

Les cytokines :

I Généralités :

Les cytokines regroupent un domaine très vaste car elles entrent en jeu dans n'importe quel mécanisme de dialogue cellulaire.

L'immuno thérapie par les cytokines consiste à donner des Ac anti cytokines, ou à injecter des cytokines déficitaires. Mais, aux vues de leurs multiples fonctions, bloquer / injecter des cytokines peut provoquer des actions biologiques très diverses.

La réponse immunitaire est la résultante d'interactions complexes entre plusieurs types cellulaires qui communiquent entre eux via :

- des **molécules de surface** via un système ligand-Rc
- des **médiateurs solubles** : **cytokines** et **chimiokines**

Les molécules de la **grande famille des cytokines** (= molécules issues des cellules et agissant sur des cellules) ont portés des noms divers en fonction des cellules sécrétrices, au cours de l'histoire :

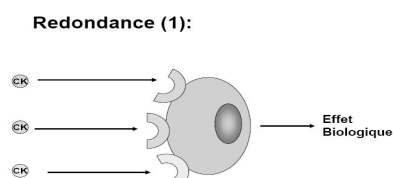
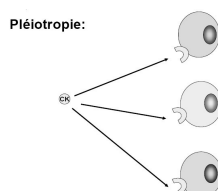
1. Les **interleukines** sont sécrétées entre les **leucocytes**
2. Les **lymphokines** sont sécrétées par des **lymphocytes**
3. Les **monokines** sont sécrétées par des **monocytes**

Le domaine d'activité des cytokines sont

- action sur le **SI**
- action sur **l'hématopoïèsee**
- action sur la **réponse infamatoire**, notamment en pathologie (IL6, IL1, TNF ...). Elles sont alors produites par les **macrophages**. Ce sont elles qui déclenchent la fièvre, l'augmentation de la perméabilité vasculaire ...

II Les caractéristiques des cytokines :

- Les cytokines sont des **glycoprotéines** de PM > 10 000 D.
- Elles sont **synthétisées de novo** en réponse à une activation spécifique (Ag) ou non spécifique (mitogènes).
- Leur production *ne s'accompagne pas nécessairement d'une réponse proliférative des cellules* : En effet, elle nécessite la **synthèse d'ARN** mais pas celle d'ADN.
- La production d'une cytokine donnée peut être **modulée** de façon **positive** et **négative** par des nombreux facteurs et par d'autres cytokines, et ec, à tous les niveaux. Il existe en effet tout un **réseau des cytokines**, interagissant entre elles par feet back. Chaque interaction est caractéristique d'un effet biologique donné.
- Les cytokines possèdent une **double ubiquité** au niveau de :
 1. la cellule productrice : un même facteur peut être produit par différents types cellulaires et une cellule donnée produit plusieurs cytokines différentes.
 2. de la cellule cible :
 - x **pléiotropie** : un même facteur est responsable d'activités biologiques variées sur des cellules différentes
 - x **redondance** : une activité biologique donnée peut résulter de l'effet de molécules différentes





Le réseau des cytokines

Ce réseau n'est pas à retenir. Dans ce réseau, on retrouve toutes les cellules de l'immunité. Il illustre bien l'interaction entre ces dernières via la production de cytokines données et la mise en place de boucles régulatrices.

III hormones VS cytokines

Substance	Sources	Cibles	Activité	Mode d'action
Hormones	Sécrétées principalement par un seul type de cellule spécialisée et localisée	Spécificité vis à vis d'une cellule cible principale	Essentiellement unique	endocrine
Cytokines	Produites par plusieurs types cellulaires	Cellules hématopoïétiques et nombreuses autres	Large spectre et redondance	Action loco régionale Endocrine Juxtacrine Paracrine autocrine

NB : Les actions des cytokines sont assez localisées. Il peut donc être difficile, chez un patient, d'observer un taux élevé de cytokines. Il faudra qu'il y ait un syndrome inflammatoire important pour qu'on retrouve de l'IL6, du TNF ... dans le sérum du patient.

IV Les Rc des cytokines

A Généralités sur les Rc des cytokines :

Les cytokines agissent sur leurs cellules-cibles par un mécanisme analogue à celui des hormones peptidiques :

- **Fixation** sur un **récepteur membranaire**
- Mise en action de **seconds messagers intracellulaires**
- Induction d'une **séquence d'événements biochimiques** aboutissant à l'effet spécifique de la cytokine

Un grand nombre de récepteurs sont composés de **deux ou trois chaînes α , β et γ** dont l'association forme le **récepteur de haute affinité** capable de transmettre le signal (ex : récepteur pour l'IL-6)

La démonstration de récepteurs composés de plusieurs sous-unités, dont certaines sont **communes** à plusieurs récepteurs, nous permet de mieux comprendre la **redondance** des activités biologiques de certaines cytokines.

B La composition multimérique des Rc des cytokines

Les cellules expriment le plus souvent un **récepteur de faible affinité** qui ne transmet pas le signal (mis à part les récepteurs des facteur de croissance avec activité tyrosine kinase intrinsèque).

La plupart des récepteurs des cytokines sont composés de **2 ou 3 chaînes distinctes**

- **α** qui assure la spécificité vis à vis du ligand
- **β et/ou γ** : qui ne reconnaissent pas la cytokine, mais s'associent pour former le récepteur de haute affinité et transmettre le signal déclenché par le contact ligand-Rc

Certains Rc peuvent transmettre le signal de manière **directe** et possèdent des **domaines fonctionnels** tels que les domaines **tyrosine kinase** et peuvent se brancher directement sur les voies de signalisation. Mais, la **plupart** ne disposent pas de ces domaines et se branchent sur les voies via des protéines **JAK** et **STAT**. En fonction du répertoire de ces dernières, il en résultera des effets différents.

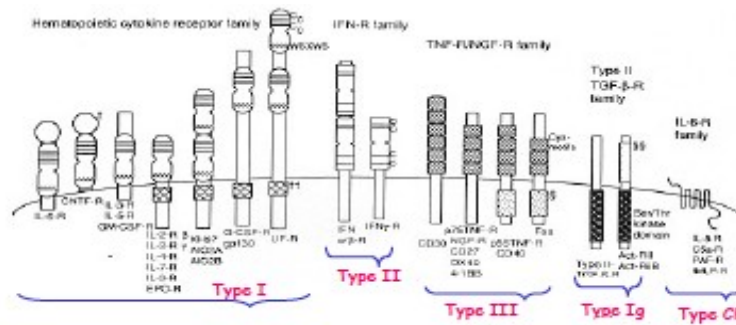
Les Rc des cytokines présentent également une **redondance structurale et fonctionnelle**. En effet, la propriété de **redondance** des cytokines s'explique par le fait que divers récepteurs peuvent partager une **chaîne commune**. Par exemple, on notera :

Rc	Chaîne commune
Rc à l'IL 3	Ils partagent la même chaîne β qui s'associe à la chaîne α spécifique pour former le Rc à forte affinité et transmettre le signal.
Rc à la GM-CSF	
Rc l'IL 5	
Rc à Gp 130	Ils partagent la même chaîne β que le Rc à l'IL6 , commune à CNTF, LIF
Rc à l'IL11	
Rc à l'IL2	Ils partagent la même chaîne γ et ont une chaîne α spécifique
Rc à l'IL 4	
Rc à l'IL 7	
Rc à l'IL 9	
Rc à l'IL 15	
Rc à l'IL 12	Ils partagent la protéine p 40 .
Rc à l'IL 23	

C La classification des Rc des cytokines :

Les Rc aux cytokines peuvent appartenir à diverses familles; en fonction de leur conformation :

- Rc de type I : Rc des hématopoïétines
- Rc de type II : Rc des IFN
- Rc de type III : Rc du TNF
- Rc apparentés à la super famille des Ig
- Rc des chimiokines
- Autres (ex : famille Th17)



Dans le tableau précédent, on voit les **différentes morphologies** des Rc des cytokines avec quelques fois des parties intracellulaires qui peuvent transduire le signal d'activation n'existant pas sur tous les Rc des cytokines.

Exemple :

- Le Rc aux chimiokines est un petit serpent à **7 traversées membranaires**. C'est le prototype du CK. Au niveau du cytoplasme, ils se branchent sur le cytosquelette. En effet, ils sont **myo attractants, c'est à dire qu'ils** attirent les cellules sur les sites lésés et inflammatoires par l'intermédiaire d'un remaniement du cytosquelette leur permettant de faire la diapédèse. Ces molécules ont une action assez rapide.

On rappelle que dans l'état inflammatoire, il y a une augmentation d'expression des molécules d'adhésion, l'augmentation d'arrivée de cellules inflammatoires, un endothélium disloqué ...

- Les Rc de l'IL17 sont tous localisés au niveau du **K3**. On pense qu'ils se dirigent probablement vers la **cascade des MAP kinases**.

V Les 2 sous populations lymphocytaires

A Généralités :

On distingue 2 types d'immunité :

- L'immunité **naturelle** assurant une défense non spécifique contre les agents pathogènes
- L'immunité **adaptative** assurant une spécificité antigénique et une capacité de mémorisation de l'Ag.

Les sous populations **Th1 et Th2** ayant un **pattern de production cytokinique différent** résultent de la *différenciation Ag spécifique de lymphocytes en cellules effectrices*, orientée par les **cytokines** produites par les cellules de l'immunité innée, activées par les pathogènes.

Chez **l'animal**, les cellules Th1 et Th2 existent de façon **physiologique** alors que chez **l'homme**, les 2 populations sont moins bien identifiables et apparaissent dans un contexte **pathologique**. Elles ont des rôles propres :

LT	Rôles
Th1	Immunité cellulaire par altération de la coopération T-B - activation macrophagique et immunité médiée par les cellules - hypersensibilité retardée - production d'IFNγ (activation macrophages) → clearance de pathogènes intracellulaires - mis en jeu dans des modèles de Leishmanioses et MAI
Th2	Immunité humorale - activation cellules B (commutation de classe) et réponse humorale - hypersensibilité immédiate - impliqués dans les infections parasitaires et les allergies

- production d'IL-4 et IL-5 et IL-13
→ switch pour IgG1 et IgE et recrutement des éosinophiles

NB : il existe également des populations lymphocytaires Treg et Th17.

Elles dérivent toutes deux d'une cellule initiale **Th0**. En fonction de la condition mise en jeu, on aura une certaine orientation :

- Dans les phénomènes **d'allergie**, ou de **réponse anti parasitaire** on aura surtout une **polarisation Th2** sous influence **d'IL4**
- dans les **MAI** par exemple, on aura surtout une **polarisation Th1** sous l'influence **d'IFNγ**

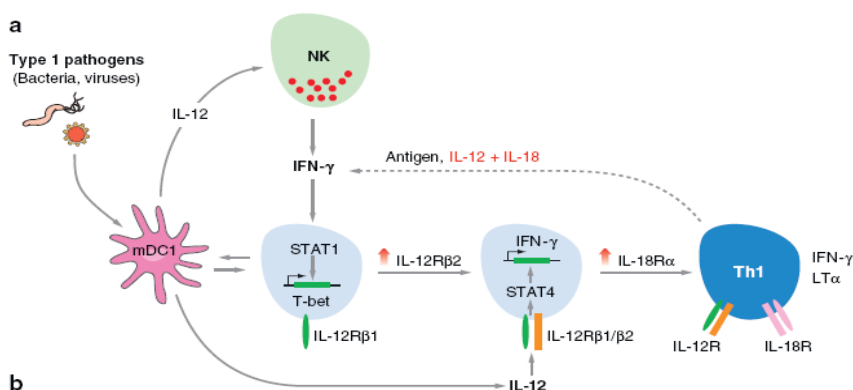
Chaque type de cellules CD4+ **potentialise son développement** en inhibant celui de l'autre, par la sécrétion de **cytokines**.

Exemple : l'IL2

L'IL 2 est un facteur de **prolifération** et de **croissance** des **LT**. Déjà, dans les années 80, on avait essayé de donner l'IL2 pour augmenter le taux de LT cytotoxiques. Il en résultait une **régression évidente des métastases de cancers disséminés**. Mais, si on donne de l'IL2 à forte dose, il y a apparition d'effets indésirables de type **oedème pulmonaire**.

On pourra également donner de **l'IL2** à des patients **cancéreux** au stade terminal, dans les **MAI** à forte dose ou dans les **vascularites**. Cela permet de **stimuler les LT reg** qui inhibent les LT effecteurs à l'origine de ces dernières.

B La polarisation Th1 :



Polarisation Th1 de la réponse immunitaire

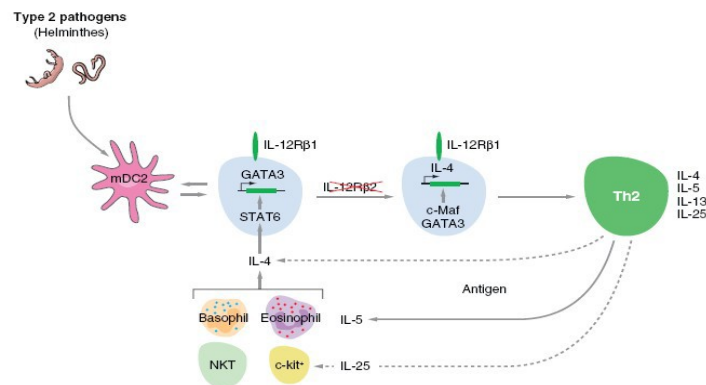
Les cellules Th1 participent à la **réponse cellulaire**, efficace dans la défense contre les pathogènes **intra cellulaires**. Ainsi, en cas de **défaut LTh1**, le sujet sera sensible aux infections. La différenciation des LT en LTh1 se fait à partir d'un **LT CD4 naif dit Th0**.

Au préalable, il faut savoir qu'il existe, à l'état basal, un **Rc de faible affinité pour l'IL12 à la surface du LTh0**. La séquence est la suivante :

- **Entrée** du pathogène et **infection** des cellules
- **Internalisation** et **présentation** par les CPAg des Ag du non soi
- **Stimulation** du **Th0** par la CPAg chargée de l'Ag
- Production de **cytokines** par la CPAg, dont **l'IL12 +++**
- **Activation** par l'IL12 des cellules **NK**, 1ère ligne de défense de l'organisme
- Production **d'IFN γ**, cytokine clef de la **polarisation de Th0 en Th1**
- Action de l'IFN γ sur **STAT1**, protéine intra cytosolique
- Activation par STAT1 du facteur de transcription (= FT) **Tbet**
- **Transformation du Rc de faible affinité pour l'IL12 en Rc de forte affinité**

- Action de l'**IL12**, produite par la CPAg, sur le LTh0
- Recrutement de **STAT 4** (protéines intra cytosolique)
- Expression du gène codant pour l'**IFN γ**
- **Production d'un Rc de haute affinité à l'IL18 sur le LT**
- → Stimulation de la **différenciation du LTh0 en LTh1**, possédant un *Rc de haute affinité pour IL12 et IL18*
- Sécrétion par le LTh1 d'un **pattern cytokinique particulier** : IL2, IL3, IFN γ , TNF α
- Interaction prévalente de la population Th1 avec les **macrophages**.

C La polarisation Th2 :



Polarisation Th2 de la réponse immunitaire

Les cellules Th2 participent à la réponse cellulaire, efficace dans la défense contre les parasites intestinaux. Devant un **excès** de LTh2, le sujet sera sujet à des phénomènes d'allergie, d'atopie, d'asthme.... La différenciation des LT en LTh2 se fait à partir d'un **LT CD4 naïf dit Th0**.

Au préalable, il faut savoir qu'il existe, à l'état basal, un **Rc de faible affinité pour l'IL12 à la surface du Lth0**. La séquence est la suivante :

- **Entrée** du pathogène
- **Internalisation** et **présentation** par les CPAg des Ag du non soi
- **Stimulation du Th0** par la CPAg chargée de l'Ag
- Production de **cytokines** par la CPAg, dont l'**IL4 +++**
- Recrutement de **STAT 6** (protéine intra cytosolique)
- Recrutement de **GATA 3** (FT)
- **Inhibition de la transformation du Rc à l'IL12 en Rc de haute affinité**
- → Inhibition de la différenciation du LTh0 en LTh1
- Parallèlement, **GATA 3** active de la **sécrétion d'IL4** par le LTh0
- → **Différenciation finale du LTh0 en LTh2**
- Sécrétion par le LTh2 d'un **pattern cytokinique particulier** : IL4, IL5, IL10, IL13, IL25
 1. IL4 : Boucle rétroactive d'**amplification de la polarisation Th1**
 2. IL5 : Interaction avec les **PNB** et **PNE** responsable des phénomènes **allergiques**

C La polarisation Treg :

Dans ce cours, nous n'évoquerons que brièvement les **Threg**. Ils sont impliqués dans la **tolérance** et sont **caractérisés phénotypiquement** par des marqueurs :

- de surface : **CD4** et **CD25**
- intra cytoplasmiques : **FOXP3**

Grâce à ces marqueurs, on pourra facilement **doser** la population lymphocytaire Treg, *contrairement aux autres populations qui partagent toutes les CD4 comme marqueur de surface*. On ne pourra alors mettre en

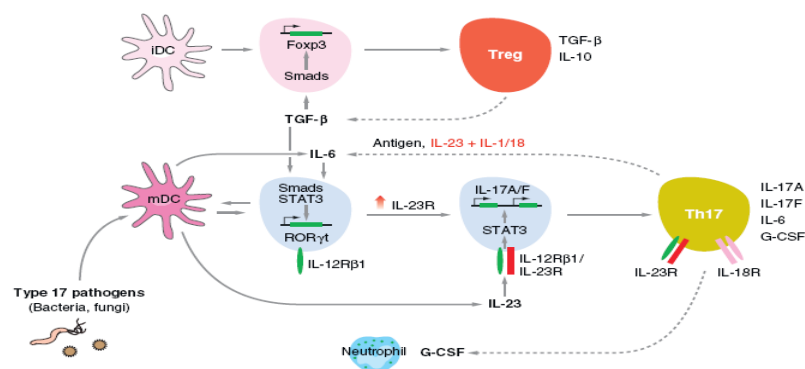
évidence ces dernière que dans un **contexte pathologique**, via la mise en évidence de la production d'un **pattern cytokinique** bien particulier.

Ils sont souvent impliquées en **pathologie humaine**. En effet, un **défaut en LTreg** induit des **MAI**, d'où l'essai en clinique *d'augmenter l'efficacité de ces cellules dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des MAI*. Leurs séquence de différenciation simplifiée est la suivante :

- Le **TGF β** induit l'orientation dans le sens **LTreg**
- Production par les LTreg d'un **pattern cytokinique particulier** : IL10 et TGF

D La polarisation Th17 :

1) Séquence de polarisation Th17 :



Polarisation Th17 de la réponse immunitaire

Les LTh17 sont impliqués dans l'immunité humorale dirigée contre les pathogènes extra cellulaires, dans l'inflammation et dans l'auto immunité. Elles servent probablement à *attraper tout ce que les LTh1 et les LTh2 n'ont pas pu éliminer*. L'ontogénèse lymphocytaire T a probablement vu émerger chronologiquement les population **LTh1**, **LTh17** et **LTh2**.

La séquence de polarisation Th17 est la suivante :

- **Entrée** du pathogène dit « **pathogène de type 17** »
- **Sécrétion** par la CPAg d'**IL23**, **IL6**, et **TGFβ**, cytokines basiques, précoces, de la RI
- Recrutement de **STAT 3** (protéine intra cytosolique de la CD4 naive)
- Recrutement de **ROR** (FT)
- *Inhibition de la transformation du Rc à L'IL12 en Rc de haute affinité*
- → pas de polarisation Th1
- *Transformation du Rc à l'IL23 en Rc de haute affinité*
- → **Différenciation du Th0 en Th17**, grâce à l'action de l'IL23 sur son Rc
- Production par le LTh17 d'un **pattern cytokinique particulier** : IL17 A et F, IL6, G-CSF
 1. IL6 et G-CSF : interaction avec les **PNN +++**
 2. IL17 : **cross talk** entre immunité **naturelle** et **acquise**

Tableau récapitulatif des cytokines impliquées dans la polarisation Th17 :

Cytokines participant à la génération des Th17	Cytokines sécrétées par les Th17
TGFβ, IL6, IL21, IL23, IL1β	IL17 (A → F), TNFα, IL22, IL21, IL6, GM-CSF

Cette population n'est **pas homogène**. En effet, bien que la population produise collectivement les cytokines IL17, au niveau individuel les cytokines produites dépendent du **contexte** et du **micro environnement cytokinique**. D'où la naissance de *sous populations différentes* avec différenciation commune contrôlée par le **facteur de transcription ROR**.

2) Les modèles alternatifs de la différenciation Th17 :

Il existe **deux modèles alternatifs** pour la différenciation des Th17

1. **Précurseur CD4** qui se différencie en populations productrices d'IFN γ et IL-17 en fonction de la disponibilité de IL-12 ou IL-23
2. **Deux précurseur distincts**, *pathway Th1 indépendant Th17* dérivent d'un précurseur différent de Th1 et Th2, qui sont **antagonistes**

D'autres études montrent que **l'IL-23 n'est pas indispensable à la différenciation Th17**, mais plutôt **l'IL-6 et TGF β**

- **TGF β + IL-6 \rightarrow Th17**
- IFN γ \rightarrow Th1
- IL-4 \rightarrow Th2

Il en est de même chez la souris :

- IL-6 et TGF β : induction Th17
- IL-21 : stabilisation
- IL-23 : amplification

Ces Th17 sont **inhibés** par : **l'IL2, l'IL4, l'IL13, l'IL25, l'IL27 et l'IFN γ**

3) Mise en évidence du rôle des LTh17 dans les MAI :

Certaines pathologies telles que les **MAI** ne sont pas univoques. En effet, il pourrait y avoir **interaction entre les voies Th1 et Th17**. Ci dessous, l'expérience ayant permis d'en apporter la preuve.

Positionnement du problème :

Initialement, ne connaissant pas l'existence de la population Th17, on pensait que *les MAI étaient médiées par la polarisation Th1 et notamment la production d'IFN γ* . On a travaillé sur des modèles animaux de :

- SEP : l'EAE
- PR : l'arthrite au collagène

On rappelle que **l'IL12** est la **cytokine clé de la polarisation Th**. Le Rc de forte affinité à l'IL12 est un **dimère** constitué des sous unités p35 et p40.

Expériences et résultats :

On a immunisé des souris par peptide de myéline/du collagène pour déclencher une EAE/arthrite au collagène, puis on a essayé de les traiter de 3 manières différentes. On a observé les réponses en terme d'amélioration/aggravation de la MAI

Expérience	Résultat attendu	Résultat obtenu
p35 KO	Amélioration de la MAI	MAI conservée
p40 KO	Amélioration de la MAI	Amélioration de la MAI
IFN γ KO	Amélioration de la MAI	Aggravation de la MAI

Interprétation des résultats :

Les 2 conclusions principales obtenues suite à cette expérience sont :

- L'**IFN γ** n'est **pas le seul élément** responsable de ces deux pathologies
- Les **2 sous unités** du Rc à l'IL12 n'ont **pas le même rôle physiopathologique** dans le développement de ces deux pathologies

En réalité, l'IL12 et l'IL23 partagent la **sous unité p40**. Ainsi, si on réalise un KO du gène codant pour la sous unité :

- p40 :
 1. Il y a **amélioration** de la MAI
 2. on empêche la formation d'un Rc de forte affinité pour **l'IL12 et l'IL23**

- p35 :
 1. Il n'y a **pas** amélioration de la MAI
 2. on empêche uniquement la formation d'un Rc de forte affinité pour **l'IL12**

D'où la mise en évidence du **rôle de l'IL23 et de son Rc dans le développement des MAI**. Or, l'IL23 est la cytokine déclenchant la **polarisation Th17** de la RI. Ainsi, le **pathway Th1** est insuffisant pour déclencher à lui seul un MAI et les **LTh17** sont impliqués dans le développement de MAI telles que la EAE (et donc SEP) et l'arthrite au collagène (et donc PR). Leur **surexpression** en cas de blocage de la voie Th1 entraîne une **aggravation** des symptômes.

En terme de **thérapeutique**, si on neutralise l'activité IL17 chez ces animaux (dans les articulations, le LCR ...), on **améliore** la pathologie ce qui prouve la responsabilité.

NB : On a vu plus haut qu'en bloquant l' IFN γ , la MAI était aggravée. En effet, si on touche l'**IFN γ** , on laisse le « champ libre » à la voie **Th17**. Les souris (resp. les hommes) sont alors encore plus malades car la voie Th17 est particulièrement **nocive pour les articulations**

4) Quelques notions sur l'IL17 et son Rc :

a) l'IL17 :

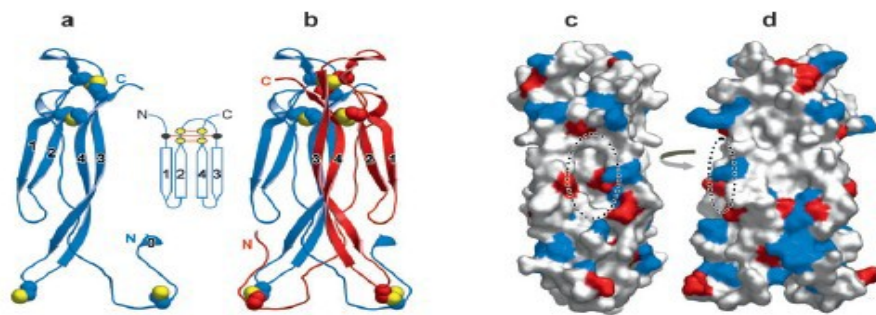
L'IL17 est une cytokine permettant un Cross talk entre l'immunité naturelle et acquise. Elle est produite par :

- Les **LTh17**
- Les **LT CD18**
- Les **TCR $\gamma\delta$**
- Les cellules **NK**
- Les **granulocytes**

Il existe **6 membres** dans la famille de l'IL17 : IL17-A, IL17-B, IL17-C, IL17-D, IL17-E (= IL25) et IL17-F, dont 3 sont produites par les LT. Elles ont une **activité pro inflammatoire**. Cette famille est très **conservée** entre les espèces et est apparue très précocément dans l'évolution des vertébrées. En effet, elles sont régulées par le **TGF β** , les **IL1** et **IL6**, composants **primitifs** de l'immunité **innée**. A noter que *l'IL25 va dans le sens d'une polarisation Th2*.

Les particularités de l'IL17-A et l'IL17-F :

Il existe une **grande d'homologie** d'environ **50%** entre l'**IL17-A** et l'**IL17-F**. Elles recrutent surtout des **PNN** dans les sites inflammatoires. Elles sont principalement exprimées par les LTh17 (Les IL17B, C et E, ont une expression plus large).



Rc à l'IL17

b) Le Rc à l'IL17 :

La famille des Rc à l'IL17 est une nouvelle famille. Il s'agit d'une famille de **Rc solubles** libérés dont les **5 membres** présentent **peu d'homologie** mais possèdent une **conformation biochimique assez commune** :

- une partie amino terminale **extra cellulaire longue**
- une partie **trans membranaire**
- une partie **intracellulaire** longue mais ne possédant pas de domaine catalytique permettant d'agir comme molécules du signaling. Elle est *différente des autres parties intra cellulaires des Rc aux cytokines*.

A noter qu'il existe **6 types d'IL17** et **5 types de Rc à l'IL17**. En effet, en raison de leur homologie, [le Rc à l'IL17-A peut lier l'IL17 A et F qui ont 50% d'homologie](#). Ce Rc a une expression **ubiquitaire**. Si on supprime par KO le gène codant pour le Rc à l'IL17A, les souris seront alors très sensibles au déficit immunitaire profond et donc aux infections.

NB : Ce Rc est également exprimé comme **multimère** après liaison avec le ligand.

c) Cibles moléculaires de l'IL17 :

L'IL17 A et F induisent la production de nombreuses cytokines pro inflammatoires (Rc ubiquitaires) IL6 et IL8 par *fibroblastes* mais aussi par les cellules *épithéliales* et *endothéliales*, les *ostéoblastes* et les *monocytes/macrophages* avec production de **GM-CSF, G-CSF, CXC chémokines, IL6** etc. etc.

Les actions de l'IL17 A et F sont potentialisées par le **TNF α** et **l'IL1 β** .

L'IL25 CC chimiokines CCL et CCLA est importante pour le **recrutement des éosinophiles et l'expression d'autres cytokines Th2**. D'où la naissance d'une nouvelle population de l'immunité innée cible de l'action de l'IL25 impliquées dans une réponse allergique Th2.

Finalement, nous dirons que les *membres distincts de la famille de l'IL17* sont des *puissants orchestrateurs de l'immunité innée* : **neutrophiles** et **éosinophiles**.

d) Cibles cellulaires de l'IL17 :

Cellule	Produit relâché	Effet biologique	Conditions
Macrophage	IL1, TNF, IL6, CRP	Inflammation	Infections, psoriasis, rejet de greffe
C endothéliale	IL6, Coagulation, MMP	Activation vasculaire	Troubles de la reperfusion, thrombose, atherosclérose
Fibroblaste	IL6, chemokines, facteurs de croissance, MMP	Destruction de la MEC	Sclérose multiple, maladie de chron
Osteoblaste	RANKL, MMP, osteoclastogenesis	Érosion osseuse lésions osseuses	Perte de prothèse Maladie périodontite
Chondrocyte	MMP	Lésions du cartilage	PR

III Quelques notions de pathologie :

On rappelle que la cellule Th0 représente la cellule CD4 quiescente. Les cellules **T reg** sont là pour contre carrer, réguler les phénomènes de **tolérance** et empêcher le **déclenchement de MAI**. Néanmoins, il existe des cas extrêmes :

- **La polarisation Th2** implique des phénomènes **d'allergie**
- **La polarisation Th1** implique des phénomènes **inflammatoires chroniques** (granulomes...)
- **La polarisation Th17** est située **à cheval entre inflammation et MAI**. Ce sont les principales cellules impliquées dans la physiopathologie des principales MAI.

A La PR :

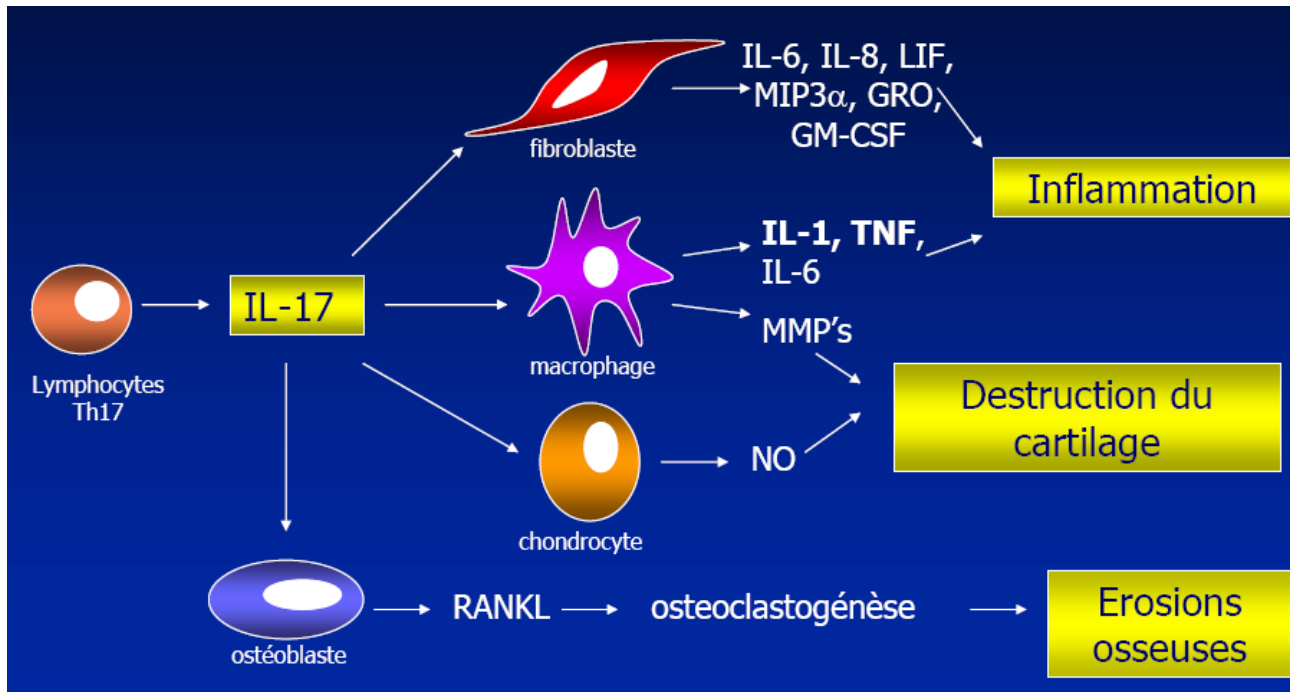
1) Pathogénie :

Il existe un terrain favorisant la **PR** :

- Le sexe **féminin**
- Les **hormones**
- Les facteurs **génétiques**
- Un **agent extérieur**

Sous l'effet de ce dernier, il y a un **recrutement de cellules mononuclées** à destination articulaire. Elles contribuent à **l'état inflammatoire synovial**. Les cellules mésenchymateuses déjà présentes entrent

également en jeu. Il résulte de toutes ces interactions une **réaction inflammatoire chronique** avec production de **facteurs inflammatoires** et **destruction du cartilage**. Ce dernier exerce un *retro contrôle positif* sur la réaction inflammatoire chronique. Ainsi, la boucle s'auto entretient avec une **aggravation des lésions érosives et destructives**.



- Le TNF, l'IL1, l'IL6 et l'IL23 induisent les LTh17.
- Ces derniers sécrètent de l'IL17 dont les Rc sont exprimés par les synoviocytes.
- L'IL17 induit l'expression du TNF, de l'IL1 et de l'IL6, de **chémiokines** par les synoviocytes mêmes.
- D'où l'existence d'une **synergie** entre le TNF, l'IL1 et l'IL17 pour l'*inflammation*, la *synthèse d'IL6* et la *destruction osseuse*. Cette synergie entre l'IL17 et le TNF a des **applications thérapeutiques** importantes.

NB : Néanmoins, nous ne savons pas si l'IL17 et le TNF constituent des voies redondantes.

2) Thérapeutique :

En terme de **thérapeutique**, aujourd'hui, on essaie de traiter les patients avec

- des **Ac anti TNF**. On a obtenu des résultats encourageants.
- Des **Ac anti IL17**, isoforme A. Chez ces patients, le score d'arthrite est diminué de manière statistiquement significative. On peut donc envisager un traitement de la PR par des Ac anti IL17, surtout dans les situations pour lesquelles des concentrations élevées d'IL17 atténuent l'effet des anti TNF ou de l'anti IL1.

Néanmoins, en raison des effets de l'IL17 sur les **neutrophiles**, les infections **bactériennes** représentent un **risque** lors de l'inhibition de l'IL17.

B La SEP :

On a également essayé de traiter la **SEP** par des Ac anti IL17. En effet, la SEP est maladie caractérisée par des phases de **rémission** et des **poussées** au cours desquelles surviennent de lésions cérébrales. Parallèlement *l'ARNm de l'IL17 augmente dans le sérum et la LCR* au cours de ces poussées.

C La maladie de Crohn :

La maladie de Chron se caractérise également par une augmentation du taux d'IL23 et 17 dans le sérum et au niveau des lésions. Cette pathologie est en effet associée à un **polymorphisme génétique de l'IL23**.

Il existe des modèles murins :

- **IL12 et IL17** ont des actions **différentes** dans un modèle de maladie de Crohn
- **L'anti IL12** a une action **systémique**
- **L'anti IL23** a une action **anti inflammatoire locale**

D Th17 et défenses anti infectieuses :

Les **LTh17** assurent la protection contre les **bactéries extra cellulaires et les champignons**. En effet, on constate par exemple des infections à *Klebsellia Pneumonia* en cas d'inhibition de l'IL23-17. De plus l'IL23 joue un rôle important dans la défense anti *Citrobacter*.

Dans la **BK vaccination**, il y a une induction des **LTh17**. Ceux-ci seront vite remplacés par les **LTh1**. Les LTh17 sont alors peu importants, sauf peut être pour la **surveillance**.

E La thérapeutique anti Th17 :

La thérapeutique anti Th17 repose sur une approche soit :

- **indirecte** :
 1. **Ac anti IL1**
 2. **Ac anti IL6 et Rc à l'IL6** : on obtient de résultats **encourageants** dans le modèle de colites chez la souris
- **directe** : **Ac anti p40**, partie commune du Rc à l'IL12 et l'IL23. Cette thérapeutique a été utilisée dans le modèle :
 1. **de la SEP** : déception
 2. **de la maladie de Crohn** : premiers résultats obtenus en 2004 encourageants puis plus modérés
 3. **du psoriasis** : espoir

Ce type de thérapeutique ne marche pas bien en raison du **pléiotropisme** et de la **redondance**. En effet, si on touche au cytokines, on dérègle tout le réseau. De plus, avant de prouver l'efficacité d'un traitement quelqu'il soit, il faut faire des **études**, mettre en évidence des **aspects physiopathologiques** etc. etc. Or, ces thérapeutiques datent d'il y a très peu de temps. Il faut donc attendre d'avoir un certain **recul**.