

L'une des particularités du Covid-19, dû au coronavirus SARS-CoV-2, est dans une proportion notable de cas le déclenchement d'un « orage de cytokines » (on parle aussi de lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire), c'est-à-dire la libération massive de ces molécules impliquées dans l'activation et le contrôle de l'immunité. Il s'agit en quelque sorte d'une hyperinflammation qui peut être fatale. Cet article en détaille les mécanismes principaux. La biologie des cytokines explique également, du moins en partie, le fait que nous ne sommes pas tous égaux face aux infections : pour certains, le Covid-19 est bénin, pour d'autres, il prend des formes sévères.

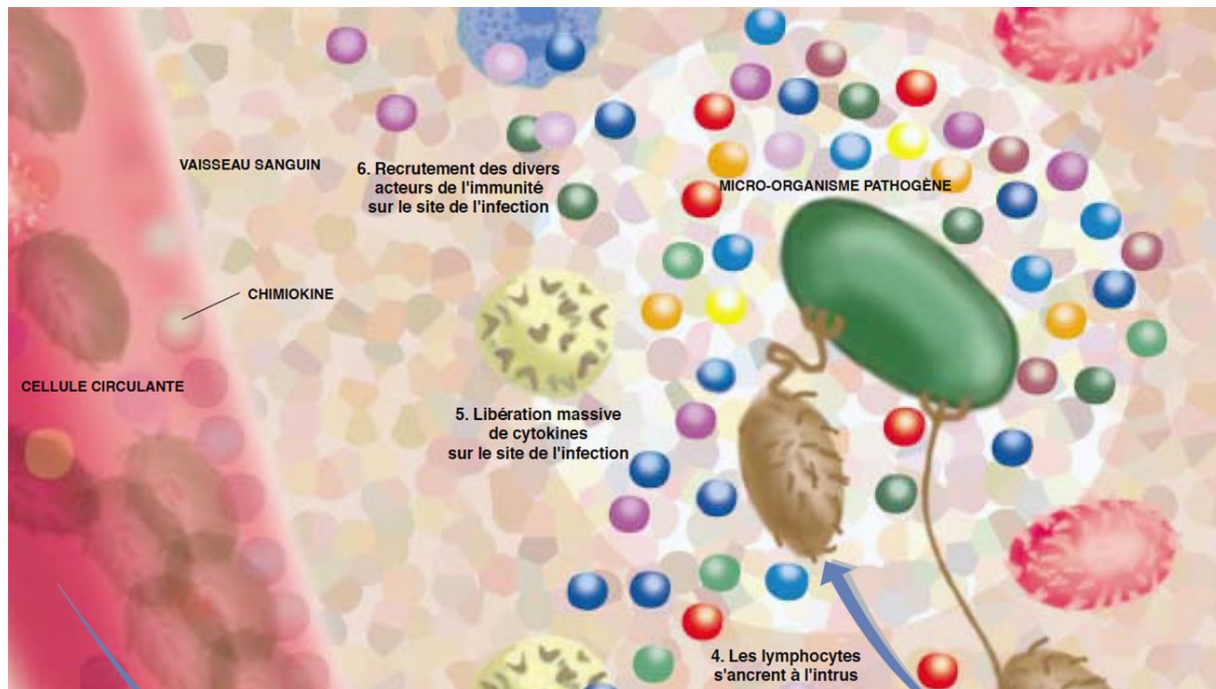
### Covid-19

# Orage de cytokines : quand le système immunitaire s'emballe

Lors d'une infection, des molécules libérées par le système immunitaire détruisent l'intrus. Quand la réaction de défense s'emballe et que les cytokines sont trop abondantes, elles créent des lésions. De nouvelles substances les inhibent spécifiquement, soulageant ainsi des maladies chroniques invalidantes.

DOMINIQUE EMILIE, MARC HUMBERT ET PIERRE GALANAUD | 01 avril 2000 | [POUR LA SCIENCE N°](#)

[270](#) | 28MN



En présence d'un intrus, le système immunitaire réagit rapidement : les chimiokines, une classe de cytokines présentes dans les vaisseaux sanguins, attirent les lymphocytes qui traversent la paroi vasculaire. Ces derniers émettent des « bras-renifleurs » grâce auxquels ils détectent l'agent pathogène. Après l'avoir repéré, ils s'accrochent à la matrice extracellulaire et s'approchent de l'intrus ; ils libèrent d'abondantes cytokines qui, d'une part, ont une action toxique directe et qui, d'autre part, alertent les divers agents de la défense immunitaire et les attirent.

Le système immunitaire préserve l'intégrité des personnes face à leur environnement : son rôle est primordial dans les mécanismes de défense contre les agents infectieux ou parasitaires. Il prévient aussi certains désordres internes, notamment en détruisant les cellules tumorales. Ces combats permanents sont rigoureusement contrôlés, car ils ne doivent pas se retourner contre la personne elle-même. L'intensité des réactions immunitaires doit être ajustée – intense pour l'élimination de l'intrus, mais pas trop pour que la personne elle-même soit épargnée ; elle doit être spécifique – la réaction est dirigée exclusivement contre les intrus, mais pas contre les molécules propres à l'organisme, et adaptée, car la protection n'est pas assurée de la même façon selon l'agent pathogène.

La première phase de toute réaction immunitaire est celle de la reconnaissance et de la présentation au système immunitaire des antigènes des intrus, dont se chargent les cellules présentatrices d'antigènes. Dès qu'un antigène étranger est reconnu, ces cellules «avalent» les protéines étrangères, les découpent en fragments qu'elles exposent à leur surface. Puis la réaction de défense s'amplifie, les lymphocytes T auxiliaires attirant les différents acteurs de la défense à l'endroit où l'agent pathogène a été localisé. Après la phase de reconnaissance et celle d'amplification, la troisième phase est celle de l'élimination de l'intrus. Plusieurs acteurs interviennent, notamment les lymphocytes B produisant des anticorps qui se lient aux antigènes étrangers et empêchent, par exemple, les bactéries de se fixer sur de nouvelles cellules et de les infecter ; des lymphocytes T cytotoxiques qui libèrent des enzymes destructrices ; des macrophages qui éliminent les cellules infectées. Les réactions des différents partenaires sont rigoureusement coordonnées. Les cellules échangent des signaux de régulation, soit par contacts intercellulaires directs (des molécules exprimées à la surface d'une cellule interagissent directement avec des récepteurs présents à la surface d'une autre), soit par des médiateurs solubles, libérés par les cellules dans le milieu environnant : ce sont les cytokines.

## **Des dizaines de fantassins**

Les cytokines sont des agents essentiels du système immunitaire. La première cytokine, l'interleukine 1, a été découverte en 1981 ; aujourd'hui, on en connaît une cinquantaine, et l'armée des cytokines est répartie en cinq bataillons selon leur fonction biologique : les interférons, dont la principale action est l'inhibition de la réplication virale dans des cellules infectées ; les interleukines, qui assurent les échanges d'informations entre les globules blancs ; les facteurs de croissance hématopoïétiques, qui stimulent la production de cellules du système sanguin. Le quatrième bataillon, celui des facteurs de croissance, contrôle la formation et l'entretien du tissu conjonctif. Enfin, les chimiokines participent aux phénomènes de migration des leucocytes (les diverses classes de globules blancs, notamment les lymphocytes, les monocytes, les macrophages, les polynucléaires).

Cette classification est imparfaite, car certaines cytokines ont des actions qui les classent dans plusieurs familles ; de plus, certaines cellules étrangères au système immunitaire peuvent aussi produire des interleukines, et certaines interleukines agissent sur des cellules qui n'appartiennent pas au système immunitaire ! Interférons, interleukines et chimiokines sont les principales cytokines des réactions immunitaires.

Les cellules immunitaires au repos ne produisent généralement pas de cytokines ; elles n'en produisent qu'après avoir été activées, en général par l'agent pathogène. Elles agissent seulement dans l'environnement immédiat des cellules qui les produisent. Ainsi, lors d'une réaction immunitaire, seules quelques cellules immunitaires produisent, localement, des cytokines. Cela limite la réaction immunitaire dans le temps et dans l'espace, l'efficacité étant alors optimisée, et les effets délétères pour l'organisme minimisés.

Les cytokines agissent par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires constitués de deux sous-unités (des protéines), l'une fixant la cytokine et l'autre assurant la transduction du signal d'activation vers l'intérieur des cellules. Ces récepteurs sont portés par les cellules du système immunitaire. Les interleukines sont regroupées en plusieurs 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.

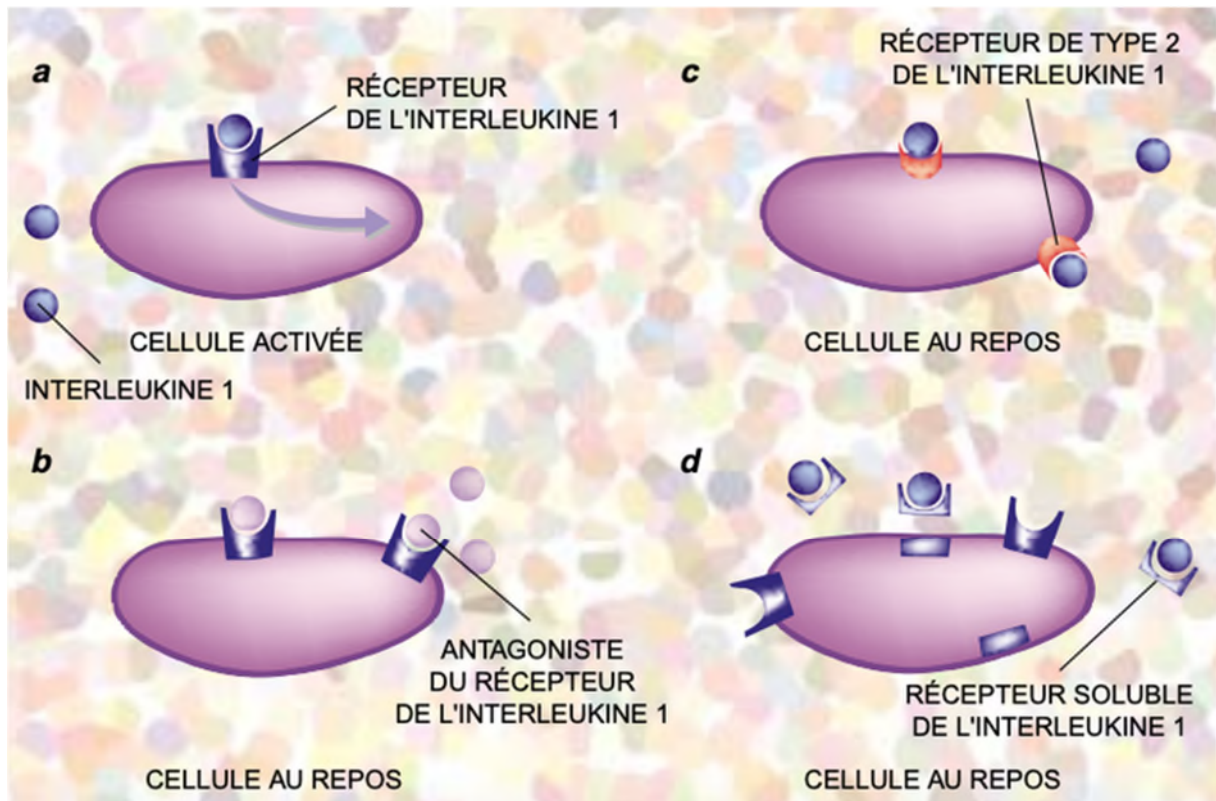
Les réactions inflammatoires, c'est-à-dire l'accumulation des cytokines qui activent le système immunitaire, sont indispensables aux réactions de défense, parce qu'elles attirent, sur le site agressé, les acteurs de la riposte. Toutefois, l'objectif ne doit pas être dépassé, au risque que la réaction 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.



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).

## 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.

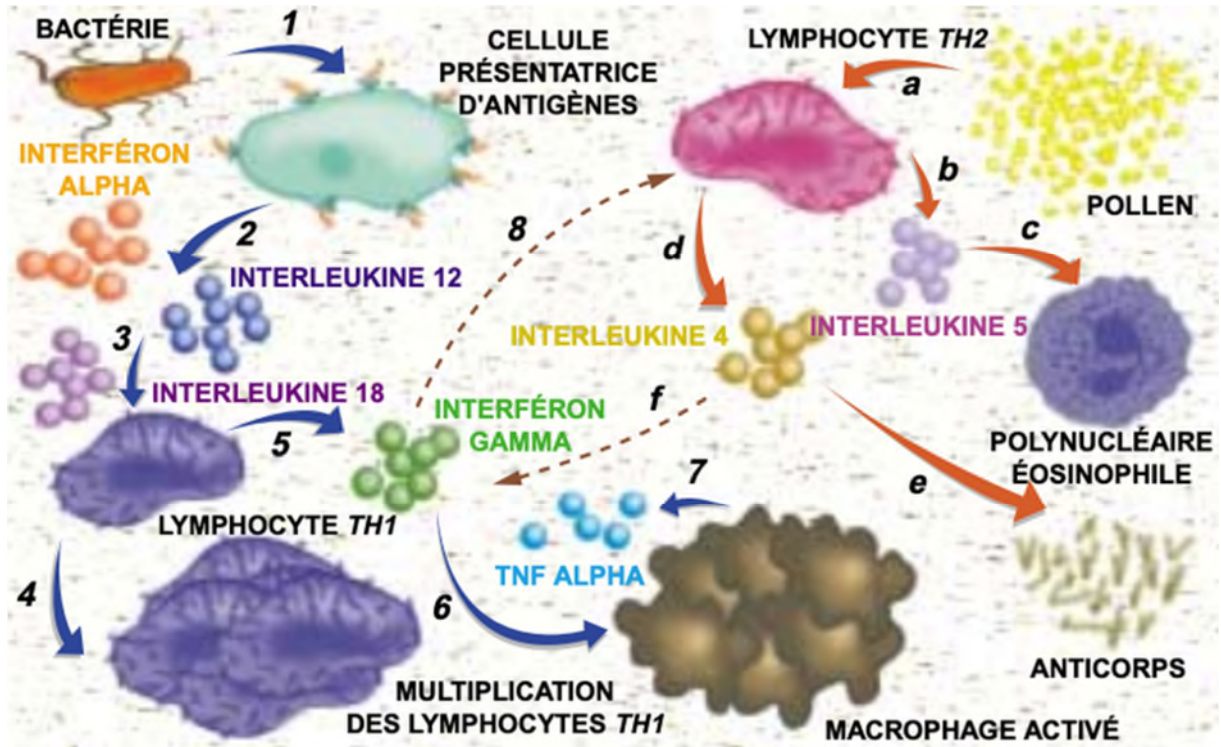
Dans les poumons, le liquide qui quitte les vaisseaux sanguins s'accumule, créant un œdème pulmonaire ; les alvéoles pulmonaires sont envahies par ce liquide, ce qui perturbe les échanges gazeux, aggravant d'autant la mauvaise oxygénation des tissus. L'activation anarchique de l'endothélium déclenche 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.





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).

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.

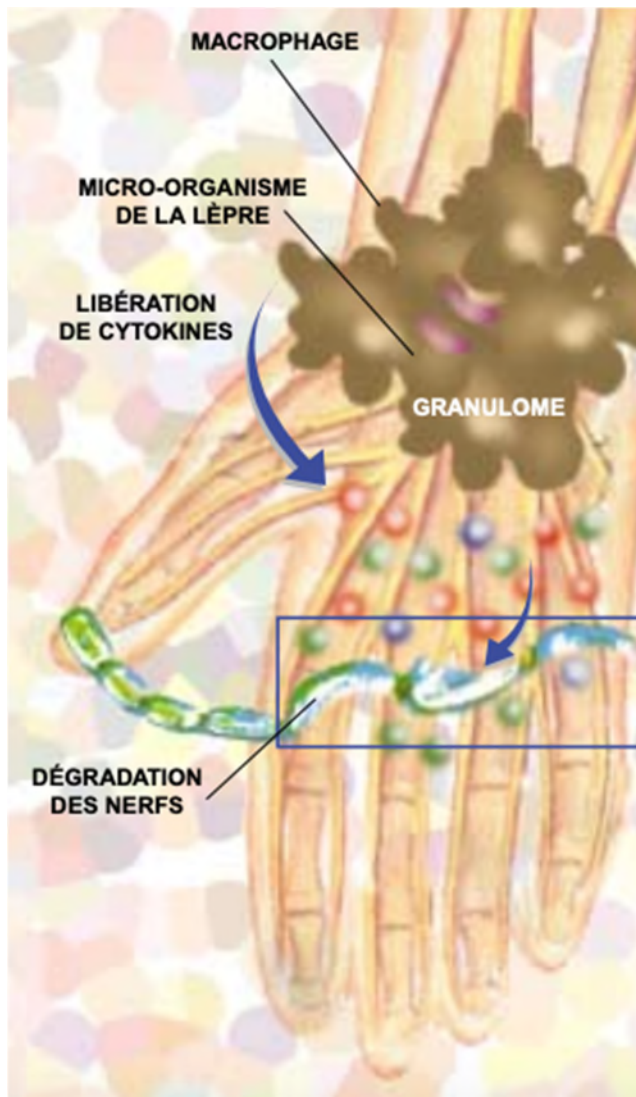
Outre les mécanismes de rétroaction qui contrôlent l'efficacité des réactions inflammatoires et les cytokines de la tolérance, un troisième mécanisme module les réactions immunitaires, les orientant vers des réactions de défense ou des réactions de type allergique. Dès l'étape de présentation des antigènes 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 les lymphocytes T, et leur ordonnent de devenir des lymphocytes T auxiliaires de type 1, les lymphocytes *T<sub>h1</sub>*, producteurs d'interféron gamma. Les lymphocytes *T<sub>h1</sub>* sont au cœur des réactions déclenchées par les virus, notamment. Les lymphocytes peuvent également devenir des lymphocytes *T<sub>h2</sub>*, qui, eux, produisent de l'interleukine 4, laquelle stimule la production des anticorps, et de l'interleukine 5, activant les polynucléaires éosinophiles. Les lymphocytes *T<sub>h2</sub>* sont indispensables aux réactions de défense contre les parasites et participent aux réactions allergiques.

Comment le système immunitaire choisit-il entre les lymphocytes *T<sub>h1</sub>*, la voie des défenses contre les virus et contre les bactéries, ou les lymphocytes *T<sub>h2</sub>*, 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 *T<sub>h2</sub>*. Une fois cette réaction auxiliaire engagée dans un sens *T<sub>h1</sub>* ou *T<sub>h2</sub>*, elle s'auto-amplifie ; la production de lymphocytes *T<sub>h1</sub>* stimule la production de lymphocytes *T<sub>h1</sub>* (de même pour les lymphocytes *T<sub>h2</sub>*), 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 *T<sub>h2</sub>*, et l'interleukine 4, qui inhibe celle des lymphocytes *T<sub>h1</sub>*.

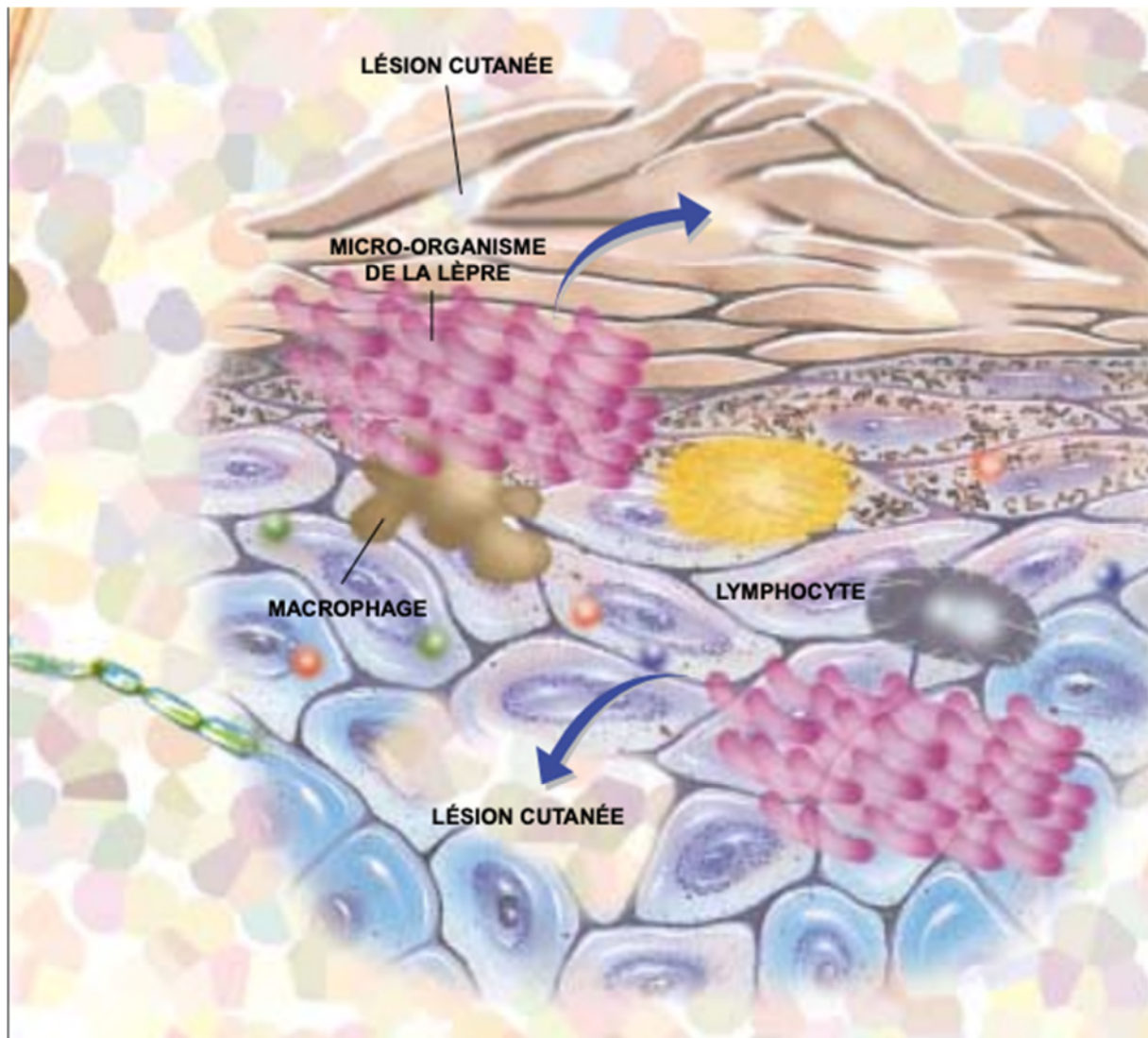
## Les chimiokines

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 *T<sub>H</sub>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.



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 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.

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.

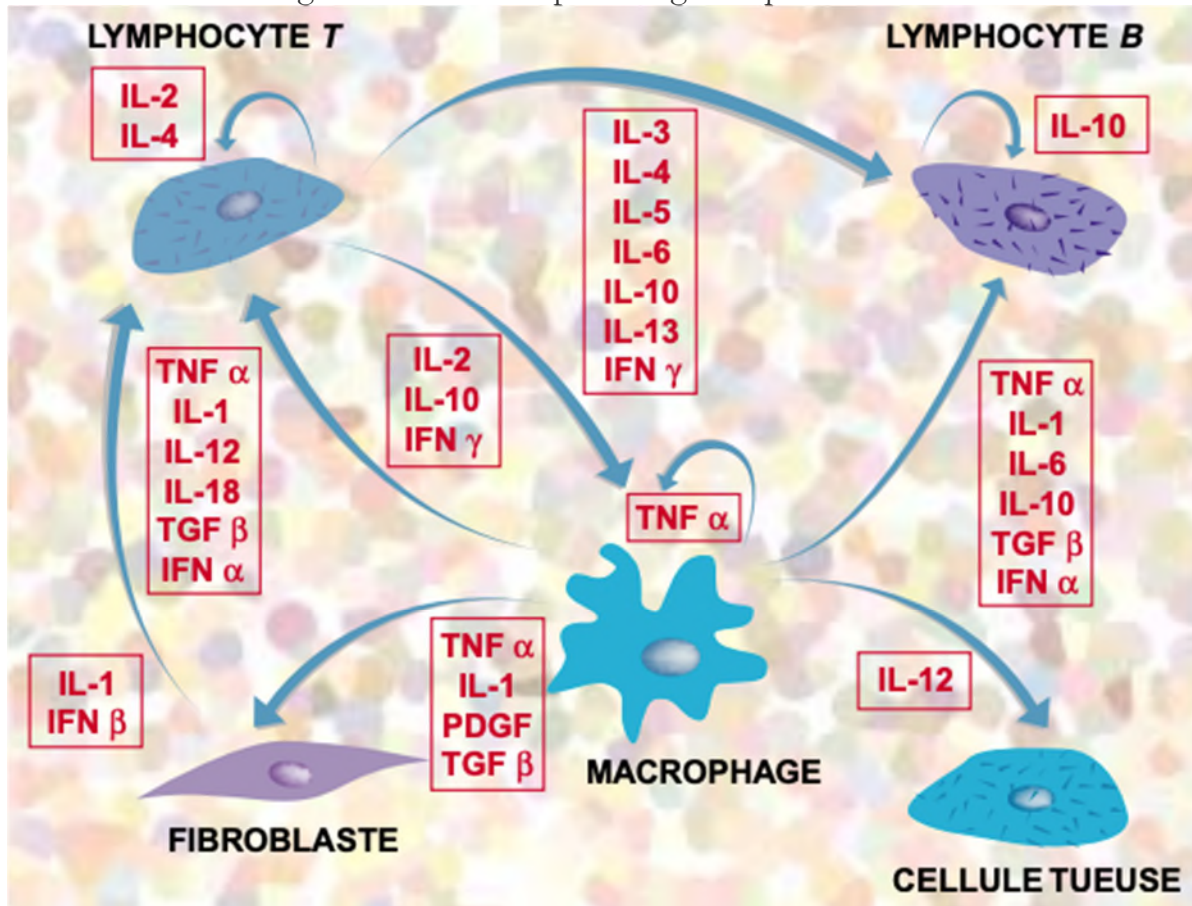
Arrivés sur place, ces leucocytes produisent eux-mêmes des cytokines inflammatoires et des chimiokines, signaux de rappel d'autres renforts leucocytaires. Ce mécanisme se

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 tuberculoïde, 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.



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.

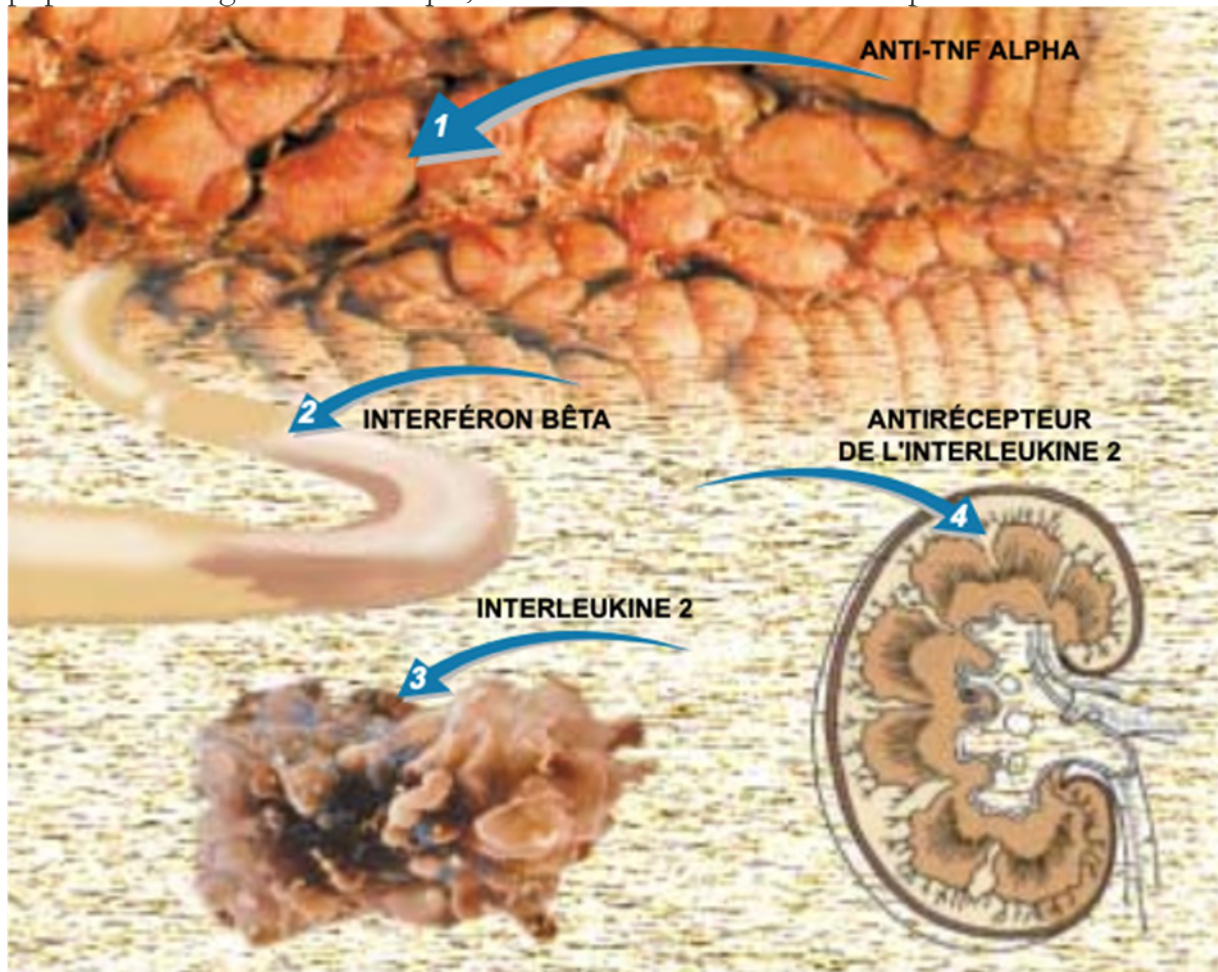


Les gènes codant les cytokines ou leurs récepteurs sont très variables parmi la population générale. Cette hétérogénéité (ou polymorphisme) ne porte généralement pas sur les séquences de l'ADN qui codent les cytokines, mais sur les séquences qui contrôlent l'expression de ces gènes : face à une situation 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, 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.



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.

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 symptômes. 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 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 : 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.