

■■■■ **La sous-unité p50 de NF-κB règle la réponse immune innée au cours de l'infection.**

Les bactéries Gram- contiennent dans leurs membranes une endotoxine glycolipidique, le LPS qui, outre son rôle de principal activateur de la réponse inflammatoire, active les cellules de la réponse immune innée, en particulier les macrophages. Mais l'exposition au LPS est répétée au cours des septicémies et si la production de cytokines proinflammatoires n'était pas réglée les modifications systémiques qui assurent la défense de l'hôte deviendraient délétères, participant à la création du choc septique. Le phénomène de tolérance au LPS est en fait connu depuis longtemps: l'injection répétée de LPS entraîne une atténuation progressive de la réponse monocyttaire et macrophagique. Une des modifications importantes est la forte diminution de la synthèse du TNF dont on a montré qu'elle est liée à une inhibition de la transcription de son gène [1]. La voie de transmission de ce signal de tolérance a été étudiée par une collaboration américano-australienne (La Jolla, CA et Melbourne) [2]. Les auteurs montrent que la sous-unité p50 du facteur NF-κB est nécessaire à l'établissement de la tolérance: les macrophages de souris homozygotes pour une mutation nulle de p50 ne deviennent pas tolérants au LPS, c'est-à-dire qu'ils synthétisent le TNF de la même manière lors de la première ou des incubations ultérieures en présence de LPS. A l'inverse, la transfection (dans des cellules déjà utilisées pour étudier la tolérance au LPS) d'un vecteur d'expression de p50 a permis de montrer une inhibition de l'expression du TNF dépendante de la quantité de p50 (sur)exprimée. Ces résultats pointent donc vers un rôle de p50 dans ce phénomène de tolérance. Les auteurs sont allés plus loin et ont cherché si un des quatre éléments κB connus dans le promoteur du gène du TNF était spécialisé dans la tolérance au LPS: ils montrent que p50 s'associe en homodimères et se fixe sur l'élément κB3 du promoteur TNF ce qui entraîne la *down-regulation* de la transcription pendant la durée de l'état de tolérance au LPS. Cette tolérance est spécifique du LPS. La stimulation au cours de l'état de tolérance au LPS par d'autres stimulus tels que produits par *Staphylococcus aureus* entraîne la synthèse de cytokines proinflammatoires, et en particulier du TNF, au niveau normal.

[1. Mathison JC, *et al. J Clin Invest* 1990; 85: 1108-18.]

[2. Bohuslav J, *et al. J Clin Invest* 1998; 102: 1645-52.]

■■■■ **Les lymphocytes T CD8 et le poumon.**

Les lymphocytes T CD8 infiltrent le poumon dans diverses conditions pathologiques et, en particulier, dans les pneumopathies interstitielles. Ils ont une puissante activité cytotoxique *in vitro* et participent *in vivo* à la clairance des virus en détruisant spécifiquement les cellules infectées. Quelle est leur contribution aux dommages subis par la cellule alvéolaire lors des infections virales. Une équipe de Charlottesville (VI, USA) a tenté de le préciser en utilisant un modèle de souris transgéniques produisant, dans les pneumocytes de type II, un néoantigène à localisation alvéolaire, l'hémagglutinine de l'influenza A/Japan/305/57/HA, sous le contrôle transcriptionnel du promoteur du gène codant pour le surfactant [1]. En effet, l'infection expérimentale par le virus de l'influenza est responsable d'altérations du parenchyme pulmonaire tant cliniques qu'histologiques. Mais il n'est pas possible dans ce modèle de distinguer les lésions dues aux virus de celles liées à la réponse immune. Cela dit, la même infection expérimentale chez des souris immunodéficientes donne une maladie plus progressive, avec moins de lésions

inflammatoires, ce qui fait soupçonner l'implication du système immunitaire dans la sévérité des lésions. On a transféré aux souris transgéniques de Charlottesville des cellules cytotoxiques CD8 (10^6 - 10^7) spécifiques de l'hémagglutinine, obtenues chez des animaux immunisés par un virus vaccinal recombinant exprimant le domaine extracellulaire de A/Japan/305/57/HA, et expansées secondairement *in vitro* en présence d'IL2. En quatre jours toutes les souris transgéniques étaient mortes dans un tableau d'altération de l'état général et d'insuffisance respiratoire. A l'autopsie, on découvrait une péri-vascularite modérée, une bronchiolite, et surtout une infiltration considérable des alvéoles et de leurs parois par des cellules mononucléées, la rupture focalisée des parois et des hémorragies intra-alvéolaires. Les souris témoins, non transgéniques mais recevant la même population de cellules CD8 n'étaient pas malades, ce qui appuie l'hypothèse selon laquelle les lésions pulmonaires dues aux CD8 cytotoxiques étaient déclenchées par la reconnaissance spécifique avec l'antigène. Celle-ci est donc suffisante pour mettre en route la cascade inflammatoire, aboutissant aux manifestations de pneumopathie interstitielle et à la destruction complète des cellules épithéliales alvéolaires. Elle survient après que les lymphocytes T se sont accumulés dans le parenchyme, sans doute par cytolysse directe. Les macrophages n'affluent qu'après avoir été attirés, soit par les chimiokines sécrétées par les cellules attaquées, soit par les cytokines produites par les lymphocytes T. Une réponse cytotoxique normale pourrait-elle, chez des sujets prédisposés, déclencher l'activation inappropriée d'un clone CD8 cytotoxique et être à l'origine chez l'homme de pneumopathies interstitielles?

[1. Enelow RI, *et al. J Clin Invest* 1998; 102: 1653-61.]