

## CYTOKINES

**I- INTRODUCTION** Pour que le système immunitaire puisse accomplir son rôle biologique, il faut qu'il établisse un système de communication entre ses éléments cellulaires. Ces interactions cellulaires se font par contact direct, grave aux molécules d'adhésion et à distance par intermédiaire de molécules solubles désignées sous le terme " cytokine".

**II- CARACTERISTIQUE GENERALES :** Les cytokines se caractérisent par leur nature biochimique, qui sont des protéines ou glycoprotéines de faibles (15- 60 Kd). Elles sont synthétisées de novo et d'une façon transitoire. Leurs actions ne sont pas spécifiques de l'antigène ; elles agissent via des récepteurs spécifiques à la cytokine. Cette action peut être autocrine, paracrine ou endocrine. Une cytokine peut être synthétisée par plusieurs cellules (ubiquitaire) et peut agir sur plusieurs cellules cibles (pléiotropique). Elles induisent l'expression de leurs récepteurs et s'interagissent par amplification, synergie ou inhibition de leurs effets.

**III- CLASSIFICATION :** Les cytokines sont classées en plusieurs manières selon plusieurs critères ; mais le plus souvent, on les classe d'après leur rôle biologique :

- Cytokines de la réponse immunitaire (toutes les interleukines, TNF, IFN)
- Cytokines inflammatoires : pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF) ; anti-inflammatoires (IL4, IL10, TGF)
- Cytokines de l'hématopoïèse (CSF)
- Chimiokines (IL8, MCF, HANTES)

**IV- CYTOKINES ET REACTIONS IMMUNITAIRES:** Le système immunitaire défend l'organisme par des mécanismes complexes qui se regroupent en deux catégories (immunité humorale et cellulaire). Ce ci est déterminé par plusieurs facteurs, le premier d'entre eux est le type d'antigènes.

**a - LYMPHOCYTE T helper (CD4) :** Le CD4 est le pivot de l'ensemble des réactions immunitaires. Le CD4 activé par l'antigène ou par des cytokines, peut se diviser et se différencier en lymphocyte T helper en libérant une gamme de cytokines (IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL9, IL10, IL13, TNF, IFN). Les lymphocytes helper se regroupent en classes suivant le profil de cytokines sécrétées. TH1 (IL2, IL3, IFN, TNF) ; TH2 (IL4, IL5, IL6, IL9, IL10, IL13). La réponse immunitaire cellulaire a besoin pour son développement le profil cytokinique de type TH1, et la réponse immunitaire humorale a besoin pour son développement le profil cytokinique de type TH2. Ces deux types de cellules sont issus d'une même cellule mère TH0 qui sécrète (IL2, IFN, IL4, IL5 ...). Cette différenciation est aussi influencée par de cytokines du microenvironnement.

**b - IMMUNITE CELLULAIRE :** Elle se représente sous deux aspects complémentaires, selon que le T helper coopère avec le T8 et NK ou le macrophage.

- 1- IMMUNITE CELLULAIRE CYTOTOXIQUE :** Elle permet à l'organisme de se débarrasser des cellules infectées par les virus et les cellules tumorales. Cette fonction est assurée par deux principales cellules : T8 et NK. La première agit d'une façon spécifique, par contre la deuxième est non spécifique à l'antigène. Mais, pour que ces cellules puissent accomplir leur tâche, elles exigent des coopérations cellulaires par l'intermédiaire de cytokines qui sont nécessaires à la genèse et l'activation de ces effecteurs immunitaires. T8 (IL2, IFN $\gamma$ , TNF, IL12) ; NK (IL2, IL12, IL15, IFN, TNF....).

**2- IMMUNITE CELLULAIRE MACROPHAGIQUE** : L'activation de monocyte/macrophage leur permet d'éliminer les agents pathogènes qu'ils ont phagocytés. Ces cellules sont activées par les agents pathogènes eux même et par les cytokines sécrétées par le Th1. Les macrophages ne peuvent produire les dérivés oxygénés qu'après leur activation par l'IFN $\gamma$  qui s'appelle aussi le MAF. Par ailleurs la production de monoxyde d'azote (NO) par ces cellules exige l'activation par IFN $\gamma$  et TNF $\alpha$ . les principales cytokines pouvant activer le mono/macrophage sont : IFN, TNF, GM-CSF, IL2, RANTES, MCSF. Les cytokines régulant négativement la fonction macrophagique sont : IL4, IL10. Le mono)macrophage produit : IL1, IL6, IL8, IL12, IL15, IL18, TGF $\beta$ , TNF $\alpha$ , IFN type I ...

**c - IMMUNITÉ HUMORALE** : L'activation de lymphocytes B et leur différenciation en plasmocytes nécessite plusieurs signaux. Les principaux sont trois : l'interaction Ag - BCR, le contact direct T4/LB via CD40-CD40L et les cytokines. Ces dernières jouent un rôle multiple dans la réponse immunitaire à médiation humorale : la genèse cellulaire, l'activation et la différenciation de lymphocytes B et la commutation isotopique.

**V- CYTOKINES ET RÉACTION INFLAMMATOIRE** : les premiers mécanismes intervenant dans la lutte contre les agresseurs endogènes ou exogènes se regroupent sous le terme "réaction inflammatoire" dont le but est d'éliminer l'agent pathogène, de prévenir l'endommagement tissulaire et de réparer les lésions des tissus. Cette lutte met en jeux plusieurs facteurs cellulaires et humoraux. Parmi ces derniers, les cytokines qui sont synthétisées *in situ* par les mono/macrophages, les fibroblastes, les mastocytes et/ou par les cellules endothéliales et qui sont regroupées comme suit :

Chimiokines jouant un rôle dans le chimiotactisme (IL8 = PN. MCP, RANTES = mono/macrophage et lymphocytes)

Les cytokines pro inflammatoires (IL1, IL6, TNF) possédant des effets locaux (activation de diverses cellules présentes localement, potentialisation de la réponse immunitaire à médiation cellulaire) et des effets généraux (fièvre, induction de la synthèse de protéines inflammatoires par l'hépatocyte.

Les cytokines anti inflammatoires : elles sont synthétisées *in situ* et dans un second temps par les macrophages pour freiner la réaction inflammatoire. Il s'agit de : (IL10, TGF $\beta$ , IL4, IL1RA).

<b>IL 1</b>	<b>IL2</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>* Cellules productrices : M<math>\Phi</math>/mono, LT, LB, fibroblaste....</li> <li>* Action :               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inflammation</li> <li>▪ Réponses immunitaire</li> </ul> </li> <li>* Chr 2, PM : 17-18 kd</li> <li>* 2 formes : IL1<math>\alpha</math> et IL1<math>\beta</math>.</li> <li>* récepteurs IL1RI, IL1RII</li> <li>* pléiotropique</li> <li>* induit :               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La synthèse de l'IL 2 .</li> <li>▪ L'expression de molécules d'adhésion.</li> <li>▪ La réaction Inflammatoire</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* TCGF gp 15 Kd</li> <li>* cellules productrice :TH 1</li> <li>* actions biol : activation de toutes les sous populations de LT, LB, NK.</li> <li>* IL2 R constitue de trois chaînes :               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alpha : CD25 s'exprime après l'activation cellulaire,</li> <li>▪ beta</li> <li>▪ gamma.</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>IL4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* BCGF I</li> <li>* cellules productrices : TH2 , LB , basophile, mastocyte</li> <li>* PM 15 - 19 Kd, Chr 5</li> <li>* récepteur monomérique</li> <li>* rôle biologique : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Active la prolifération de LB,</li> <li>▪ La synthèse des Ig,</li> <li>▪ Effets anti inflammatoire</li> <li>▪ La genèse de : TH2, basophiles, mastocytes.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>IL6</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* BCDF</li> <li>* PM 25Kd , Chr 7</li> <li>* Cellules productrices : CPA , LB , TH2 ...</li> <li>* Récepteur hétéro dimère (gp 130, chaise <math>\alpha</math>)</li> <li>* rôle biologique : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prolifération de LB</li> <li>▪ différenciation, activation de cellule T helper</li> <li>▪ différenciation de LTc</li> <li>▪ réaction inflammatoire.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>IL10</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Poly pp 18 Kd , Chr 1</li> <li>* Cellules productrices : mono/M 0 , TH2 , LB activés</li> <li>* Fonctions: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inhibe TH1 et ses cytokines, et les cytokines pro-inflammatoires,</li> <li>▪ active les LB d'une façon polyclonale.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>IL12</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* NKSF</li> <li>* Hétéro dimère p35 , p40 ; Chr 3 , Chr 5</li> <li>* Cellules productrices : surtout mono/M<math>\Phi</math> après stimulation par les agents pathogènes à réplication intracellulaire .</li> <li>* rôle biologique : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ genèse de NK ,</li> <li>▪ activation de NK et LTc,</li> <li>▪ favorise l'immunité cellulaire en augmentant les TH1, augmente la synthèse des L'IFN par LTc et NK.</li> </ul> </li> </ul>