchent d'agir, soit des récepteurs solubles du TNF alpha (qui piègent ce facteur). Les antagonistes du TNF alpha viennent



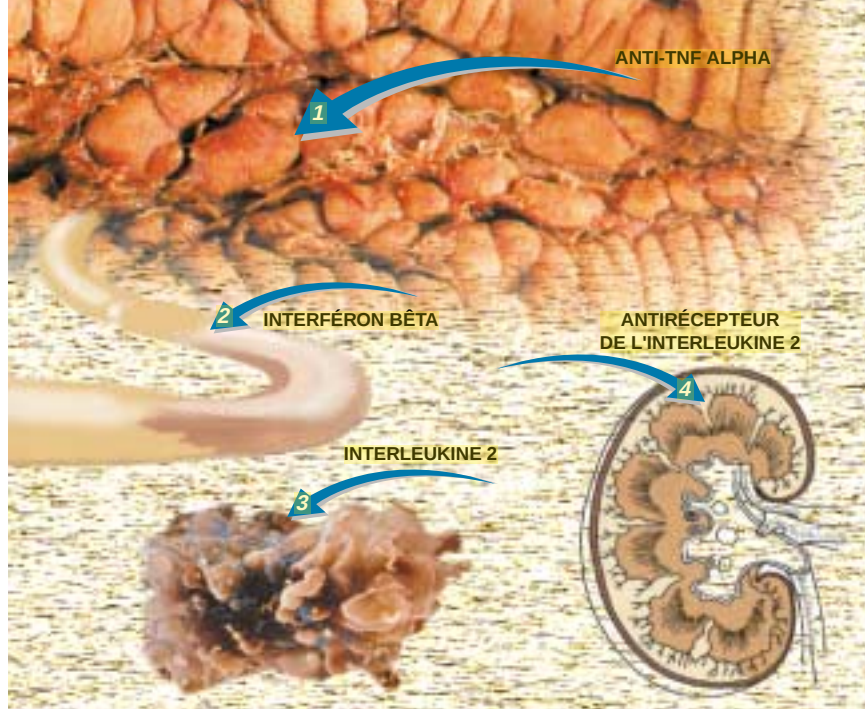
5. LE RÉSEAU des cytokines est très imbriqué. Lorsqu'un macrophage, l'éboueur de l'organisme, est activé, il libère du TNF alpha qui entretient sa propre activation. Il libère aussi divers facteurs qui activent les lymphocytes T et B, lesquels synthétisent à leur tour des substances qui entretiennent leur activation et d'autres qui agissent sur divers types cellulaires. Ces interactions mettent en jeu de nombreuses cytokines et plusieurs types de cellules dont on n'a schématisé que quelques représentants.

d'obtenir leur autorisation de mise sur le marché en Europe pour deux maladies fréquentes et invalidantes : la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde (toutes deux dues à un excès de TNF). Utilisés depuis quelques années aux États-Unis, ces traitements ont totalement changé le pronostic de ces deux maladies. Aujourd'hui les cytokines thérapeutiques et leurs antagonistes sont administrés par piqûres et sont coûteuses. On peut espérer, dans un avenir proche, disposer de petites molécules non protéiques moins onéreuses et administrables par voie orale.

Par ailleurs, dans le cas d'un choc septique, on a montré, sur l'animal, que des substances qui neutralisent le TNF alpha préviennent la survenue d'un choc septique à condition d'être administrées dès le début de la libération massive des cytokines. Quelques tentatives sur l'homme n'ont pas eu les résultats escomptés, vraisemblablement en raison d'une administration trop tardive, une fois que les signes cliniques du choc septique étaient déjà manifestes, une fois l'orage cytokinique déjà déclenché.

Les cytokines semblent aussi avoir des applications intéressantes chez les personnes infectées par le VIH. Les traitements antiviraux utilisés contre le VIH assurent une réduction notable de la concentration en particules virales dans le sang, mais la récupération des fonctions du système immunitaire est lente et incomplète. On s'est demandé comment accélérer cette récupération. Or, l'interleukine 2 est normalement synthétisée par les lymphocytes T auxiliaires, mais ces derniers sont détruits par le VIH : sa concentration est inférieure à la normale chez les personnes séropositives. De plus, on sait que cette cytokine stimule la prolifération des lymphocytes T, *in vitro*. Au cours d'un essai thérapeutique coordonné par l'Agence nationale de recherche sur le SIDA, l'ANRS, on a administré de l'interleukine 2 à une centaine de personnes infectées par le VIH, à un stade peu avancé de la maladie. Cet essai a montré que le traitement par l'interleukine 2 des personnes infectées par le VIH favorise la multiplication des lymphocytes T auxiliaires, et, comme elle les protège contre la mort cellulaire programmée, l'apoptose, elle semble aussi améliorer leur survie.

Enfin, la spécificité des cytokines ouvre des espoirs thérapeutiques :



6. DE NOUVEAUX TRAITEMENTS inhibent les cytokines responsables de diverses maladies. La maladie de Crohn (1, aspect de l'intestin atteint) est due à un excès de TNF, et des antagonistes spécifiques de cette substance font régresser la maladie. Les poussées de sclérose en plaque (2, les prolongements neuronaux perdent progressivement leur enveloppe de myéline) sont freinées par l'interféron bêta. Le traitement par l'interleukine 2 des personnes infectées par le VIH favorise la multiplication des lymphocytes T (3, un lymphocyte d'où s'échappent d'innombrables particules virales). Des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'interleukine 2 empêchent que les greffes (de rein, par exemple, 4) ne soient rejetées.

on devrait pouvoir élaborer de nouveaux médicaments qui inhiberaient un seul type de réaction immunitaire, sans perturber les autres. Par exemple, la plupart des cellules immunitaires présentes dans la muqueuse bronchique au cours d'une crise d'asthme semblent être recrutées par une seule chimiokine, l'éotaxine, qui agit sur un récepteur spécifique, nommé CCR₃. Si l'on parvenait à bloquer ce récepteur, on empêcherait le développement de l'inflammation allergique bronchique, et uniquement cette réaction inflammatoire.

Citons un dernier exemple des applications potentielles de la spécificité des cytokines : des anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs de l'interleukine 2 sont utilisés contre les rejets de greffe. Lors d'une

greffe, les lymphocytes T spécifiques du greffon sont activés et ils déclenchent les réactions immunitaires qui seront responsables du rejet de la greffe. Or ces lymphocytes ne peuvent survivre qu'en présence d'interleukine 2 dont ils portent – seuls – des récepteurs. On a donc eu l'idée de synthétiser des anticorps dirigés contre le récepteur de l'interleukine 2 : ils se fixent sur le récepteur, empêchant l'interleukine 2, vitale pour les lymphocytes spécifiques du greffon, de s'y loger. Ces lymphocytes meurent : la greffe n'est pas rejetée. Comme seuls les lymphocytes T spécifiques du greffon sont activés, les anticorps dirigés contre le récepteur de l'interleukine 2 n'agissent que sur eux : les autres acteurs du système immunitaire ne sont pas perturbés.

Dominique ÉMILIE travaille dans le service de médecine interne et d'immunologie clinique, dirigé par Pierre GALANAUD, à l'Hôpital Antoine-Béclère, à Clamart. Dans le même hôpital, Marc HUMBERT travaille dans le service de pneumologie. Ils mènent tous trois des recherches à l'Institut Paris-Sud sur les cytokines.

D. ÉMILIE et al., *Chimiokines et leurs récepteurs : rôle dans l'infection par le VIH*, in *Med. Thérap.*, n° 4, pp. 663-666, 1988.

D. ÉMILIE et al., *Quel avenir pour les drogues immunostimulantes : l'exemple de l'interleukine 2 dans la reconstitution immunitaire de l'infection par le VIH*, in *Médecine/Sciences*, vol. 15, pp. 911-914, 1999.

M. HUMBERT, *Les nouvelles armes contre l'asthme*, in *Pour la Science*, n° 264, pp. 46-53, octobre 1999.

J. THÈSE, *The Cytokine Network and Immune Functions*, Oxford University Press, 1999.