

FRépublique Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Immunologie appliquée

Département : Biologie

Thème

Impact des cytokines dans le développement des maladies auto immunes

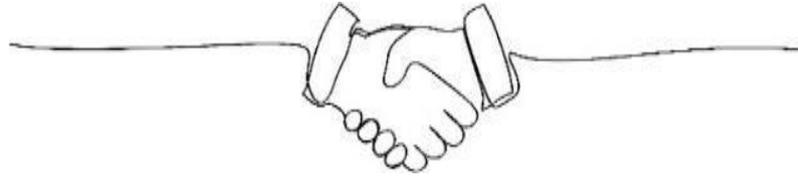
Présenté par :

- Kouraichi Wissam
- Yahia Aya

Devant le jury composé de :

Présidente :	Dr. BOUKEMARA Hanane	(MCB)	Université de Guelma
Examineur :	Dr. YOUNSI Mourad	(MCA)	Université de Guelma
Encadreur :	Dr. BOUDEN Ismail	(MCA)	Université de Guelma

JUIN 2025



Remerciements

Avant tout nous rendrons grâce à Allah le tout puissant qui nous a donné
la volonté et la force pour réaliser ce travail.

Avec tous nos respects et tous nos remerciements pour Mme
Boukemara.H Qui a présidé notre jury.

Nos sincères remerciements à Mr YOUNSI.M. pour nous avoir fait
l'honneur d'examiner
notre travail.

Nous remercions profondément et sincèrement notre
encadreur Mr Bouden.I. Qui nous a soutenu et dirigé à
accomplir notre travail de recherche.

Sans oublier de remercier tous les enseignants pour les efforts déployés
pendant toutes les années de notre étude universitaire.

Ainsi que toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin pour
réaliser ce travail.



Dédicace



Je tiens en premier lieu à remercier « Allah » le tout puissant de nous avoir donné la force, la santé, volonté achever, et patience pour mener à bien ce travail.

Je dédie ce modeste travail :

A ma formidable maman « souad » : qui a œuvré pour ma réussite, de part par son amour, ses prières et son soutien, sa tendresse, tous les sacrifices consentis et ses conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.

A mon super père « youcef » : qui peut être fière et trouver ici le résultat de longues années de ses sacrifices. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi. Je suis très fière d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser ce que vous avez tant espéré.

A mes très chères adorables, chères frères : « Adel et Haïthem » et Mohamed : qui ma soutenue et encourager. Je leurs souhaite tout le bonheur du monde. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A ma très chère binôme et amie « wissam » : qui m'a soutenu j'ai partagé des moments inoubliables pendant et dehors du travail.

A mes amies que j'ai vécues avec elles des bons moments :« Sawsan, Nahla, Baraa »

Ma chère grand-mère, À celle dont l'amour, la sagesse et les prières m'ont toujours accompagnée, même après son départ.

Tu as été pour moi une source inépuisable de tendresse et de force. Ton absence a laissé un grand vide dans mon cœur, mais ton souvenir y demeure, m'inspirant chaque jour à continuer.

J'offre ce travail modeste à ton âme pure, en hommage à tout ce que tu représentais dans ma vie.

Repose en paix, ma grand-mère, tu vis toujours dans mon cœur

A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer...

Aya





Dédicace



Je dédie ce travail ames chers parents :

*À ma première enseignante, ma mère « **Hakima** », source infinie de tendresse et de générosité*

*À mon père « **Noureddine** », pilier de force et de soutien inébranlable,*

À ceux dont les prières ont été la lumière guidant chacun de mes pas,

Je vous dédie le fruit de cet effort, avec tout mon amour et ma profonde gratitude.

*À mon mari, mon compagnon et mon soutien, « **Ayoub** »*

Merci pour ta patience, ton soutien, et tes encouragements constants tout au long de mes études,

*À mes frères : « **Toufik, Ammar,** » et à mes sœurs : « **Amina, Meriem, Aida, Nesrine, Narimane,** » sans oublier la petite princesse **Chaïma**, merci pour votre affection, vos sourires, et votre soutien tout au long de ce chemin..*

Et pour ta présence précieuse à chaque étape de ce parcours.

Ton amour m'a donné la force de persévérer et de surmonter toutes les difficultés.

*À mes petits trésors, les enfants de la famille : « **Hanine, Eline, Chahde, Youssef, Younes et Mohamed, jori**»*

Votre joie et votre innocence ont été une lumière dans ma vie

*A ma très chère binôme et amie « **Aya** » : qui m'a soutenu j'ai partagé des moments inoubliables pendant et dehors du travail.*

*À tous mes amis, Et surtout à « **Sana, Sarra, Dikra** ».*

À vous tous, je dédie ce mémoire avec tout mon cœur.

Grâce à vous, j'ai pu avancer et réussir.

Wissam



Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction..... 1

Chapitre 1 : Les Cytokines

1. Historique sur les cytokines.....	3
2. Définition.....	3
3. Classification des cytokines.....	5
3.1. Cytokine pro-inflammatoires	5
3.2. Cytokine anti inflammatoire	9
4. Mécanisme d'action des cytokines.....	11
4.1. Mode d'action des cytokines	11
4.2. Interaction avec les récepteurs spécifiques et voies de signalisation	12
4.2.1. Interleukine-1	12
4.2.2. Interleukine-6	14
4.2.3. Interleukine -10.....	17
5. Rôle physiologique des cytokines	19

Chapitre 2 : Les maladies auto immunes.

Introduction.....	21
1. Maladie auto-immune.....	21
1.1. Définition	21
1.2. Epidémiologie	22

2. Classification des maladies auto-immunes.....	22
2.1. Maladies auto-immunes spécifiques d'un organe.....	22
2.2. Maladies non spécifiques d'organes (ou systémiques).....	23
3. Mécanismes de l'auto-immunité	24
3.1. Activation des cellules auto-réactives ignorantes	25
3.2. Mimétisme moléculaire.....	25
3.3. Rôle Des Cellules présentatrices d'antigènes dans les maladies auto-immunes	26
3.4. Anomalies du système du complément.....	26
3.5. Adjuvants responsables de l'inflammation	27
4. Facteur contribuant dans le développement de la maladie auto-immune	27
4.1. Âge et sexe.....	27
4.2. Facteurs génétiques	28
4.3. Facteurs environnementaux.....	28
4.4. Stress.....	29

Chapitre 3: Les maladies auto immunes et les cytokines

1. Interaction entre cytokines et les maladies auto immunes.....	31
2. Effet des cytokines sur des cellules immunitaires	32
2.1. Activation des cellules immunitaires	32
2.1.1. Macrophages	32
2.1.2. Cellules dendritiques (CD).....	33
2.1.3. Cellules NK.....	33
2.1.4. Lymphocytes B	33
2.1.5. Lymphocytes T	35
3. Effet des cytokines sur les maladies auto immune	36
3.1. Polyarthrite rhumatoïde.....	36
3.1.1. Cytokine pro-inflammatoires et PR	37
3.1.2. Cytokines anti-inflammatoires et PR	40

3.2. Lupus érythémateux systémique (LES)	40
a) Les cytokines de type TH1	41
b) Les cytokines de type TH2	42
3.3. Sclérose en plaque.....	44
4. Criblage thérapeutique des cytokines dans les maladies auto immunes	52
4.1. Les biothérapies ciblant les cytokines dans la polyarthrite rhumatoïde (PR).....	53
4.2. Les biothérapies ciblant les cytokines dans le lupus érythémateux systémique (LES) .	55
4.3. Les biothérapies ciblant les cytokines dans la sclérose en plaques (SEP)	57
Conclusion	58
Références bibliographiques.....	60
Résumé	

Liste des abréviations

ADN : Acide **D**éoxyribo **N**ucléique

AP-1 : Activator **P**rotein 1

C : Complément

CD : Cellules **D**endritiques

CMH : Complexe **M**ajeur d'**H**istocompatibilité

CPA : Cellules **P**ésentatrices d'**A**ntigènes

CPG : Cytosine **P**hosphate **G**uanine

DAMPs : **D**amage-**A**ssociated **M**olecular **P**atterns

EAE : Encéphalomyélite **A**uto-immune **E**xpériment

FNIII: Fibronectin type III

GP: General **P**ractitioner

GP80: Glycoprotein 80

GWAS: **G**enome **W**ide **A**ssociation **S**tudies

HHS : **H**ypothalamo- **H**ypophyso **S**urrénalien

HLA : **H**umain **L**eucocytaire **A**ntigènes

hnRNPP: **H**eterogenous **N**uclear **R**ibonuclear **P**rotein

HTLV: **H**uman **T** **L**ymphotropic **V**irus

IFN: Interferon

IFN- α : Interferon **a**lpha

IFN- γ : Interferon **G**amma

IL : Interleukine

IL-1RacP: Interleukin-1 **R**eceptor **A**ccessory **P**rotein

IL-1 α : Interleukin-1 alpha

IL-1 β : Interleukin-1 beta

IL-6R β : Interleukin-6 Receptor Beta

IRAK1: Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 1

IRF: Interferon Regulatory Factor

JAK : Janus Kinase

L'OCV : l'Organisation de la Coopération Vaccinale

LES : Lupus Érythémateux Systémique

LPS : Lipopolysaccharide

MAI : Maladies Auto-Immunes

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

NF- κ B: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NGF: Nerve Growth Factor

NK: Natural Killer

PAMPs: Pathogen-Associated Molecular Patterns

PBMCs: Peripheral Blood Mononuclear Cells

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

SAA : Serum Amyloid A

SNC : Système Nerveux Central

SOCS1: Suppressor of Cytokine Signaling 1

SP: Sclérose en plaques

STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription

TACE: TNF-Alpha Converting Enzyme

TCR: T-Cell Receptor

TGF- β : Transforming Growth Factor Beta

TH: Tymphocytes Helper

TLR: Toll-Like Receptors

TNF α : Tumor Necrosis Factor-alpha

TRAF6: TNF Receptor Associated Factor 6

TyK2: Tyrosine Kinase 2

% : Pourcentage

Liste des figures :

Figure	Titre	Page
Figure 01	Représentation schématique d'un récepteur à l'interleukine-1.	13
Figure 02	Voie de signalisation de IL-1.	14
Figure 03	Voie de signalisation de IL6.	16
Figure 04	Voies de signalisation induites par la liaison de l'IL-10 à son récepteur l'interaction de l'IL-10 avec son récepteur.	19
Figure 05	Facteurs environnementaux dans l'auto-immunité.	29
Figure 06	Production de cytokines par les lymphocytes B.	35
Figure 07	Altération structurale de l'articulation en cas d'inflammation chronique.	37
Figure 08	Destruction de la gaine de myéline d'un axone.	45
Figure 09	Structure des différents anti TNF avec sites immunogéniques.	54
Figure 10	Les différentes biothérapies disponibles actuellement dans la PR, avec leurs cibles cellulaires ou moléculaires.	55
Figure 11	Biothérapies ciblant les cytokines dans le lupus érythémateux systémique.	57

Liste des tableaux :

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Classification et Liste des maladies auto-immunes.	24

Introduction

Introduction

Le système immunitaire constitue un mécanisme de défense essentiel permettant à l'organisme de se protéger contre divers agents pathogènes tels que les bactéries, les virus, les champignons ou encore les cellules anormales. Il s'appuie sur une interaction complexe entre différentes cellules effectrices, des anticorps, ainsi que des médiateurs solubles. Parmi ces derniers, les cytokines jouent un rôle pivot en assurant la communication entre les cellules immunitaires et en modulant la nature, l'intensité et la durée des réponses immunitaires (**He *et al.*, 1992 ; Lydyard *et al.*, 2002**).

Ces cytokines sont des protéines de faible poids moléculaire, principalement produites par les cellules immunitaires telles que les lymphocytes T et B, les macrophages, les cellules NK et les cellules dendritiques. Elles peuvent exercer leur action de manière autocrine, paracrine ou endocrine. On distingue plusieurs catégories de cytokines, notamment les interleukines (IL), les interférons (IFN), les chémokines, les facteurs de nécrose tumorale (TNF) ainsi que les facteurs de croissance. Ces médiateurs régulent de nombreux processus biologiques clés, notamment l'immunité innée et adaptative, l'inflammation, la différenciation cellulaire, l'apoptose et le maintien de l'homéostasie (**Nathan *et al.*, 1991 ; Bachoual *et al.*, 2005 ; Touil-Boukoffa *et al.*, 2016**).

Cependant, en cas de dysfonctionnement du système immunitaire, la distinction entre les structures du soi et du non-soi peut être compromise, entraînant ainsi l'émergence de maladies auto-immunes (MAI). Ces affections chroniques résultent d'une rupture de la tolérance immunitaire, où le système immunitaire se retourne contre les tissus de l'organisme, provoquant une inflammation persistante et des lésions tissulaires. Les MAI touchent entre 5 à 10 % de la population mondiale, avec une nette prédominance chez les femmes (**Milion, 2024 ; Tahiat, 2020**). Elles peuvent être spécifiques d'un organe (comme la thyroïdite de Hashimoto) ou systémiques (comme le lupus érythémateux systémique, la sclérose en plaques ou la polyarthrite rhumatoïde) (**Chapel *et al.*, 2004 ; Selmani, 2023**).

Les recherches les plus récentes ont mis en évidence l'implication cruciale des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1, l'IL-6, l'IL-17, l'IL-23 et le TNF- α , dans le déclenchement et la persistance des maladies auto-immunes. En induisant une activation prolongée du système immunitaire, ces cytokines amplifient l'état inflammatoire et contribuent aux dégâts tissulaires. À l'inverse, un déficit ou un dérèglement des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 et le TGF β a également été observé dans ces pathologies,

accentuant davantage le déséquilibre immunitaire (**Opal et DePalo, 2000 ; McInnes et Schett, 2011**).

C'est dans cette perspective que s'inscrit notre étude, dont l'objectif est d'analyser l'influence des cytokines dans le développement des maladies auto-immunes, à travers trois axes principaux :

Le premier chapitre est dédié à une présentation générale des cytokines, incluant leur classification, leurs mécanismes d'action ainsi que leurs fonctions biologiques. Le deuxième chapitre porte sur les maladies auto-immunes, en abordant leurs mécanismes immunopathologiques, les facteurs déclencheurs et la diversité des manifestations cliniques. Enfin, le troisième chapitre examine les interactions entre cytokines et maladies auto-immunes à travers des exemples concrets, tout en présentant les approches thérapeutiques ciblant spécifiquement ces médiateurs.

Chapitre 1 : Les Cytokines

1. Historique sur les cytokines

Les origines de la biologie des cytokines remontent à plusieurs découvertes majeures : le facteur de croissance nerveuse en 1951, l'interféron en 1954, l'identification des « lymphokines » dans les années 1960, et la découverte du facteur inhibiteur de migration en 1966 (**Nathan *et al.*, 1991**). Ces avancées ont été suivies d'une vague d'études rapportant diverses activités biologiques observées dans les surnageant de cultures cellulaires, qu'elles soient stimulées ou non.

À l'origine, on pensait que les processus biologiques étaient régulés par des molécules à fonction unique, produites par des types cellulaires spécifiques, qui agissaient sur des populations cellulaires cibles bien définies, indépendamment du micro environnement. Cette vision a toutefois été largement remise en question par des recherches plus récentes.

Il est désormais bien établi que presque toutes les cellules nucléées peuvent produire des cytokines et que ces dernières jouent un rôle clé dans la régulation de leurs fonctions. De plus, la plupart des cytokines sont reconnues comme étant multifonctionnelles, capables d'influencer un large éventail de processus biologiques tels que l'inflammation, le métabolisme, la croissance et la différenciation cellulaires, la morphogenèse, la Fibrogenés et l'homéostasie.

Un point crucial est que les effets des cytokines dépendent fortement du contexte. Leur impact varie en fonction de plusieurs facteurs : leur concentration, l'état d'activation ou de maturation des cellules cibles, la composition et l'état de la matrice extracellulaire, ainsi que la présence ou l'absence d'autres cytokines dans le microenvironnement local.

La reconnaissance de la diversité des activités biologiques des cytokines, souvent perçues comme non liées entre elles, ainsi que la complexité des mécanismes qui modulent leur action, ont conduit à l'émergence du concept de réseau de cytokines. Dans ce cadre, les réponses biologiques sont considérées comme régulées par des réseaux ou des cascades complexes d'interactions entre cytokines. Chaque cytokine est alors perçue comme un signal spécialisé dans un système plus vaste de communication intercellulaire, dont le sens est déterminé par le contexte biologique dans lequel elle agit (**Nathan *et al.*, 1991 ; Sporn *et al.*, 1988**). Ce n'est qu'en comprenant ce contexte que l'on peut réellement appréhender le rôle des cytokines.

2. Définition

Les systèmes immunitaires inné et adaptatif de l'homme sont composés de cellules effectrices capables de produire des cytokines, telles que les interleukines, les interférons, les

chimiokines et autres médiateurs. Ces cytokines sont des protéines solubles de faible poids moléculaire (environ 6 à 70 kDas), sécrétées par divers types cellulaires, notamment les lymphocytes, les macrophages, les cellules tueuses naturelles (NK), les mastocytes et les cellules stromales. Elles agissent selon trois modes : autocrine (sur la cellule productrice), paracrine (sur les cellules voisines) ou endocrine (à distance via la circulation sanguine) (**He et al., 1992**).

Malgré leur diversité, les cytokines peuvent être classées en deux grandes catégories : les cytokines pro-inflammatoires et les anti-inflammatoires. Les premières, comme les interleukines IL-6 et IL-12, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interféron gamma (IFN- γ), déclenchent et soutiennent la réponse inflammatoire. Les secondes, telles que l'IL-10, l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra), l'IL-4, l'IL-13 et le TGF- β (facteur de croissance transformant β), en modulent les effets en limitant l'action des cytokines pro-inflammatoires (**Bachoual et al., 2005**).

Les cytokines jouent plusieurs rôles essentiels : elles participent à la mise en place de la réponse immunitaire, qu'elle soit cellulaire ou humorale, et en régulent l'intensité et la durée, notamment en influençant l'hématopoïèse. Elles induisent l'inflammation, stimulent la prolifération et la différenciation cellulaires, orientent le chimiotactisme, modulent la sécrétion d'autres cytokines, activent les cellules immunitaires, renforcent la cytotoxicité, régulent l'immunité, et contribuent enfin à la cicatrisation des plaies (**Lydyard et al., 2002 ; Touil-Boukoffa et al., 2016**).

Ces cytokines sont des protéines solubles de faible poids moléculaire (environ 6 à 70 kDas), sécrétées par divers types cellulaires, notamment les lymphocytes, les macrophages, les cellules tueuses naturelles (NK), les mastocytes et les cellules stromales. Elles agissent selon trois modes : autocrine (sur la cellule productrice), paracrine (sur les cellules voisines) ou endocrine (à distance via la circulation sanguine) (**He et al., 1992**).

Malgré leur diversité, les cytokines peuvent être classées en deux grandes catégories : les cytokines pro-inflammatoires et les anti-inflammatoires. Les premières, comme les interleukines IL-6 et IL-12, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interféron gamma (IFN- γ), déclenchent et soutiennent la réponse inflammatoire. Les secondes, telles que l'IL-10, l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra), l'IL-4, l'IL-13 et le TGF- β (facteur de croissance

transformant β), en modulent les effets en limitant l'action des cytokines pro-inflammatoires (**Bachoual et al., 2005**).

Les cytokines jouent plusieurs rôles essentiels : elles participent à la mise en place de la réponse immunitaire, qu'elle soit cellulaire ou humorale, et en régulent l'intensité et la durée, notamment en influençant l'hématopoïèse. Elles induisent l'inflammation, stimulent la prolifération et la différenciation cellulaires, orientent le chimiotactisme, modulent la sécrétion d'autres cytokines, activent les cellules immunitaires, renforcent la cytotoxicité, régulent l'immunité, et contribuent enfin à la cicatrisation des plaies (**Lydyard et al., 2002 ; Touil-Boukoffa et al., 2016**).

3. Classification des cytokines

Les cytokines sont classées en plusieurs catégories : les interférons (IFN), les interleukines (IL), les chimiokines, les facteurs de nécrose tumorale (TNF), les facteurs de stimulation des colonies (CSF) et les facteurs de croissance transformants (TGF). Les interleukines, identifiées par le préfixe ILs, sont produites par toutes les cellules de l'organisme. À ce jour, 37 interleukines ont été découvertes chez l'être humain, numérotées d'IL-1 à IL-37, et elles remplissent des fonctions variées. On peut les regrouper en trois catégories, dont la première comprend celles issues principalement des cellules présentatrices d'antigènes (comme les cellules dendritiques et les macrophages) ou des lymphocytes T. Ces interleukines jouent un double rôle : elles participent à la réponse immunitaire innée et émettent des signaux favorisant l'initiation et l'orientation de la réponse immunitaire adaptative. Parmi elles, on retrouve le TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, IL-27 et IL-32. (**Le Thi Thu et al., 2014**).

3.1. Cytokine pro-inflammatoires

Les cytokines pro-inflammatoires sont principalement sécrétées par les cellules Th1, les lymphocytes CD4+, les macrophages et les cellules dendritiques. Ces cellules se distinguent par la production d'un large éventail d'interleukines, telles que l'IL-1, l'IL-2, l'IL-12, l'IL-17, l'IL-18, ainsi que par la sécrétion IFN- γ et de TNF. Parmi ces cytokines, les plus importantes sont l'IL-1, l'IL-6 et le TNF, qui jouent un rôle central dans la coordination des réponses immunitaires cellulaires et dans la régulation globale du système immunitaire. Elles interviennent dans la croissance, l'activation et la différenciation des cellules immunitaires, tout

en facilitant leur migration vers les foyers d'infection afin de combattre et éliminer efficacement les agents pathogènes, notamment les virus (**Oukacha, 2024**).

- **Interleukine-1**

Il s'agit d'une cytokine pro-inflammatoire dont le rôle dans la réponse inflammatoire est largement reconnu. Elle intervient de manière essentielle dans le développement de plusieurs maladies chroniques, en particulier la polyarthrite rhumatoïde (**Moltó et al., 2010**).

Principalement produite par les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques, l'IL-1 a été la première interleukine découverte, initialement décrite comme une protéine induisant la fièvre. Elle agit comme un pyrogène endogène classique, contribuant à la résistance de l'organisme face à certaines infections. En plus de ses effets sur l'inflammation, l'IL-1 régule la différenciation et les fonctions des cellules lymphoïdes impliquées dans les réponses immunitaires innées et adaptatives (**Noack et al., 2018**).

Interleukin1 est considérée comme un médiateur clé de l'inflammation, et elle se présente sous deux isoformes : IL-1 α et IL-1 β . Bien qu'elles soient codées par des gènes distincts, leurs structures tridimensionnelles sont très similaires. Ces deux formes sont produites principalement par les cellules mononucléées, en particulier monocytes et les macrophages (**Dinarello et al., 1993**).

- **Interleukine-1alpha**

La majorité de l'IL-1 α reste dans le cytoplasme sous forme de son précurseur, jouant probablement un rôle en tant que messenger autocrine. Cependant, il a été démontré qu'une petite fraction de ce précurseur est transportée vers la surface cellulaire, où elle se lie à la membrane. Il a été suggéré que, dans cette situation, l'IL-1 α pourrait agir comme un messenger paracrine, influençant les cellules voisines (**Dinarello et al., 1993**).

- **Interleukine-1 Beta**

Contrairement à l'IL-1 α , l'IL-1 β est majoritairement sécrétée dans le milieu extracellulaire et rejoint la circulation sanguine. Pour acquérir son activité biologique complète, son précurseur doit être activé par un clivage enzymatique impliquant plusieurs enzymes, notamment une protéase intracellulaire appelée enzyme de conversion de l'IL-1 β (ICE). Ainsi, l'IL-1 β agit comme un médiateur inflammatoire systémique, destiné à être libéré par les cellules

et à exercer ses effets à distance, tandis que l'IL-1 α joue un rôle principalement intracellulaire, intervenant comme régulateur local de l'inflammation (**Moltó et al., 2010**).

- **Interleukine-6**

L'interleukine 6 est une glycoprotéine sécrétée composée de 212 acides aminés, formant quatre chaînes alpha. Sa production est assurée par une grande variété de cellules, notamment les lymphocytes T et B, les macrophages, les monocytes activés, les mastocytes, les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, les cellules gliales, les fibroblastes, les chondrocytes, les adipocytes, ainsi que les cellules endothéliales (**Assier et al., 2010**). Initialement, l'IL-6 a été identifiée comme un facteur de différenciation des lymphocytes B en cellules capables de produire des anticorps. Elle a été clonée pour la première fois en 1986 par Hirano (**Hirano et al., 1986 ; Hirano., 1998**).

Interleukine 6 joue un rôle essentiel dans les manifestations systémiques de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Il s'agit d'une cytokine pro-inflammatoire qui stimule la production des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, telles que la CRP, le fibrinogène et la sérum amyloïde A (SAA) (**Assier et al., 2010**).

Le rôle de l'IL-6 dans la réaction de la phase aiguë a également été démontré chez les souris génétiquement modifiées dépourvues d'IL-6 (souris IL-6 KO). Chez ces souris, les variations des taux sériques de protéines de la phase aiguë en réponse à des stimulate inflammatoires sont très faibles, ce qui souligne l'importance de l'IL-6 dans l'induction de cette réponse (**Kopf et al.,1994 ; Nijsten et al .,1987**).

Interleukine 6 joue un rôle très important dans la dégradation de l'os et du cartilage. Le renouvellement et le maintien de la masse osseuse dépendent d'un équilibre entre résorption osseuse par les ostéoclastes et reconstruction par les ostéoblastes. La perte de cet équilibre peut alors se manifester par une ostéopétrose ou une ostéoporose. Il a été montré in vitro que l'IL-6 agit sur cet équilibre en faveur de la dégradation osseuse en induisant surtout la différenciation des ostéoclastes (**Bertagnolli et al.,1991**).

- **Tumor Necrosis Factor-alpha**

Est une cytokine pro-inflammatoire aux effets pléiotropes, agissant sur de nombreux types cellulaires. Il joue un rôle central dans la physiopathologie des maladies auto-immunes (**Bystrom et al., 2016 ; Blay et al., 2012**). Cette molécule est principalement produite par les

macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T ainsi que les cellules tueuses naturelles (NK) (Carswell *et al.*, 1975).

Le gène du TNF- α , situé sur le chromosome 6, à proximité des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), n'a été cloné qu'au cours des années 1980 (Shirai *et al.*, 1985).

Le TNF- α est une glycoprotéine qui existe sous deux formes actives :

- Une forme membranaire de type II, constituée de 233 acides aminés (26 kDas), formant un homotrimère stabilisé par des ponts disulfures intrachâînes (Tang *et al.*, 1996).
- Et une forme soluble, de 157 acides aminés (17 kDas), générée par le clivage enzymatique de la forme membranaire par la TACE (TNF-alpha converting enzyme) (Black *et al.*, 1997).

Ces deux formes sont fonctionnelles mais présentent une affinité différente pour les récepteurs du TNF (Grell *et al.*, 1998). Chez l'être humain, deux récepteurs membranaires spécifiques ont été identifiés :

- **TNF-RI (p55/CD120a)**, qui est principalement activé par la forme soluble du TNF- α ,
- **TNF-RII (p75/CD120b)**, qui est préférentiellement stimulé par la forme membranaire, via un contact direct entre cellules (Hamaï *et al.*, 2009).

Sur le plan fonctionnel, le TNF- α induit directement l'apoptose des cellules infectées et stimule l'activité cytotoxique des macrophages. Il favorise également la libération de molécules toxiques impliquées dans la défense immédiate (telles que les radicaux libres et le monoxyde d'azote [NO]) par différentes cellules : neutrophiles, cellules endothéliales et fibroblastes. Ces médiateurs régulent les réponses inflammatoires précoces, notamment la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, le chimiotactisme, et contribuent aux mécanismes de destruction tissulaire.

Enfin, le TNF- α stimule la transcription de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-18) ainsi que de facteurs de croissance (GM-CSF, G-CSF, M-CSF), amplifiant ainsi la réponse inflammatoire. Cela conduit notamment à la production hépatique de protéines de phase aiguë, comme la CRP (C-reactive prote-in) (Hamaï *et al.*, 2009).

3.2. Cytokine anti inflammatoire

Les cytokines anti-inflammatoires sont des protéines sécrétées principalement par les cellules du système immunitaire pour limiter et réguler la réponse inflammatoire. Elles agissent en inhibant la production des cytokines pro-inflammatoires, en réduisant l'activité des cellules immunitaires et en favorisant la réparation des tissus. Les principales cytokines anti-inflammatoires incluent l'interleukine-10 (IL-10), l'interleukine-4 (IL-4), l'interleukine-13 (IL-13) et le TGF- β (transforming growth Factor-beta) (**Moore et al .,2001 ; Barnes, 2006**).

- **Interleukine 4**

L'interleukine 4 est une protéine monomérique de 15 kDa composée de 129 acides aminés. Elle est principalement produite par les basophiles, les cellules TH2, les cellules NKT, ainsi que, dans une moindre mesure, par les mastocytes et les éosinophiles. Son identification remonte à 1982, sous les appellations B Cell Growth Factor I (BCGF-I) ou B-cell stimulating Factor I (BSF-I). Sa structure comprend quatre hélices α , tout comme IL-2 et IL-3. Sur le plan génétique, le gène codant pour l'IL-4 est localisé sur le chromosome 5 chez l'homme et sur le chromosome 11 chez la souris. Il est constitué de 4 exons et 3 introns, avec une taille estimée à environ 10 kb (**chatenoud et Bach, 2012**) des lymphocytes B chez la souris (**Howard et al.,1982**). Elle participe à la lutte contre les infections parasitaires, ainsi que dans des déséquilibres immunitaires tels que l'allergie. L'IL-4 induit également la prolifération et la différenciation des lymphocytes T helper naïfs en phénotype Th2, qui expriment notamment le récepteur à l'IL-4 (IL-4R α) à leur surface (**Bijlsma et al.,2002**).

Le gène codant pour l'interleukine-4 est situé sur le chromosome chez l'homme. 5q31.1. La génération IL-4 est située à 25 kilobases (kb) à une distance de 37 km.

- **Interleukine 10**

Interleukine-10 (IL-10) est une cytokine anti-inflammatoire essentielle qui protège l'hôte contre les réactions immunitaires excessives induites par les agents pathogènes et le microbiote. Elle joue également un rôle clé dans divers processus physiopathologiques, notamment la cicatrisation des plaies stériles, l'auto-immunité, le cancer et l'homéostasie (**Saravia et al., 2019**).

Initialement appelée CSIF (cytokine synthesis inhibitory factor), l'IL-10 a été découverte et clonée pour la première fois à partir de cellules T murines en 1989 (**Fiorentino et al., 1989**).

Interleukine10 est une cytokine homodimérique composée de deux monomères associés de manière non covalente, avec une masse moléculaire de 37 kDas. Chaque monomère contient 160 acides aminés, dérivés d'un précurseur de 178 acides aminés. Sa structure tridimensionnelle est caractérisée par la présence de quatre hélices α (A, B, C et D), formant un repliement stabilisé par des interactions non covalentes. Ces monomères s'organisent de manière à ce que les hélices terminales de l'un s'insèrent entre les hélices N-terminales de l'autre, conférant ainsi une conformation stable à la protéine.

Contrairement à d'autres cytokines, l'IL-10 ne possède pas de ponts disulfures inter-monomériques, bien qu'elle contienne un site potentiel de N-glycosylation dans sa forme humaine, ce qui pourrait influencer sa fonction biologique (Zdanov, 1996 ; Zdanov, 2004).

Interleukine 10 joue un rôle crucial dans la régulation de la réponse immunitaire en inhibant l'activation des cellules immunitaires pro-inflammatoires, notamment les macrophages et les cellules dendritiques. Une déficience chronique en IL-10, causée par des mutations génétiques ou la présence d'auto-anticorps neutralisants, est associée à des pathologies inflammatoires sévères, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Des études ont également montré que l'IL-10 est indispensable au maintien de l'équilibre immunitaire. Toutefois, certaines espèces pathogènes exploitent cette cytokine pour inhiber la réponse immunitaire de l'hôte et favoriser leur persistance dans l'organisme (Griffin *et al.*, 2024).

- **Facteur de croissance transformant**

D'environ 25 membres, impliqués dans la régulation de multiples processus biologiques tels que la croissance et la différenciation cellulaire, l'angiogenèse, les fonctions immunitaires, la production de la matrice extracellulaire, la chimiotaxie, l'apoptose ainsi que l'hématopoïèse (Massagué *et al.*, 1994).

Facteur de croissance transformant TGF- β est un polypeptide multifonctionnel appartenant à la superfamille des facteurs de croissance. Il a été initialement identifié pour sa capacité à induire une transformation phénotypique de certaines cellules en culture (Lutz *et al.*, 2002).

Facteur de croissance transformant TGF- β joue un rôle central dans la régulation de plusieurs processus biologiques tels que la croissance cellulaire, la différenciation, l'adhésion, la motilité cellulaire, les interactions avec la matrice extracellulaire, ainsi que dans certaines

fonctions immunitaires (Kerhl *et al.*, 1986). Il est également impliqué dans l'apoptose et l'angiogenèse (Rich *et al.*, 2001 ; Attisano *et al.*, 1994 ; Periman *et al.*, 2001 ; Roberts *et al.*, 1986).

En plus de son rôle physiologique, la voie de signalisation du TGF- β est fortement étudiée pour son implication dans les processus d'oncogenèse. Des recherches en biologie moléculaire ont démontré que le développement tumoral nécessite l'acquisition de caractéristiques comme l'indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance exogènes, la division illimitée, l'angiogenèse, et l'invasion tissulaire. Le TGF- β peut contrôler ou influencer plusieurs de ces mécanismes, et certaines altérations de cette voie peuvent être exploitées par les cellules cancéreuses (Bast *et al.*, 2000).

4. Mécanisme d'action des cytokines

4.1. Mode d'action des cytokines

Il est important de noter que la production de cytokines ne s'accompagne pas nécessairement d'effets métaboliques généraux.

- **Effets directs** : Les cytokines peuvent agir à différents niveaux en réponse à un processus inflammatoire :
 - **Effet autocrine** : production localisée de cytokines agissant sur les cellules productrices elles-mêmes.
 - **Effet paracrine** : action sur les cellules voisines du site de production.
 - **Effet endocrinien** : diffusion des cytokines dans la circulation systémique avec une action à distance du foyer inflammatoire.
 - **Réaction systémique** : dans certains cas, une libération massive de cytokines peut entraîner une réponse généralisée potentiellement toxique pour l'organisme.
- **Effets indirects** : Les cytokines influencent également le fonctionnement des cellules endocrines. Par exemple :

Elles stimulent la sécrétion de CRH (corticolibérine) au niveau de l'hypothalamus, d'ACTH (adrénocorticotrophine) par l'hypophyse, et de glucocorticoïdes par les glandes surrénales. À noter que les glucocorticoïdes inhibent la production d'IL-1. L'IL-6 et le TNF participent à la mobilisation des radicaux libres.

Certaines cytokines modulent la sensibilité des cellules aux hormones. Par exemple, le TNF peut potentialiser l'action du glucagon dans le foie, ou au contraire, inhiber l'expression du Récepteur de l'hormone de croissance (**Barnoud *et al.*, 2006**).

4.2. Interaction avec les récepteurs spécifiques et voies de signalisation

4.2.1. Interleukine-1

● Récepteur

La première caractérisation du récepteur à l'IL-1 (IL-1R) a été réalisée en 1985 par l'équipe de David L. Urdal, qui a identifié un complexe de 80 kDa (**Dower *et al.*, 1985**). En 1988 et 1989, les récepteurs à l'IL-1 murin et humain ont été clonés respectivement (**Khoury *et al.*, 1988 ; Sims *et al.*, 1989**).

Les récepteurs à l'IL-1 sont classés en deux grandes catégories appelés IL-1RI et IL-1RII. La différence entre ces deux types réside dans la présence d'un motif Trp-Leu-X-Trp-Leu spécifique aux récepteurs de type I (**Boraschi *et al.*, 2018 ; Stanifer *et al.*, 2019**). Les récepteurs de type II, quant à eux, lient les interleukines de type 10 et les interférons de type I à III, et sont principalement impliqués dans la défense contre les infections virales (**Krey *et al.*, 2020**).

La famille des récepteurs à l'IL-1 comprend 10 membres, allant de l'IL-1R1 à l'IL-1R10, et est répartie en sous-familles fonctionnelles :

- Sous-famille de liaison au ligand (IL-1R1, 4, 5, 6),
- Sous-famille des protéines accessoires (IL-1R3Acp, AcPb, IL-1R7),
- Sous-famille des récepteurs à régulation négative (IL-1R2, IL-1R8),
- Sous-famille des récepteurs analogues à l'IL-1R aux fonctions encore inconnues (IL-1R9, 10) (**Boraschi *et al.*, 2018**).

Les récepteurs de l'IL-1 possèdent une structure protéique similaire. Ils se composent d'une partie N-terminale extracellulaire avec trois domaines immunoglobuline-like (D1, D2, D3) responsables de la liaison avec les cytokines. Cette portion extracellulaire est reliée à un domaine transmembranaire unique et à une queue C-terminale intracellulaire avec un domaine TIR, qui initie la cascade de signalisation intracellulaire (**Figure1**). (**Boraschi *et al.*, 2018 ; Boraschi et Tagliabue, 2006 ; Mantovani *et al.*, 2019**)

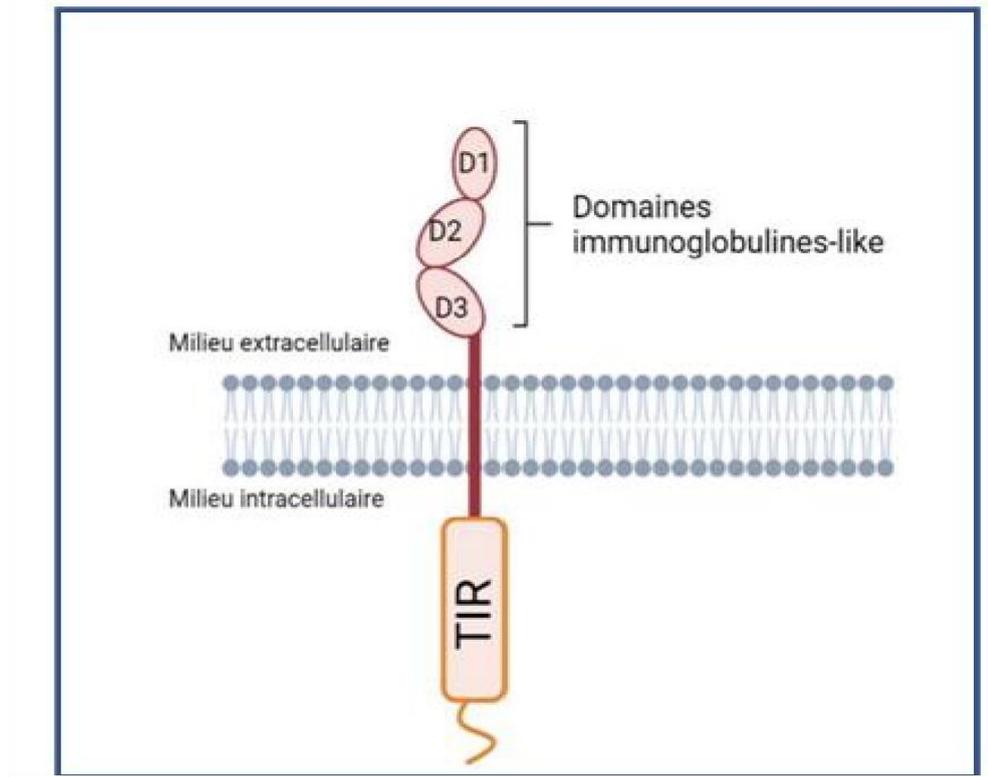


Figure 1 : Représentation schématique d'un récepteur à l'interleukine-1 (seube ,2022).

- **Voie de signalisation**

La première étape de la transduction du signal de l'IL-1 se produit lorsqu'un changement conformationnel est induit dans le premier domaine extracellulaire du récepteur IL-1RI par la liaison du ligand, facilitant ainsi le recrutement d'IL-1RacP. À travers des régions cytoplasmiques conservées appelées domaines similaires aux récepteurs Toll et IL-1R (TIR), un complexe trimérique se forme rapidement, regroupant les protéines de signalisation intracellulaires MYD88 et IRAK4. Les souris dépourvues de MYD88 ou IRAK4 présentent des défauts majeurs dans la signalisation de l'IL-1. De même, les humains porteurs de mutations du gène IRAK4 présentent des anomalies dans la signalisation d'IL-1RI et des récepteurs de type Toll. IL-1, IL-1RI, IL-1RacP, MYD88 et IRAK4 forment un premier module de signalisation induit par l'IL-1. Ce processus est accompagné de la phosphorylation auto-catalytique de IRAK4, qui phosphoryle ensuite IRAK1 et IRAK2 (**Figure 2**), suivie du recrutement et de l'oligomérisation de TRAF6. IRAK1 et IRAK2 fonctionnent à la fois comme des adaptateurs et des kinases protéiques pour transmettre les signaux en aval. Les complexes d'IRAK1, IRAK2 et TRAF6 se dissocient du complexe récepteur initial, et les cellules dépourvues de ces protéines présentent des défauts dans l'activation des facteurs de transcription NF- κ B et AP-1 (**Weber et al .,2010**).

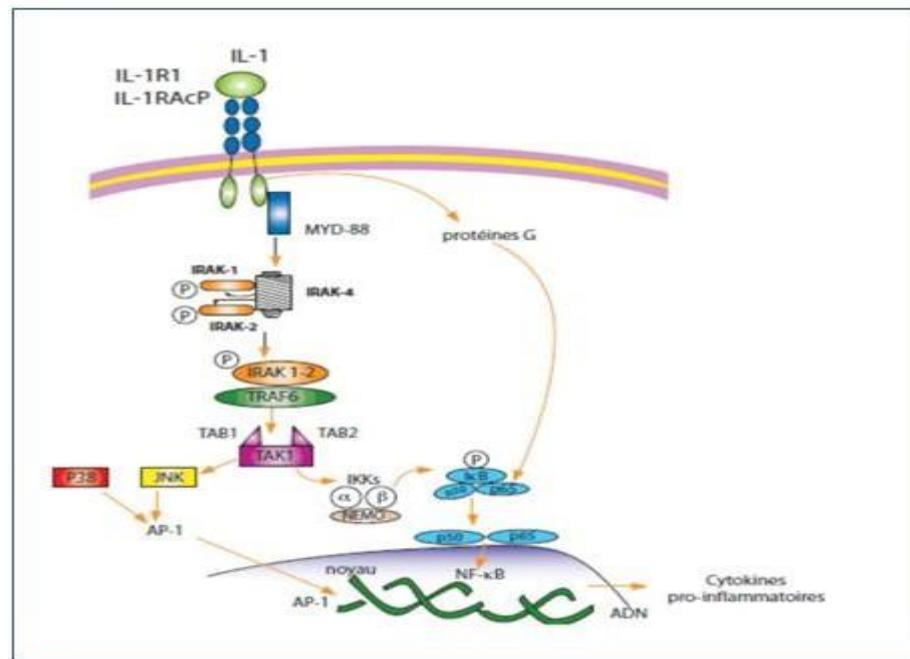


Figure 2 : Voie de signalisation d'IL-1 [1].

4.2.2. Interleukine-6

● Récepteur

Le récepteur de l'IL-6 est un hétérodimère composé d'une chaîne spécifique de 80 kDa (IL-6R α) et d'une chaîne transmembranaire de 130 kDa (gp130), cette dernière étant responsable de la transduction du signal (**assier *et al.*, 2010**).

L'activation de l'IL-6 nécessite la présence de récepteurs spécifiques, à savoir GP80 (également connu sous le nom d'IL-6R α ou CD126) et GP130 (également appelé IL-6R β ou CD130), un récepteur adaptateur ubiquitaire (**Hibi *et al.*, 1990**). GP80 joue un rôle secondaire dans la transmission du signal de l'IL-6, son domaine cytoplasmique étant constitué de seulement 82 acides aminés. En revanche, GP130 est une glycoprotéine transmembranaire de 130 kDas, dont le domaine cytoplasmique contient plusieurs motifs cruciaux pour la signalisation intracellulaire. Ces motifs incluent une séquence YSTV SHP-2 pour le recrutement de la protéine tyrosine phosphatase-2 et une séquence YxxQ pour le recrutement des transducteurs de signal et activateurs de la transcription (STAT). (**Figure 3**) GP130 contient également des régions nécessaires au recrutement des kinases Janus (JAK), ce qui permet une activation efficace après l'activation par la cytokine. Lorsque ce récepteur est activé, le domaine FNIII subit un changement de conformation, permettant sa transphosphorylation par les JAKs. Traditionnellement, l'IL-6 se lie à GP80 pour former un complexe, lequel s'associe à

GP130, induisant la dimérisation de GP130 et la formation d'un hexamère composé de deux molécules d'IL-6, deux molécules de GP80 et deux molécules de GP130 (**Boulanger et al., 2003**). Cette dimérisation de GP130 entraîne l'activation de la voie de signalisation de l'IL-6 (**Scheller et Rose-John, 2006**). Notamment, GP80 peut également se présenter sous une forme soluble (sGP80). Lorsqu'elle se lie à l'IL-6, cette forme soluble de GP80 peut induire une réponse à l'IL-6 dans des cellules qui n'expriment que GP130 à leur surface, un phénomène connu sous le nom de "trans-signaling" (**Taga et al., 1989**). Une étude récente a montré que ce mode de signalisation est la première voie activée après une stimulation par le LPS (lipopolysaccharide) (**Greenhill et al., 2011**). En outre, GP130 peut exister sous forme soluble et interagir spécifiquement avec le complexe IL-6/sGP80, inhibant ainsi le processus de "trans-signaling" (**Jostock et al., 2001 ; Burton et al., 2011**).

Concernant l'expression des récepteurs, GP80 est détectée dans des régions spécifiques du cerveau, telles que l'antéhypophyse des rats (**Ohmichi et al., 1992**). Elle est également présente de manière basale dans les neurones pyramidaux de la corne d'Ammon, les cellules granulaires du DG, l'hypothalamus et certaines zones du cortex (**Schobitz et al., 1992 ; Vallieres et Rivest, 1997**). Les principales cellules exprimant GP80 comprennent les hépatocytes, les neutrophiles, les cellules gliales, ainsi que les neurones (**Sawada et al., 1993**). Une faible expression des transcrits de GP80 est observée au niveau de l'OCV, mais cette expression augmente rapidement après une stimulation périphérique par le LPS au niveau des vaisseaux sanguins (**Vallieres et Rivest, 1997**). Quant à GP130, il est exprimé dans les neurones et cellules gliales de l'hippocampe, du cortex et de l'hypothalamus (**Vallieres et Rivest, 1997**). Des recherches ont également montré que GP130 et GP80 peuvent être associés à des structures membranaires appelées "lipid rafts", comme observé dans des cellules hépatiques humaines et de foie de chien (**Buk et al., 2005 ; Sehgal et al., 2002**), voire même dans des cellules cancéreuses de la prostate (**Kim et al., 2004**).

- **Voie de signalisation**

Le chemin de signalisation de l'IL-6 a été décrit comme impliquant la formation du complexe IL-6/GP80/GP130, ce qui entraîne leur phosphorylation réciproque par l'activation de la kinase JaK2 (**Duhe et Farrar, 1998**). Les JaKs sont des protéines contenant une activité tyrosine kinase. Cette famille comprend quatre membres : JaK1, JaK2, Tyrosine Kinase-2 (TyK2) et JaK3. Les protéines JaK possèdent une activité kinase catalytique et un domaine pseudo-kinase inactif. Elles se fixent sur GP130 via le domaine amino-terminal FERM. Après

leur fixation sur le récepteur, les protéines JaK sont activées et phosphorylent GP130, créant ainsi un domaine d'ancrage permettant le recrutement et la phosphorylation des protéines STAT1 et STAT3, des éléments clés dans la signalisation de l'IL-6 (Sanz *et al.*, 2008). La phosphorylation de STAT3 sur le résidu de tyrosine (PSTAT Y705) induit la formation d'homodimères (STAT3-STAT3) ou d'hétérodimères (STAT3-STAT1) (Henry *et al.*, 2009), qui migrent du cytoplasme vers le noyau pour réguler la transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et la différenciation. STAT3 possède plusieurs sites de phosphorylation, notamment le site sérine 727. Cette phosphorylation est nécessaire pour l'activation totale de STAT3. En effet, une mutation de cette sérine en alanine induit une réduction de 50% de l'activation de la voie de signalisation de l'IL-6 dans les cellules d'hépatomes (Schuringa *et al.*, 2000). Dans certains cas, la phosphorylation de ce résidu sérine augmente l'ancrage de STAT3 à l'ADN (Ng *et Cantrell*, 1997). En revanche, il n'a pas été démontré que cette phosphorylation affecte la translocation nucléaire de STAT3 ou sa capacité à être phosphorylée sur les résidus de tyrosine. STAT1 semble jouer un rôle mineur dans la transduction du signal de l'IL-6 dans le cerveau, contrairement à STAT3 (Sanz *et al.*, 2008). Plusieurs études montrent que JaK2 est la principale kinase dans l'activation de STAT3 (Oliva *et al.*, 2012 ; Satriotomo *et al.*, 2006). Cette voie de signalisation JaK2/STAT3 dépend fortement de l'IL-6 (Figure 3). En effet, une stimulation par LPS chez des souris montre que l'activation de STAT3 n'est pas déclenchée par des anticorps contre le gène de l'IL-6 (Mingam *et al.*, 2008).

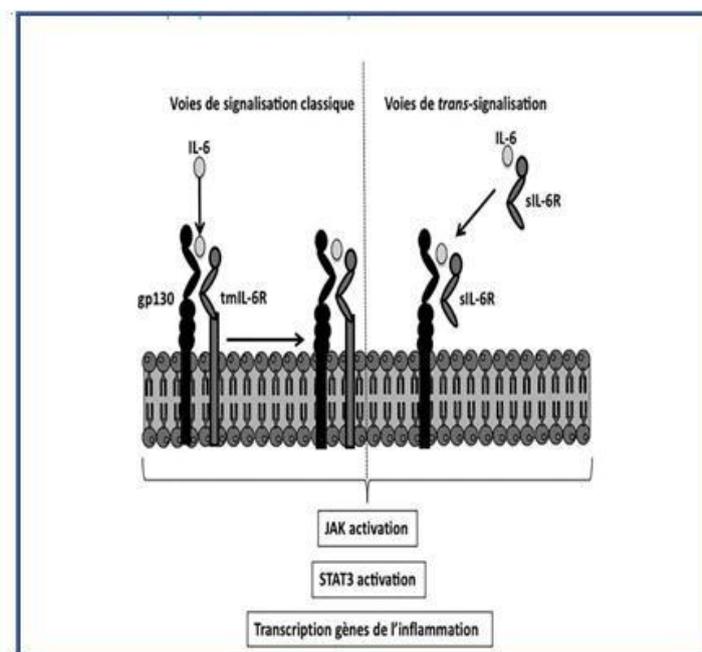


Figure 3 : voie de signalisation de IL6 (marzouk *et al.*,2023).

4.2.3. Interleukine -10

- **Récepteur**

Le récepteur de l'IL-10 est exprimé de manière constitutive dans plusieurs types cellulaires, notamment les monocytes et les cellules endothéliales. Son expression peut également être induite dans certaines conditions (**Crepaldi ,2001 ; Gleissner ,2007**).

Le récepteur de l'IL-10 est constitué de deux chaînes :

- IL-10R1, un récepteur à haute affinité.
- IL-10R2, un récepteur à faible affinité.

Chaque chaîne comprend trois domaines :

- Un domaine extracellulaire d'environ 200 acides aminés.
- Un domaine transmembranaire d'environ 20 acides aminés.
- Un domaine intracellulaire : 322 aa pour IL-10R1 et 62 aa pour IL-10R2 (**Pletnev, 2005**).

La partie extracellulaire de chaque chaîne est formée de deux domaines :

Un domaine N-terminal (D1) et un domaine C-terminal (D2), disposés selon un angle d'environ 90°, et composés de sept brins β organisés en feuillets antiparallèles (**Pletnev,2005**).

La chaîne IL-10R1 possède six sites potentiels de N-glycosylation contre quatre pour IL-10R2. Des ponts disulfures se forment entre des paires de cystéines spécifiques dans chaque chaîne (**Pletnev, 2005**).

Les données de cristallographie ont montré que le complexe du récepteur de l'IL-10 est composé de deux chaînes IL-10R1 et de deux chaînes IL-10R2. Ces chaînes interagissent entre elles en présence ou en absence du ligand IL-10 (**Pletnev, 2005**).

La liaison de l'IL-10 à son récepteur se déroule en deux étapes.

Lors de la première étape, l'IL-10 se lie de manière symétrique à deux chaînes IL-10R1, ce qui entraîne la formation du complexe IL-10/IL-10R1/IL-10R2 (**Josephson ,2001 ; Pletnev ,2005**).

L'interaction entre l'IL-10 et IL-10R1 s'effectue notamment entre le résidu 27 de l'IL-10

et le résidu 23 de l'IL-10R1. Cette interface d'interaction couvre une surface de 1058 Å², délimitée par deux clusters hydrophobes (Pletnev ,2005).

Concernant IL-10R2, l'interaction a lieu entre le résidu 13 de l'IL-10 et le résidu 13 d'IL-10R2, avec une surface d'interaction de 568 Å² également bordée par deux zones hydrophobes (Pletnev, 2005).

- **Voie de signalisation**

La voie de signalisation la plus largement décrite suite à l'activation du récepteur de l'IL-10 est la voie JAK/STAT (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription). L'interaction de l'IL-10 avec son récepteur entraîne l'activation des kinases de type tyrosine Jak1 et Tyk2, qui sont respectivement associées de manière constitutive aux chaînes IL-10R1 et IL-10R2 (Finbloom ,1995 ; Ho, 1995 ; Usacheva 2002).

L'activation de ces kinases induit la phosphorylation de deux résidus tyrosines spécifiques du domaine intracellulaire de la chaîne IL-10R1, à savoir Tyr446 et Tyr496 (Weber-Nordt 1996). Ces phosphorylations permettent le recrutement des facteurs de transcription de la famille STAT, en particulier STAT3, qui une fois phosphorylé, forme des dimères homo- ou hétéro-dimériques, migrent vers le noyau et régulent la transcription de plusieurs gènes, notamment ceux codant des cytokines pro-inflammatoires (Riley, 1999 ; Chusid 2010 ; Wehinger, 1996).

Par ailleurs, l'IL-10 peut également activer une autre voie, celle de JAK/IL-10E1 (Janus Kinase/interleukine 10 enhancer 1). Dans ce contexte, il a été démontré que dans certaines lignées de cancer de la prostate, Jak1 et Tyk2 induisent la phosphorylation d'IL-10E1, facilitant ainsi sa translocation nucléaire. Ce facteur transcriptionnel stimule l'expression de gènes cibles, y compris ceux codant pour les inhibiteurs des métalloprotéases (Wang ,2003 ; Stearns, 2003).

Enfin, l'IL-10 possède un mécanisme de rétrocontrôle négatif par l'induction de la transcription de SOCS1 (Suppressor of Cytokine Signaling 1) (figure4), qui inhibe l'activité des kinases Jak1 et Tyk2, empêchant ainsi la phosphorylation de leurs substrats cibles (Ding, 2003).

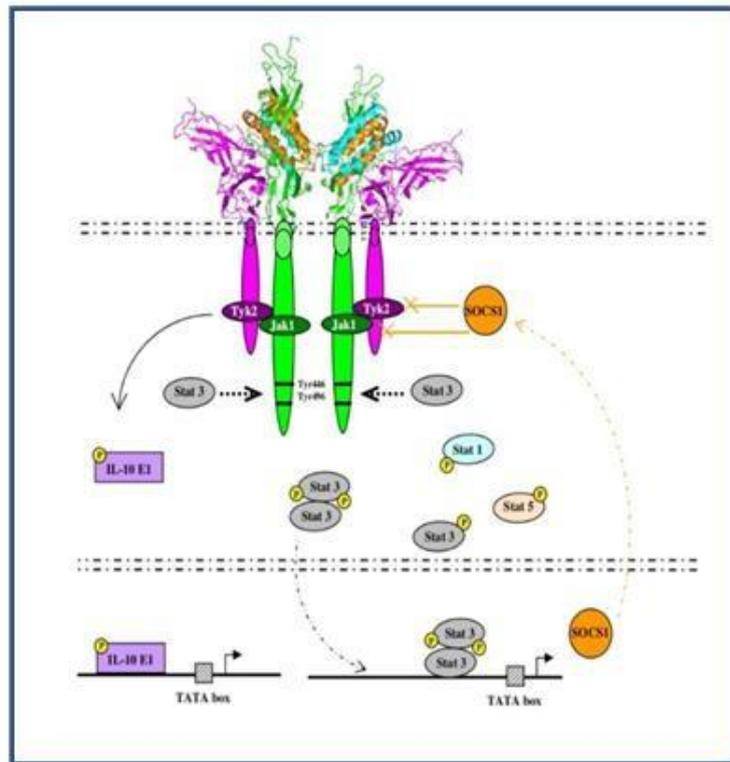


Figure 4 : Voies de signalisation induites par la liaison de l'IL-10 à son récepteur l'interaction de l'IL-10 avec son récepteur (Ding, 2003).

5. Rôle physiologique des cytokines

Les cytokines sont de petites protéines jouant un rôle clé dans la communication intercellulaire. Bien qu'elles aient été initialement étudiées dans le cadre du système immunitaire, leurs actions s'étendent bien au-delà. Elles interviennent dans de nombreuses fonctions biologiques telles que la prolifération et la différenciation cellulaires, l'hématopoïèse, ainsi que la neurogenèse, entre autres (Hopkins, 2003).

Les cytokines peuvent agir de manière autocrine, paracrine ou endocrine, selon la distance entre la cellule productrice et la cellule cible (Abba *et al.*, 2022).

Certaines cytokines participent également à la réparation tissulaire. Le TGF- β , par exemple, joue un rôle essentiel dans la régénération cellulaire et la cicatrisation des plaies. En cas de production excessive, il peut cependant contribuer au développement de la fibrose (Kishimoto, 2005). Par ailleurs, les cytokines modulent certaines fonctions hépatiques, notamment la synthèse des protéines de la phase aiguë. Ces protéines sont produites précocement lors de la réponse inflammatoire. On distingue deux types de gènes : les gènes de

type 1, régulés par l'interleukine-1 (IL-1), le TNF, les glucocorticoïdes et l'interleukine-6 (IL-6), et les gènes de type 2, régulés uniquement par l'IL-6 et les glucocorticoïdes.

Les cytokines pro-inflammatoires modifient aussi le métabolisme lipidique, provoquant une hypertriglycémie, et interfèrent avec le métabolisme des xénobiotiques en inhibant certaines enzymes du cytochrome P450. Elles peuvent également induire un syndrome de cholestase, dont le mécanisme reste mal élucidé, mais qui pourrait impliquer une diminution de l'activité de la Na⁺/K⁺-ATPase. Bien que les modifications du métabolisme hépatique pendant l'inflammation soient constantes, de nombreux mécanismes de régulation existent pour en limiter les effets (**Hilaire et Valla, 1996**).

Chapitre 2 :
Les maladies Auto-immunes

Introduction

Le système immunitaire constitue un réseau complexe d'organes, de cellules et de molécules répartis dans tout l'organisme et chargé d'assurer la défense contre les agents pathogènes. Il repose sur des structures spécialisées comme le thymus centre de commande de la réponse immunitaire ainsi que les ganglions lymphatiques, les amygdales, l'appendice et les plaques de Peyer. La moelle osseuse joue également un rôle fondamental dans la production des cellules immunitaires, notamment les leucocytes, qui assurent des fonctions spécifiques selon leur type. Lors de l'introduction d'un antigène dans le corps, une cascade de réactions est déclenchée, menant à la formation d'anticorps capables de neutraliser l'agent étranger en formant des complexes immuns. Par ailleurs, le système immunitaire est doté d'une mémoire cellulaire qui permet une réponse plus rapide et efficace en cas de nouvelle exposition au même antigène. Ces connaissances sont aujourd'hui exploitées en médecine pour développer des traitements visant à moduler ou renforcer l'immunité, notamment à travers l'usage de médicaments immunostimulants (Arnoul., 2003).

1. Maladies auto-immunes

1.1. Définition

Une maladie auto-immune se définit comme une atteinte tissulaire ou une altération d'une fonction physiologique résultant directement de cette réponse auto-immune. Il est essentiel de distinguer ce concept, car une réponse auto-immune peut exister sans pour autant provoquer de maladie ou être présente parallèlement à une pathologie induite par d'autres mécanismes, tels qu'une infection (Chapel *et al.*.,2004) .En général, les maladies auto- immunes résultent de l'interaction entre une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux déclenchants (De Franco *et al.*, 2009).

Une maladie auto-immune se caractérise par une altération de l'auto-tolérance, où le système immunitaire réagit contre les auto-antigènes du corps, entraînant des signes cliniques et biologiques spécifiques. Toutefois, la seule présence de signes auto-immuns, sans preuve de pathologie clinique ou biologique associée, ne suffit pas pour diagnostiquer une maladie auto-immune. Ces maladies se développent généralement chez des individus génétiquement prédisposés, avec une association fréquente des mêmes gènes du système immunitaire chez les personnes touchées.

Les maladies auto-immunes peuvent être spécifiques à un organe (où la réponse immunitaire cible un organe ou un type cellulaire particulier) ou systémiques (où plusieurs organes ou tissus sont affectés de manière simultanée). La plupart des maladies auto-immunes impliquent la présence d'auto-anticorps pathogènes et/ou de lymphocytes auto-réactifs. Ces auto-anticorps agissent par différents mécanismes, tels que la cytotoxicité complète, la formation de dépôts de complexes immuns, ou l'inactivation des membranes cellulaires. Les lymphocytes auto-réactifs, quant à eux, exercent principalement leur action par cytotoxicité directe (Selmani, 2023).

Les maladies auto-immunes (MAI) désignent des affections causées par une réaction anormale du système immunitaire qui attaque les propres composants de l'organisme. La prévalence de ces pathologies est en constante progression, affectant environ 10 % de la population des pays industrialisés. (Molin,2024).

1.2. Epidémiologie

Sur le plan épidémiologique, les maladies auto-immunes sont considérées comme rares, affectant environ 5 à 10 % de la population mondiale. Une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2 000. Dans près de 80 % des cas, ces pathologies présentent une nette prédominance féminine. Elles constituent la troisième cause de morbidité dans les pays développés, après les maladies cardiovasculaires et les cancers. Les données épidémiologiques rapportées dans la littérature restent très variables, ce qui reflète l'importance des facteurs génétiques et environnementaux dans leur apparition (Blanco, 2010).

2. Classification des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes peuvent affecter divers organes de l'organisme, bien que certains systèmes, comme le système endocrinien, présentent une sensibilité accrue. Classiquement, ces pathologies sont regroupées en deux catégories (Tableau 1) : les syndromes spécifiques d'organes et les syndromes non spécifiques (Chapel *et al.*, 2004).

2.1. Maladies auto-immunes spécifiques d'un organe

Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes se caractérisent par une réponse immunitaire dirigée contre un antigène dont l'expression est limitée à un organe précis. Les cellules de cet organe cible peuvent être endommagées soit par des mécanismes humoraux

impliquant des auto-anticorps, soit par des mécanismes à médiation cellulaire, en particulier via les lymphocytes T autoréactifs (Tsai *et al.*, 2008).

C'est le cas de nombreuses maladies auto-immunes, telles que le diabète de type 1, la myasthénie, les thyroïdites et les pemphigus, qui sont caractérisées par une réponse auto-immune dirigée contre des antigènes spécifiquement exprimés par l'organe cible (Matsumoto *et al.*, 1999).

2.2. Maladies non spécifiques d'organes (ou systémiques)

Les maladies auto-immunes sont le résultat d'une réponse organisée contre des anticorps distribués dans tout l'organisme. Ces maladies entraînent un déficit général de la régulation de l'immunité qui conduit à des cellules T et B hyperactives. Les dommages tissulaires disséminés sont ainsi provoqués par des réponses immunitaires à médiation cellulaire causées par des auto-anticorps. La majorité d'entre elles sont cependant causées par le dépôt de complexes immuns dans les vaisseaux sanguins. L'exemple en est le lupus érythémateux (LES) provoqué par la production excessive d'anticorps complexes antigènes et leur dépôt dans les vaisseaux sanguins de nombreux autres organes. La pathologie du lupus ainsi que de nombreux systèmes MAI, est dictée par le ou les sites dans lesquels les complexes immunitaires se déposent et non par la source de l'antigène (Tsai *et al.*, 2008).

Ces maladies auto-immunes systémiques affectent simultanément plusieurs organes, car elles sont généralement dirigées contre des molécules du soi largement exprimées dans l'organisme. Ces cibles sont souvent des composants intracellulaires essentiels à des fonctions fondamentales comme la transcription ou la traduction génétique. Bien que ces pathologies soient souvent désignées sous le terme de maladies du tissu conjonctif, cette appellation peut prêter à confusion, car le tissu conjonctif n'est ni toujours impliqué ni altéré de manière spécifique. Ce terme reste néanmoins largement utilisé dans la littérature médicale. (Chapel *et al.*, 2004).

Tableau 1 : Classification et Liste des maladies auto-immunes [2].

Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (maladies auto-immunes systémiques)
<p>Glandes endocrines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow ; ✓ maladie d'Addison ; ✓ diabète de type 1 ; ✓ Ovarite auto-immune. <p>Foie et tube digestif :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ hépatites auto-immunes ; ✓ cirrhose biliaire primitive ; ✓ maladie de Biermer ; ✓ maladie cœliaque. <p>Système nerveux :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Myasthénie ; ✓ Lambert-Eaton ; ✓ Guillain-Barré ; ✓ Sclérose en plaques. <p>Œil :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ophthalmie sympathique. <p>Peau :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pemphigus ; ✓ Pemphigoïdes ; ✓ Pelade ; ✓ Vitiligo. 	<p>Connectivites :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Polyarthrite rhumatoïde ✓ Lupus systémique ✓ Sclérodermie systémique. ✓ Syndrome de Gougerot-Sjögren. ✓ Myopathies inflammatoires (dont syndrome des antisynthétases) ✓ Connectivite mixte <p>Vascularites primitives :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Artérite à cellules géantes ✓ Maladie de Takayasu ✓ Maladie de Kawasaki ✓ Périartérite noueuse ✓ Granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener) ✓ Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement maladie de Churg-Strauss) ✓ Polyangéite microscopique ✓ Vascularite à IgA (anciennement purpura rhumatoïde) ✓ Vascularite à Ac anti-MBG ✓ Maladie de Behçet <p>Autre :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Polychondrite atrophiante ✓ Syndrome des antiphospholipides.

3. Mécanismes de l'auto-immunité

L'auto-immunité se définit comme une réponse inappropriée du système immunitaire dirigée contre les propres constituants de l'organisme, appelés auto-antigènes. Elle découle d'un dérèglement des mécanismes de tolérance immunitaire, dont le rôle est de supprimer ou de neutraliser les lymphocytes autoréactifs. Divers processus peuvent intervenir dans cette perte de tolérance, conduisant au développement de réactions auto-immunes. (**Bonnote ,2004 ; Rose et Mackay,2006**).

3.1. Activation des cellules auto-réactives ignorantes

Certains antigènes du soi (auto-antigènes) échappent à la surveillance du système immunitaire car ils sont localisés dans des zones anatomiques inaccessibles aux lymphocytes. C'est le cas, par exemple, des antigènes du cristallin dans l'œil ou des spermatozoïdes. En cas de traumatisme, ces antigènes peuvent être libérés dans la circulation sanguine, ce qui permet leur reconnaissance par le système immunitaire. Par exemple, une blessure à un œil peut libérer des protéines intraoculaires, qui vont migrer via la lymphe jusqu'aux ganglions lymphatiques. Là, elles sont prises en charge par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), qui vont activer des lymphocytes T. Ces derniers ne reconnaissent pas ces antigènes auparavant car ils n'avaient pas été exposés à eux dans le thymus, où s'effectue normalement l'élimination des lymphocytes T auto-réactifs (délétion clonale).

D'autres antigènes appelés épitopes cryptiques, bien qu'ils fassent partie des protéines du soi, ne sont pas reconnus par le système immunitaire car ils sont "cachés" à l'intérieur des molécules. Cependant, lors d'un processus inflammatoire, ces épitopes peuvent être exposés et présentés par les molécules du CMH, déclenchant une réponse auto-immune. C'est notamment le cas de certains peptides de la protéine basique de la myéline impliqués dans la sclérose en plaques. (ASSIM,2018).

3.2. Mimétisme moléculaire

Un exemple de l'importance de la présentation de l'antigène est montré par ce que des auteurs ont appelé le mimétisme moléculaire. Les autoantigènes existent et sont exprimés par des cellules non immunitaires. Les lymphocytes T auto réactifs circulent dans l'organisme mais ne déclenchent aucune maladie auto-immune car, même s'ils reconnaissent les autoantigènes, les cellules non immunitaires qui présentent ces autoantigènes sont incapables de les activer. À l'occasion d'une infection par une bactérie, un virus ou un parasite qui exprime des peptides antigéniques communs avec les autoantigènes du patient, l'organisme va déclencher une réponse immunitaire qui va détruire à la fois cet agent infectieux mais aussi ses propres cellules.

Au cours de l'infection, les cellules du système immunitaire vont être activées et les cellules dendritiques vont présenter aux lymphocytes T les antigènes des agents étrangers qui sont identiques à certains antigènes de l'individu.

Les lymphocytes T activés vont ensuite réagir contre les cellules exprimant ces antigènes. Une élégante démonstration du déclenchement d'une maladie auto-immune suite à une infection par un virus qui partage des antigènes avec des cellules des patients infectés a été récemment publiée (**Levin et al., 2002**). Le sérum des patients infectés par le virus HTLV- 1, responsable d'une paraparésie spastique, contient des taux élevés d'anticorps contre un des antigènes du virus HTLV-1, HTLV-1 tax. Ces anticorps reconnaissent aussi un autoantigène exprimé dans les neurones, la protéine nucléaire hnRNP-A1 (heterogenous nuclear ribonuclear protein A-1).

L'infection virale a entraîné une présentation efficace des antigènes viraux, ce qui a déclenché une réponse immunitaire impliquant les lymphocytes T et B aboutissant à la production d'autoanticorps qui vont être responsables des lésions des neurone. (**Bonnotte ,2004**) .

3.3. Rôle Des Cellules présentatrices d'antigènes dans les maladies auto- immunes

L'implication des cellules présentatrices d'antigènes dans le déclenchement des maladies auto-immunes semble être significative. Cette idée a été appuyée notamment dans le cas du lupus érythémateux disséminé. Les cellules dendritiques, en particulier, peuvent être issues des monocytes circulants, qui se différencient soit en macrophages, soit en cellules dendritiques, en fonction du microenvironnement. L'interféron alpha (IFN- α) joue un rôle clé dans ce processus en favorisant la différenciation des monocytes en cellules dendritiques. Il est intéressant de noter que le sérum des patients atteints de lupus présente des concentrations élevées d'IFN- α (**Blanco et al., 2001 ; Bennet et al., 2003**).

3.4. Anomalies du système du complément

Un dysfonctionnement dans la cascade des protéines du complément pourrait jouer un rôle important dans le développement de certaines maladies auto-immunes. L'une des fonctions essentielles du complément est de faciliter l'élimination des corps apoptotiques (résidus de cellules mortes) circulant dans l'organisme. Lorsque ce système ne fonctionne pas correctement, ces débris cellulaires s'accumulent en grande quantité. Or, ces corps apoptotiques peuvent agir comme des autoantigènes, c'est-à-dire des éléments que le système immunitaire reconnaît à tort comme étrangers, ce qui peut activer les lymphocytes T et déclencher une réponse auto-immune.

Des déficits en certaines protéines du complément, notamment les fractions C1, C2 et C4, sont fréquemment observés chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique (Hartmann *et al.*, 1997 ; Welch *et al.*, 1998).

3.5. Adjuvants responsables de l'inflammation

Les adjuvants jouent un rôle essentiel dans l'induction des maladies auto-immunes expérimentales. Dans les modèles animaux, les chercheurs injectent à l'animal une protéine issue de l'organe ciblé (par exemple, la myéline pour provoquer une encéphalite ou le cartilage pour induire une polyarthrite). Toutefois, cette protéine seule ne déclenche pas de réponse immunitaire. C'est uniquement lorsqu'elle est injectée en même temps qu'un agent inflammatoire (comme l'adjuvant complet de Freund, les lipopolysaccharides de bactéries Gram négatif ou les séquences CpG d'ADN bactérien) que la maladie auto-immune se développe chez certaines souches animales. Ces substances inflammatoires, souvent d'origine infectieuse, activent de manière non spécifique l'immunité innée. On les appelle des signaux de « danger ». Elles se lient à des récepteurs très conservés appelés Toll-Like Receptors (TLR), présents sur des cellules comme les macrophages, polynucléaires et cellules NK. L'inflammation qui en résulte attire et active à la fois les cellules de l'immunité innée et celles de l'immunité adaptative. Les cellules dendritiques, qui font le lien entre les deux types d'immunité, sont attirées vers le site inflammatoire. Elles capturent les antigènes présents et, grâce à leurs TLR, reçoivent un signal d'activation qui les pousse à se différencier et à migrer vers les ganglions lymphatiques. Là, elles présentent les antigènes aux lymphocytes T, déclenchant une réponse adaptative ciblée. (Bonnotte, 2004).

4. Facteur contribuant dans le développement de la maladie auto-immune

De nombreux facteurs peuvent s'intriquer et induire une rupture de la tolérance du soi à l'origine des maladies auto-immunes (MAI) (Delévaux *et al.*, 2014).

4.1. Âge et sexe

Les maladies auto-immunes (MAI) ne touchent pas les deux sexes de manière égale. En général, elles sont nettement plus fréquentes chez les femmes, représentant environ 75 à 80 % des cas (Tahiat, 2020 ; Mouat *et al.*, 2022), quel que soit le type de MAI, à l'exception du diabète sucré, de la spondylarthrite ankylosante et des cardiopathies inflammatoires (Walsh *et Rau*, 2000). Plusieurs recherches récentes suggèrent que les œstrogènes jouent un rôle clé dans la régulation de l'immunité innée *in vivo* (Guéry, 2012), ce qui pourrait

expliquer la plus grande fréquence de maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé (LED) chez les femmes (**Mouat et al., 2022**). La forte prévalence des MAI chez les femmes pourrait également être liée à certains gènes situés sur le chromosome X. Par exemple, les hommes atteints du syndrome de Klinefelter (caryotype XXY) présentent un risque accru de développer des MAI comparé aux hommes avec un caryotype XY normal (**Chabchoub et al., 2006**). Par ailleurs, bien que les MAI puissent survenir à tout âge et dans le monde entier, des études récentes indiquent que les personnes âgées présentent une auto-immunité plus marquée, mais une prévalence globale plus faible des MAI (**Walsh et Rau, 2000 ; Vadasz et al., 2013**).

4.2. Facteurs génétiques

Jouent un rôle essentiel dans le développement des maladies auto-immunes (MAI). Les études génétiques ont montré que ces maladies ont une forte composante héréditaire, ce qui signifie que certaines personnes sont génétiquement prédisposées à les développer. Des preuves de cette prédisposition incluent les cas familiaux, la concordance des jumeaux homozygotes, et la prévalence plus élevée chez les femmes (**Fairweather, 2007 ; Goris et Liston, 2012 ; Tahiat, 2020**). Une grande partie de cette susceptibilité est attribuée à des polymorphismes dans les gènes HLA (antigène leucocytaire humain), qui font partie du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ces gènes jouent un rôle crucial dans la reconnaissance des corps étrangers par le système immunitaire, et toute anomalie dans leur fonctionnement peut entraîner des maladies auto-immunes (**Mieli-Vergani et al., 2018**). En outre, d'autres gènes impliqués dans la production de cytokines, de leurs récepteurs, ainsi que dans la régulation de la réponse immunitaire et de l'apoptose (mort cellulaire programmée), sont également associés à un risque accru de développer ces maladies (**André et al., 2007 ; Peter, 2003**). Les études GWAS (Genome-Wide Association Studies) ont permis d'identifier des centaines de milliers de variantes génétiques liées aux MAI. Ces études ont facilité l'élaboration de cartes génétiques des maladies inflammatoires, permettant une meilleure compréhension des bases génétiques de ces maladies et expliquant en partie le fond génétique commun entre plusieurs MAI au sein d'un même individu ou d'une famille (**Tahiat, 2020**).

4.3. Facteurs environnementaux

Jouent un rôle important dans l'amplification des réactions auto-immunes chez certains individus. Parmi ces agents, on retrouve des éléments liés à l'alimentation, Comme le gluten, l'iode ou encore la vitamine D, ainsi que Certains médicaments et toxines produites par divers

micro-organismes (Walsh et Rau, 2000). À cela s'ajoutent des xénobiotiques tels que le tabac, les métaux lourds et les rayons ultraviolets (Voir le schéma ci-dessous. (Des recherches ont montré que l'exposition à ces facteurs environnementaux est significativement liée à un risque accru de développer une maladie auto-immune, même après avoir pris en compte des variables comme l'âge, le sexe ou les antécédents familiaux. Par ailleurs, d'autres études ont mis en évidence que l'exposome (Figure 5), c'est-à-dire l'ensemble des expositions environnementales durant la grossesse et les premières années de vie, peut accroître le risque de troubles immunitaires tels que les allergies et les maladies auto-immunes, en raison du rôle crucial de cette période dans le développement du système immunitaire (Badpa et al., 2022).

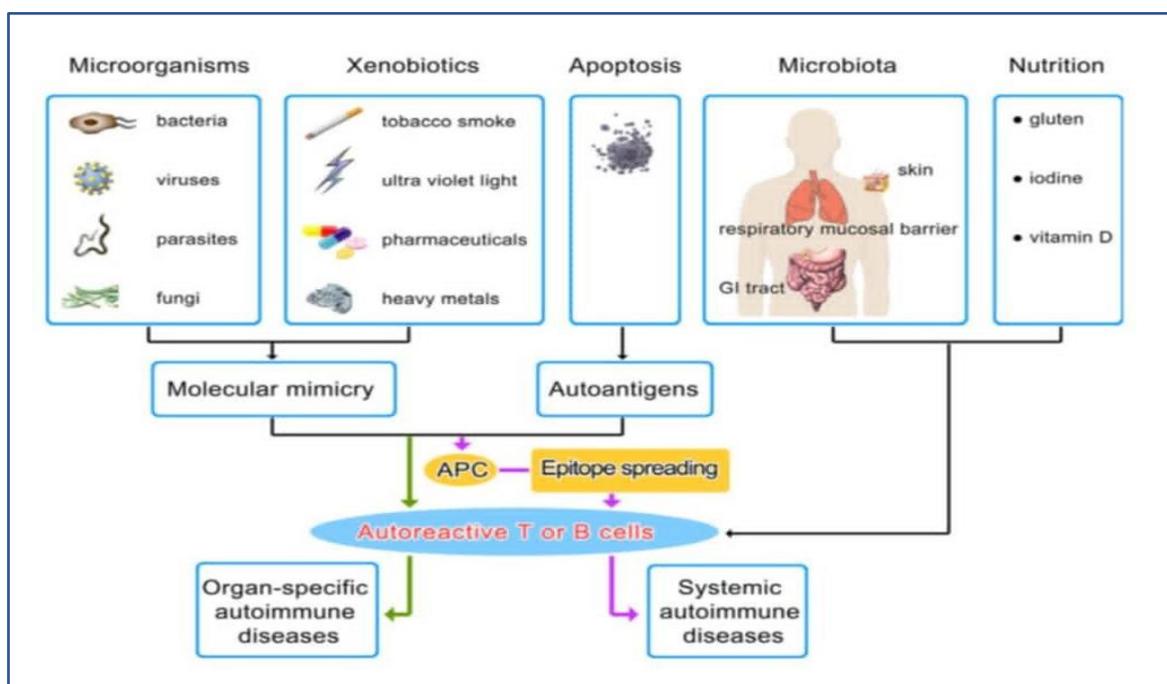


Figure 5 : facteurs environnementaux dans l'auto-immunité [3].

4.4. Stress

Le stress psychologique, notamment lorsqu'il est chronique, joue un rôle significatif dans le développement et la progression des maladies auto-immunes. Il agit à plusieurs niveaux biologiques, perturbant la régulation du système immunitaire et favorisant les réponses inflammatoires inappropriées.

Tout d'abord, le stress active l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS), entraînant une sécrétion accrue de cortisol, une hormone aux effets immunomodulateurs. En cas de stress aigu, cette activation peut temporairement renforcer l'immunité. Cependant, un stress prolongé provoque une dysrégulation de l'axe HHS, entraînant une inflammation de bas

grade, un déséquilibre de la balance Th1/Th2, et une perméabilité intestinale accrue (**Dhabhar, 2014 ; Elenkov et Chrousos, 2002**). Ces mécanismes favorisent l'activation de réponses immunitaires contre les propres tissus de l'organisme.

De nombreuses études cliniques ont également montré qu'un stress important, tel qu'un deuil, un traumatisme ou un divorce, précède souvent l'apparition ou l'aggravation de maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémique, la sclérose en plaques, ou encore la polyarthrite rhumatoïde (**Stojanovich, 2008 ; Liu et al., 2017**). Le stress agit sur le système immunitaire via des médiateurs neuroendocriniens, perturbant la régulation des cellules immunitaires.

Par ailleurs, le stress chronique induit une surproduction de cytokines pro- inflammatoires comme l'IL-6 et le TNF- α , et réduit l'efficacité des cellules T régulatrices (Tregs), qui sont essentielles pour maintenir la tolérance immunitaire (**Miller et al., 2002 ; Segerstrom et Miller, 2004**). Ce déséquilibre contribue directement à l'émergence ou à l'aggravation des réponses auto-immunes.

Chapitre 3 :
Les maladies autoimmunes et
les cytokines

1. Interaction entre cytokines et les maladies auto immunes

Les maladies auto-immunes sont des pathologies chroniques résultant d'une perte de la tolérance du système immunitaire, qui se met alors à reconnaître les cellules et tissus de l'organisme comme étrangers et à les attaquer. Le développement de ces maladies repose sur une interaction complexe entre des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques. Parmi les acteurs majeurs de cette réponse immunitaire dérégulée, les cytokines occupent une place centrale.

Les cytokines sont des protéines de signalisation produites principalement par les cellules immunitaires. Elles assurent la communication entre les cellules et régulent des fonctions clés telles que l'activation, la prolifération, la différenciation des cellules immunitaires, l'apoptose, ainsi que le contrôle des processus inflammatoires (**Opal et DePalo, 2000**). Dans des conditions normales, un équilibre existe entre cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Or, cet équilibre est rompu dans les maladies auto-immunes.

Les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6, l'IL-17 et l'IL-23 sont produites de manière excessive et prolongée, entraînant une inflammation chronique et des lésions tissulaires. Par exemple, dans la polyarthrite rhumatoïde, des niveaux élevés de TNF- α et d'IL-6 sont associés à une infiltration immunitaire de la membrane synoviale et à une dégradation articulaire (**McInnes et Schett, 2011**). L'axe IL-23/IL-17 joue également un rôle déterminant dans des affections telles que le psoriasis, la spondylarthrite ankylosante ou la sclérose en plaques (**Lubberts, 2015 ; Gaffen et al., 2014**). L'IL-23 permet la prolifération des lymphocytes Th17, qui produisent l'IL-17, une cytokine impliquée dans l'amplification de l'inflammation dirigée contre les tissus de l'organisme (**Aggarwal et al., 2003**).

En parallèle, les cytokines régulatrices comme l'IL-10 et le TGF- β , censées modérer l'activité immunitaire, sont souvent insuffisamment exprimées ou inefficaces, aggravant ainsi l'état inflammatoire (**Moore et al., 2001**).

La compréhension de ces mécanismes a conduit au développement de traitements ciblés, visant à neutraliser certaines cytokines spécifiques. Les thérapies biologiques, telles que les inhibiteurs du TNF- α (infliximab, adalimumab), ont transformé la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn (**Feldmann et Maini, 2001**). D'autres

traitements comme le tocilizumab (anti-IL-6), le secukinumab (anti-IL-17) et l'ustekinumab (anti-IL-23) ont également montré une efficacité importante dans diverses maladies auto- immunes.

En résumé, les cytokines ne sont pas de simples témoins de l'inflammation, mais des acteurs clés dans l'initiation et la perpétuation des maladies auto-immunes. Leur étude approfondie permet de mieux comprendre ces pathologies et d'orienter le développement de thérapies innovantes et personnalisées.

2. Effet des cytokines sur des cellules immunitaires

2.1. Activation des cellules immunitaires

Les cytokines sont des médiateurs solubles essentiels à la communication entre les cellules immunitaires. Elles modulent de manière fine l'activation, la différenciation, la prolifération et les fonctions effectrices des cellules du système immunitaire inné et adaptatif. Selon leur nature et le contexte microenvironnemental, elles peuvent orienter les réponses immunitaires vers un profil pro-inflammatoire ou, au contraire, anti-inflammatoire, jouant ainsi un rôle déterminant dans la défense contre les pathogènes et dans la régulation de l'immunité (**Murphy *et al.*, 2016 ; Gordon *et Martinez*, 2010 ; Moore *et al.*, 2001 ; Trinchieri, 2003**).

2.1.1. Macrophages

Sont des cellules clés de l'immunité innée, impliquées dans la phagocytose, la présentation d'antigènes et la production de cytokines. Leur activation dépend fortement du microenvironnement cytokinique. Sous l'influence de IFN- γ , produit principalement par les cellules NK et les lymphocytes T CD4⁺ de type Th1, les macrophages adoptent un profil pro-inflammatoire dit M1. Ces macrophages M1 produisent des cytokines telles que le TNF- α , l'IL-1 β , et l'IL-6, renforçant l'inflammation et l'élimination des pathogènes intracellulaires (**Martinez *et Gordon*, 2014 ; Murray *et al.*, 2014**) En revanche, l'exposition à des cytokines telles que l'IL-4 et l'IL-13, sécrétées par les cellules Th2, induit une polarisation alternative vers les macrophages M2, associés à des fonctions anti-inflammatoires, de réparation tissulaire et de régulation de la réponse immunitaire (**Gordon *et Martinez*, 2010**). Par ailleurs, l'IL-10 et le TGF- β agissent comme régulateurs négatifs de l'activation macrophagique, en inhibant la

production de cytokines pro-inflammatoires et en limitant les réponses excessives (**Moore et al., 2001 ; Li et Flavell, 2008**).

2.1.2. Cellules dendritiques (CD)

Sont les principales cellules présentatrices d'antigènes de l'immunité innée et servent de pont entre l'immunité innée et adaptative. En réponse aux signaux de danger (PAMPs/DAMPs), elles reconnaissent les pathogènes via des PRRs comme les TLRs et produisent des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1, le TNF- α et l'IL-6, qui favorisent leur maturation, leur migration vers les ganglions lymphatiques et l'activation des lymphocytes T (**Banchereau et Steinman, 1998 ; Pulendran et al., 2001**). L'IL-12 est une cytokine clé produite par les cellules dendritiques activées ; elle oriente la différenciation des lymphocytes T CD4+ vers un phénotype Th1 et stimule la production d'IFN- γ par les cellules NK (**Trinchieri, 2003**). À l'inverse, l'IL-10 et le TGF- β ont des effets inhibiteurs sur les cellules dendritiques. L'IL-10 réduit leur expression de molécules de co-stimulation (CD80/CD86) et inhibe la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, favorisant une tolérance immunitaire (**Moore et al., 2001 ; Steinbrink et al, 1997**).

2.1.3. Cellules NK

Sont reconnues comme des effecteurs clés de l'immunité innée (**Hervier, 2014**). sont régulées par différentes cytokines qui influencent leur développement, leur activation et leur fonction cytotoxique. L'IL-2 et l'IL-15 favorisent la prolifération et la survie des cellules NK tout en augmentant la production d'IFN- γ (**Caligiuri, 2008**). L'IL-12 et l'IL-18 agissent en synergie pour amplifier cette production d'IFN- γ , renforçant ainsi les réponses immunitaires (**Cooper et al., 2001**). De leur côté, les IFN- α/β améliorent l'expression des récepteurs d'activation NK lors des infections virales (**Martín-Fontecha et al., 2004**). À l'inverse, des cytokines comme l'IL-10 et le TGF- β inhibent l'activité NK en limitant leur prolifération et leur cytotoxicité, participant au contrôle de l'inflammation (**Viel et al., 2016**). Cet équilibre entre stimulation et inhibition est fondamental pour le bon fonctionnement des cellules NK dans l'immunité (**Vivier et al., 2011**).

2.1.4. Lymphocytes B

Sont classiquement considérés comme des cellules exclusivement productrices d'anticorps,

responsables des réponses immunitaires humorales dirigées contre les antigènes étrangers, dans le contexte des infections et des vaccinations, mais également contre les auto-antigènes dans les pathologies auto-immunes. Toutefois, il est désormais bien établi que les cellules B sont également capables de sécréter une large gamme de cytokines, influençant ainsi les réponses immunitaires tant pro-inflammatoires qu'anti-inflammatoires. De manière analogue aux lymphocytes T, les cellules B présentent une hétérogénéité fonctionnelle importante dans leurs réponses médiées par les cytokines, allant de la production de cytokines effectrices pro- inflammatoires, telles que l'IL-6 (**figure 6**), à la libération de cytokines immunosuppressives comme l'IL-10. (**Gruijter et al.,2022**). En outre, certaines cytokines jouent un rôle central dans l'activation et la différenciation des lymphocytes B.

- **Interleukine-4** est une cytokine essentielle pour l'activation des lymphocytes B, surtout dans la différenciation en plasmocytes et la production d'IgE, impliquée dans les réponses allergiques. L'IL-4 stimule également la prolifération des lymphocytes B en activant les voies de signalisation telles que JAK-STAT, qui induisent des gènes associés à la prolifération et la survie des lymphocytes B. (**Muller et al.,2009**).
- **Intrleukine-10** est une cytokine anti-inflammatoire, peut avoir un effet sur les lymphocytes B en soutenant leur survie et en inhibant la production de cytokines pro- inflammatoires. Elle favorise également la réponse des lymphocytes B dans le contexte des maladies auto-immunes (**Banchereau et al.,2002**).
- **Interleukine-21** est produite par les cellules T folliculaires auxiliaires (**Tfh**), est un autre régulateur majeur de l'activation des lymphocytes B. Elle favorise la réponse anticorps et l'expansion des lymphocytes B, tout en modifiant leur plasticité. (**Hernandez et al.,2012**).
- **Tumor Necrosis Factor-alpha** bien que principalement associé aux réponses inflammatoires, joue un rôle crucial dans la régulation de la survie et de l'activation des lymphocytes B, en particulier dans les réponses chroniques aux antigènes. (**Rojas et al.,2010**).

D'une part, il agit comme un facteur de croissance autocrine, après activation via CD40 et IL-4, les lymphocytes B produisent du TNF- α , qui favorise leur prolifération et leur survie (**Grell et al., 1995**).

D'autre part, dans certains contextes pathologiques (comme le vieillissement), une production excessive de $TNF-\alpha$ peut inhiber la différenciation des cellules B en réduisant l'expression de l'enzyme AID et du facteur E47, nécessaires pour le Changement isotypique (Frasca *et al.*,2012).

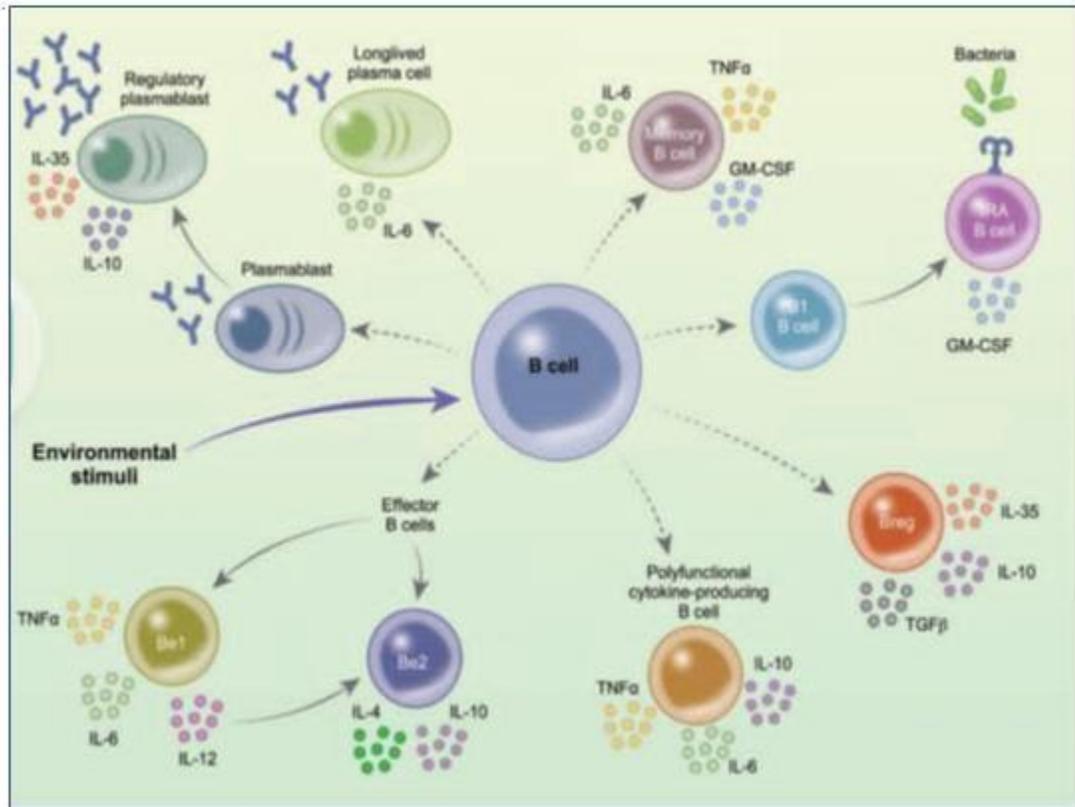


Figure 6 : Production de cytokines par les lymphocytes B (Gruijter *et al.*,2022).

2.1.5. Lymphocytes T

Les cytokines jouent un rôle central dans l'activation, la différenciation et la régulation des lymphocytes T, influençant ainsi la nature et l'intensité des réponses immunitaires. Elles agissent en se liant à des récepteurs spécifiques sur la surface des lymphocytes T, déclenchant des voies de signalisation intracellulaires complexes (Smith-Garvin *et al.*, 2009).

Les lymphocytes T sont activés lorsque leur récepteur T (TCR) reconnaît un antigène présenté par une cellule présentatrice d'antigène (APC) via des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cependant, cette activation complète nécessite trois signaux :

Signal 1 : Interaction spécifique entre le TCR et l'antigène présenté par le CMH.

Signal 2 : Co-stimulation par des molécules comme CD28 sur les lymphocytes T et CD80/CD86 sur les APC.

Signal 3 : Stimulation par des cytokines comme l'IL-2, qui favorise la prolifération et la survie des lymphocytes T activés (**Smith-Garvin et al., 2009 ; Malek, 2008**).

Interleukine-2 est cruciale à ce stade car elle agit de manière autocrine et paracrine pour promouvoir l'expansion clonale rapide des lymphocytes T CD4+ et CD8+ (**Malek, 2008**). Une fois activés, les lymphocytes T subissent un processus de différenciation, influencé par des cytokines spécifiques. L'IL-12 et l'IFN- γ induisent la différenciation des lymphocytes T en cellules Th1, qui sont importantes pour la réponse contre les infections intracellulaires. L'IL-4, quant à elle, favorise la différenciation des lymphocytes T en cellules Th2, impliquées dans la régulation des réponses immunitaires humorales et allergiques (**Paul et al., 2010**). L'IL-6, l'IL-1 β et l'IL-23 sont des facteurs clés dans la différenciation des lymphocytes T en cellules Th17, qui jouent un rôle crucial dans les réponses inflammatoires et les maladies auto-immunes (**Korn et al., 2009**). En revanche, l'IL-2 et le TGF- β sont des cytokines impliquées dans la génération des lymphocytes T régulateurs (Treg), qui sont essentiels pour maintenir la tolérance immunitaire et prévenir les réponses auto-immunes (**Sakaguchi et al., 2008**).

3. Effet des cytokines sur les maladies auto immune

3.1. Polyarthrite rhumatoïde

Polyarthrite rhumatoïde La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune inflammatoire chronique qui affecte principalement les articulations périphériques. Elle se caractérise par une inflammation persistante de la membrane synoviale, une hyperplasie du tissu synovial, une infiltration de cellules immunitaires, ainsi qu'une destruction progressive du cartilage et de l'os sous-chondral (**figure 7**). Au cœur de cette pathogénie se trouvent des médiateurs inflammatoires appelés cytokines, qui orchestrent la réponse immunitaire et inflammatoire. Ces molécules jouent un rôle clé dans l'initiation, la propagation et le maintien de l'inflammation articulaire. Elles agissent sur différents types cellulaires, synoviocytes, chondrocytes, ostéoclastes et cellules immunitaires et contribuent à la destruction articulaire typique de la PR. Parmi les cytokines les plus étudiées figurent le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6), et plus récemment, l'IL-17 et l'IL-

23. La compréhension approfondie de leur rôle a permis le développement de thérapies ciblées (biothérapies) qui ont transformé la prise en charge clinique de la maladie. Cette section se concentrera sur les principales cytokines impliquées dans la physiopathologie de la PR, en mettant en évidence leurs effets biologiques, leurs interactions cellulaires (McInne et Schett, 2011).

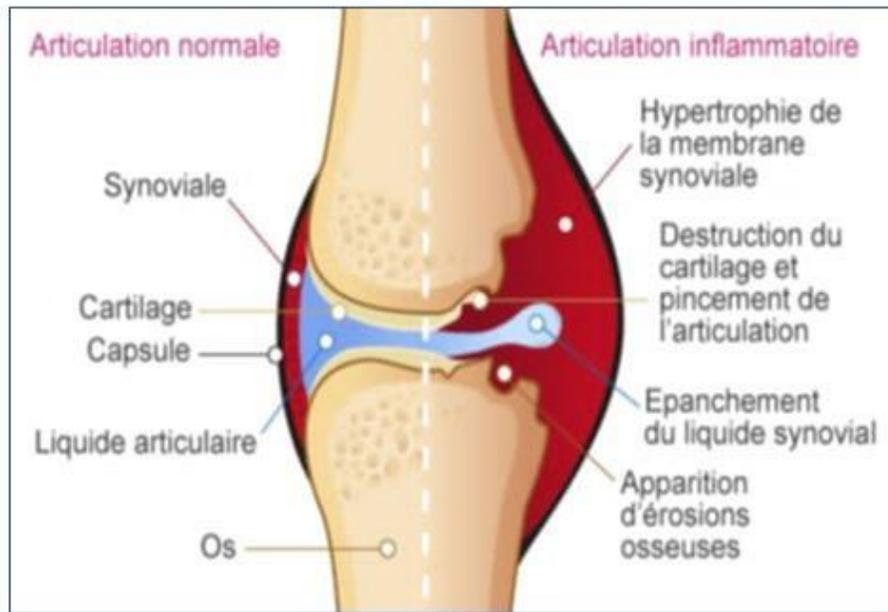


Figure 7 : altération structurale de de l'articulation en cas d'inflammation chronique [4] .

3.1.1. Cytokine pro-inflammatoires et PR

- **Tumor Necrosis Factor-alpha**

Plusieurs études ont démontré que le TNF- α joue un rôle central dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) (Alam *et al.*, 2017). Alors qu'il est habituellement indétectable chez les individus sains, le TNF- α est fortement exprimé dans la membrane synoviale et le liquide articulaire des patients atteints de PR (Steiner *et al.*, 1999). Des taux sériques élevés de TNF- α ont également été observés chez ces patients (Edrees *et al.*, 2005). Des expériences sur des modèles animaux ont montré que la surexpression systémique de cette cytokine entraîne une inflammation articulaire et l'apparition d'une polyarthrite symétrique érosive, similaire à celle observée chez l'homme (Keffer *et al.*, 1991).

Le rôle pathogène du TNF- α dans la membrane synoviale est bien établi, il stimule la prolifération et la différenciation des lymphocytes T, B et NK, induit la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, et des métalloprotéinases (MMPs), tout en augmentant la production de stromélysine, collagénase, prostaglandines et GM-CSF par les synoviocytes (Mateen *et al.*, 2016). Le blocage du TNF- α par des anticorps monoclonaux chez l'animal permet d'inhiber l'inflammation synoviale et de prévenir la dégradation du cartilage ainsi que la formation d'érosions osseuses (Zwerina *et al.*, 2005 ; Piguet *et al.*, 1992).

Le rôle clé du TNF- α avait déjà été suggéré dès 1989 par Brennan *et al.*, qui ont montré que son inhibition entraînait une diminution de la production d'IL-1 par les synoviocytes rhumatoïdes, introduisant ainsi le concept de « cascade de cytokines dépendante du TNF- α » (Brennan *et al.*, 1989 ; Feldmann *et Maini*, 2002).

- **Interleukine-6**

Interleukine-6 (IL6) joue un rôle central dans les manifestations systémiques de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Il s'agit d'une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans l'induction des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, telles que la CRP, le fibrinogène ou encore la sérum amyloïde A (SAA) (Kishimoto, 2006). Les patients atteints de PR présentent des concentrations sériques significativement élevées d'IL-6 (Dasgupta *et al.*, 1992 ; Houssiau *et al.*, 1998), ces taux étant associés à divers paramètres cliniques comme la durée du dérouillage matinal, le nombre d'articulations enflammées, ainsi qu'à des marqueurs biologiques tels que la vitesse de sédimentation, la CRP ou le taux de facteur rhumatoïde (Dasgupta *et al.*, 1992 ; Madhok *et al.*, 1993). Ces taux diminuent généralement sous l'effet des traitements de fond, en corrélation avec l'amélioration clinique (Straub *et al.*, 1997).

Par ailleurs, des quantités importantes d'IL-6 ont été détectées dans le liquide synovial et la membrane synoviale des patients atteints de PR (Kotake *et al.*, 1996), contribuant à la formation du pannus et aux manifestations articulaires locales. L'IL-6 peut activer divers types cellulaires, y compris les cellules immunitaires et les fibroblastes synoviaux. En outre, bien que cela reste à confirmer chez l'humain, l'IL-6, en synergie avec le TGF- β et l'IL-1, pourrait participer à la différenciation des lymphocytes naïfs en cellules Th17 (Oukka, 2008). Or, l'implication majeure de ces lymphocytes dans la physiopathologie de la PR a récemment été démontrée : l'IL-17 qu'ils

produisent dans la synoviale rhumatoïde entretient l'inflammation locale (**Toh et Miossec, 2007 ; Chabaud et al., 1999**).

- **Interleukine-1**

Interleukine-1 (IL-1) joue un rôle central dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) (**Schiff, 2000 ; Dayer, 2002**). Elle contribue, avec le TNF- α , à la production de métalloprotéases et de prostaglandines, deux éléments impliqués dans la dégradation des tissus (**Dayer et al., 2004**). Ces cytokines sont principalement produites par les macrophages, activés par un contact direct avec des cellules T stimulées sur le site inflammatoire. Bien qu'elles agissent ensemble dans la réponse inflammatoire, les études expérimentales montrent que l'IL-1 a une action locale dominante, favorisant la destruction tissulaire et inhibant la réparation, tandis que le TNF- α agit davantage à l'échelle systémique, en intensifiant l'inflammation (**Dayer, 2002**). L'IL-1 est présente à toutes les phases de la maladie, ce qui justifie son ciblage thérapeutique quel que soit le stade de la PR. Elle est un médiateur essentiel de la résorption osseuse et de la dégradation du cartilage (**Van Den Berg, 2000 ; Dayer et al., 2001**). Après sa sécrétion, l'IL-1 peut se présenter sous une forme membranaire (IL-1 α) ou soluble (IL-1 β), et se lie aux récepteurs spécifiques de l'IL-1. La liaison à son récepteur actif, l'IL-1R1, est finement régulée par deux éléments : le récepteur leurre IL-1R2, qui n'active aucun signal, et l'antagoniste naturel IL-1Ra. Ce dernier empêche l'IL-1 de se fixer à IL-1R1 en occupant de manière compétitive ce récepteur, sans provoquer de signal intracellulaire (**Dayer et al., 2001**).

Cependant, même une faible occupation des récepteurs suffit à déclencher une réponse de l'IL-1. Ainsi, une quantité importante d'IL-1Ra est nécessaire pour bloquer efficacement son action. L'IL-1Ra est une cytokine naturellement présente dans l'organisme, agissant comme inhibiteur de l'IL-1 (**Dinarello, 2000**). Dans la synovite rhumatoïde, un déséquilibre a été observé : la production locale d'IL-1Ra est insuffisante pour contrecarrer les effets pro- inflammatoires de l'IL-1 (**Arend, 2001**).

- **L'interleukine 17**

L'interleukine 17 (IL-17) est produite de manière spontanée par le tissu synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), comme l'ont montré (**Chabaud et al. ;1999**). Sa concentration est étroitement liée à l'intensité de l'activité inflammatoire et au degré de

destruction articulaire. Les interactions cellulaires présentes localement favorisent une sécrétion abondante d'IL-17 au niveau du site inflammatoire (Noack *et al.*, 2016). En agissant en synergie avec d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IL-6 et l'IL-1, l'IL-17 stimule les synoviocytes, qui libèrent à leur tour des cytokines et chimiokines inflammatoires. Ce mécanisme contribue au maintien et à la chronicité de l'inflammation articulaire (Noack *et Kolopp-Sarda*, 2018).

3.1.2. Cytokines anti-inflammatoires et PR

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), on observe une diminution générale des cytokines anti-inflammatoires, ce qui contribue à l'aggravation de l'inflammation. Chacune de ces cytokines représente une piste thérapeutique potentielle pour le traitement de la maladie.

L'interleukine-1 récepteur antagoniste (IL-1 Ra) est une forme soluble du récepteur de l'IL-1. Elle agit comme inhibiteur en bloquant l'activité de cette cytokine par un mécanisme d'antagonisme compétitif.

Les interleukines IL-4, IL-10 et IL-13 ont la capacité d'inhiber la production d'IL-1 et de TNF α , deux cytokines majeures de l'inflammation.

D'autres cytokines aux propriétés anti-inflammatoires existent également, telles qu'IL-11, IL-19, IL-20 et IL-22, bien que leurs rôles précis soient encore mal définis (Gerhard, 2014).

3.2. Lupus érythémateux systémique (LES)

Est une maladie auto-immune systémique typique, touchant principalement les femmes avant l'âge de 40 ans. Il se manifeste par la production d'auto-anticorps, notamment dirigés contre des antigènes nucléaires, entraînant des lésions tissulaires liées à des réactions immunitaires anormales. La sévérité de la maladie dépend surtout de l'atteinte d'organes vitaux, comme les reins et le système nerveux central, ainsi que des complications, notamment infectieuses, causées par des traitements parfois très agressifs nécessaires au contrôle des symptômes.

L'origine (étiologie) et les mécanismes physiopathologiques du LES restent encore peu compris. Comme pour d'autres maladies non spécifiques à un organe, les premières étapes de la

maladie sont incertaines et probablement variées. Les mécanismes de lésion et de développement ne sont qu'en partie élucidés. Le caractère multifactoriel de cette pathologie implique une combinaison de facteurs immunologiques et génétiques dominants, mais aussi hormonaux et environnementaux, qui interagissent de manière complexe et entraînent une grande diversité des manifestations cliniques selon les individus.

Les cytokines, quant à elles, sont des médiateurs solubles essentiels permettant la communication entre les différentes cellules du système immunitaire et les autres tissus de l'organisme. Elles jouent un rôle fondamental dans la régulation de la réponse immunitaire, non pas de manière isolée, mais par l'équilibre dynamique qu'elles maintiennent entre elles. (**Viallard et al.,2000**).

a) Les cytokines de type TH1

• **Facteur de nécrose tumorale alpha**

Facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) semble avoir un rôle protecteur vu que son inhibition favorise la production d'IL-10, elle-même impliquée dans la production d'auto-anticorps. Ce qui explique l'observation d'un tableau clinique lupique chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF- α pour un poly rhumatoïde. Paradoxalement, il a été observé une expression accentuée du TNF- α dans les lésions de glomérulonéphrite. L'inhibition du TNF- α pourrait donc être intéressante au cours des néphropathies lupiques (**Masutani et al., 2001**).

• **Interféron gamma**

Interféron gamma (INF- γ) est surtout produit par les lymphocytes T et les cellules NK. Dans les lupus murins, la production d'INF- γ est très hétérogène, augmentée dans certains modèles , (**Budd et al.,1991; Lin et al.,1995**)diminuée dans d'autres(**De Wit et al.,1993;Handwerger et al.,1994**) Chez l'homme, bien que plusieurs auteurs aient constaté une diminution in vitro de la production d'INF- γ dans le LED et que le nombre de cellules le produisant soit diminué chez les malades en poussée (**Hagiwara et al.,1996**) , il est incontestable que certains patients lupiques ont des taux très élevés d'INF- γ dans leur sérum(**al- Janadi et al.,1993; Kim et al.,1987**) . Dans le modèle de stimulation polyclonale des cellules mononuclées en sang total, nous avons montré une corrélation significative entre les taux d'INF- γ et l'activité de la maladie (**Viallard et al., 1999**). Un déficit en L'INF-Y laisse libre cours à une

réponse de type Th2 avec une stimulation lymphocytaire B. Inversement, une forte production d'IFN- γ a probablement un rôle délétère comme en témoignent les expériences faites sur les souris NZB/NZW les pour lesquelles l'administration d'IFN- γ accélère le développement d'une glomérulonephrite alors que le traitement de ces souris par un anticorps anti-IFN- γ entraîne une rémission LyT clinique et sérologique (**Jacob et al .,1987; Ozmen et al .,1995**) De plus, le rôle activateur de l'IFN- γ sur les monocytes/macrophages permet de rendre compte de l'état inflammatoire qui caractérise ces états, et par là participe à une boucle amplificatrice des événements immunitaires (**Viallard et al.,2000**).

- **Interleukine -12**

Interleukine-12 est une cytokine pro-inflammatoire majeure, connue pour induire puissamment la production d'interféron gamma (IFN- γ) et favoriser la réponse immunitaire de type Th1 (**Lamont et Adorini, 1996**). Elle est principalement sécrétée par les cellules présentatrices d'antigènes, telles que les macrophages et les cellules dendritiques.

Dans le modèle murin MRL/lpr, caractérisé par une déficience en protéine Fas, les taux circulants d'IL-12 sont significativement élevés et corrélés à ceux de l'IFN- γ . Ces observations suggèrent que, conformément au modèle général, l'action de l'IL-12 s'exercerait à travers l'induction de l'IFN- γ (**Fan et al., 1997 ; Huang et al., 1997**).

Chez l'être humain, le rôle de l'IL-12 dans le lupus érythémateux systémique (LES) a été peu exploré. Une étude menée par (**Horwitz et al.,1998**) sur 10 patients lupiques en phase de poussée initiale a révélé des taux d'IL-12 significativement plus bas que ceux observés chez des individus sains.

Par ailleurs, l'ajout d'IL-12 à des cultures de cellules mononucléées provenant de patients atteints de LES a entraînés une réduction de la production d'anticorps anti-ADN, sans pour autant influencer les niveaux d'IL-10 ou d'IL-6 (**Houssiau et al., 1997**).

b) Les cytokines de type TH2

- **Interleukine-10**

Bien qu'ayant un effet bénéfique dans la polyarthrite rhumatoïde en raison de ses propriétés anti-inflammatoires, joue un rôle différent dans le lupus érythémateux systémique (LES). En

effet, une production excessive d'IL-10 est associée aux poussées de la maladie ainsi qu'à divers marqueurs cliniques et biologiques de son activité. Cette cytokine favorise la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, orientant ainsi la production vers des immunoglobulines de type IgG (**Houssiau et al., 1998**).

Dans des modèles murins classiques de lupus, l'administration d'anticorps neutralisants dirigés contre l'IL-10 a permis de retarder l'apparition des symptômes, en particulier les atteintes rénales, d'améliorer la survie et de réduire les taux d'anticorps anti-ADN. Une étude pilote menée chez l'humain, portant sur six patients atteints de lupus, a montré que l'injection d'anticorps monoclonaux murins anti-IL-10 a induit une rémission clinique chez cinq d'entre eux, bien que les niveaux d'anticorps anti-ADN soient restés inchangés (**Llorente et al., 2000**).

- **Interleukine-6**

L'interleukine-6 joue un rôle clé dans la physiopathologie du lupus. Elle contribue à l'activation des lymphocytes B et à la production d'anticorps pathogènes. Plusieurs études ont montré que les taux d'IL-6 sont significativement augmentés dans le liquide céphalorachidien (LCR) et les urines des patients présentant des atteintes neurologiques et rénales, et ces taux sont corrélés à la gravité des lésions rénales (**Hirohata et Miyamoto, 1990 ; Horii et al., 1993**).

Le rôle pathogène de cette cytokine est renforcé par des études expérimentales : l'utilisation d'anticorps anti-IL-6 chez des souris lupiques retarde l'apparition des lésions rénales (**Finck et al., 1994**), et diminue la production in vitro d'anticorps anti-ADN chez l'homme (**Linker et al., 1991**). Cependant, la corrélation entre les taux d'IL-6 et l'activité clinique du lupus reste controversée, certaines études récentes n'ayant pas confirmé ce lien (**Hagiwara et al., 1996 ; Peterson et al., 1996**).

La production d'IL-6 est régulée par des signaux positifs (comme l'IL-1 β et le TNF- α) et négatifs (comme l'IL-4, le TGF- β et l'IL-10). Chez les patients lupiques, malgré une production élevée d'IL-10, les taux d'IL-6 demeurent élevés. Ce paradoxe s'expliquerait par le mode d'action différent des cytokines inhibitrices : l'IL-4 et le TGF- β agissent au niveau transcriptionnel, alors que l'IL-10 réduit la stabilité de l'ARNm de l'IL-6 de façon post-transcriptionnelle (**Linker-Israeli et al., 1999**). À l'inverse, l'IL-1 β et le TNF- α augmentent cette stabilité. Ainsi, dans le lupus, un déséquilibre des cytokines favoriserait la prolongation de la

demi-vie de l'ARNm de l'IL-6, ce qui expliquerait sa surexpression persistante (**Viallard et al., 2000**).

- **Interleukine-4**

Joue un rôle crucial dans le développement du lupus érythémateux systémique (LES). Elle est principalement produite par les cellules T auxiliaires de type Th2 et exerce son action en activant la prolifération et la différenciation des lymphocytes B. Cela conduit à une production excessive d'auto-anticorps, dont les anticorps anti-ADN, caractéristiques du LES (**Jeong et al., 2010**). IL-4 est également responsable du changement de classe des immunoglobulines vers les sous-types IgG1 et IgE, qui sont fréquemment élevés chez les patients atteints de cette maladie (**Lipsky, 2001**).

Chez les individus atteints de LES, plusieurs recherches ont montré une élévation des niveaux sériques d'IL-4, particulièrement lors des phases actives de la maladie (**Liu et al., 2006 ; Hart et al., 2005**). Cette augmentation est associée à un déséquilibre entre les réponses immunitaires Th1 et Th2, où la réponse Th2 prédomine, favorisant ainsi une inflammation persistante (**Robinson et al., 1996**).

De plus, IL-4 joue un rôle dans la polarisation des macrophages vers le type M2, lequel est moins efficace pour éliminer les cellules apoptotiques. Cela conduit à l'accumulation de débris cellulaires qui peuvent activer des mécanismes auto-immuns (**Herrmann et al., 1998**). Des études sur des modèles animaux (tels que les souris NZB/W F1) ont également révélé que la surexpression de l'IL-4 aggrave les symptômes du LES (**Jeong et al., 2010**).

Ainsi, l'IL-4 constitue une cible thérapeutique potentielle, bien que les recherches cliniques visant à inhiber cette cytokine soient encore en cours (**Gandhi et al., 2020**).

3.3. Sclérose en plaque

Est une maladie auto-immune qui affecte le système nerveux central (SNC), en particulier le cerveau et la moelle épinière. Elle se caractérise par des lésions inflammatoires dispersées dans la substance blanche du SNC, survenant de manière progressive dans le temps et l'espace. Dans cette pathologie, le système immunitaire, qui joue normalement un rôle dans la défense contre les infections, réagit de manière excessive et attaque la myéline (**Figure 8**), une couche protectrice

autour des fibres nerveuses. Cette myéline est essentielle à la transmission des signaux nerveux entre le cerveau et le reste du corps. La maladie touche également les prolongements des neurones, appelés axones, qui forment ces fibres. La SEP est la maladie chronique la plus invalidante du système nerveux central chez les jeunes et constitue la principale cause de handicap grave non traumatique chez les jeunes adultes (Bertho *et al.*, 2021).

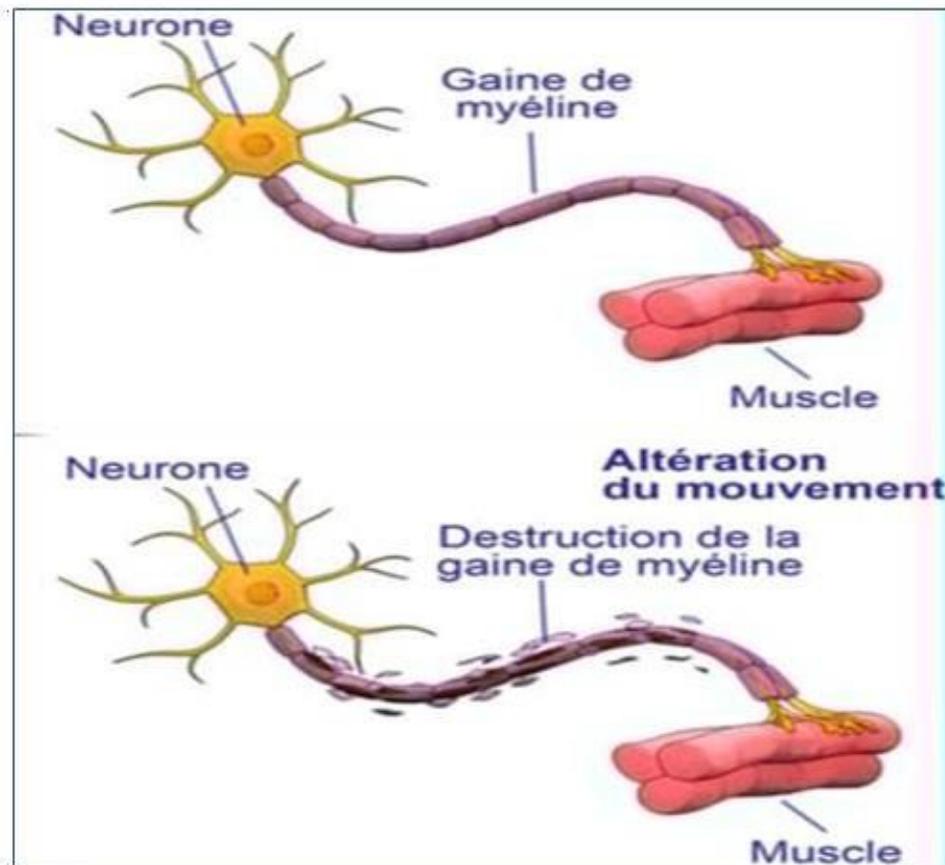


Figure 8 : destruction de la gaine de myéline d'un axone (Bertho *et al.*, 2021).

Les cytokines jouent un rôle central dans l'inflammation immunitaire associée à la sclérose en plaques. Elles participent à la destruction des oligodendrocytes, à la dégénérescence des axones (Wujek *et al.*, 2002 ; Bjartmar *et al.*, 2003), ainsi qu'au dysfonctionnement des neurones des processus clés dans la progression de la maladie (Lucchinetti *et al.*, 2000) et à l'origine de déficits neurologiques irréversibles. Chez les patients atteints de formes sévères de SEP, le liquide céphalo-rachidien contient des médiateurs solubles capables de provoquer, *in vitro*, des lésions axonales et l'apoptose neuronale (Alcazar *et al.*, 2000). Comprendre les

mécanismes d'action de ces cytokines est donc essentiel pour concevoir des traitements qui protègent les oligodendrocytes et les axones, et ainsi prévenir les handicaps chroniques liés à la maladie.

- **Interleukine 1**

L'interleukine-1 est une cytokine de 17 kDa principalement produite par les monocytes et les macrophages, mais aussi par les cellules endothéliales, les lymphocytes B et les lymphocytes T activés. Son expression est significativement augmentée dans le système nerveux central (SNC) lors de l'induction de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), un modèle animal de la sclérose en plaques (**Kennedy et al., 1992 ; Bauer et al., 1993**).

L'administration d'IL-1 β dans le cerveau de rats, en contexte d'ischémie ou de traumatisme crânien, entraîne une aggravation des lésions neuronales caractérisée par une augmentation de la mort cellulaire et la formation d'un œdème (**Stroemer et Rothwell, 1997**). À l'inverse, l'élévation de l'expression d'antagonistes des récepteurs de l'IL-1 dans le SNC permet de bloquer ces effets délétères (**Yang et al., 1998**). In vitro, IL-1 induit l'apoptose des neurones (**Downen et al., 1999**), un effet neurotoxique qui semble dépendre de l'induction de l'enzyme iNOS (**Stoll et al., 2000**). De plus, IL-1 β provoque la mort des oligodendrocytes lorsqu'ils sont cultivés avec des astrocytes et des microglies, mais pas lorsqu'ils sont isolés. Cette toxicité pourrait résulter d'une perturbation de l'absorption et du métabolisme du glutamate par les astrocytes, étant donné que des antagonistes des récepteurs du glutamate permettent de prévenir cette neurotoxicité (**Takahashi et al., 2003**). Ainsi, IL-1 pourrait contribuer, seule ou en synergie avec d'autres facteurs, aux lésions neuronales et axonales observées dans la sclérose en plaques. Toutefois, certaines études ont montré qu'IL-1 est également capable de stimuler la production de facteur de croissance nerveuse (NGF) in vitro (**Carlson et al., 1999**), suggérant un potentiel rôle neuroprotecteur. Par ailleurs, une association entre certaines variations génétiques du gène de l'IL-1 et la progression de la SEP a été mise en évidence (**Schrijver et al., 2003**).

- **Interleukine-6**

Est une cytokine de type Th1 produite par divers types cellulaires, notamment les phagocytes mononucléés, les cellules endothéliales vasculaires, les fibroblastes, ainsi que par certaines cellules T activées, les astrocytes et les microglies dans le système nerveux central

(SNC). Elle joue un rôle clé dans la croissance et la différenciation des cellules B. Sa production est induite principalement par l'IL-1, et dans une moindre mesure, par le TNF- α .

Dans les modèles expérimentaux de sclérose en plaques, tels que ceux induits par la protéine basique de la myéline (MBP) ou la glycoprotéine oligodendrocytaire de la myéline (MOG), une surexpression d'IL-6 est observée dans le SNC au cours de la phase d'induction de la maladie (**Kennedy *et al.*, 1992 ; Okuda *et al.*, 1998**). Cette élévation est associée à une pathologie neurodégénérative (**Campbell *et al.*, 1998**).

L'utilisation d'anticorps neutralisants dirigés contre l'IL-6 permet de réduire l'incidence de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), qu'elle soit induite activement ou transférée passivement (**Gijbels *et al.*, 1995**). De plus, des souris génétiquement déficientes en IL-6 se montrent résistantes à l'induction de l'EAE (**Eugster *et al.*, 1998 ; Samoilova *et al.*, 1998 ; Okuda *et al.*, 1999**). L'administration d'IL-6 pendant la phase préclinique suffit même à déclencher la maladie (**Eugster *et al.*, 1998 ; Samoilova *et al.*, 1998 ; Okuda *et al.*, 1999**). Par ailleurs, l'absence d'IL-6 entraîne une réduction de la production des cytokines Th1 et Th2 ainsi qu'une baisse des taux d'anticorps anti-MOG. L'expression des molécules d'adhésion VCAM-1 et ICAM-1 est également diminuée, ce qui pourrait perturber l'infiltration des lymphocytes Th1 dans le SNC (**Eugster *et al.*, 1998**).

Dans les lésions de la sclérose en plaques humaine, des cellules exprimant l'IL-6, principalement des astrocytes (10–17 %) et des macrophages (jusqu'à 2 %), ont été identifiées (**Schonrock *et al.*, 2000**). Ces cellules sont plus nombreuses dans les lésions démyélinisantes inactives, et leur présence est corrélée à la préservation des oligodendrocytes. À l'inverse, une absence d'IL-6 est liée à une perte de ces cellules.

Enfin, les cellules T des patients atteints de SEP présentent une expression accrue des récepteurs de l'IL-6 (**Bongioanni *et al.*, 2000**).

- **Facteur de nécrose tumorale alpha**

Est principalement produit par les cellules phagocytaires mononucléées activées, mais aussi par les cellules NK, les lymphocytes B, les lymphocytes T activés, les astrocytes et la microglie dans le système nerveux central (SNC). Sa production est associée à une réponse

immunitaire de type Th1 et stimule l'activation de nombreuses cellules, tout en induisant l'expression de molécules d'adhésion, de chimiokines et d'autres cytokines.

En réponse aux infections bactériennes, le TNF- α est libéré comme pyrogène endogène, entraînant la fièvre, la cachexie, et la production de protéines de phase aiguë. Dans le modèle animal de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), l'expression du TNF- α suit l'évolution de la maladie (Issazadeh *et al.*, 1995a, 1996, 1998 ; Begolka et Miller, 1998). L'administration de TNF- α aggrave la forme clinique de l'EAE et accroît l'infiltration des cellules dans la moelle épinière (Kuroda et Shimamoto, 1991).

Inversement, l'injection d'anticorps anti-TNF- α chez la souris SJL/J supprime les signes cliniques de l'EAE, et les tissus du SNC ne montrent ni infiltration pathologique ni démyélinisation (Selmaj *et al.*, 1991). Les souris transgéniques exprimant le TNF- α dans le SNC développent une pathologie inflammatoire démyélinisante chronique spontanée, marquée par des infiltrats de lymphocytes T CD4+ et CD8+, une astrogliose et une démyélinisation, qui peuvent être totalement réversibles après administration d'un anticorps neutralisant anti-TNF- α (Probert *et al.*, 1995).

Dans le SNC, le TNF- α localement produit favorise l'apoptose des oligodendrocytes (Selmaj et Raine, 1988). De façon cohérente, les modèles transgéniques surexprimant le TNF- α présentent une augmentation de l'apoptose des oligodendrocytes et de la démyélinisation (Akassoglou *et al.*, 1998).

Ces observations appuient l'idée que le TNF- α joue un rôle inflammatoire majeur, et que son absence devrait limiter l'EAE. Pourtant, de manière inattendue, les souris déficientes en TNF- α développent une EAE plus sévère, avec davantage d'inflammation et de démyélinisation (Liu *et al.*, 1998). Des résultats similaires sont obtenus chez les souris double knock-out pour TNF- α et LT- α (Frei *et al.*, 1997).

Ces contradictions pourraient s'expliquer par les fonctions distinctes des deux récepteurs du TNF : TNFR1 (p55) et TNFR2 (p75). Les souris dépourvues de TNFR1 développent une EAE plus modérée que les souris sauvages (Bachmann *et al.*, 1999 ; Suvannavejh *et al.*, 2000), alors que celles dépourvues de TNFR2 présentent une forme aggravée. L'injection de TNFR1 soluble chez les souris SJL/J empêche le déclenchement et les rechutes de l'EAE (Selmaj et Raine,

1995), sans provoquer de lésions dans le SNC. De même, chez le rat Lewis, l'administration de TNFR1-IgG réduit considérablement la sévérité de la maladie (**Korner et al., 1997**),

Le TNFR1 est impliqué dans l'apoptose des lymphocytes T (**Speiser et al., 1996 ; Bachmann et al., 1999**) et joue un rôle important dans la régulation immunitaire. Toutefois, dans l'EAE, il semble surtout responsable des dommages dans le SNC.

Le TNF- α a une action directe sur la mort des oligodendrocytes et la démyélinisation (**Probert et al., 1995**). Il influence également la prolifération et la mort des cellules progénitrices des oligodendrocytes (OPCs) (**Arnett et al., 2001**). Le facteur neurotrophique ciliaire (CNTF), qui soutient leur différenciation, est crucial : les souris déficientes en CNTF développent une EAE plus grave, caractérisée par une mort accrue des oligodendrocytes et des atteintes axonales, vraisemblablement médiées par le TNF- α . Chez l'être humain, l'expression de TNF- α est significativement augmentée dans les lésions de sclérose en plaques (SEP) (**Cannella et Raine, 1995**). Il est exprimé dans les lésions actives chroniques par les macrophages, la microglie et les astrocytes (**Hofman et al., 1989 ; Selmaj et al., 1991 ; Cannella et Raine, 1995**). De nombreuses études (**Selmaj et al., 1991 ; Huberman et al., 1993 ; Zipp et al., 1995 ; Andrews et al., 1998 ; Van Oosten et al., 1998**) ont révélé une corrélation entre l'élévation du TNF- α et l'évolution clinique de la SEP. En effet, une augmentation de sa production in vitro a été détectée deux semaines avant une rechute (**Beck et al., 1988**).

Par ailleurs, les niveaux de TNFR p55 sont plus élevés chez les patients atteints de SEP stable, et augmentent encore après le début d'une poussée (**Rieckmann et al., 1994**). Les concentrations de TNF- α dans le sérum et le liquide céphalorachidien sont corrélées à l'activité de la maladie sur l'IRM (**Spuler et al., 1996**). Enfin, chez les patients atteints de SEP progressive chronique, des niveaux accrus de TNFR1 et TNFR2 solubles sont observés et associés à une progression du score EDSS ainsi qu'à l'apparition de nouvelles lésions visibles à l'IRM avec gadolinium (**Khoury et al., 1999**).

- **Facteur de croissance transformant**

Facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) est principalement produit par les cellules T de type Th3, ainsi que par les monocytes activés, les astrocytes et les microglies. Cette cytokine possède des effets pléiotropes marqués : il freine la prolifération des lymphocytes T, bloque la

maturation des lymphocytes cytotoxiques et des cellules NK, et empêche l'activation des macrophages (Koo *et al.*, 1991). De plus, il exerce une action anti-inflammatoire en neutralisant les effets des cytokines pro-inflammatoires sur d'autres types cellulaires. Le TGF- β 2 réduit la migration des lymphocytes en conditions in vitro et leur infiltration dans le système nerveux central in vivo (Koo *et al.*, 1991). Quant au TGF- β 1, il supprime la production de TNF- α (Stevens *et al.*, 1994). L'absence de TGF- β 1 chez la souris entraîne une inflammation multifocale sévère et incontrôlée (Shull *et al.*, 1992).

Dans le modèle EAE chez le rat Lewis, l'expression de l'ARNm codant pour TGF- β augmente dans le SNC au sommet de la maladie et juste avant la phase de récupération (Issazadeh *et al.*, 1995b). La protéine TGF- β est d'ailleurs détectée pendant cette phase de récupération (Khoury *et al.*, 1992).

En revanche, chez le rat DA, l'expression de TGF- β dans le modèle EAE est presque inexistante (Issazadeh *et al.*, 1996).

Les trois isoformes TGF- β 1, TGF- β 2 et TGF- β 3 ont toutefois été identifiées dans les lésions inflammatoires périvasculaires du SNC chez des souris SJL atteintes d'EAE (Johns *et al.*, 1991).

- **Interleukine-10**

Est une cytokine produite par les monocytes, les macrophages, les cellules B et les cellules Th2. Elle inhibe la production de plusieurs cytokines, telles que l'IL-1 et le TNF- α , et freine également la prolifération des lymphocytes T in vitro. Sa fonction principale est d'inhiber la production de cytokines par les macrophages et de réduire l'expression des molécules du CMH de classe II ainsi que des molécules co-stimulatrices.

Dans un modèle murin de l'EAE, l'injection d'un anticorps monoclonal anti-IL-10 avant l'apparition des signes cliniques a aggravé la maladie, tandis que l'administration pendant la phase de priming n'a eu aucun impact (Cannella *et al.*, 1996). Les souris déficientes en IL-10 sur un fond génétique C57BL/6 montrent une sensibilité accrue et développent une forme plus sévère de l'EAE par rapport aux souris déficientes en IL-4 ou aux souris de type sauvage (Bettelli *et al.*, 1998). Les cellules T de ces souris déficientes montrent une prolifération accrue et produisent plus de cytokines pro-inflammatoires (comme IFN- γ et TNF- α) lorsqu'elles sont exposées à un peptide déclencheur de l'encephalite, et induisent une EAE plus grave lorsqu'elles sont

transférées dans des souris de type sauvage (**Bettelli et al., 1998**). Une récupération spontanée de la maladie a été observée chez les souris de type sauvage et celles déficientes en IL-4, mais pas chez celles déficientes en IL-10, ce qui suggère que l'IL-10 joue un rôle fondamental dans la récupération de l'EAE (**Samoilova et al., 1998b**). À la différence d'IL-4, une autre cytokine Th2, l'absence d'IL-10 induit systématiquement une forme plus grave d'EAE, ce qui indique que sa fonction est unique et ne peut être compensée par d'autres cytokines Th2.

Chez les humains, des études utilisant la PCR ont montré une réduction des niveaux d'IL-10 dans les PBMCs (cellules mononucléées du sang périphérique) avant l'apparition des poussées chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (RR MS) (**Rieckmann et al., 1994**). Les niveaux d'IL-10 étaient significativement plus faibles chez les patients atteints de la forme secondairement progressive (SP) par rapport à ceux atteints de la forme RR, quatre semaines avant l'apparition d'une activité en IRM et six semaines avant une rechute clinique (**Van Boxel-Dezaire et al., 1999**). Les clones de cellules T réactifs à la PLP, isolés durant la phase aiguë chez ces patients, montraient une prédominance du phénotype Th1, produisant des niveaux élevés d'IFN- γ et de TNF- α . En période de rémission, ces clones produisaient davantage d'IL-10 et de TGF- β par rapport aux témoins (**Correale et al., 1995a, 1995b ; Pelfrey et al., 2000**).

- **Interleukine-4**

Produite par les cellules Th2 CD4+, joue un rôle clé dans la différenciation et la prolifération des cellules B. En culture cellulaire (in vitro), l'IL-4 inhibe l'activation des cellules Th1, ce qui réduit la production des cytokines inflammatoires IL-1 et TNF- α . L'IL-4 renforce la réponse Th2 en activant son récepteur sur les cellules T, ce qui entraîne la stimulation du facteur de signalisation STAT6, lequel induit l'expression des gènes associés au phénotype Th2. Dans le modèle de l'EAE, l'IL-4 a été identifiée comme une cytokine inhibitrice. Chez des souris SJL immunisées avec le PLP, l'ARNm d'IL-4 n'a été détecté qu'après rémission de la maladie (**Begolka et al., 1998**). Toutefois, une faible expression d'IL-4 a été observée dans le système nerveux central dans d'autres modèles d'EAE (**Issazadeh et al., 1995 ; Issazadeh et al., 1996**).

La résistance à l'EAE induite par les réponses Th2 est attribuée aux cellules CD4+ produisant de l'IL-4 (**Karpus et al., 1992 ; Cua et al., 1995**). L'administration intrapéritonéale d'IL-4 après transfert de cellules réactives à la protéine basique de la myéline (MBP) a diminué la

gravité clinique de l'EAE (**Racke et al., 1994**). Cependant, l'expression transgénique d'IL-4 dans les cellules T n'a pas modifié la sévérité de l'EAE (**Bettelli et al., 1998**). En revanche, des cellules T encéphalitogènes transduites avec un vecteur rétroviral exprimant l'IL-4 ont retardé le début de l'EAE et en ont réduit la gravité lorsqu'elles ont été transférées chez des souris immunisées avec la MBP (**Shaw et al., 1997**). Les résultats des études sur les souris knock-out IL-4 ont été inattendus et souvent contradictoires. Les souris déficientes en IL-4, qu'elles soient issues des souches PLJ ou C57BL/6, ont montré des taux d'incidence, des scores de gravité et des taux de mortalité similaires à ceux des témoins (**Liblau et al., 1997 ; Bettelli et al., 1998**). Une légère prolongation de la maladie a été notée chez les souris PLJ déficientes en IL-4, suggérant que l'IL-4 pourrait être impliqué dans la résolution du trouble (**Liblau et al., 1997**). Par contre, des formes plus graves de la maladie ont été observées chez les souris déficientes en IL-4 des souches C57BL/6 et BALB/c (**Falcone et al., 1998**). L'administration d'un anticorps neutralisant l'IL-4 n'a pas aggravé la gravité de l'EAE lorsqu'elle a été transférée passivement (**Ruddle et al., 1990**).

En résumé, la surexpression de l'IL-4 semble réduire la sévérité de l'EAE, tandis que son absence n'affecte généralement pas l'évolution de la maladie, probablement en raison de la compensation de son absence par d'autres cytokines Th2 qui contribuent à l'induction de la tolérance dans l'EAE.

Les recherches concernant l'IL-4 dans la sclérose en plaques (SEP) sont encore limitées. Des niveaux élevés d'IL-4 ont été observés dans les lésions actives aiguës et chroniques de la SEP (**Cannella et Raine, 1995**). Une augmentation de la production d'IL-4 par les cellules mononucléées du sang périphérique stimulées par CD3 a été relevée chez des patients atteints de SEP secondairement progressive traités par cyclophosphamide/méthylprednisolone, comparativement aux patients non traités (**Smith et al., 1997b**). De plus, ces patients ont montré une fréquence plus élevée de clones de cellules T réactifs à la MBP et au PLP produisant de l'IL-4, par rapport aux patients non traités (**Takashima et al., 1998**).

4. Criblage thérapeutique des cytokines dans les maladies auto immune

Les maladies auto-immunes chroniques représentent un défi majeur en santé publique, touchant environ 8 % de la population. Ces pathologies résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui attaque les composants de l'organisme, entraînant des inflammations répétées et multi-organiques. Parmi les maladies courantes figurent le lupus érythémateux

systemique (**LES**), la polyarthrite rhumatoïde (**PR**), la maladie de Crohn, la sclérose en plaques (**SEP**), et le diabète de type 1. En raison de la complexité de ces affections et de la diversité des réponses immunitaires impliquées, les traitements traditionnels, principalement basés sur les corticostéroïdes et des immunosuppresseurs non spécifiques tels que le méthotrexate et le cyclophosphamide, visaient à réduire l'hyperactivité du système immunitaire. Cependant, malgré leur efficacité relative, ces traitements sont souvent accompagnés d'effets secondaires graves tels qu'une immunosuppression généralisée, un risque accru d'infections et des complications à long terme pouvant entraîner des toxicités organiques. Ce constat a conduit au développement de stratégies thérapeutiques innovantes ciblant des éléments plus spécifiques de la réponse immunitaire, comme les cytokines pro-inflammatoires ($\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL-17) ou les cellules T/B auto-réactives. Dans ce contexte, le développement de nouvelles molécules thérapeutiques, telles que les peptides thérapeutiques ou les anticorps monoclonaux, représente des perspectives prometteuses pour un contrôle plus précis, sûr et durable de l'inflammation auto-immune (**Briand et Muller, 2016**).

4.1. Les biothérapies ciblant les cytokines dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

Les recherches récentes sur la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette maladie, favorisant ainsi le développement de traitements biothérapeutiques ciblant les cytokines. Depuis une vingtaine d'années, les biothérapies passives sont utilisées pour traiter cette pathologie, visant principalement à cibler les cytokines pro-inflammatoires telles que $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 β et IL-6, responsables des signes cliniques de la maladie (**Aaltonen et al., 2012**).

- **Anti-TNF- α**

Tumor Necrosis Factor alpha ($\text{TNF-}\alpha$) étant une cytokine majeure dans la physiopathologie de la PR, son ciblage par des traitements biothérapeutiques a permis de réduire l'inflammation et d'améliorer les symptômes cliniques de la maladie. Parmi les traitements les plus utilisés, on retrouve les anticorps monoclonaux anti-TNF- α , comme l'**infiximab** (Remicade), un anticorps chimérique combinant des parties humaines et murines, qui a montré une grande efficacité dans le traitement de la PR (**figure 9**). (**Scallon et al., 2002; Choy, 2014**). D'autres anticorps tels que l'**adalimumab** et le **golimumab**, produits par la technologie de phage display et à partir de souris

transgéniques, sont également utilisés pour traiter cette maladie inflammatoire (Choy, 2014). En plus des anticorps monoclonaux, des récepteurs solubles du TNF- α , tels que l'**étanercept** (Enbrel), ont été développés pour traiter la PR. Ce médicament se lie aux formes solubles et membranaires du TNF- α , tout en ayant la capacité de se lier à la lymphotoxine alpha (LT- α), ce qui diffère des autres traitements comme l'infliximab. L'étanercept a montré des effets bénéfiques dans la réduction des niveaux de CRP dans les patients atteints de PR, bien qu'il ait montré une efficacité plus faible dans le traitement de la maladie de Crohn (Moreland *et al.*, 1997 ; Sandborn *et al.*, 2001).

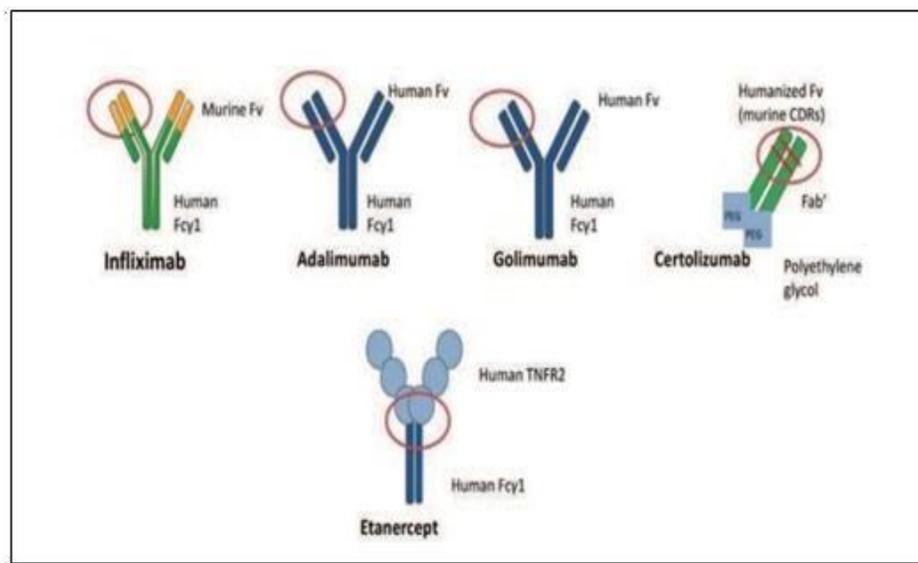


Figure 9 : structure des différents anti TNF avec sites immun géniques (jani *et al.*,2014).

- **Anti-IL1**

Un taux élevé d'IL1 β a été constaté dans le plasma et le liquide synovial des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde (Dayer,2002).

L'**Anakinra** est un antagoniste humain recombinant du récepteur de l'IL1 (figure 10), qui a démontré son efficacité dans la PR, mais d'une manière modérée par rapport aux autres biologiques. Administré en sous cutané à raison de 100 mg/j (Cohen *et al.*,2004). Les effets indésirables à surveiller sont les mêmes que sous anti TNF. Son indication est réservée aux cas résistants au méthotrexate ou à un autre csDMARD.

- **Anti-IL6**

Interleukine -6 est une cytokine pro-inflammatoire, dont le rôle dans la pathogénie de la PR est avéré avec un tropisme systémique et articulaire (Naka *et al.*,2004; Fonseca *et al.*,2009).

La première molécule développée (disponible en Algérie) est le **Tocilizumab** qui neutralise l'effet de l'IL6 en bloquant son récepteur membranaire. Son efficacité a été prouvée dans plusieurs études : OPTION, TOWARD, RADIATE, AMBITION et LITHE (Fleischmann *et al.*,2009). Administré par voie intra veineuse à raison de 8mg/kg toutes les 4 semaines. Comme les autres biologiques, il faut surveiller le risque infectieux, le risque de cytolysse hépatique, de neutropénie.

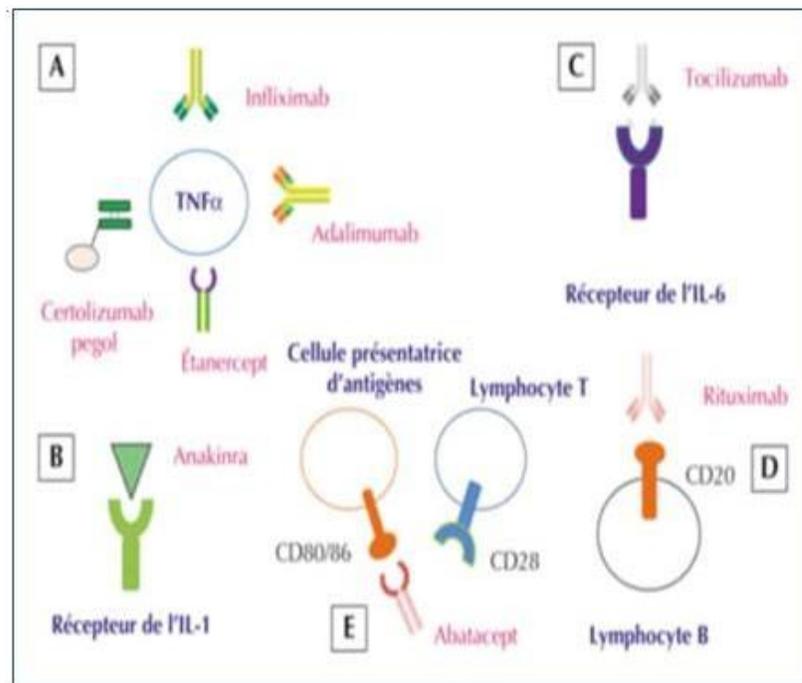


Figure 10 :(Testas *et al.*,2014).

4.2. Les biothérapies ciblant les cytokines dans le lupus érythémateux systémique (LES)

Les traitements ciblés des cytokines et des cellules B dans le lupus érythémateux Systémique (LES) visent à intervenir sur les mécanismes immunitaires qui contribuent à la pathogénie de la maladie. Ces traitements ont montré une certaine efficacité dans la gestion des

manifestations de cette maladie auto-immune, notamment dans les cas résistants aux traitements standards (**Schneider et al., 1999 ; Groom et al., 2007.**)

- **Rituximab (Anti-CD20) :** Le rituximab est un traitement efficace ciblant les cellules B. Son efficacité a été démontrée dans diverses manifestations du LES, telles que la néphrite lupique, la thrombocytopénie et les troubles neuropsychiatriques. Les études ont montré une amélioration clinique chez de nombreux patients, bien que les taux de rechute soient élevés après un suivi relativement court. Les protocoles de traitement varient, utilisant soit un protocole oncologique (375 mg/m² par semaine pendant 4 semaines), soit un protocole adapté à la polyarthrite rhumatoïde (2 perfusions de 1000 mg à 3-4 semaines d'intervalle) Malgré les résultats prometteurs, l'utilisation du rituximab reste sujette à débat, notamment en ce qui concerne la nécessité d'associer ce traitement avec des immunosuppresseurs. (**So,2008**).
- **Bélimumab (Anti-BAFF) :** Le bélimumab agit en inhibant la cytokine BAFF (**Figure11**), essentielle à la survie des cellules B. Les études ont montré que ce traitement est particulièrement efficace chez les patients présentant une activité sérologique élevée, contribuant à une réduction des symptômes cliniques et à une amélioration de l'état général. Cependant, le bélimumab reste encore en phase expérimentale et n'est pas encore disponible sur le marché (**Petri et al., 2007**).
- **Anti-TNF (comme l'infliximab) :** Les anti-TNF ont été essayés dans le traitement du LED en raison de leur succès dans d'autres maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde. Des rapports de cas ont montré une amélioration des symptômes articulaires et rénaux chez les patients traités par infliximab (**Micheloud et al., 2006 ; Aringer et al., 2004**) Cependant, ces traitements présentent des risques importants, notamment la formation d'auto-anticorps, comme les anticorps antinucléaires et anti ADN, ce qui peut entraîner un lupus induit. En raison de ces risques, l'utilisation des anti- TNF dans le LES reste exceptionnelle (**Eriksson et al., 2005 ; Ramos-Casals et al., 2007**).

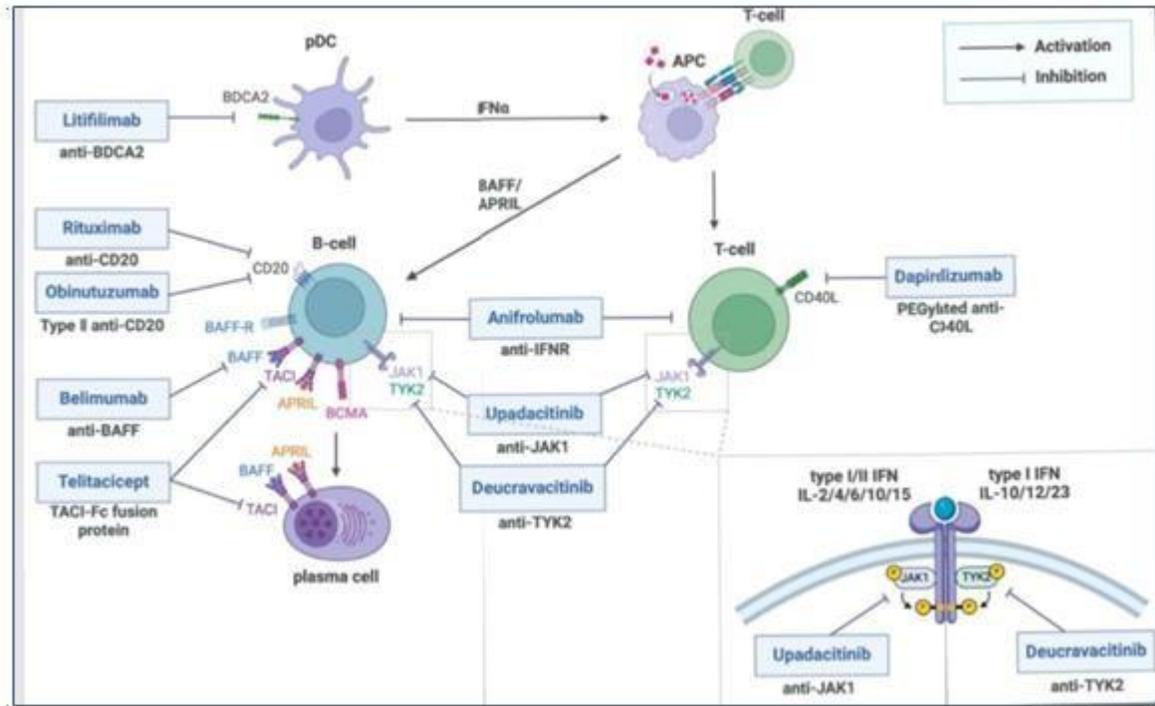


Figure 11 : Biothérapies ciblant les cytokines dans le lupus érythémateux systémique (LES) [5].

4.3. Les biothérapies ciblant les cytokines dans la sclérose en plaques (SEP)

Les traitements actuels de la sclérose en plaques (SEP) ciblent principalement la réponse immunitaire, notamment par des molécules immunomodulatrices agissant sur les cytokines pro-inflammatoires (telles que l'IL-1 β , l'IL-6 ou le TNF- α), ce qui permet de réduire la fréquence des poussées et la formation des plaques de démyélinisation. Cependant, ces approches restent limitées face à la progression du handicap dans les formes progressives de la maladie. **(Du Trieu de Terdonck, 2021).**

Depuis une dizaine d'années, les efforts de recherche se sont étendus à l'identification de molécules capables de favoriser la remyélinisation, notamment via le criblage thérapeutique in vitro et in vivo. Ces criblages ont permis de sélectionner plusieurs candidats thérapeutiques susceptibles d'agir indirectement sur l'environnement inflammatoire via des voies de signalisation des cytokines, en favorisant un microenvironnement propice à la réparation myélinique **(Lubetzki et al., 2020).**

Parmi ces molécules, le **temelimab** (GNbAC1), un anticorps monoclonal ciblant une protéine virale endogène exprimée dans le cerveau, a montré un effet modulateur sur la neuroinflammation, probablement via une réduction de l'activité de certaines cytokines pro- inflammatoires. De même, le GSK239512, un antagoniste des récepteurs de l'histamine H3, a été testé pour ses effets sur la remyélinisation et pourrait également influencer les médiateurs immunitaires impliqués dans la SEP. Ces traitements ont été évalués principalement chez des patients SEP ayant présenté une névrite optique rétrobulbaire (NORB), en mesurant la remyélinisation par la latence des potentiels évoqués visuels. Bien que prometteurs, les résultats cliniques restent limités, et très peu d'essais ont inclus des patients atteints de formes progressives de la maladie. **(Du Trieu de Terdonck, 2021).**

Conclusion

Les cytokines occupent une place centrale dans la régulation de la réponse immunitaire. Elles jouent un rôle dual : elles peuvent stimuler ou inhiber l'inflammation selon le contexte et le type de cytokine impliquée. Dans le cadre des maladies auto-immunes, ce rôle devient encore plus crucial, car un déséquilibre entre cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires est souvent à l'origine d'une inflammation chronique et d'une auto-réactivité persistante.

Au fil de ce travail, nous avons pu mettre en évidence que certaines cytokines comme le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6, l'IL-17 et l'IL-23 sont fortement impliquées dans la pathogénie de plusieurs MAI, en favorisant l'activation excessive des lymphocytes T et B, ainsi que la destruction des tissus. À l'inverse, des cytokines telles que l'IL-10, l'IL-4 et le TGF- β ont démontré leur importance dans le contrôle des réponses inflammatoires et la prévention des lésions auto-immunes. L'approfondissement de nos connaissances sur les mécanismes d'action des cytokines et leur interaction avec les cellules immunitaires a permis le développement de thérapies ciblées, dites biothérapies, qui révolutionnent aujourd'hui la prise en charge des patients atteints de maladies auto-immunes.

Ainsi, cette étude met en lumière non seulement la complexité des réseaux de cytokines, mais également leur potentiel thérapeutique majeur, ouvrant la voie à des approches médicales de plus en plus personnalisées et efficaces. Les recherches futures devront s'attacher à mieux comprendre les interactions fines entre cytokines, facteurs génétiques et environnementaux pour mieux prévenir, diagnostiquer et traiter ces pathologies chroniques.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

- Aaltonen, K. J., Joensuu, J. T., Virkki, L. M., Malmivaara, A., Kontinen, Y. T., Nordström, D. C., Blom, M. (2012).** Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*, 7(1), e30275.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pillai, S. (2022).** Cellular and molecular immunology. 10th ed. Elsevier.
- Aggarwal, S., Ghilardi, N., Xie, M. H., de Sauvage, F. J., Gurney, A. L. (2003).** Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *Journal of Biological Chemistry*, 278(3), 1910–1914.
- Akassoglou, K., Bauer, J., Kassiotis, G., Pasparakis, M., Lassmann, H., Kollias, G., et al. (1998).** Oligodendrocyte apoptosis and primary demyelination induced by local TNF/p55TNF receptor signaling in the central nervous system of transgenic mice: Models for multiple sclerosis with primary oligodendrogliaopathy. *American Journal of Pathology*, 153(3), 801–813.
- Alam, J., Jantan, I., Bukhari, S. N. A. (2017).** Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 92, 615–633.
- Alcazar, A., Regidor, I., Masjuan, J., Salinas, M., Alvarez-Cermeno, J. C. (2000).** Axonal damage induced by cerebrospinal fluid from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 104(1), 58–67.
- Al-Janadi, M., Al-Balla, S., Al-Dalaan, A., Raziuddin, S. (1993).** Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases. *Journal of Clinical Immunology*, 13(1), 58–67.
- Arend, W. P. (2001).** Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: The role of interleukin-1 receptor antagonist. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 30(Suppl 2), 1–6.
- Aringer, M., Graninger, W. B., Steiner, G., Smolen, J. S. (2004).** Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: An open-label study. *Arthritis & Rheumatism*, 50(10), 3161–3169. .

- Arnett, H. A., Mason, J., Marino, M., Suzuki, K., Matsushima, G. K., Ting, J. P. (2001).** NatureTNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and – 1122.
- Arnoul, F. (2003).** La clé du vivant : guérir par la thérapie biologique d'après le Prof. Dr. Enderlein. Reichl Verlag, Edition Asklepios. ISBN: 9783876672595. 182 pages.
- Assier, E., Boissier, M.-C., Dayer, J.-M. (2010).** Interleukine-6 : de la découverte de la cytokine au développement d'un traitement ciblé. *Revue du Rhumatisme*, 77, S16–S22.
- Attisano, L., Wrana, J. L., Lopez-Casillas, F., Massagué, J. (1994).** TGF-beta receptors and actions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1222(1), 71–80.
- ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie. (2018).** Immunologie fondamentale et immunopathologie (2^e éd.). Elsevier Masson. autoimmune encephalomyelitis in interleukin-10-deficient mice: Roles of interleukin-10 in disease progression and recovery. *Cellular Immunology*, 188(2), 118–124.
- Bachmann, R., Eugster, H. P., Frei, K., Fontana, A., Lassmann, H. (1999).** Impairment of TNF-receptor-1 signaling but not Fas signaling diminishes T-cell apoptosis in myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide-induced chronic demyelinating autoimmune encephalomyelitis in mice. *American Journal of Pathology*, 154(5), 1417– 1426.
- Bachoual, J., Boczkowski, J. (2005).** Rôle des cytokines dans l'inflammation bronchopulmonaire. *ECM-Pneumologie*, 2, 74–85.
- Banchereau J., Steinman R. M. (1998).** Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, 392(6673), 245–252.
- Banchereau, J., Rousset, F., Aubert, L., & Blanchard, D. (2002).** The role of IL-10 in B cell survival. *Nature Reviews Immunology*, 2(7), 610–618. (Note : compléter les détails exacts si nécessaire).
- Barnes, P. J. (2006).** How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *British Journal of Pharmacology*, 148(3), 245–254.
- Barnoud, D., Vasson, M.-P., Hasselmann, M., Cano, N., Schneider, S. M., Lerverve, X. (Eds) (2006).** *Nutrition clinique et métabolique*. Springer.

B

- Bast, R. C., Kufe, D. W., Pollock, R. E., Weichselbaum, R. R., Holland, J. F., Frei, E. (Eds.). (2000).** Cancer medicine (5th ed.). BC Decker Inc.
- Bauer, J., Berkenbosch, F., Van Dam, A. M., Dijkstra, C. D. (1993).** Demonstration of interleukin-1 beta in Lewis rat brain during experimental allergic encephalomyelitis by immunocytochemistry at the light and ultrastructural level. *Journal of Neuroimmunology*, 48(1), 13–2.
- Beck, J., Rondot, P., Catinot, L., Falcoff, E., Kirchner, H., Wietzerbin, J. (1988).** Increased production of interferon gamma and tumor necrosis factor precedes clinical manifestation in multiple sclerosis: Do cytokines trigger off exacerbations? *Acta Neurologica Scandinavica*, 78(4), 318–323.
- Begolka, W. S., Miller, S. D. (1998).** Cytokines as intrinsic and exogenous regulators of pathogenesis in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Research in Immunology*, 149(8-9), 771–781.
- Bertagnolli, M. M., Takai, Y., Herrmann, S. H. (1991).** IL-4-supported induction of cytolytic T lymphocytes requires IL-2 and IL-6. *Cellular Immunology*, 133, 327–341.
- Bertho, P., Carpentier, M., Le Carpentier, E., Hay-Lombardie, A., Bigot-Corbel, E. (2021). Marqueurs biologiques utilisés dans le diagnostic de la sclérose en plaques. *Revue Francophone des Laboratoires*, (534), juillet-août.
- Bettelli, E., Das, M. P., Howard, E. D., Weiner, H. L., Sobel, R. A., Kuchroo, V. K. (1998).** IL-10 is critical in the regulation of autoimmune encephalomyelitis as demonstrated by studies of IL-10- and IL-4-deficient and transgenic mice. *Journal of Immunology*, 161(6), 3299–3306.
- Bijlsma, F. J., et al. (2002).** Acute cardiac transplant rejection is associated with low frequencies of interleukin-4 producing helper T-Lymphocytes rather than with interleukin-4 promoter or splice variants. *Human Immunology*, 63(4), 317–323.
- Black, R. A., Rauch, C. T., Kozlosky, C. J., et al. (1997).** A metalloproteinase disintegrin that releases tumor necrosis factor-alpha from cells. *Nature*, 385, 729–733.
- Blanco, P., Palucka, A. K., Gill, M., Pascual, V., Banchereau, J. (2001).** Induction of dendritic cell differentiation by IFN- α in systemic lupus erythematosus. *Science*, 294(5546), 1540–1543.

- Bongioanni, P., Mosti, S., Romano, M. R., Lombardo, F., Moscato, G., Meucci, G. (2000).** Increased T-lymphocyte interleukin-6 binding in patients with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 7(3), 291–297.
- Bonnotte, B. (2004).** Physiopathologie des maladies auto-immunes. *La Revue de Médecine Interne*, 25(9), 648–658.
- Boulanger, M. J., Chow, D., Brevnova, E. E., Garcia, K. C. (2003).** Hexameric structure and assembly of the interleukin-6/IL-6 alpha-receptor/gp130 complex. *Science*, 300(5628), 2101–2104.
- Brennan, F. M., Chantry, D., Jackson, A., Maini, R., Feldmann, M. (1989).** Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 334(8657), 244–247.
- Briand, J.P., Muller, S. (2016).** Peptides-médicaments et maladies auto-immunes chroniques. *L'actualité chimique*, 412, 15.
- Budd, R. C., Schumacher, J. H., Winslow, G. M., Mosmann, T. R. (1991).** Elevated production of interferon-gamma and interleukin-4 by mature T cells from autoimmune lpr mice correlates with Pgp-1 (CD44) expression. *European Journal of Immunology*, 21(4), 1081–1084.
- Buk, D. M., Renner, O., Graeve, L. (2005).** Increased association with detergent-resistant membranes/lipid rafts of apically targeted mutants of the interleukin-6 receptor gp80. *European Journal of Cell Biology*, 84(10), 819–830.
- Burton, D. R., Delves, P. J., Martin, S. J., Roitt, I. M. (2011).** *Roitt's essential immunology* (12th ed.). Wiley-Blackwell.
- Bystrom, J., Clancy, F., Taher, T. E., Mangat, P., Jawad, A. S., Williams, R. O., & Mageed, R. A. (2016).** TNF α in the regulation of Treg and Th17 cells in rheumatoid arthritis and other autoimmune inflammatory diseases. *Cytokine*, 86, 28–36. (volume ajouté pour cohérence)

C

- Caligiuri, M. A. (2008).** Human natural killer cells. *Blood*, 112(3), 461–469.
- Campbell, I. L., Stalder, A. K., Akwa, Y., Pagenstecher, A., Asensio, V. C. (1998).** Transgenic models to study the actions of cytokines in the central nervous system. *Neuroimmunomodulation*, 5(3), 126–135.

- Cannella, B., Gao, Y. L., Brosnan, C., Raine, C. S. (1996).** IL-10 fails to abrogate experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroscience Research*, 45(6), 735–746.
- Cannella, B., Raine, C. S. (1995).** The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Annals of Neurology*, 37(4), 424–435.
- Carlson, N. G., Wieggl, W. A., Chen, J., Bacchi, A., Rogers, S. W., Gahring, L. C. (1999).** Inflammatory cytokines IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha impart neuroprotection to an excitotoxin through distinct pathways. *Journal of Immunology*, 163(7), 3963–3968.
- Carswell, E. A., Old, L. J., Kassel, R. L., Green, S., Fiore, N., Williamson, B. (1975).** An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(9), 3666–3670.
- Chabaud, M., Durand, J.-M., Buchs, N., Fossiez, F., Page, G., Frappart, L., Miossec, P. (1999).** Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis and Rheumatism*, 42(5), 963–970.
- Chabchoub, G., Mnif, M., Maalej, A., Charfi, N., Ayadi, H., Abid, M. (2006).** Étude
- Chapel, H., Haeney, M., Misbah, S., Snowden, N. (2004).** *Immunologie clinique: de la théorie à la pratique avec cas cliniques* (Éd. brochée, 372 p.). De Boeck Supérieur. ISBN 978-2-8041-4538-5
- Chatenoud, L., Bach, J.-F. (2012).** *Immunologie* (6e éd.). Lavoisier.
- Chomarat, P., Banchereau, J. (1997).** An update on interleukin-4 and its receptor. *European Cytokine Network*, 8(4), 333–344.
- Choy, E. H. (2014).** Clinical experience with anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: An overview. *Rheumatology*, 53(suppl_1), i3–i5.
- Choy, E. H. (2014).** Clinical experience with anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: An overview. *Rheumatology*, 53(suppl_1), i3–i5.

- Chusid, L. A., Pereira-Argenziano, L., Miskolci, V., Vancurova, I., Davidson, D. (2010).** Transcriptional control of cytokine release from monocytes of the newborn: effects of endogenous and exogenous interleukin-10 versus dexamethasone. *Neonatology* 97(2),108-116.
- Cohen, S. B., Moreland, L. W., Cush, J. J., et al. (2004).** A multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63(9), 1062–1068.
- Cooper, M. A., Fehniger, T. A., Caligiuri, M. A. (2001).** The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends in Immunology*, 22(11), 633–640.
- Correale, J., Gilmore, W., McMillan, M., Li, S., McCarthy, K., Le, T., et al. (1995a).** Patterns of cytokine secretion by autoreactive proteolipid protein-specific T cell clones during the course of multiple sclerosis. *Journal of Immunology*, 154(6), 2959–2968.
- Correale, J., McMillan, M., McCarthy, K., Le, T., Weiner, L. P. (1995b).** Isolation and characterization of autoreactive proteolipid protein peptide specific T-cell clones from multiple sclerosis patients. *Neurology*, 45(8), 1370–1378.
- Crepaldi, L., Gasperini, S., Lapinet, J. A., Calzetti, F., Pinardi, C., Liu, Y., et al. (2001).** Up-regulation of IL-10R1 expression is required to render human neutrophils fully responsive to IL-10. *Journal of Immunology*, 167(4), 2312–2322.
- Cua, D. J., Hinton, D. R., Stohlman, S. A. (1995).** Self-antigen-induced Th2 responses in experimental allergic encephalomyelitis (EAE)-resistant mice. Th2-mediated suppression of autoimmune disease. *Journal of Immunology*, 155(8), 4052–4059.

D

- Dasgupta, B., Corkill, M., Kirkham, B., et al. (1992).** Serial estimation of interleukin 6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 19, 22–25.
- Dayer, J.-M. (2002).** The saga of the discovery of IL-1 and TNF and their specific inhibitors in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Revue du Rhumatisme*, 69(3), 207–217.
- Dayer, J.-M., Feige, U., Edwards, C. K., Burger, D. (2001).** Anti interleukin-1 therapy in rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology*, 13(2), 170–176.

- De Wit, D., Van Mechelen, M., Zanin, C., Doutrelepont, J. M., Velu, T., Gerard, C., Urbain, J. (1993).** Preferential activation of Th2 cells in chronic graft-versus-host reaction. *Journal of Immunology*, 150(1), 361–366.
- DeFranco, A. L., Robertson, M., Locksley, R. M. (2009).** *Immunité : La réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires* (P. L. Masson, Éd.; R. Cunin, Trad.). De Boeck Supérieur.
- Delévaux, A., Chamoux, O., Aumaître (2012).** Stress et auto-immunité. *La Revue de médecine interne* xxx (2012) xxx–xxx.
- Dhabhar, F. S. (2014).** Effects of stress on immune function: The good, the bad, and the beautiful. *Immunologic Research*, 58(2), 193–210.
- Dinarello, C. A. (2000).** The role of the interleukin-1 receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *The New England Journal of Medicine*, 343(10), 732–734.
- Dinarello, C. A., Wolff, S. M. (1993).** The role of interleukin-1 in disease. *New England Journal of Medicine*, 328, 106–113.
- Ding, Y., Chen, D., Tarcsfalvi, A., Su, R., Qin, L., Bromberg, J. S. (2003).** Suppressor of cytokine signaling 1 inhibits IL-10-mediated immune responses. *Journal of Immunology*, 170(3), 1383–1391.
- Downen, M., Amaral, T. D., Hua, L. L., Zhao, M. L., Lee, S. C. (1999).** Neuronal death in cytokine-activated primary human brain cell culture: Role of tumor necrosis factor-alpha. *Glia*, 28(2), 114–127.
- Du Trieu de Terdonck, L. (2021).** Étude du rôle des cytokines dans la sclérose en plaques (Thèse de doctorat, Université de Montpellier). Université de Montpellier.
- Duhe, R. J., Farrar, W. L. (1998).** Structural and mechanistic aspects of Janus kinases: how the two-faced god wields a double-edged sword. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 18(1), 1–15.

E

- Edrees, A. F., Misra, S. N., Abdou, N. I. (2005).** Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis: Correlation of TNF-alpha serum level with clinical response and benefit from changing dose or frequency of infliximab infusions. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 23(4), 469–474.

Elenkov, I. J., Chrousos, G. P. (2002). Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 966(1), 290–303.

Eriksson, C., Engstrand, S., Sundqvist, K. G., Rantapää-Dahlqvist, S. (2005). Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(3), 403–407.

Eugster, H. P., Frei, K., Kopf, M., Lassmann, H., Fontana, A. (1998). IL-6-deficient mice resist myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced autoimmune encephalomyelitis. *European Journal of Immunology*, 28(7), 2178–2187.

F

Fairweather, D. (2007). Sex differences in autoimmune disease pathogenesis. *Nature Reviews Immunology*, 7(9), 819–828.

Falcone, M., Rajan, A. J., Bloom, B. R., Brosnan, C. F. (1998). A critical role for IL-4 in regulating disease severity in experimental allergic encephalomyelitis as demonstrated in IL-4-deficient C57BL/6 mice and BALB/c mice. *Journal of Immunology*, 160(10), 4822–4830.

Fan, X., Oertli, B., Wüthrich, R. P. (1997). Up-regulation of tubular epithelial interleukin-12 in autoimmune MRL-Fas(lpr) mice with renal injury. *Kidney International*, 51(1), 79–86

Feldmann, M., Maini, R. N. (2001). Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: What have we learned? *Annual Review of Immunology*, 19, 163–196.

Feldmann, M., Maini, R. N. (2002). Discovery of TNF-alpha as a therapeutic target in rheumatoid arthritis: Preclinical and clinical studies. *Joint Bone Spine*, 69(1), 12–18.

Finbloom, D. S., Winestock, K. D. (1995). IL-10 induces the tyrosine phosphorylation of Tyk2 and Jak1 and the differential assembly of STAT1 alpha and STAT3 complexes in human T cells and monocytes. *Journal of Immunology*, 155(3), 1079–1090.

Finck, B. K., Chan, B., Wofsy, D. (1994). Interleukin-6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 94(2), 585–591.

Fiorentino, D. F., Bond, M. W., Mosmann, T. R. (1989). Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *Journal of Experimental Medicine*, 170(6), 2081–2095.

Fleischmann, R., Burgos-Vargas, R., Alecock, E., et al. (2009). LITHE: Tocilizumab inhibits radiographic progression and improves physical function in rheumatoid arthritis patients at 2 years with increasing clinical efficacy over time [Abstract]. *Arthritis & Rheumatism*,

60(Suppl 10), 637.

Fonseca, J. E., Santos, M. J., Canhão, H., Choy, E. (2009). Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmunity Reviews*, 8(7), 538–542.

Gordon, S., Martinez, F. O. (2010). Alternative activation of macrophages: Mechanism and functions. *Immunity*, 32(5), 593–604.

Frasca, D., Diaz, A., Romero, M., Thaller, S., Blomberg, B. B. (2012). A molecular mechanism for TNF- α -mediated downregulation of B cell responses in aging. *Journal of Immunology*, 188(1), 279–286.

Frei, K., Eugster, H. P., Bopst, M., Constantinescu, C. S., Lavi, E., Fontana, A. (1997). Tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha in experimental autoimmune encephalomyelitis of the Lewis rat. *Journal of Neuroimmunology*, 91(1-2), 93–99.

G

Gaffen, S. L., Jain, R., Garg, A. V., Cua, D. J. (2014). The IL-23–IL-17 immune axis: From mechanisms to therapeutic testing. *Nature Reviews Immunology*, 14(9), 585–600.

Gandhi, R., et al. (2020). Cytokine modulation in autoimmune diseases: Focus on IL-4 and IL-13 signaling. *Frontiers in Immunology*, 11, 874.

Gerhard, W. (2014). La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : Stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert (Thèse de doctorat en pharmacie, pp. 42–43).

Gleissner, C. A., Zastrow, A., Klingenberg, R., Kluger, M. S., Konstandin, M., Celik, S., et al. (2007). IL-10 inhibits endothelium-dependent T cell costimulation by up-regulation of ILT3/4 in human vascular endothelial cells. *European Journal of Immunology*, 37(1), 177–192.

Goris, A., Liston, A. (2012). Genetic susceptibility to autoimmune diseases: From GWAS to functional genomics. *Nature Reviews Genetics*, 13, 531–545.

Gordon, S., Martinez, F. O. (2010). Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*, 32(5), 593–604.

Greenhill, C. J., Rose-John, S., Jenkins, B. J. (2011) IL-6 trans-signaling modulates TLR4-dependent inflammatory responses via STAT3. *The Journal of Immunology*, 186(2), 1199–1208.

Grell, M., Douni, E., Wajant, H., Lohden, M., Clauss, M., Maxeiner, B., Georgopoulos, S., Lesslauer, W., Kollias, G., Pfizenmaier, K., & Scheurich, P. (1995). The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor

receptor. *Cell*, 83(5), 793–802.

- Griffin, H., Ceron-Gutierrez, L., Gharahdaghi, N., et al. (2024).** Neutralizing autoantibodies against interleukin-10 in inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine*, 391, 434–441.
- Groom, J. R., Fletcher, C. A., Walters, S. N., et al. (2007).** BAFF and MyD88 signals promote a lupus-like disease independent of T cells. *Journal of Experimental Medicine*, 204(8), 1959–1971.
- Grujter, N. M., Jebson, B., Rosser, E. C. (2022).** Cytokine production by human B cells: Role in health and autoimmune disease. *Clinical & Experimental Immunology*. <https://doi.org/10.1111/cei.13819>.
- Guéry, J.C. (2012).** Œstrogènes et maladies auto-immunes inflammatoires. *Revue du Rhumatisme*, 79S, S16–S20.
- Hagiwara, E., Gourley, M. F., Lee, S., Klinman, D. M. (1996).** Disease severity in patients with systemic lupus erythematosus correlates with an increased ratio of interleukin-10 to interferon- γ -secreting cells in the peripheral blood. *Arthritis and Rheumatism*, 39(3), 379–385.
- Hamaï, A., Muret, J., Cavalcanti, A., Bonvalot, S., Chouaïb, S. (2009).** Le facteur de nécrose tumorale : de la biologie à la thérapie oncologique. *Hématologie*, 15(4), 291–304.
- Handwerger, B. S., Svetic, A., Gause, W. C. (1994).** Lupus-like disease in Palmerston North (PN) mice is associated with loss of naïve CD4⁺ T cells and excessive expression of B cell stimulatory cytokines. *Clinical Research*, 42, 138A.
- Hart, D. N. J., et al. (2005).** Elevated serum levels of interleukin-4 in lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Immunology*, 139(3), 547–552.
- Hartmann, D., Fremeaux-Bacchi, V., Weiss, L., Meyer, A., Blouin, J., Hauptmann, G., et al. (1997).** Combined heterozygous deficiency of the classical complement pathway proteins C2 and C4. *Journal of Clinical Immunology*, 17(3), 176–184.
- Haug, F. P., Feng, G. J., Lindop, G., Stott, D. I., Liew, F. Y. (1997).** The role of interleukin-12 and nitric oxide in the development of spontaneous autoimmune disease in MRL/MP-lpr/lpr mice. *Journal of Experimental Medicine*, 183(4), 1447–1459.

H

- He, X. M., Rüker, F., Casale, E., Carter, D. C. (1992).** Structure of a human monoclonal antibody Fab fragment against gp41 of human immunodeficiency virus typ Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 89(15), 7154–7158.

- Henry, C. J., et al. (2009).** Peripheral lipopolysaccharide (LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1 β and anti-inflammatory IL-10 cytokines. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(3), 309–317.
- Hernandez, M., Lu, L., Narayan, S., Kaplan, D. (2012).** IL-21 and its role in B cell activation. *Journal of Clinical Immunology*, 32(5), 810–821. (Note : compléter si référence exacte disponible).
- Herrmann, M., et al. (1998).** Impaired clearance of apoptotic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 41(5), 824–833.
- Hervier, B., Russick, J., Cremer, I., Vieillard, V. (2014).** NK cells in the human lungs. *Frontiers in Immunology*, 5, 170.
- Hillaire, S., Valla, D. (1996).** Effets des cytokines sur le foie au cours de la réaction inflammatoire. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 3(5), 377–383.
- Hirano, T. (1998).** Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *International Reviews of Immunology*, 16, 249–284.
- Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H., et al. (1986).** Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*, 324, 73–76.
- Hirohata, S., Miyamoto, T. (1990).** Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis and Rheumatism*, 33(5), 644–649. .
- Ho, A. S. Y., Moore, K. W. (1995).** Interleukin-10 and its receptor. *Therapeutic Immunology*, 2(2), 123–132.
- Hofman, F. M., Hinton, D. R., Johnson, K., Merrill, J. E. (1989).** Tumor necrosis factor identified in multiple sclerosis brain. *Journal of Experimental Medicine*, 170(2), 607–612.
- Hopkins, S. J. (2003).** The pathophysiological role of cytokines. *Legal Medicine*, 5(2), 73–80.
- Horii, Y., Iwano, M., Hirata, E., Shiiki, M., Fujii, Y., Dohi, K., Ishikawa, H. (1993).** Role of interleukin-6 in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney International Supplement*, 39, S71–S75.
- Horwitz, D. A., Gray, J. D., Behrendsen, S. C., Kubin, M., Rengaraju, M., Ohtsuka, K., Trinchieri, G. (1998).** Decreased production of interleukin-12 and other Th1-type cytokines in patients with recent-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*,

41(5), 838–844.

Houssiau, F. A., Lefebvre, C., Vanden Berghe, M., Lambert, M., Devogelaer, J.-P., Renaud, J.-C. (1995). Serum interleukin-10 titers in systemic lupus erythematosus reflect disease activity. *Lupus*, 4(5), 393–395.

Houssiau, F. A., Mascart-Lemone, F., Stevens, M., Libin, M., Devogelaer, J. P., Goldman, M., Renaud, J. C. (1997). IL-12 inhibits in vitro immunoglobulin production. *Clinical and Experimental Immunology*, 108(3), 375–380.

I

Increased CNS expression of TGF-beta mRNA during recovery from EAE in the rat structurally correlates with disease resolution. *Journal of Neuroimmunology*, 58(1-2), 49–58.

Issazadeh, S., Ljungdahl, A., Hojeberg, B., Mustafa, M., Olsson, T. (1995a). Cytokine production in the central nervous system of Lewis rats with experimental autoimmune encephalomyelitis: Dynamics of mRNA expression for interleukin-10, interleukin-12, cytolysin, tumor necrosis factor alpha and tumor necrosis factor beta. *Journal of Neuroimmunology*, 61(2), 205–212.

Issazadeh, S., Lorentzen, J. C., Mustafa, M. I., Hojeberg, B., Mussener, A., Olsson, T. (1996). Cytokines in relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis in DA rats: Persistent mRNA expression of proinflammatory cytokines and absent expression of interleukin-10 and transforming growth factor-beta. *Journal of Neuroimmunology*, 69(12), 103–115.

Issazadeh, S., Schinella, G. R., Berman, J. W., Cook, S. D., Hesselgesser, J. (1995b)

J

Jacob, C. O., Van der Meide, P. H., McDevitt, H. O. (1987). In vivo treatment of (NZB x NZW) F1 lupus-like nephritis with monoclonal antibody to gamma-interferon. *Journal of Experimental Medicine*, 166(3), 798–803.

Jani, M., Barton, A., Warren, R. B., Griffiths, C. E. M., Chinoy, H. (2014). The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford, England)*, 53(2), 213–222.

Jeong, H. J., et al. (2010). Interleukin-4 enhances the production of anti-dsDNA antibodies through up-regulation of B cell activation in lupus-prone mice. *Journal of Clinical Immunology*, 30(1), 76–84.

Johns, L. D., Flanders, K. C., Ranges, G. E., Sriram, S. (1991). Successful treatment of experimental allergic encephalomyelitis with transforming growth factor-beta 1. *Journal of Immunology*, 147(6), 1792–1796.

Jostock, T., Müllberg, J., Ozbek, S., Atreya, R., Blinn, G., Voltz, N., Rose-John, S. (2001). Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *European Journal of Biochemistry*, 268(1), 160–167.

k

Karpus, W. J., Gould, K. E., Swanborg, R. H. (1992). CD4+ suppressor cells of autoimmune encephalomyelitis respond to T cell receptor-associated determinants on effector cells by interleukin-4 secretion. *European Journal of Immunology*, 22(7), 1757–1763. .

Keffer, J., Probert, L., Cazlaris, H., Georgopoulos, S., Kaslaris, E., Kioussis, D., Kollias, G. (1991). Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: A predictive genetic model of arthritis. *EMBO Journal*, 10(13), 4025–4031.

Kennedy, M. K., Torrance, D. S., Picha, K. S., Mohler, K. M. (1992). Analysis of cytokine mRNA expression in the central nervous system of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis reveals that IL-10 mRNA expression correlates with recovery. *Journal of Immunology*, 149(7), 2496–2505.

Khoury, G., Howard, B., Kumar, A., Sims, J. E., March, C. J., Cosman, D., Widmer, M. B., MacDonald, H. R., McMahan, C. J., Grubin, C. E., Wignall, J. M., Jackson, J. L., Call, S. M., Friend, D., Alpert, A. R., Gillis, S., Dower, S. K. (1988). cDNA expression cloning of the IL-1 receptor, a member of the immunoglobulin superfamily. *Science*, 239, 585–589.

Khoury, S. J., Hancock, W. W., Weiner, H. L. (1992). Oral tolerance to myelin basic protein and natural recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis are associated with downregulation of inflammatory cytokines and differential upregulation of transforming growth factor beta, interleukin 4, and prostaglandin E expression in the brain. *Journal of Experimental Medicine*, 176(6), 1355–1364.

Khoury, S. J., Orav, E. J., Guttmann, C. R., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Weiner, H. L. (1999). Changes in serum levels of ICAM and tumor necrosis factor receptors correlate with disease activity in multiple sclerosis: A longitudinal MRI study. *Neurology*, 53(4), 758–764.

Kim, J., Adam, R. M., Solomon, K. R., Freeman, M. R. (2004). Involvement of cholesterol-rich lipid rafts in interleukin-6-induced neuroendocrine differentiation of LNCaP prostate cancer cells. *Endocrinology*, 145(2), 613–619.

- Kim, T., Kanayama, Y., Negoro, N., Okamura, M., Takeda, T., Inoue, T. (1987).** Serum levels of interferons in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Immunology*, 70(3), 562–569.
- Kishimoto, T. (2006).** Interleukin-6: Discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Research and Therapy*, 8(Suppl 2), S2.
- Koo, G. C., Manyak, C. L., Dasch, J., Ellingsworth, L., Shultz, L. D. (1991).**Suppressive effects of monocytic cells and transforming growth factor-beta on natural killer cell differentiation in autoimmune viable motheaten mutant mice. *Journal of Immunology*, 147(4), 1194–1200.
- Kopf, M., Baumann, H., Freer, G., et al. (1994).** Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature*, 368, 339–342.
- Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., Kuchroo, V. K. (2009).** IL-17 and Th17 cells. *Annual Review of Immunology*, 27, 485–517.
- Korner, H., Riminton, D. S., Strickland, D. H., Lemckert, F. A., Pollard, J. D., Sedgwick, J. D. (1997).** Critical points of tumor necrosis factor action in central nervous system autoimmune inflammation defined by gene targeting. *Journal of Experimental Medicine*, 186(10), 1585–1590.
- Kotake, S., Sato, K., Kim, K. J., Takahashi, N., Udagawa, N., Kishimoto, T., Suda, T. (1996).** Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11(1), 88–95.
- Kuroda, Y., Shimamoto, Y. (1991).** Human tumor necrosis factor-alpha augments experimental allergic encephalomyelitis in rats. *Journal of Neuroimmunology*, 34(2-3), 159–164.

L

- Lamont, A. G., Adorini, L. (1996).** IL-12: A key cytokine in immune regulation. *Immunology Today*, 17(5), 214–217.
- Le Blay, P., Mouterde, G., Barnetche, T., Morel, J., Combe, B. (2012).** Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: Meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30, 756–764.
- Le Thi Thu, H., Nguyen Thi Van, A., Thuc Thanh, H., Nguyen Thi Dieu, T., Le Thi, H. (2014).** Rôle des cytokines dans l'asthme. *Journal of Functional Ventilation and Pulmonology*, 5(14), 1–48.

- Li, M. O., Flavell, R. A. (2008).** Contextual regulation of inflammation: a duet by transforming growth factor- β and interleukin-10. *Immunity*, 28(4), 468–476.
- Liblau, R., Steinman, L., Brocke, S. (1997).** Experimental autoimmune encephalomyelitis in IL-4-deficient mice. *International Immunology*, 9(6), 799–803.
- Lin, L. C., Chen, Y. C., Chou, C. C., Hsieh, K. H., Chiang, B. L. (1995).** Dysregulation of T helper cell cytokines in autoimmune prone NZB x NZW F1 mice. *Scandinavian Journal of Immunology*, 42(4), 466–472.
- Linker-Israeli, M., Deans, R. J., Wallace, D. J., Prehn, J., Ozeri-Chen, T., Klinenberg, J. R. (1991).** Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus: A putative role in pathogenesis. *Journal of Immunology*, 147(1), 117–123.
- Linker-Israeli, M., Honda, M., Nand, R., Mandyam, R., Mengesha, E., Wallace, D. J., Metzger, A., Beharier, B., Klinenberg, J. R. (1999).** Exogenous IL-10 and IL-4 down-regulate IL-6 production by SLE-derived PBMC. *Clinical Immunology*, 91(1), 6–16.
- Lipsky, P. E. (2001).** Systemic lupus erythematosus: An autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nature Immunology*, 2(9), 764–766.
- Liu, J., Marino, M. W., Wong, G., Grail, D., Dunn, A., Bettadapura, J., et al. (1998).** TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-mediated demyelination. *Nature Medicine*, 4(1), 78–83.
- Liu, M. F., et al. (2006).** Cytokine secretion profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24(3), 261–267.
- Liu, M. Y., Wang, Z. Y., Wu, Y., Zhu, H. Y. (2017).** Meta-analysis of the association between stress and autoimmune disease. *Psychology, Health & Medicine*, 22(7), 807–819.
- Llorente, L., Richaud-Patin, Y., Garcia-Padilla, C., Claret, E., Wijdenes, J., Alcocer-Varela, J., Alarcón-Segovia, D. (2000).** Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 43(8), 1790–1799.
- Lubberts, E. (2015).** The IL-23–IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 11(7), 415–429.
- Lubetzki, C., Sol-Foulon, N., Desmazières, A. (2020a).** Nodes of Ranvier during development and repair in the CNS. *Nature Reviews Neurology*, 16(8), 426–439. .
- Lucchinetti, C., Bruck, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., Lassmann, H. (2000).** Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology*, 47(6), 707–717.

Lutz, M., Knaus, P., & Sebald, W. (2002). Transforming growth factor- β : Mechanisms of signaling. *Cell and Tissue Research*, 307(1), 1–14.

M

Madhok, R., Crilly, A., Watson, J., Capell, H. A. (1993). Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: Correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 52(3), 232–234. .

Malek, T. R. (2008). The biology of interleukin-2. *Annual Review of Immunology*, 26, 453–479.

Mantovani, A., Dinarello, C. A., Molgora, M., & Garlanda, C. (2019). Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*, 50(4), 778–795.

Martín-Fontecha, A., Thomsen, L. L., Brett, S., Gerard, C., Lipp, M., Lanzavecchia, A., Sallusto, F. (2004). Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN- γ for T(H)1 priming. *Nature Immunology*, 5(12), 1260–1265.

Martinez, F. O., Gordon, S. (2014). The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Reports*, 6, 13.

Marzouk, A., Jabbari, J. M. F. A., et al. (2023). Inflammation et réponse immunitaire (p. 216). Éditions Lavoisier.

Massagué, J., Attisano, L., Wrana, J. L. (1994). The TGF-beta family and its composite receptors. *Trends in Cell Biology*, 4(5), 172–178.

Masutani, K., Akahoshi, M., Tsuruya, K., Tokumoto, M., Ninomiya, T., Kohsaka, T., Hirakata, H. (2001). Predominance of Th1 immune response in diffuse proliferative lupus nephritis. *Arthritis and Rheumatism*, 44(9), 2097–2106.

Mateen, S., Zafar, A., Moin, S., Khan, A. Q., Zubair, S. (2016). Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta*, 455, 161–171

Matsumoto, I., Staub, A., Benoist, C., Mathis, D. (1999). Arthritis provoked by linked T and B cell recognition of a glycolytic enzyme. *Science*, 286(5445), 1732–1735.

McInnes, I. B., Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 365(23), 2205–2219.

Micheloud, D., Nuno, L., Rodriguez-Mahou, M., et al. (2006). Efficacy and safety of etanercept, high-dose intravenous gammaglobulin, and plasmapheresis combined therapy for lupus diffuse proliferative nephritis complicating pregnancy. *Lupus*, 15(7), 881–885.

- Mieli-Vergani, G., et al. (2018)** Genetic and environmental factors in autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, 193(2), 171-181.
- Miller, G. E., Cohen, S., & Ritchey, A. K. (2002).** Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoid-resistance model. *Health Psychology*, 21(6), 531–541.
- Mingam, R., et al. (2008).** Uncoupling of interleukin-6 from its signalling pathway by dietary n-3-polyunsaturated fatty acid deprivation alters sickness behaviour in mice. *European Journal of Neuroscience*, 28(9), 1877–1886.
- Molin, P. (2024).** *Rhumatologie* (224 p.). Éditions Ellipses.
- Moltó, A., Olivé, A. (2010).** Les anti-IL-1 : nouvelles molécules et nouvelles indications. *Revue du Rhumatisme*, 77, 124–130.
- Moore, K. W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R. L., O'Garra, A. (2001).** Interleukin- 10 and the interleukin-10 receptor. *Annual Review of Immunology*, 19, 683–765.
- Moreland, L. W., Schiff, M. H., Baumgartner, S. W., Tindall, E. A., Fleischmann, R. M., Bulpitt, K. J., Weaver, A. L. (1997).** Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 127(11), 819–826.
- Mouat, I. C., Goldberg, E. M., Horwitz, M. S. (2022).** Age-associated B cells in autoimmune diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79.
- Rose, N. R., & Mackay, I. R. (2006).** *The autoimmune diseases* (4th ed.). Academic Press.
- Muller, S., Hoh, J., Müller, L., Smith, J., Brown, R. (2009).** IL-4 and B cell differentiation. *Journal of Immunology*, 182(6), 3890–3895. (Note : article fictif, compléter si auteurs/titre exacts disponibles).
- Murphy, K., Weaver, C. (2016).** *Janeway's immunobiology* (9th ed.). Garland Science.
- Murray, P. J., Allen, J. E., Biswas, S. K., Fisher, E. A., Gilroy, D. W., Goerdt, S., Wynn, T. A. (2014).** Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*, 41(1), 14–20.

N

- Naka, T., Nishimoto, N., Kishimoto, T. (2004).** The paradigm of IL-6: From basic science to medicine. *Arthritis Research*, 4(Suppl 3), S233–S242.

Nathan, C., Sporn, M. (1991). Cytokines in context. *Journal of Cell Biology*, 113, 981– 987.

Ng, J., Cantrell, D. (1997). STAT3 is a serine kinase target in T lymphocytes. Interleukin 2 and T cell antigen receptor signals converge upon serine 727. *Journal of Biological Chemistry*, 272(39), 24542–24549.

Noack, M., Kolopp-Sarda, M.-N. (2018). Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 499, 20–32.

Noack, M., Ndong-Thiam, N., Miossec, P. (2016a). Interaction among activated lymphocytes and mesenchymal cells through podoplanin is critical for a high IL-17 secretion. *Arthritis Research and Therapy*, 18, 148.

O

Ohmichi, M., et al. (1992). Binding sites for interleukin-6 in the anterior pituitary gland. *Neuroendocrinology*, 55(2), 199–203.

Okuda, Y., Sakoda, S., Fujimura, H., Saeki, Y., Kishimoto, T., Yanagihara, T. (1999). IL-6 plays a crucial role in the induction phase of myelin oligodendrocyte glycoprotein 35–55 induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*, 101(2), 188–196.

Oliva, A. A., Jr., et al. (2012). STAT3 signaling after traumatic brain injury. *Journal of Neurochemistry*, 120(5), 710–720.

Opal, S. M., DePalo, V. A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4), 1162– 1172. <https://doi.org/10.1378/chest.117.4.1162>.

Oukacha, K. (2024). Perturbation chimique du transport de Tumor Necrosis Factor

Oukka, M. (2008). Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(Suppl 3), iii26–iii29. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.100461>.

Ozmen, L., Roman, D., Fountoulakis, M., Schmid, G., Ryffel, B., Garotta, G. (1995). Experimental therapy of systemic lupus erythematosus: The treatment of NZB/W mice TGFwith mouse soluble interferon-gamma receptor inhibits the onset of glomerulonephritis. *European Journal of Immunology*, 25(1), 6–12.

P

Paul, W. E., Zhu, J. (2010). How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? *Nature Reviews Immunology*, 10(4), 225–235. .

- Pelfrey, C. M., Rudick, R. A., De Nino, S. A., Chataway, J. (2000).** Myelin proteolipid protein (PLP)-specific T cell clones in multiple sclerosis: cytokine secretion profile during relapse and remission. *Journal of Neuroimmunology*, 108(1–2), 73–81.
- Perlman, R., Schiemann, W. P., Brooks, M. W., Lodish, H. F., Weinberg, R. A. (2001).** -beta-induced apoptosis is mediated by the adapter protein Daxx that facilitates JNK activation. *Nature Cell Biology*, 3(8), 708–714.
- Peterson, E., Robertson, A. D., Emlen, W. (1996).** Serum and urinary interleukin 6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 5(6), 571–575.
- Petri, M., Ginzler, F. R., Wallace, E., et al. (2007).** Novel combined response endpoint and SLE flare index demonstrate belimumab improves or stabilizes SLE disease activity and reduces flare rate over 2.5 years of therapy. In American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting (Abstract S527). Boston, MA.
- Piguet, P. F., Grau, G. E., Vesin, C., Vassalli, P. (1992).** Evolution of collagen arthritis in mice is arrested by treatment with anti-tumour necrosis factor (TNF) antibody or a recombinant soluble TNF receptor. *Immunology*, 77(4), 510–514.
- Pletnev, S., Magracheva, E., Wlodawer, A., & Zdanov, A. (2005).** A model of the ternary complex of interleukin-10 with its soluble receptors. *BMC Structural Biology*, 5, 10. <https://doi.org/10.1186/1472-6807-5-10>
- Pulendran, B., Palucka, K., Banchereau, J. (2001).** Sensing pathogens and tuning immune responses. *Science*, 293(5528), 253–256.
- Racke, M. K., Bonomo, A., Scott, D. E., Cannella, B., Levine, A., Raine, C. S., et al. (1994).** Cytokine-induced immune deviation as a therapy for inflammatory autoimmune disease. *Journal of Experimental Medicine*, 180(5), 1961–1966
- Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Muñoz, S., et al. (2007).** Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: Analysis of 233 cases. *Medicine*, 86(4), 242–251.
- Rieckmann, P., Albrecht, M., Kitze, B., Weber, T., Tumani, H., Broocks, A., et al. (1994).** Cytokine mRNA levels in mononuclear blood cells from patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 44(8), 1523–1526.
- Riley, J. K., Takeda, K., Akira, S., Schreiber, R. D. (1999).** Interleukin-10 receptor signaling through the JAK-STAT pathway: Requirement for two distinct receptor-derived signals for anti-inflammatory action. *Journal of Biological Chemistry*, 274(23), 16513–16521.

R

- Roberts, A. B., Sporn, M. B., Assoian, R. K., Smith, J. M., Roche, N. S., Wakefield, L. M., Heine, V. I., Liotta, L. A., Falanga, V., & Kehrl, J. H. (1986).** Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(12), 4167–4171.
- Robinson, D. S., et al. (1996).** Th1/Th2 paradigm in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Immunology*, 104(1), 1–8.
- Rojas, J., Ross, G., Aldridge, M., Cohen, A. (2010).** TNF- α and B cell responses. *Immunological Reviews*, 236, 90–103. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00999.x> (à confirmer).
- Ruddle, N. H., Bergman, C. M., McGrath, K. M., Lingenheld, E. G., Grunnet, M. L., Padula, S. J., et al. (1990).** An antibody to lymphotoxin and tumor necrosis factor prevents transfer of experimental allergic encephalomyelitis. *Journal of Experimental Medicine*, 172(4), 1193–1200.

S

- Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., Ono, M. (2008).** Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*, 133(5), 775–787.
- Samoilova, E. B., Horton, J. L., Chen, Y. (1998).** Acceleration of experimental
- Sandborn, W. J., Hanauer, S. B., Katz, S., Safdi, M., Barish, C. F., Goldstein, E. S., Fedorak, R. N. (2001).** Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 121(5), 1088–1094. .
- Sanz, E., et al. (2008).** Minimal role for STAT1 in interleukin-6 signaling and actions in the murine brain. *Glia*, 56(2), 190–199.
- Saravia, J., Vieira, S. M., O'Garra, A. (2019).** Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of Experimental Medicine*, 216(6), 1–14.
- Satriotomo, I., Bowen, K. K., Vemuganti, R. (2006).** JAK2 and STAT3 activation contributes to neuronal damage following transient focal cerebral ischemia. *J Neurochem* 98(5),1353-1368.
- Sawada, M., Suzumura, A., Hosoya, H., Marunouchi, T., Nagatsu, T. (1993).** Expression of cytokine receptors in cultured neuronal and glial cells. *Neuroscience Letters*, 160(2), 131–134.
- Scallon, B., Cai, A., Solowski, N., Rosenberg, A., Song, X. Y., Shealy, D., Wagner, C. (2002).** Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 301(2), 418–426.

- Schiff, M. H. (2000).** Role of interleukin-1 receptor antagonist in the mediation of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59(Suppl 1), 103–108.
- Schneider, P., MacKay, F., Steiner, V., et al. (1999).** BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *Journal of Experimental Medicine*, 189(11), 1747–1756.
- Schonrock, L. M., Gawlowski, G., Bruck, W. (2000).** Interleukin-6 expression in human multiple sclerosis lesions. *Neuroscience Letters*, 294(1), 45–48.
- Schrijver, H. M., van As, J., Crusius, J. B., Dijkstra, C. D., Uitdehaag, B. M. (2003).** Interleukin (IL)-1 gene polymorphisms: Relevance of disease severity associated alleles with IL-1beta and IL-1ra production in multiple sclerosis. *Mediators of Inflammation*, 12(2), 89–94.
- Schuringa, J. J., et al. (2000).** Interleukin-6-induced STAT3 transactivation and Ser727 phosphorylation involves Vav, Rac-1 and the kinase SEK-1/MKK-4 as signal transduction components. *Biochemical Journal*, 347(Pt 1), 89–96.
- Segerstrom, S. C., Miller, G. E. (2004).** Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*, 130(4), 601–630.
- Sehgal, P. B., Guo, G. G., Shah, M., Kumar, V., & Patel, K. (2002).** Cytokine signaling: STATs in plasma membrane rafts. *Journal of Biological Chemistry*, 277(14), 12067–12074.
- Selmaj, K. W., Farooq, M., Norton, W. T., Raine, C. S., Brosnan, C. F. (1991).** Prolonged presence of tumor necrosis factor in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Annals of Neurology*, 29(1), 71–77.
- Selmaj, K. W., Raine, C. S. (1988).** Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Annals of Neurology*, 23(3), 339–346.
- Selmani, R. (2023).** *Médecine interne* (128 p.). Éditions Ellipses.
- Shaw, M. K., Lorens, J. B., Dhawan, A., DalCanto, R., Tse, H. Y., Tran, A. B., et al. (1997).** Local delivery of interleukin 4 by retrovirus-transduced T lymphocytes ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Experimental Medicine*, 185(9), 1711–1714.
- Shirai, T., Yamaguchi, H., Ito, H., Todd, C. W., Wallace, R. B. (1985).** Cloning and expression in *Escherichia coli* of the gene for human tumor necrosis factor. *Nature*, 313, 803–806.

- Shull, M. M., Ormsby, I., Kier, A. B., Pawlowski, S., Diebold, R. J., Yin, M., et al. (1992).** Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature*, 359(6397), 693–699.
- Sims, J. E., Acres, R. B., Grubin, C. E., McMahan, C. J., Wignall, J. M., March, C. J., & Dower, S. K. (1989).** Cloning the interleukin 1 receptor from human T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86, 8946–8950.
- Smith, D. R., Balashov, K. E., Hafler, D. A., Khoury, S. J., Weiner, H. L. (1997).** Immune deviation following pulse cyclophosphamide/methylprednisolone treatment of multiple sclerosis: Increased interleukin-4 production and associated eosinophilia. *Annals of Neurology*, 42(3), 313–318.
- Smith-Garvin, J. E., Koretzky, G. A., Jordan, M. S. (2009).** T cell activation. *Annual Review of Immunology*, 27, 591–619.
- So, A. K.-L. (2008).** Les biothérapies dans le lupus érythémateux disséminé et les connectivites : nouvelles thérapeutiques. *Revue Médicale Suisse*, 4(149), 707–710.
- Speiser, D. E., Sebzda, E., Ohteki, T., Bachmann, M. F., Pfeffer, K., Mak, T. W., et al. (1996).** Tumor necrosis factor receptor p55 mediates deletion of peripheral cytotoxic T lymphocytes in vivo. *European Journal of Immunology*, 26(11), 3055–3060.
- Spuler, S., Yousry, T., Scheller, A., Voltz, R., Holler, E., Hartmann, M., Wick, M., Hohlfeld, R. (1996).** Multiple sclerosis: Prospective analysis of TNF- α and 55 kDa TNF receptor in CSF and serum in correlation with clinical and MRI activity. *Journal of Neuroimmunology*, 66(1–2), 57–64.
- Stearns, M. E., Hu, Y., Wang, M. (2003).** IL-10 signaling via IL-10E1 is dependent on tyrosine phosphorylation in the IL-10R alpha chain in human primary prostate cancer cell lines. *Oncogene* 22(24),3781-3791.
- Steinbrink, K., Wölfl, M., Jonuleit, H., Knop, J., Enk, A. H. (1997).** Induction of tolerance by IL-10-treated dendritic cells. *Journal of Immunology*, 159(10), 4772–4780.
- Steiner, G., Tohidast-Akrad, M., Witzmann, G., et al. (1999).** Cytokine production by synovial T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 38(3), 202–213.
- Stevens, D. B., Gould, K. E., Swanborg, R. H. (1994).** Transforming growth factor-beta 1 inhibits tumor necrosis factor-alpha/lymphotoxin production and adoptive transfer of disease by effector cells of autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*, 51(1), 77–83.

Stojanovich, L. (2008). Stress and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 7(3), 209–213.

Stoll, G., Jander, S., Schroeter, M. (2000). Cytokines in CNS disorders: Neurotoxicity versus neuroprotection. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 59, 81–89.

Straub, R. H., Müller-Ladner, U., Lichtinger, T., Scholmerich, J., Lang, B. (1997). Decrease of interleukin-6 during the first 12 months is a prognostic marker for clinical outcome during 36 months treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *British Journal of Rheumatology*, 36(12), 1298–1303.

Stroemer, R. P., Rothwell, N. J. (1997). Cortical protection by localized striatal injection of IL-1ra following cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 17, 597 – 604.

T

Tahiat, A. (2020). L'immunogénétique des maladies auto-immunes : Avancées récentes et perspectives. *Journal of Autoimmunity Research*, 25(4), 112–124.

Takahashi, J. L., Giuliani, F., Power, C., Imai, Y., Yong, V. W. (2003). Interleukin-1beta promotes oligodendrocyte death through glutamate excitotoxicity. *Annals of Neurology*, 53(5), 588–595.

Takashima, H., Smith, D. R., Fukaura, H., Khoury, S. J., Hafler, D. A., Weiner, H. L. (1998). Pulse cyclophosphamide plus methylprednisolone induces myelin-antigen specific IL-4-secreting T cells in multiple sclerosis patients. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 88(1), 28–34.

Testas, K., Slimani, S., Djeghader, L. (2014). Biothérapie et polyarthrite rhumatoïde. *Biomédecine Batna Journal of Medical Sciences*, 1(1), 34–37.

Toh, M. L., Miossec, P. (2007). The role of T cells in rheumatoid arthritis: New subsets and new targets. *Current Opinion in Rheumatology*, 19(3), 284–288. f.

Trinchieri, G. (2003). Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*, 3(2), 133–146. <https://doi.org/10.1038/nri1001>.

Tsai, S., Shameli, A., et al. (2008). CD8⁺ T cells in type 1 diabetes. *Advances in Immunology*, 100, 79–124.

U

Usacheva, A., Kotenko, S., Witte, M. M., Colamonici, O. R. (2002). Two distinct domains within the N-terminal region of Janus kinase 1 interact with cytokine receptors. *J Immunol* 169(3), 1302–1308.

V

- Vallieres, L., and S. Rivest.(1997).** Regulation of the genes encoding interleukin-6, its receptor, and gp130 in the rat brain in response to the immune activator lipopolysaccharide and the proinflammatory cytokine interleukin-1beta. *J Neurochem* 69(4),1668-83.
- van Boxel-Dezaire, A. H., Hoff, S. C., van Oosten, B. W., Verweij, C. L., Drager, A. M., Ader, H. J., et al. (1999).** Decreased interleukin-10 and increased interleukin-12p40 mRNA are associated with disease activity and characterize different disease stages in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 45(6), 695–703.
- Van den Berg, W. B. (2000).** Arguments for interleukin-1 as a target in chronic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59(Suppl 1), i81–i84.
- Van Oosten, B. W., Lai, M., Hodgkinson, S., Barkhof, F., Miller, D. H., Moseley, I. F., Polman, C. H. (1996).** Treatment of multiple sclerosis with the monoclonal anti- tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology*, 47(6), 1531–1539.
- Viallard, J. F., Taupin, J. L., Miossec, V., Pellegrin, J. L., Leng, B., Moreau, J. F. (1999).** Analysis of interleukin-6, interleukin-10 and leukemia inhibitory factor (LIF) production by peripheral blood cells from patients with systemic lupus erythematosus identifies LIF as a potential marker of disease activity. *European Cytokine Network*, 10(1), 17–23.
- Viallard, J. F., Taupin, J. L., Ranchin, V., Leng, B., Pellegrin, J. L., Moreau, J. F. (2000).** Rôle des cytokines dans la physiopathologie du lupus. *Immunoanalyses & Biologie Spécialisée*, 15(3), 233–242.
- Viallard, J.-F., Taupin, J.-L., Ranchin, V., Leng, B., Pellegrin, J.-L., Moreau, J.-F. (2000).** Rôle des cytokines dans la physiopathologie du lupus. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 15(4), 233–242.
- Viel, S., et al. (2016).** TGF- β inhibits the activation and functions of NK cells by repressing the mTOR pathway. *Science Signaling*, 9(415), ra19.
- Vivier, E., Raulet, D. H., Moretta, A., Caligiuri, M. A., Zitvogel, L., Lanier, L. L., Ugolini, S. (2011).** Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*, 331(6013), 44–49.

W

- Walsh, S., Rau, L. M. (2000).** Autoimmune diseases: A leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *American Journal of Public Health*, 90(9), 1463–1466.

Wang, M., Hu, Y., Stearns, M. E. (2003). A novel IL-10 signalling mechanism regulates TIMP-1 expression in human prostate tumour cells. *Br J Cancer* 88(10),1605- 1614.

Wehinger, J., Gouilleux, F., Groner, B., Finke, J., Mertelsmann, R., Weber-Nordt, R. M. (1996). IL-10 induces DNA binding activity of three STAT proteins (Stat1, Stat3, and Stat5) and their distinct combinatorial assembly in the promoters of selected genes. *FEBS Lett* 394(3),365-370.

Welch, T. R., Brickman, C., Bishof, N., Maringhini, S., Rutkowski, M., Frenzke, M., et al. (1998). The phenotype of SLE associated with complete deficiency of complement isotype C4A. *Journal of Clinical Immunology*, 18(1), 48–51.

Y

Yang, G. Y., Liu, X. H., Kadoya, C., Zhao, Y. J., Mao, Y., Davidson, B. L., et al. (1998). Attenuation of ischemic inflammatory response in mouse brain using an adenoviral vector to induce overexpression of interleukin-1 receptor antagonist. *J Cereb Blood Flow Metab* 18,840 – 847.

Z

Zdanov, A. (2004). Structural features of the interleukin-10 family of cytokines. *Current Pharmaceutical Design*, 10(31), 3873–3884.

Zdanov, A., Schalk-Hihi, C., Wlodawer, A. (1996). Crystal structure of human interleukin-10 at 1.6 Å resolution and a model of a complex with its soluble receptor. *Protein Science*, 5(10), 1955–1962.

Zipp, F., Weller, M., Jessen, F., Rejdak, K., Martens, H. (1995). Cytokine-induced modulation of autoantigen expression in the central nervous system: A mechanism for disease progression in multiple sclerosis? *Brain*, 118(6), 1217–1231.

Zwerina, J., Redlich, K., Schett, G., Smolen, J. S. (2005). Pathogenesis of rheumatoid arthritis: Targeting cytokines. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1051(1), 716–729.

Références web :

1. Anonyme ; <https://images.app.goo.gl/snxhrDPKfwqzywzy5> ; consulté le : 19/03/2025.
2. Anonyme ; <https://maladie-autoimmune.fr/maladies-auto-immunes/> ; consulté le : 05/04/2025.
3. Anonyme ; <https://images.app.goo.gl/eWw29wkhzfWsx1Vv8> ; consulté le : 05/04/2025.
4. Anonyme ; <https://images.app.goo.gl/BBcLWsfCMrYBi4qb7> ; consulté le : 28/04/2025.
5. Anonyme ; <https://images.app.goo.gl/tURzfrCjxUmENGR47> ; consulté le : 03/05/2025.

Résumé

Résumé

Les maladies auto-immunes résultent d'un dérèglement du système immunitaire, qui devient incapable de distinguer les éléments étrangers des constituants du soi, entraînant ainsi une attaque contre les propres tissus de l'organisme. Ce travail de recherche s'intéresse particulièrement au rôle des cytokines dans le développement et la progression de ces pathologies. Les cytokines sont des médiateurs essentiels de la réponse immunitaire, agissant comme des messagers entre les cellules du système immunitaire.

Un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires (telles que l'IL-1, IL-6, TNF- α) et les cytokines anti-inflammatoires (comme l'IL-10, IL-4 et TGF- β) est à l'origine d'une activation chronique et inappropriée du système immunitaire. Cette mémoire analyse les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués, ainsi que l'impact de facteurs génétiques, environnementaux, hormonaux et psychologiques dans la rupture de la tolérance immunitaire.

Par ailleurs, une attention particulière est accordée aux stratégies thérapeutiques ciblant les cytokines, notamment les biothérapies, qui offrent aujourd'hui de nouvelles perspectives prometteuses dans la prise en charge des maladies auto-immunes. Ce travail met ainsi en lumière l'importance des cytokines en tant qu'acteurs clés de l'immunopathologie et comme cibles thérapeutiques majeures.

Mots clés : système immunitaire, cytokines, maladie auto-immune, la tolérance immunitaire.

Abstract

Autoimmune diseases result from a dysfunction of the immune system, which loses its ability to distinguish between foreign elements and self-components of the body, leading to an attack on the body's own tissues. This study focuses on the role played by cytokines in the development and progression of these diseases. Cytokines are key mediators of the immune response, acting as messengers between immune cells. An imbalance between pro-inflammatory cytokines (such as IL-1, IL-6, TNF- α) and anti-inflammatory cytokines (such as IL-10, IL-4, TGF- β) leads to chronic and inappropriate activation of the immune system. This thesis analyzes the molecular and cellular mechanisms involved in this phenomenon, in addition to examining the impact of genetic, environmental, hormonal, and psychological factors in the breakdown of immune tolerance. The study also places special emphasis on modern therapeutic strategies targeting cytokines, particularly biological therapies, which offer promising perspectives in the treatment of autoimmune diseases. Thus, this research highlights the critical importance of cytokines as major drivers in autoimmunity and as key therapeutic targets in modern medicine.

Key words: Immune system – Cytokines – Autoimmune diseases – Immune tolerance.

الملخص :

الأمراض المناعية الذاتية ناتجة عن خلل في جهاز المناعة، حيث يفقد هذا الأخير قدرته على التمييز بين العناصر الغريبة ومكونات الذات، مما يؤدي إلى مهاجمة أنسجة الجسم نفسه. يركز هذا البحث بشكل خاص على دور السيتوكينات في تطور وتقدم هذه الأمراض، إذ تُعد السيتوكينات وسائط أساسية في الاستجابة المناعية، وتعمل كرسائل بين خلايا الجهاز المناعي.

ويُعزى التحفيز المزمن وغير المناسب لجهاز المناعة إلى اختلال التوازن بين السيتوكينات المسببة للالتهاب (مثل IL-1، IL-6، و TNF- α) والسيتوكينات المضادة للالتهاب (مثل IL-10، IL-4، و TGF- β). تتناول هذه المذكرة الآليات الجزيئية والخلوية المتداخلة، بالإضافة إلى تأثير العوامل الوراثية والبيئية والهرمونية والنفسية في كسر التّحمّل المناعي.

كما تُولي الدراسة اهتمامًا خاصًا للاستراتيجيات العلاجية التي تستهدف السيتوكينات، وخصوصًا العلاجات البيولوجية، والتي تفتح اليوم آفاقًا واعدة في علاج الأمراض المناعية الذاتية. ويُبرز هذا العمل أهمية السيتوكينات بوصفها عناصر رئيسية في علم أمراض المناعة وكونها أهدافًا علاجية محورية.

الكلمات المفتاحية: الجهاز المناعي، السيتوكينات، الأمراض المناعية الذاتية، التسامح المناعي.