

Les cytokines

CI. PONVERT

RÉSUMÉ

Les cytokines sont des facteurs de communication intercellulaire, qui sont produits par de nombreuses catégories de cellules, et agissent, localement ou à distance, sur de très nombreux types cellulaires. De par leurs propriétés hématopoïétiques, régulatrices sur l'adhésion des cellules effectrices de l'immunité aux cellules endothéliales, chimiotactiques et activatrices, elles jouent un rôle déterminant dans les réactions inflammatoires non spécifiques et les réactions d'hypersensibilité induites par des antigènes variés. La preuve du rôle que jouent les cytokines dans des pathologies très diverses (maladies inflammatoires, auto-immunes ou non ; infections sévères ; allergie immédiate et hypersensibilité retardée ; réactions de rejet d'allogreffe et du greffon contre l'hôte ; etc.) est apportée par la mise en évidence de taux élevés des cytokines dans les lésions, et par les effets inhibiteurs des anticorps anti-cytokines et des antagonistes des cytokines, tant chez l'animal d'expérience qu'en clinique humaine.

SUMMARY

Cytokines. – Cytokines are factors that mediate intercellular communication signals. They are produced by various cell types, and act on a number of cells, either locally or at other body sites. They exhibit hematopoietic properties, regulatory effects on intercellular adhesion, and chemotactic and activating effects upon most immune effector cells. They therefore play a major role in non specific inflammation and specific hypersensitivity reactions. Increased levels of cytokines are detected in a number of pathological conditions, such as chronic inflammatory diseases (autoimmune or not), sepsis and AIDS, immediate and delayed-type hypersensitivity reactions, allograft rejection and graft versus host disease. In experimental animal, symptoms associated with various disease models can be inhibited by anti-cytokine antibodies and/or cytokine antagonists, and promising results have been reported in some human diseases.

PRÉSENTATION GÉNÉRALE, DÉFINITION ET CLASSIFICATION

Définition

Les cytokines sont des facteurs de communication intercellulaire. Il s'agit de glycoprotéines, qui sont synthétisées et sécrétées par de nombreux types de cellules, le plus souvent après que ces cellules aient été activées ; cependant, certaines cytokines, telles le M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), le GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) et le C-Kit ligand (ou SCF : stem cell factor) sont éga-

lement produites physiologiquement par des cellules non activées.

Après avoir été produites, les cytokines agissent sur les cellules mêmes qui les ont produites et/ou d'autres cellules, dont elles modulent la prolifération, l'adhésion, le chimiotactisme et l'activation, tantôt en les stimulant, tantôt en les inhibant.

Les cytokines se distinguent des hormones par la grande diversité des cellules productrices et des cellules-cibles, et par leur mode d'action, qui peut être autocrine, paracrine, voire endocrine. De plus, il existe une forte redondance de leurs activités, un même type d'effet pouvant être obtenu avec des cytokines différentes.

Laboratoire d'Immunoallergologie, Faculté de Médecine Cochin-Port Royal, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 PARIS (France).

Reçu le 3 mai 1996. Accepté le 10 septembre 1996.

PONVERT CI. – Les cytokines. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, **37** (1), 36-55.

Présentation générale

La première cytokine à avoir été découverte est l'interféron (IFN), en 1957. C'est en 1969 que furent introduites les dénominations de lymphokines (cytokines produites par les lymphocytes) et de monokines (cytokines produites par les cellules monomacrophagiques), puis en 1974 que fut retenu le terme de cytokines. Enfin, c'est en 1979 que fut introduit le terme d'interleukines (IL) pour désigner certaines cytokines, et qu'il fut appliqué aux IL-1 et 2.

Ce n'est que depuis les années 80 que, grâce aux progrès de la biologie moléculaire, ont pu être clonées la plupart des cytokines, dont on ne connaissait jusqu'alors que les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés biologiques ; enfin, grâce aux progrès du génie génétique, la (quasi) totalité des cytokines peut maintenant être produite sous forme recombinante.

Les principales cellules productrices et cibles des cytokines sont les cellules impliquées dans les réponses immunitaires et les réactions inflammatoires et d'hypersensibilité (cellules présentatrices d'antigènes, au premier rang desquelles les monocytes et les macrophages ; lymphocytes T et B ; polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, mastocytes, etc.). Toutefois, de nombreuses autres catégories de cellules, telles les cellules endothéliales et épithéliales, les fibroblastes, les cellules synoviales et certaines cellules nerveuses, etc., sont également capables de produire et/ou d'être activées par des cytokines.

Outre leur participation aux réponses immunitaires et aux réactions inflammatoires et d'hypersensibilité (HS), les cytokines interviennent dans l'hématopoïèse, l'embryogenèse et la reproduction, le développement, et le fonctionnement du système nerveux central (SNC). Ces derniers aspects du rôle des cytokines, très éloignés du domaine de l'immunologie et de l'allergologie, ne seront pas abordés ici.

Classification

La première classification des cytokines a été établie en fonction de leurs premières activités biologiques identifiées. C'est ainsi que l'on a parlé du MIF (macrophage migration-inhibitory factor) pour un facteur inhibant la migration des cellules monomacrophagiques, de l'Eo-CSF (Eosinophil colony-stimulating factor) pour un facteur stimulant la prolifération des éosinophiles (actuellement IL-5), et du BSF (B cell-stimulating factor) pour un facteur activant les lymphocytes B (actuellement IL-6). Cette classification a rapidement été abandonnée. En effet :

- la plupart des cytokines exercent des activités biologiques multiples (pléiotropisme) : ainsi, par exemple, l'IL-1, qui est avant tout connue pour ses propriétés immunostimulantes (augmentation de l'activité des cellules présentatrices d'antigène, activation des lymphocytes T et B), se comporte également comme une puissante cytokine proinflammatoire (voir plus loin) ;

- la même activité biologique peut être exercée par de multiples cytokines : c'est ainsi, par exemple, que les IL-1, 2, 4 et 7, le TNF α (Tumor necrosis factor α) et l'IFN γ stimulent tous l'expression de certaines molécules d'adhésion intercellulaire, tel l'ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), sur la membrane des cellules endothéliales, des leucocytes et des lymphocytes, et favorisent ainsi le recrutement des leucocytes et des lymphocytes sur le site des réactions inflammatoires et d'hypersensibilité (HS) ;

- enfin, certaines cytokines possèdent des activités tantôt stimulantes, tantôt inhibitrices, selon les cellules cibles sur lesquelles elles agissent. L'exemple le plus typique est celui de l'IL-4, qui stimule la production des anticorps (IgE notamment) par les lymphocytes B, mais qui, parallèlement, inhibe les réponses immunitaires à médiation cellulaire (IMC) et les réactions d'hypersensibilité retardée (HSR).

La seconde classification, retenue en 1969, a été établie en fonction des cellules identifiées initialement comme produisant telle ou telle cytokine. C'est ainsi que l'on a parlé de lymphokines pour désigner les cytokines produites par des lymphocytes, et de monokines pour désigner les cytokines produites par les monocytes et les macrophages, et, par extension, par toutes les cellules présentatrices d'antigène. Cette classification a été abandonnée à son tour, lorsque l'on a montré que :

- de nombreuses « lymphokines » étaient produites non seulement par des lymphocytes, mais aussi par des cellules non lymphoïdes. C'est, par exemple, le cas de l'IL-5, initialement découverte dans le surnageant de cultures de certains lymphocytes T helper (lymphocytes Th2, impliqués dans l'allergie IgE-dépendante), et qui s'est révélée être également produite par d'autres types de cellules, et notamment par les polynucléaires éosinophiles et basophiles, et par les mastocytes ;

- de nombreuses « monokines » étaient produites par des cellules autres que les cellules présentatrices d'antigène. Il en est ainsi de l'IL-1, dont la source principale est, certes, les monocytes et les macrophages, mais qui est aussi produite par des lymphocytes T et B, les cellules NK, les fibroblastes et les cellules épithéliales ;

- de nombreux types de cellules, autres que les lymphocytes et les classiques cellules présentatrices d'antigène, produisaient aussi des cytokines,

soit physiologiquement, soit lors de situations pathologiques diverses. Ont ainsi été identifiées, comme cellules sources de cytokines, les fibroblastes, les cellules endothéliales et épithéliales, certaines cellules nerveuses, les cellules stromales du thymus et de la moelle osseuse, les cellules musculaires lisses, etc.

La classification actuelle des cytokines, adoptée depuis 1974, ne tient pas compte de leur origine, et ne fait pas (ou que peu) intervenir leurs propriétés biologiques. On distingue :

- les interleukines (IL-1 à 16) ;
- les interférons (IFNs) ;
- les facteurs de croissance : CSF (Colony-stimulating factors) et GF (Growth factors) ;
- les facteurs transformant/inhibant la croissance cellulaire (TGF : transforming-growth factors) ;
- les facteurs de nécrose (TNF : tumor necrosis factors) ;
- des facteurs pro-inflammatoires divers (chémokines notamment) ;
- des cytokines inhibitrices diverses, enfin, avec l'antagoniste du récepteur pour l'IL-1 (IL-1Ra),

l'inhibiteur du TNF (TNF-Inh), et un facteur inhibant l'activité des plaquettes (PASL : platelet activity-suppressive lymphokine).

Certaines autres substances, telles le PDGF (Platelet-derived growth factor) ou le FGF (fibroblast-growth factor), pourraient à juste titre être considérées comme des cytokines, mais, pour des raisons qui restent obscures, ne le sont pas encore actuellement.

ORIGINE, MODE D'ACTION ET RÉGULATION DES CYTOKINES

Origine

Comme cela a été évoqué plus haut, de nombreuses cytokines sont produites par des catégories de cellules très diverses ; c'est notamment le cas des interleukines 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10 et 11, du M-CSF, du G-CSF et du GM-CSF, du TGF β , des interférons, et du TNF α . Toutefois, certaines cytokines, telles les IL-2, 9, 12 et 13, et le TNF β , sont produites par un seul type de cellules, ou par un nombre très restreint de types cellulaires. L'ensemble de ces données est présenté dans les tableaux Ia et Ib.

Tableau Ia. - Sources des cytokines
(cytokines produites par de nombreux types cellulaires)

<i>Cytokines</i>	<i>Principales sources</i>	<i>Autres cellules productrices</i>
IL-1	Monomacrophages	LyT et B, cell. NK, fibroblastes, cell. épithéliales et endothéliales, kératinocytes, cell. musculaires lisses et gliales, mastocytes
IL-3	Lymphocytes T	Monomacrophages, basophiles et mastocytes, cell. épithéliales
IL-4	Lymphocytes Th2	Basophiles et mastocytes, éosinophiles, macrophages, LyB, cell. stromales
IL-5	Lymphocytes Th2	Éosinophiles, basophiles et mastocytes, etc.
IL-6	Lymphocytes Th2	LyB, monomacrophages, neutrophiles et basophiles, mastocytes, fibroblastes, etc.
IL-8	Monomacrophages	LyT, basophiles et mastocytes, cell. épithéliales, etc.
IL-10	Lymphocytes Th2	LyB, monomacrophages, basophiles et mastocytes, éosinophiles, kératinocytes
IL-11	Cellules diverses	
M-CSF	Monomacrophages	LyT et B, fibroblastes, cellules endothéliales, etc.
G-CSF	Monomacrophages	LyT et B, fibroblastes, cellules endothéliales, etc.
GM-CSF	LyT et Monomacrophages	Éosinophiles, basophiles et mastocytes, fibroblastes, etc.
TGF- α/β	Monomacrophages	LyT et B, fibroblastes, kératinocytes, cell. diverses
IFN- α/β	Monomacrophages, fibroblastes	LyB, cell. NK, cell. épithéliales
IFN- γ	Lymphocytes Th1	Cell. NK, basophiles et mastocytes
TNF- α	Monomacrophages	LyT et B, neutrophiles, éosinophiles, mastocytes, basophiles, astrocytes
MCP-1/MCAF	Monomacrophages	LyB, fibroblastes, cell. épithéliales, endothéliales et musculaires lisses
MCP-1 α/β	Lymphocytes T	LyB, monocytes, mastocytes, fibroblastes

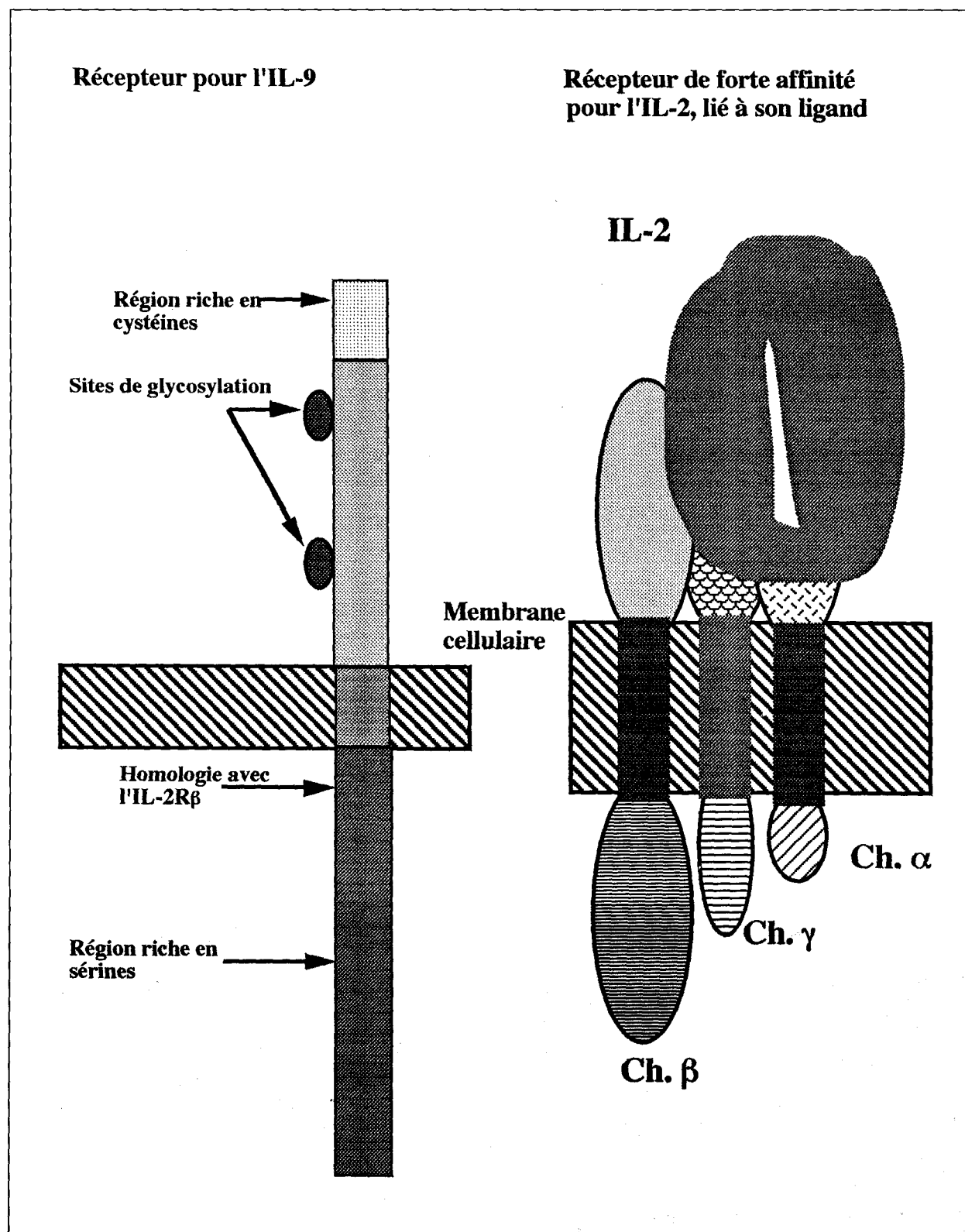


Fig. 1. – Représentation schématique des récepteurs des cytokines (d'après Renaud J.C. et Jankovic D.L.J. In : Les cytokines, 1993).

Tableau Ib. – Sources des cytokines
(cytokines produites par un nombre restreint de types cellulaires)

Cytokines	Principales sources	Autres cellules productrices
IL-2	Lymphocytes Th1	Basophiles et mastocytes (?)
IL-7	Cellules stromales	Mastocytes
IL-9	Lymphocytes T	
IL-11	Cellules stromales	
IL-12	Monomacrophages	Lymphocytes B, kératinocytes
IL-13	Lymphocytes Th2	
IL-14	Lymphocytes T	
IL-15	Monomacrophages	Lymphocytes T, cellules épithéliales
IL-16	Lymphocytes T CD8 ⁺	Éosinophiles
C-Kit ligand	Fibroblastes	Cellules épithéliales et endothéliales
TNF- β	Lymphocytes T	
RANTES	Lymphocytes T	Éosinophiles, plaquettes, cellules diverses
TNF-Inh	Monomacrophages	

La synthèse des cytokines obéit aux règles générales de la synthèse des (glyco)protéines. Les gènes qui codent pour la synthèse des cytokines ont, pour la plupart, été localisés et clonés ; leur localisation chromosomique est indiquée dans le tableau II.

Mode d'action des cytokines

Les cytokines agissent sur leurs cellules cibles en se fixant sur des récepteurs exprimés sur la membrane de ces cellules. Ces récepteurs sont constitués d'une ou de plusieurs chaînes glycoprotéiques, qui comportent un domaine extracellulaire, sur lequel se fixe la cytokine, un domaine transmembranaire, et un domaine intracellulaire (fig. 1).

Certains de ces récepteurs sont constitués d'une seule chaîne (récepteurs pour les IL-1, 4 et 9 ; récepteurs de faible affinité pour l'IL-2 et l'IL-3 ; récepteurs pour le G-CSF, le M-CSF, le SCF, les IFN α/β et γ , et pour les TNF α et β). D'autres comportent deux chaînes distinctes (récepteurs de moyenne affinité pour l'IL-2, et de forte affinité pour l'IL-3 ; récepteurs pour les IL-5, 6, 7 et 8, et pour le GM-CSF), ou 3 chaînes distinctes (récepteurs de forte affinité pour l'IL-2).

Du fait d'une identité partielle, et plus ou moins importante, de la séquence en acides aminés d'une ou de plusieurs chaînes (homologie), certains récepteurs sont capables de fixer plusieurs cytokines (tableau III) ; ceci explique, au moins en partie, que des cytokines différentes puissent exercer le même type d'effet biologique sur une même cellule cible.

Tableau II. – Localisation des gènes codant pour la synthèse des cytokines

Chromosomes	Cytokines
1	IL-10, M-CSF, TGF β 2
2	IL-1 α & β
3	IL-12 (p35)
4	IL-2, IL-8
5	IL-3, 4, 5, 9, 12 (p40), M-CSF, GM-CSF
6	TNF α & β
7	IL-6
8	IL-7
9	IFN α & β
12	IFN γ , C-Kit ligand (SCF)
14	TGF β 3
17	G-CSF, MCP-1, MIP-1 α/β
19	IL-11, TGF β 1
22	LIF/HILDA

Tableau III. – Spécificité « croisée » des récepteurs pour les cytokines

Récepteurs pour	Fixant aussi
IL-2	IL-15
IL-3	GM-CSF
IL-5	GM-CSF
IL-6	IL-11 (*)
IL-11	IL-6 (*)
GM-CSF	IL-3

(*) Probable, mais non prouvé.

Tableau IV. – Récepteurs de faible et de forte affinité pour les cytokines

Cytokines	Cellules exprimant des récepteurs de	
	faible affinité	forte affinité
IL-2	LyT, LyB et monocytes quiescents	LyT et B, cell. NK et monocytes activés
IL-3	Cellules hématopoïétiques	Cellules hématopoïétiques
IL-5	Lymphocytes B (?)	Éosinophiles, promyélocytes
IL-8	Neutrophiles	Neutrophiles
GM-CSF	Cellules hématopoïétiques	Cellules hématopoïétiques

Certaines cytokines possèdent plusieurs types de récepteurs, d'affinités différentes (tableau IV) ; cette différence d'affinité peut provenir d'une modification du nombre des chaînes constitutives du récepteur, comme c'est le cas pour l'IL-2 (récepteurs de faible affinité monomériques, d'affinité moyenne hétérodimériques, et de forte affinité hétérotrimériques) et l'IL-3 (récepteurs de faible affinité monomériques, et de forte affinité dimériques), ou bien d'une modification qualitative portant sur la ou l'une des chaînes (IL-8, GM-CSF). Dans la plupart des cas, les récepteurs de forte affinité ne sont exprimés que sur des cellules activées : c'est ainsi que les lymphocytes T ou B quiescents expriment essentiellement des récepteurs de faible affinité pour l'IL-2, et, qu'après avoir été activés (par l'IL-2 elle-même notamment), ils expriment des récepteurs de forte affinité.

Après s'être fixée sur ses récepteurs, la cytokine induit des modifications physicochimiques de la (des) chaîne(s) constitutives de ces récepteurs, qui se propagent jusqu'aux domaines transmembranaires et intracellulaires ; ces modifications sont à l'origine d'une activation de systèmes enzymatiques divers, avec lesquels les récepteurs sont en contact étroit, responsables de l'activité de la cytokine sur les cellules cibles.

Selon la diversité des cellules cibles sur lesquelles la cytokine est capable d'agir, on distingue les cytokines douées d'une action pléiotropique (cytokines multifonctionnelles) et les cytokines exerçant un nombre limité d'effets (tableaux Va et Vb).

Régulation des cytokines

La production et l'activité biologique des cytokines sont physiologiquement contrôlées par un certain nombre de mécanismes :

- des cytokines exerçant des effets opposés : c'est ainsi, par exemple, que l'IL-4, produite par les lymphocytes Th2, inhibe la présentation des antigènes aux lymphocytes Th1 et, par là-même, l'activation de ces cellules et la production d'IFN γ ; il en est d'ailleurs de même pour l'IL-10, une cytokine également produite par les lymphocytes Th2. A l'inverse, l'IFN γ s'oppose à l'activation des lymphocytes Th2, et donc à la production d'IL-4 et d'IL-10 ;

- des antagonistes compétitifs, tels l'IL-1Ra (IL-1 receptor antagonist) ;

- des fragments de récepteurs circulants, sous forme soluble (sIL-1R, sIL-4R, sIL-6R, sIL-7R, sTNFR, etc.) : il s'agit des domaines extracellulaires des récepteurs pour les cytokines, libérés par protéolyse après que les cellules aient été activées par la cytokine correspondante. La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que, en se combinant avec la cytokine dont ils sont spécifiques, ces récepteurs solubles l'empêchent de se fixer sur les récepteurs cellulaires, et, par là-même, inhibent son action ; cette notion est étayée par les résultats d'une étude récente montrant que le taux plasmatique du sIL-4R est significativement diminué chez les enfants atteints d'asthme allergique. Il se pourrait, néanmoins, que certains de ces récepteurs solubles puissent jouer le rôle de molécules de transport, protéger les cytokines de la dégradation enzymatique physiologique, et donc potentialiser leur action ;

- des auto-anticorps anticytokines (anti-IL-1, anti-IL-2, anti-IL-8, anti-TNF, etc.) : de tels auto-anticorps sont détectables dans le sérum de la plupart des sujets sains ; ils sont aussi détectés, à des taux élevés, dans le sérum de sujets atteints de maladies inflammatoires et auto-immunes diverses, où ils pourraient modérer les réactions inflammatoires et d'hypersensibilité, en neutralisant les cytokines correspondantes.

Expérimentalement, *in vitro* et *in vivo*, la plupart des anticorps anticytokines exercent des effets inhibiteurs, d'où certaines applications thérapeutiques d'introduction récente (voir plus loin).

FONCTIONS DES CYTOKINES

Seules les fonctions hématopoïétiques et immunologiques des cytokines sont étudiées ici ; leurs autres fonctions (embryogénèse et développement, reproduction, fonctionnement du SNC, etc.), très éloignées du domaine de l'immunologie et de l'allergologie, ne seront pas abordées.

Tableau Va. – Classification fonctionnelle des cytokines
(cytokines multifonctionnelles ou pléiotropiques)

Cytokines	Lymphos T	Lymphos B	Monomacro	Hématop.	Cytotoxicité	Inflammat.
IL-1	+	+	+	+	±	±
IL-2	+	+	±	0	0	0
IL-3	±	0	+	+	0	0
IL-4	+	+	↓	+	0	↓
IL-6	+	+	↓	+	0	↓
IL-7	+	+	+	+	0	0
IL-9	+	0	0	+	0	0
IL-10	↓	+	↓	+	0	↓
IL-11	0	+	0	+	0	+
IL-13	0	+	↓	0	0	↓
IL-15	+	+	±	0	+	0
M-CSF	0	0	+	+	0	0
G-CSF	0	0	±	+	0	0
GM-CSF	0	0	±	+	0	0
TNF	±	0	+	0	+	+
IFN-γ	+	+	+	0	+	+
TGF-β	↓	↓	+	0	0	+

Tableau Vb. – Classification fonctionnelle des cytokines
(cytokines exerçant un nombre limité d'effets)

Cytokines	Lymphos T	Lymphos B	Monomacro	Hématop.	Cytotoxicité	Inflammat.
IL-5	0	(+)	0	+	0	0
IL-8	0	0	0	0	0	+
IL-12	0	0	0	0	+	0
IL-14	0	+	0	0	0	0
IL-16	(+)	0	0	0	0	0
SLF	0	0	0	+	0	0

Méthodes d'étude

Diverses méthodes ont permis, et permettent toujours, d'étudier les fonctions des cytokines (tableau VI) :

- des méthodes *in vitro*, basées sur l'étude des effets des cytokines, des anticorps anticytokines ou des antagonistes des cytokines sur des cultures de cellules, activées ou non ;

- des études expérimentales *in vivo*, effectuées chez des animaux normaux, chez des animaux portant des mutations responsables d'un déficit

en cytokine ou en récepteurs, des animaux transgéniques porteurs de gènes leur faisant synthétiser d'importantes quantités de telle ou telle cytokine, et des animaux " knock-out ", dont les gènes pour les cytokines ou les récepteurs des cytokines ont été inactivés ;

- des études effectuées chez l'homme, basées notamment sur l'étude des corrélations entre une situation clinique donnée, les aspects cytologiques et histologiques correspondants, et l'expression des cytokines.

Tableau VI. – Méthodes d'étude des fonctions des cytokines**1) In vitro : cultures de cellules :**

- effets des cytokines
- effets des anticorps anticytokines
- effets des antagonistes/inhibiteurs des cytokines

2) Expérimentation in vivo :

- animaux normaux : effets des cytokines, des anticorps anticytokines ou des antagonistes et inhibiteurs des cytokines
- souris transgéniques : IL-4, 6, 7, 9, 11 & GM-CSF
- souris mutantes : op/op (déficit en M-CSF), W/W^v (déficit en récepteur C-Kit), Sl/Sl^a (déficit en SCF), Xid (déficit en IL-10)
- souris knock-out : inactivation des gènes pour
 - > les IL-2, 4, 6, 10 et 12
 - > les TNF α et β , l'IFN γ et le TNF, le G-CSF et le GM-CSF
 - > les récepteurs des IL-2, 3, 5, 7 et 8, l'IFN γ , le TNF et le GM-CSF

3) Études humaines :

- corrélations clinique/cytologie et histologie/expression des cytokines
- essais thérapeutiques : par les cytokines, les anticorps anticytokines ou les antagonistes et inhibiteurs des cytokines

Fonctions hématopoïétiques des cytokines

Certaines cytokines agissent sur un grand nombre de lignées hématopoïétiques (interleukines-3, 4, 6, 7, 9, et 11, GM-CSF et C-kit-ligand, notamment), et d'autres agissent sur un nombre restreint de lignées cellulaires (IL-5, 12, 14 et 15, M-CSF et G-CSF) (tableaux VIIa et VIIb).

L'IL-3 a tout d'abord été identifiée comme une cytokine stimulant la formation de colonies de mastocytes, d'où sa dénomination initiale de MCGF (Mast cell-growth factor) ou de HCSF (Histamine-producing cell stimulating factor), avant que ne soient reconnues ses propriétés pléiotropes (multi-CSF) : l'IL-3 se comporte en effet comme un facteur de croissance, non seulement de la lignée mastocytaire, mais aussi des cellules des lignées granulocytaire, macrophagique, mégacaryocytaire, érythrocytaire, et éosinophile.

Tableau VIIa. – Principales cytokines hématopoïétiques possédant une activité pléiotropique

Cytokines	Cellules cibles des lignées							
	LyT	LyB	Myéloïde	PN Neutro	PN Éosino	PNB, Mastos	Érythro.	Plaquettes.
IL-3	+	+	+	+	+	+++	+	+
IL-4		+		+	+	+		
IL-6	+	+++	++	++	+	+	+	+
IL-7	+	++	+					
IL-9	+					+++	+	
GM-CSF			+++	+++	+	+		+
Kit-lig.	±	±	±	±	±	+++	±	±

Tableau VIIb. – Principales cytokines hématopoïétiques possédant une activité limitée à un nombre restreint de lignées cellulaires

Cytokines	Cellules cibles des lignées							
	LyT	LyB	Cellules NK	Myéloïde	PN Neutro	PN Éosino	PNB, Mastos	Plaquettes.
IL-5	+	+				+++	+	
IL-12	+		+					
IL-14		+						
IL-15	+	+	+					
M-CSF				+++	±			
G-CSF				+	+++	+		

Abréviations :

Cellules NK (cellules natural killer)
 LyT (lymphocyte T)
 PNB (polynucléaire basophile)
 PN neutro (polynucléaire neutrophile)

LyB (lymphocyte B)
 Masto (mastocyte)
 PNE (polynucléaire éosinophile)

Le GM-CSF est une deuxième cytokine possédant un large spectre d'activité : il a tout d'abord été décrit pour ses effets stimulants sur la prolifération et la différenciation des polynucléaires neutrophiles et des cellules monomacrophagiques. En synergie avec d'autres cytokines, il agit également, comme l'IL-3, sur les cellules des lignées érythrocytaire, mégacaryocytaire et éosinophile.

L'IL-7 a été initialement caractérisée par ses effets stimulants sur les précurseurs des lymphocytes B, d'où sa dénomination initiale de lymphopoïétine-1 ; toutefois, elle jouerait aussi un rôle dans le développement intrathymique des précurseurs T, ainsi que dans le cadre plus vaste des réponses immunitaires et des réponses antitumorales (prolifération et activation des lymphocytes T matures périphériques ; production de cytokines diverses par les lymphocytes T et les cellules monomacrophagiques ; prolifération et activation des cellules LAK ou lymphokine-activated cells).

L'IL-9 a été initialement caractérisée comme une protéine stimulant la croissance des lymphocytes T auxiliaires et la prolifération mastocytaire, d'où les dénominations de P40 et de MEA (Mast cell-enhancing activity). Outre ses effets sur les cellules de la lignée T et les mastocytes, l'IL-9 se comporte comme un facteur de croissance pour les cellules de la lignée érythrocytaire, et agirait aussi sur les précurseurs granulocytaires et monocytaires.

L'IL-11 est l'une des cytokines pléiotropes les plus récemment identifiées ; ses principales activités comportent un effet stimulant sur la formation des colonies de mégacaryocytes (en synergie avec l'IL-3), sur la prolifération des cellules souches hématopoïétiques (en synergie avec l'IL-3 et l'IL-4), sur la production des anticorps, et sur la production des protéines de phase aiguë par le foie : à cet égard, l'IL-11 se rapproche de l'IL-6, avec laquelle elle agit d'ailleurs en synergie.

Le c-kit ligand (KL ou Kit ligand), également appelé MGF (Mast cell growth factor), SCF (stem cell factor) et SL (Steel factor), tire son nom du fait qu'il s'agit d'une molécule qui se fixe sur des récepteurs membranaires codés par le gène protooncogène c-kit, homologue de l'oncogène v-kit du virus des sarcomes félines. Le récepteur du KL est exprimé sur les précurseurs des lignées mastocytaires et myéloïdes, ainsi que sur les précurseurs hématopoïétiques fœtaux, les cellules germinales primordiales, les mélanoblastes et les mélanocytes. C'est essentiellement grâce aux études effectuées *in vivo* et *in vitro* chez les souris W/W^v, et Sl/Sl^d, congénitalement anémiques, dépourvues de mastocytes et stériles, qu'ont pu être déterminées les propriétés biologiques du

KL : ses effets les plus marqués s'exercent sur les cellules des lignées mastocytaire et basophile, pour lesquelles il se comporte comme un facteur de croissance déterminant, et dont il favorise la dégranulation : à ce titre, le KL est un facteur clé de l'allergie. Il stimule aussi la prolifération et la différenciation des précurseurs érythrocytaires, granulocytaires, lymphocytaires, myéloïdes et éosinophiles.

Les trois principales cytokines hématopoïétiques dont le spectre d'action est relativement limité sont le M-CSF, le G-CSF et l'IL-5 : le M-CSF a été identifié chez la souris, en 1977, comme le facteur de croissance et de différenciation des cellules monomacrophagiques. Contrairement à la plupart des autres cytokines, le M-CSF est synthétisé en permanence sous une forme soluble qui peut être détectée et dosée dans le sérum. Les fonctions biologiques du M-CSF ont pu être déterminées d'une part grâce aux études effectuées *in vitro*, mais aussi grâce à des études effectuées *in vivo* chez les souris porteuses d'une mutation spontanée (op) ; ces dernières ont permis de confirmer que le M-CSF était le principal facteur de croissance et de différenciation des phagocytes mononucléés, tout du moins dans certains tissus et organes comme la rate et le foie, la cavité péritonéale, l'utérus, la moelle osseuse et le sang.

Le G-CSF stimule avant tout la prolifération et la différenciation des cellules de la lignée granulocytaire ; il exerce également des effets chimiotactiques et activateurs sur les monocytes, les macrophages et les granulocytes, d'où son utilisation dans le traitement de certaines neutropénies primitives ou induites par les traitements anticancéreux.

Bien qu'il existe des discordances entre les résultats des études effectuées *in vivo* et *in vitro*, il apparaît que la fonction principale de l'IL-5 est d'assurer la prolifération, la différenciation et la maturation des polynucléaires éosinophiles, pour lesquels elle est également chimiotactique et activateur ; elle stimule aussi la différenciation des basophiles, et se comporte comme un cofacteur d'activation de ces cellules. De par son activité sur les éosinophiles, l'IL-5 est une cytokine qui joue un rôle important dans les réactions allergiques ; d'ailleurs, des taux élevés d'ARN messagers (mRNA) codant pour l'IL-5 sont détectés dans les cellules mononucléées sanguines des atopiques, après activation *in vitro*, ainsi que localement, au niveau même des réactions allergiques.

Diverses autres cytokines possèdent des propriétés hématopoïétiques limitées à un nombre restreint de lignées cellulaires : il s'agit notamment de l'IL-12 (facteur de croissance des lymphocytes Th1 et CD8, et des cellules NK), de l'IL-14 (facteur de croissance des lymphocytes B), et

de l'IL-15 (facteur de croissance des lymphocytes T et B, et des cellules NK).

Par leurs actions sur les cellules hématopoïétiques, les cytokines participent au développement normal des lignées des cellules lymphoïdes, myélonocytaires, granulocytaires, érythrocytaires et des plaquettes ; de plus, les cytokines produites lors des stimulations antigéniques modulent la prolifération, la différenciation terminale et l'activité des lignées des cellules présentatrices d'antigène, des lymphocytes T et B, et des diverses cellules effectrices, modulant ainsi les réponses immunitaires, les réactions inflammatoires et d'HS (cf. infra).

Fonctions immunologiques des cytokines

Modulation des réponses immunitaires

Les cytokines modulent les réponses immunitaires, tantôt en les amplifiant, tantôt en les inhibant, par leurs actions en tant que facteurs hématopoïétiques (contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules présentatrices d'antigène et des lymphocytes), ainsi que par leurs effets régulateurs sur l'activité de ces cellules.

Certaines cytokines, telles les interleukines 1, 2, 5, 6, 7 et 15, le M-CSF et le TNF exercent des effets (presque) uniquement inducteurs/amplificateurs (tableau VIIa). Il existe deux molécules d'IL-1, l'IL-1 α et l'IL-1 β , qui présentent 25 p. cent d'homologie, et dont les propriétés biologiques sont comparables. L'IL-1 peut agir à distance des cellules productrices, après avoir été excrétée ; mais, elle peut aussi rester exprimée sur la membrane cellulaire, et, sous cette forme, jouerait un rôle important dans la modulation des réponses immunitaires. L'IL-1 est connue avant tout pour son action immunostimulante (activation des lymphocytes T ; induction de la prolifération lymphocytaire, en synergie avec d'autres cytokines ou

signaux activateurs ; accroissement de l'activité des cellules NK et des lymphocytes T cytotoxiques). Mais elle se comporte aussi comme un puissant agent proinflammatoire ; enfin, l'IL-1 agit aussi sur les cellules hématopoïétiques primitives, dont elle prolonge la survie et accroît la prolifération, sur le système nerveux central (SNC : fièvre, anorexie), sur le système cardiovasculaire (hypotension, tachycardie), et sur de nombreux processus métaboliques et endocriniens.

Le spectre d'action de IL-2 est limité à certaines cellules de l'immunité (prolifération des lymphocytes T ; prolifération et différenciation des lymphocytes B ; activation des lymphocytes T cytotoxiques, des cellules NK et des monocytes), ses effets sur les systèmes autres que le système immunitaire (cellules myéloïdes) étant très restreints.

L'IL-5, outre son action sur les cellules hématopoïétiques (cf. supra) stimule la prolifération des lymphocytes B activés (d'où sa dénomination initiale de BCGF-II) et la différenciation des lymphocytes T immatures.

L'IL-6 participe à l'activation des macrophages, des lymphocytes B et T, et contribue ainsi à amplifier les réponses immunitaires.

L'IL-7, outre ses effets sur les précurseurs des lymphocytes B et le développement intrathymique des précurseurs T, agit aussi sur les lymphocytes T matures périphériques, stimule la production de cytokines diverses par les lymphocytes T et les cellules monomacrophagiques, et induit la prolifération et l'activation des cellules LAK (lymphokine-activated cells).

L'activité biologique de l'IL-15 semble se superposer à celle de l'IL-12 ; elle agit notamment sur les lymphocytes B, dont elle stimule la prolifération et la différenciation en cellules productrices

Tableau VIIa. – Cytokines modulant les réponses immunitaires (cytokines d'action presque uniquement inductrice/amplificatrice)

Cytokines	Cellules-cibles (activité des)				Conséquences immunologiques
	APC	LyT	LyB	CTL	
IL-1	↑↑	↑↑	↑		↑ des rép. immunitaires
IL-2		↑↑ (Th1)	+/-	↑↑	↑ des rép. immunitaires (IMC)
IL-5			↑		↑ des rép. ac. (IgM, IgG, IgA)
IL-6	↑	↑		↑	↑ des rép. immunitaires
IL-7	↑	↑	↑	↑	↑ des rép. immunitaires
IL-15		↑ (IL-5)	↑		↑ des rép. anticorps
M-CSF	↑				↑ des rép. immunitaires
TNF	↑	↑	↑		↑ des rép. immunitaires (IgA)

**Tableau VIIIb. – Cytokines modulant les réponses immunitaires
(cytokines possédant une action double amplificatrice/inhibitrice)**

Cytokines	Cellules-cibles (activité des)			Conséquences immunologiques	
	APC	LyT	LyB	CTL	CTL
IL-4	↓ ou ↑	↑ (Th2)	↑		↓ des rép. IMC, ↑ des rép. IgG & IgE
IL-10	↓ ou ↑	↓ (Th1)	↑		↓ des rép. IMC, ↑ des rép. IgG & IgE
IL-12	↑↑ (Th1)			↑↑	↑ des rép. IMC, ↓ des rép. ac (IgE)
IL-13	↓	↓ (Th1)			↓ des rép. IMC, ↑ des rép. ac (IgE)
IFN-γ	↑↑	↑ ou ↓	↑	↑	↑ des rép. IMC, ↓ des rép. ac (IgE)
TGF-β	↑	↓	↓		↓ des rép. immunitaires (sauf IgA)

Abréviations :

APC (cellules présentatrices d'antigène)

LyB (lymphocytes B)

CTL (lymphocytes T cytotoxiques)

LyT (lymphocytes T)

d'anticorps (IgM, IgG et IgA). Les résultats d'une étude très récente ont montré qu'elle stimulait la production d'IL-5 par les lymphocytes T humains, et permettent donc de suggérer qu'elle pourrait jouer un rôle dans la pathogénie des réactions allergiques du type immédiat, en promouvant le recrutement et l'activation des éosinophiles.

Le M-CSF est avant tout un facteur de croissance et de différenciation des cellules monomacrophagiques ; il se comporte aussi comme un (co)facteur d'activation des macrophages, dont il stimule les propriétés de présentation des antigènes.

Il existe deux types de TNF, le TNF-α et le TNF-β (anciennement appelé lymphotoxine) : le TNF-β est exclusivement produit par les lymphocytes T (cytotoxiques notamment), alors que le TNF-α est synthétisé par de nombreuses catégories de cellules (macrophages pour l'essentiel, mais aussi lymphocytes T et B, cellules NK, polynucléaires neutrophiles, cellules de Langerhans, kératinocytes, fibroblastes, cellules endothéliales et musculaires lisses, etc.). Le TNF a tout d'abord été caractérisé par ses propriétés cytotoxiques sur les cellules tumorales ; mais, il active également de nombreux types de cellules impliquées dans les réponses immunitaires, et notamment les macrophages, et les lymphocytes T et B.

Si les cytokines évoquées ci-dessus exercent (presque) uniquement des effets inducteurs/amplificateurs sur les réponses immunitaires, d'autres cytokines, telles les interleukines 4, 10, 12 et 13, l'IFN-γ et le TGF-β peuvent exercer des effets tantôt amplificateurs, tantôt inhibiteurs, selon le type de réponse immunitaire (tableau VIIIb). L'IL-4 a tout d'abord été identifiée comme un facteur stimulant la prolifération des lymphocytes B et induisant la synthèse d'anticorps, d'où ses dénominations initiales de BCGF-1 (B cell growth factor-1) et de BSF-1 B (B cell-stimulatory factor-1).

Depuis, les activités complexes de l'IL-14 ont été mieux caractérisées, et l'on a montré que cette cytokine stimulait :

- les capacités de présentation des antigènes par les cellules mono-macrophagiques ;

- la prolifération des lymphocytes Th2, eux-mêmes producteurs d'IL-4. Par contre, elle inhibe la différenciation des lymphocytes Th1, et donc les réponses IMC ;

- la prolifération et l'activation des lymphocytes B, ainsi que leur différenciation en cellules productrices d'anticorps (IgE et IgG4) ; par contre, elle inhibe la production des IgM, des IgG et des IgA. Des études récentes ont bien montré que la capacité de production des IgE était nulle chez les souris dont le gène de l'IL-4 est inactif.

Ces propriétés sont en grande partie partagées par les IL-10 (inactivation des lymphocytes Th1, inhibition des réponses IMC) et 13 (activation des lymphocytes B à IgG4 et IgE), qui sont produites par les mêmes catégories de cellules que l'IL-4, et notamment par les lymphocytes Th2.

Les interférons ont tout d'abord été caractérisés comme des substances inhibant la réplication virale intracellulaire, mais on sait maintenant qu'ils exercent d'importants effets régulateurs sur la prolifération et l'activation de nombreuses catégories cellulaires. Dans les réponses immunitaires, ils activent les monocytes/macrophages (présentation des antigènes aux lymphocytes T auxiliaires, LyTh1 notamment ; production d'IL-1 et de TNF-α), et ils augmentent la production de certaines classes/sous-classes d'anticorps, et inhibent la production de certaines autres (IgE notamment).

L'IL-12 stimule la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ (par des mitogènes), et elle inhibe la production des IgE en induisant la production d'IFN-γ.

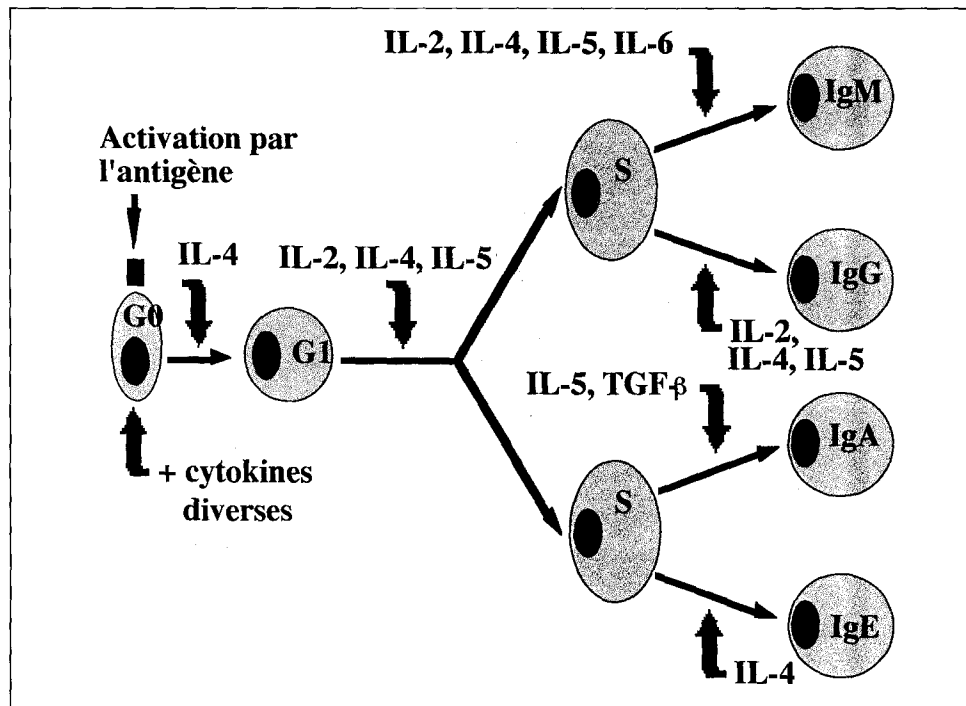


Fig. 2. – Influence des cytokines sur les différentes étapes de la maturation/différenciation des lymphocytes B (d'après Gougeon M.L. In : Les Cytokines, 1993).

Quand au TGF β , il exerce uniquement une action inhibitrice, en déprimant l'activité des cellules présentatrices d'antigènes, des lymphocytes T et des lymphocytes B.

Ainsi, en tant que facteurs de croissance et de différenciation, les cytokines participent activement aux différentes étapes de la maturation/différenciation des cellules impliquées dans les réponses immunitaires. Un exemple est fourni dans la figure 2, qui montre l'influence des cytokines sur la maturation et la différenciation des lymphocytes B en cellules productrices d'anticorps.

Lors des stimulations antigéniques, les cytokines vont également agir sur les diverses cellules impliquées dans les réponses immunitaires : c'est ainsi, par exemple, que l'IFN γ stimule la prolifération et l'activité des lymphocytes Th1, induisant ainsi une réponse IMC, alors que les interleukines 4, 10 et 13 activent les lymphocytes Th2 et les lymphocytes B, induisant une réponse anticorps (réponse IgE tout particulièrement). De plus, comme cela a déjà été évoqué plus haut, l'IFN γ et l'IL-4 exercent des effets antagonistes, l'IFN γ inhibant la production des IgE, et les interleukines 4, 10 et 13 inhibant les réponses IMC (fig. 3).

Chez les atopiques, il existe une augmentation du pourcentage et de l'activité des lymphocytes Th2, alors que le pourcentage et l'activité des lymphocytes Th1 sont déprimées.

Lors des stimulations par les allergènes, il s'ensuit une importante production d'IL-4, d'IL-10 et d'IL-13, qui conduit à une synthèse exagérée d'IgE.

Modulation des réactions inflammatoires

Les cytokines exercent des effets pro-inflammatoires en stimulant l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales et les diverses cellules effectrices (tableau IX), et en exerçant des effets chimiotactiques et (co)activateurs sur ces dernières. Les principales cytokines directement impliquées dans les réactions inflammatoires sont les interleukines 1, 6 et 8, les IFNs et le TNF.

L'IL-1, outre ses propriétés immunostimulantes évoquées plus haut, intervient dans les réactions inflammatoires en augmentant l'adhérence des leucocytes à la paroi vasculaire, les propriétés phagocytaires, cytotoxiques et sécrétoires des macrophages, et en stimulant la production des protéines de phase aiguë par les hépatocytes.

L'IL-6, outre ses propriétés activatrices sur les lymphocytes (B notamment), participe à l'activation des macrophages et des cellules NK ; elle agit aussi sur les cellules de la lignée myéloïde, sur le SNC (fièvre ; sécrétion d'ACTH), et sur les hépatocytes (production des protéines de phase aiguë).

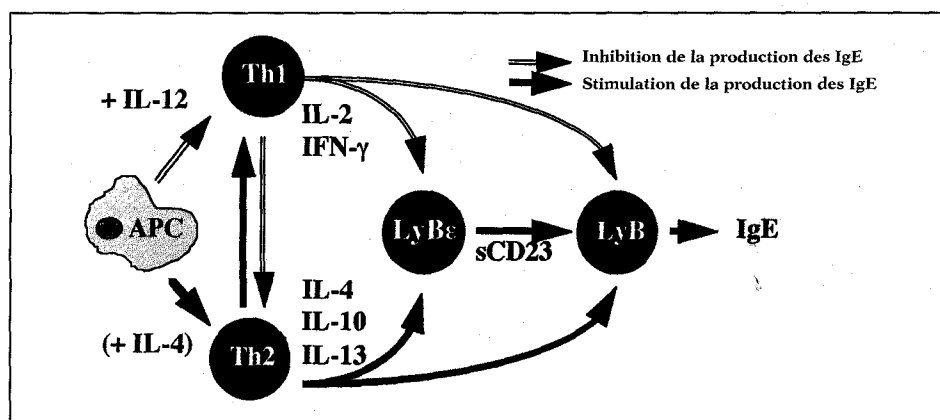


Fig. 3. – Schéma simplifié de la régulation de la production des IgE par les cytokines, chez l'homme.

Tableau IX. – Modulation de l'expression des molécules d'adhésion intercellulaire par les cytokines

Cytokines	Molécules d'adhésion	Cellules les exprimant
IL-1 et TNF- α	VCAM-1	Cellules endothéliales
	L-sélectine	Polynucléaires neutrophiles
	ICAM-1	Cellules endothéliales
	E-sélectine	Cellules endothéliales
IL-2	ICAM-1	Lymphocytes (T)
IL-3	CD18, Mac-1 (CR3)	Basophiles et éosinophiles
		Monocytes
IL-4	LFA-1	Monocytes
	ICAM-1	Mastocytes, macrophages
	VCAM-1	Cellules endothéliales
	CR3	Granulocytes et monocytes
	CR4	Leucocytes
IL-5	Mac-1 (CR3)	Polynucléaires éosinophiles
IL-7	CD3	Lymphocytes T
	ICAM-1	Lymphocytes
IL-8	Mac-1 et p150,95	Polynucléaires neutrophiles
IFN- γ	ICAM-1	Cellules endothéliales, lymphocytes T
	E-sélectine	Cellules endothéliales
GM-CSF	Mac-1 (CR3)	Polynucléaires éosinophiles
	CD11b	Polynucléaires neutrophiles
	CD18	Cellules endothéliales

L'IL-8 appartient à la famille des chémokines, dont de nombreux autres membres ont été identifiés depuis une dizaine d'années, parmi lesquels le MIP (macrophage-inflammatory protein), le MCP (monocyte-chemoattractant protein), le PF-4 (platelet factor-4) et les RANTES (regulated

upon activation, normal T cells expressed and secreted). Ses propriétés chimiotactiques et activatrices sur les polynucléaires neutrophiles ont été les premières à avoir été découvertes, et ont justifié les dénominations initiales de NAF/NAP (neutrophil-activating factor/peptide) et de MDNCSF (monocyte-derived neutrophil chemoattractant factor) ; elle exerce également des effets chimiotactiques et activateurs sur les basophiles et les lymphocytes T, et elle augmente la perméabilité vasculaire en agissant sur les cellules endothéliales ; enfin, elle stimule la prolifération des kératinocytes et se comporte comme un pyrogène endogène. Le MCP-1, une cytokine proche de l'IL-8, agit sur les monocytes et les basophiles.

L'IFN- γ , mais aussi les IFN α/β , activent les cellules mono-macrophagiques (augmentation ou induction d'un potentiel sécrétoire, et notamment de la production d'IL-1, de TNF- α et de composés du complément ; accroissement des propriétés phagocytaires, cytotoxiques et anti-infectieuses des macrophages), d'où leur ancienne dénomination de MAF (Macrophage-activating factor).

Le TNF active de nombreux types de cellules impliquées dans les réactions inflammatoires, et notamment les macrophages, les lymphocytes T et B, et les polynucléaires neutrophiles ; de ce fait, il jouerait un rôle important dans la résistance aux infections microbiennes, fongiques et parasitaires. Il agit aussi sur les cellules hématopoïétiques (il favorise la reconstitution hématopoïétique après irradiation ou chimiothérapie), et le SNC (fièvre, cachexie).

Diverses autres cytokines peuvent jouer un rôle dans les réactions inflammatoires, notamment du fait de leur action sur les cellules hématopoïétiques ; il en est ainsi de l'IL-3 (activation des cel-

Tableau Xa. – Principales cytokines proinflammatoires

Cytokines	Cellules cibles (activité sur les)					
	Cellules NK	Monomacros	Polynucl.	Hépatocytes	SNC	Diverses
IL-1	↑	↑↑↑	↑	APR	Fièvre, anor.	
IL-5			↑↑			
IL-6	↑	↑	↑	APR		
IL-8		↑	↑↑↑		Fièvre	
IL-11				APR		
IL-16						LyT CD4
G-CSF		↑	↑↑↑			
M-CSF		↑↑↑	↑			
GM-CSF		↑↑	↑↑			
SCF						Mastocytes
IFN- γ	↑	↑↑↑				
TNF		↑↑↑	↑↑↑	APR	Cachexie	Fibrose
MCP-1		↑↑↑				Baso/masto
MIP-1 α		↑↑↑				LyT
RANTES		↑↑↑	↑ (éosinos)			

Tableau Xb. – Principales cytokines exerçant des effets antiinflammatoires

Cytokines	Cellules cibles (activité sur les)					
	Cellules NK	Monomacros	Polynucl.	Hépatocytes	SNC	Diverses
IL-1Ra	↓	↓	↓	↓	↓	
IL-4		↓				
IL-10		↓				
IL-13		↓				
TNF-Inh		↓	↓	↓	↓	↓
TGF- β	↓	↓	↓			

lules monomacrophagiques et, surtout, des mastocytes), du GM-CSF (prolifération, recrutement et activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages, et, dans une moindre mesure, des éosinophiles, basophiles et mastocytes), du G-CSF (chimiotactisme et activation des cellules monomacrophagiques et des neutrophiles), du M-CSF (activation des monocytes et des macrophages), de l'IL-5 (prolifération, recrutement et activation de la plupart des catégories de leucocytes, et notamment des éosinophiles), des IL-11 (induction de la production des protéines de phase aiguë par les hépatocytes) et 16 (activation des LyT CD4), du SCF (activation des mastocytes), du MCP-1 (activation des cellules monomacrophagiques), du MIP-1 α (activation des monomacrophages et des lymphocytes T), et du RANTES (activation des monocytes et macrophages, et des polynucléaires, éosinophiles notamment).

L'ensemble de ces données est résumé dans le tableau Xa.

Certaines cytokines exercent des effets antiinflammatoires (tableau Xb) : il s'agit notamment de l'IL-1Ra, des interleukines 4, 10 et 13, et du TGF β . L'IL-1Ra (IL-1 receptor-antagonist) présente une forte homologie avec l'IL-1 et, de ce fait, se comporte comme un antagoniste compétitif au niveau des récepteurs pour l'IL-1 ; il s'oppose ainsi aux effets proinflammatoires, décrits plus haut, de l'IL-1. Chez les sujets non asthmatiques, les macrophages alvéolaires produisent d'importantes quantités d'IL-Ra, alors que ceux des asthmatiques allergiques n'en produisent que peu ; c'est probablement là l'une des raisons de l'inflammation et de l'hyperréactivité bronchiques observées chez les sujets atteints d'asthme modéré ou sévère.

L'IL-4, bien que stimulant la prolifération et la différenciation des neutrophiles, des éosinophiles, des basophiles et des mastocytes, inhibe les propriétés cytotoxiques des cellules mono-macrophagiques, et la production de cytokines proinflammatoires par ces cellules.

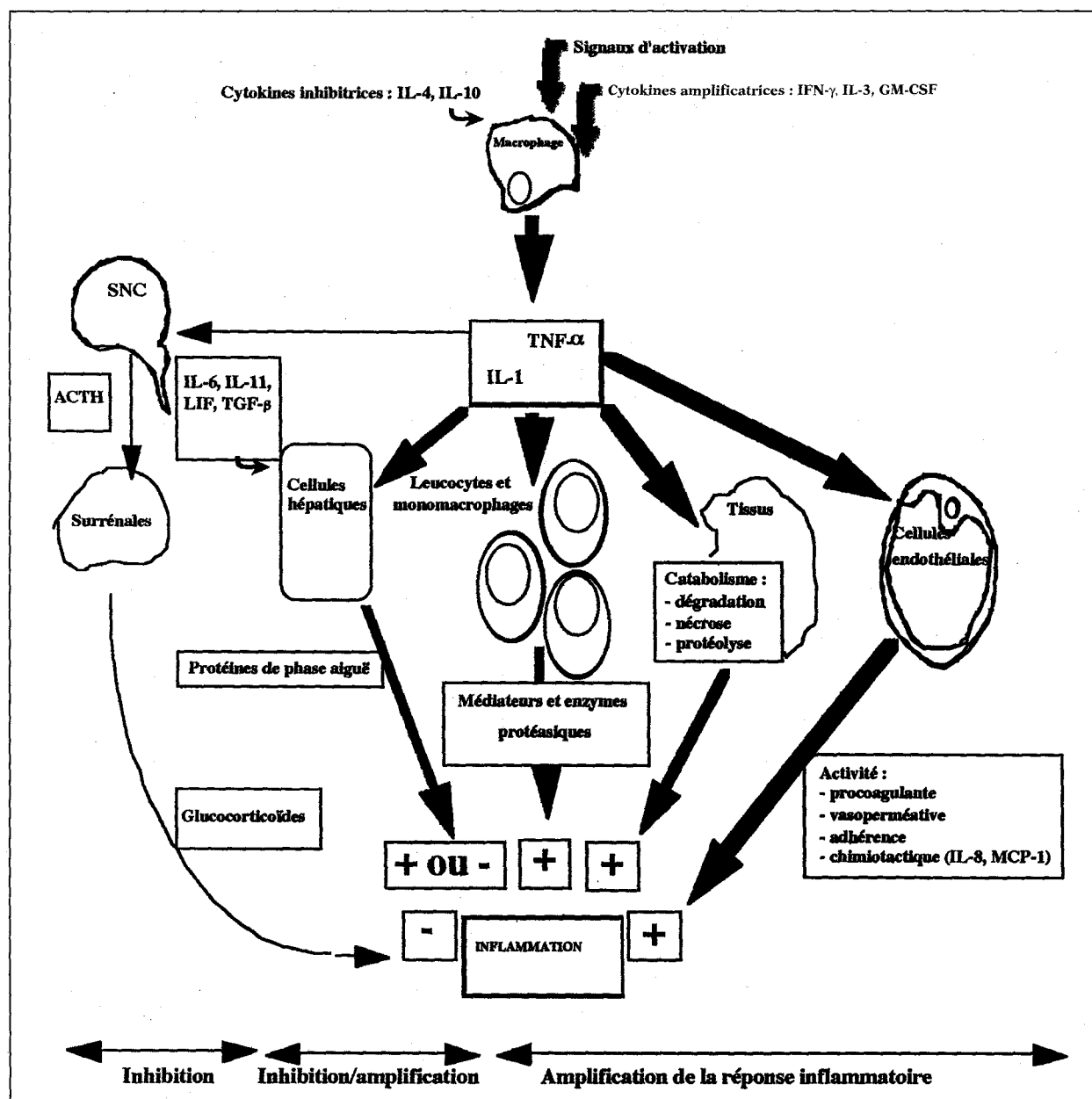


Fig. 4. - Représentation schématique de la participation des cytokines aux réactions inflammatoires (d'après Haeffner-Cavaillon N. et coll. In : Les cytokines, 1993).

L'IL-10 (ou CSIF : Cytokine synthesis-inhibitory factor) inhibe la production de la plupart des cytokines proinflammatoires (IFN- γ , IL-2, IL-3 et TNF) par les lymphocytes Th1 ; elle inhibe également les propriétés effectrices (adhérence, cytotoxicité, production de cytokines proinflammatoires) des cellules monomacrophagiques.

L'IL-13, comme l'IL-10, inhibe les propriétés effectrices des cellules monomacrophagiques.

Le TNF-Inh s'oppose à l'activation de la plupart des cellules effectrices par le TNF.

Enfin, le TGF- β inhibe la prolifération et l'activation des macrophages et des lymphocytes, exerçant ainsi d'importants effets immunosuppresseurs et antiinflammatoires ; il inhibe aussi la prolifération des cellules épithéliales, endothéliales et hépatiques. Par contre, il stimule la prolifération des fibroblastes et la production des composants de la matrice extracellulaire, favorisant ainsi la constitution d'une fibrose.

Le mode d'action des cytokines dans les réactions inflammatoires est schématiquement représenté sur la figure 4.

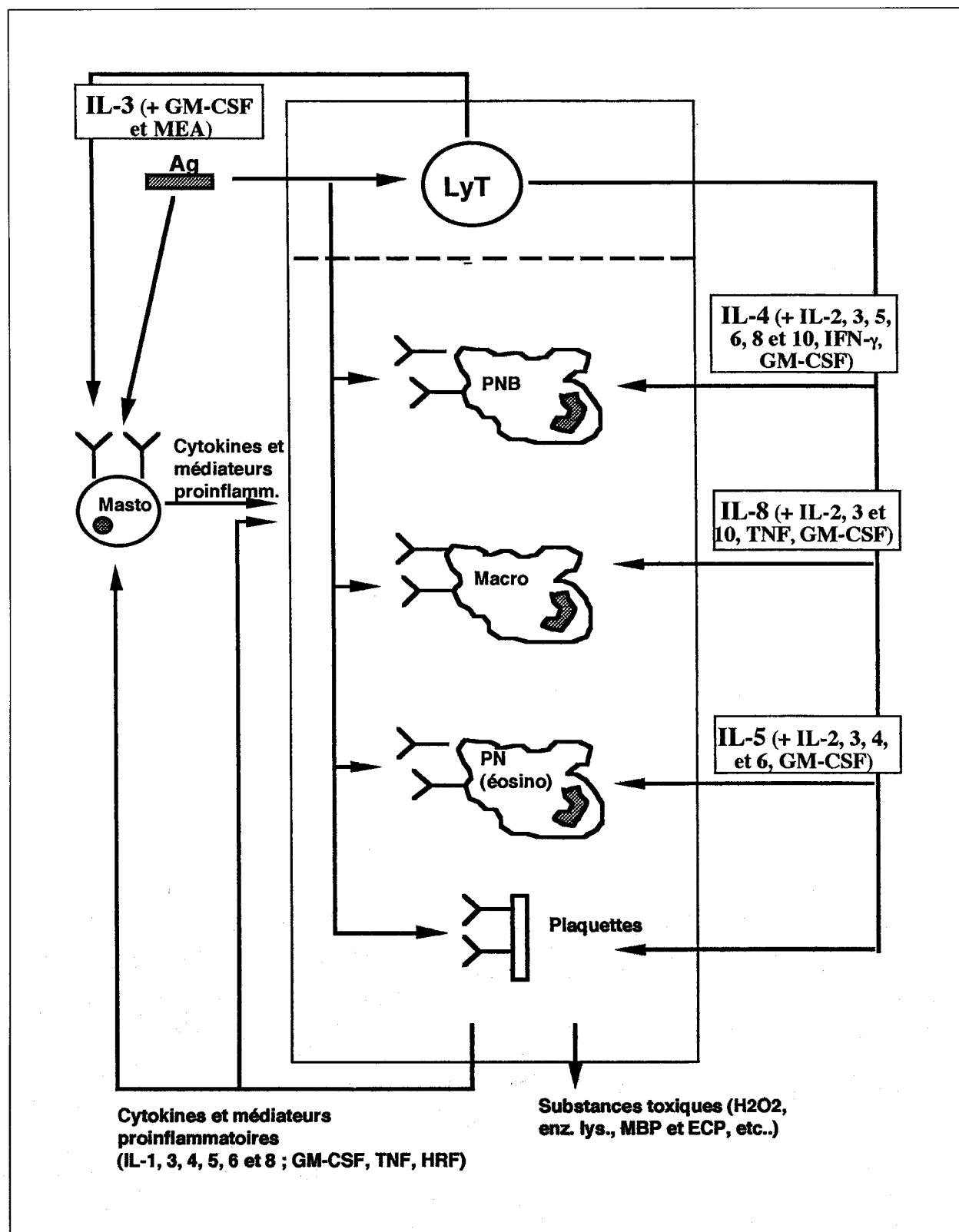


Fig. 5. – Représentation schématique du rôle des cytokines dans les réactions allergiques du type immédiat (d'après Ponvert C. In : Polycopié d'Allergologie de l'université René-Descartes, Paris).

Cytokines et réactions d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité représentent une forme un peu particulière de réaction inflammatoire. Elles font suite à la réintroduction d'un antigène dans un organisme préalablement sensibilisé, et ayant donc élaboré une réponse immunitaire spécifique ; par contre, la réaction inflammatoire classique peut être induite par une première introduction d'une substance non antigénique dans l'organisme.

On distingue :

- les réactions allergiques du type immédiat (réactions d'HS du type I), liées aux IgE, et où prédominent les éosinophiles, les basophiles et les mastocytes, ainsi que des lymphocytes T (Th2) ;
- les réactions cytotoxiques (HS du type II), liées à des anticorps des classes G et/ou M, et où les cellules effectrices sont les macrophages ou une certaine sous-population de lymphocytes (cellules K ou lymphocytes killer) ;
- les réactions d'HS semi-retardée (HS du type III), également liées à des IgM et/ou des IgG, où prédominent les polynucléaires neutrophiles ;
- les réactions d'hypersensibilité retardée (HSR ou HS du type IV) enfin, dont les principales cellules effectrices sont les macrophages ou les lymphocytes T (cytotoxiques).

La participation des cytokines aux réactions d'hypersensibilité a surtout bien été étudiée dans les réactions allergiques du type immédiat.

C'est ainsi, par exemple, que l'on détecte des taux anormalement élevés des IL-1, 2, 8 et 13, mais surtout des IL-4, 5 et 6, du GM-CSF et du TNF- α , dans les sécrétions nasales ou bronchiques des malades atteints de rhinite ou d'asthme allergiques ; il existe aussi une augmentation de l'expression des ARN messagers (ARNm) pour les IL-2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 et 13, et pour le GM-CSF et le TNF- α , dans les cellules nasales ou bronchiques de ces sujets. Divers arguments permettent fortement de suggérer que les cytokines, ainsi produites sur le site de la réaction allergique, contribuent activement à amplifier et entretenir la réaction allergique. En effet :

- ces modifications sont (plus ou moins bien) corrélées avec la sévérité de la maladie ;
- les études expérimentales effectuées chez l'animal montrent que l'administration de ces cytokines (IL-1 et 2, mais surtout IL-5) induit, à elle seule, une réaction inflammatoire proche de celle observée chez les allergiques, et que les anticorps anticytokines (anti-IL-4, anti-IL-5 et anti-TNF- α) inhibent les réactions induites par l'inhalation d'allergène chez les animaux préalablement rendus allergiques ;
- enfin, chez l'homme, la désensibilisation induit une diminution significative de la produc-

tion des cytokines, qui est corrélée avec l'amélioration clinique.

Le mode d'action des cytokines dans les réactions allergiques du type immédiat est représenté, de façon schématique, sur la figure 5.

Dans les réactions d'HS semi-retardée, on détecte une importante expression des mARN pour l'IL-8 et le TNF α , et chez la souris, les anticorps anti-IL-8 et anti-TNF α inhibent les réactions cutanées à type de phénomène d'Arthus. Ces observations permettent fortement de suggérer que, par leur action en tant que facteurs de croissance et de (pré)activation pour les polynucléaires neutrophiles, ces cytokines jouent un rôle physiopathologique important dans les réactions d'HS semi-retardée. Ces réactions pourraient être régulées par certaines cytokines antiinflammatoires, telles l'IL-4 et l'IL-10 qui, chez le rat, inhibent les pneumopathies liées au dépôt de complexes immuns dans l'interstitium pulmonaire.

Les cellules isolées chez des malades ou des animaux présentant des réactions d'HSR cutanées (eczémas de contact) et pulmonaires (pneumopathies d'hypersensibilité, induites notamment par certains médicaments), produisent des quantités élevées d'IL-1 et d'IL-6, d'IFN γ , de M-CSF et de GM-CSF, et de TNF ; ces cytokines jouent certainement un rôle important dans la mesure où, expérimentalement, chez l'animal, les anticorps anti-TNF et anti-IFN γ inhibent significativement l'expression des réactions d'HSR cutanées. Toujours chez l'animal d'expérience, ces réactions sont majorées par les anticorps anti-IL-4 et supprimées par l'IL-10, ce qui permet de suggérer que ces deux cytokines, également produites sur le site des réactions d'HSR, tendent à inhiber physiologiquement ce type de réactions. En ce qui concerne l'IL-10, il a été montré que cet effet inhibiteur était lié à une inhibition de la production de l'IFN γ par les lymphocytes T présents sur le site de la réaction d'HSR.

LES CYTOKINES EN PATHOLOGIE

Modification du taux des cytokines en pathologie

Une augmentation du taux plasmatique des cytokines a été mise en évidence dans un certain nombre de situations pathologiques sévères, telles :

- les maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques, à type d'arthrite rhumatoïde, de lupus érythémateux disséminé (LED) ou de paradontite : IL-1, 6 et 8, IFN α/β et γ , GM-CSF, TNF et LIF/HILDA ;

- les infections sévères, à type de méningite ou de choc septique : IL-1, 6 et 8, TNF, LIF/HILDA ;
- les réactions allergiques du type immédiat cutanées (dermatite atopique) et, surtout, respiratoires (rhinites, asthme) : IL-1 et 2, et surtout 4, 5 et 6 ; IFN γ , GM-CSF et TNF ;
- les réactions d'HSR cutanées et pulmonaires ; IL-1, 6 et 8 ; IFN γ et TNF ;
- les réactions du greffon contre l'hôte, après greffe de moelle osseuse : IL-3 et TNF ;
- les réactions de rejet d'allogreffe : IL-1, 6 et 8 ; TNF et LIF/HILDA ;
- etc.

Ces données sont présentées de façon détaillée dans le tableau XI.

Les cytokines impliquées jouent certainement un rôle important dans la physiopathologie de ces malades ou de ces réactions, compte tenu du fait que l'augmentation de leur taux plasmatique est généralement corrélée avec leur sévérité, et sur la base des résultats encourageants des essais thérapeutiques par les antagonistes ou anticorps anti-cytokines (cf. infra).

Applications thérapeutiques des cytokines

Depuis quelques années, les cytokines sont utilisées avec un certain succès dans le traitement de diverses affections :

- les cytopénies, du fait de leurs propriétés hématopoïétiques (tableau XII) ;
- les déficits immunitaires primitifs et secondaires, certaines infections, et certaines tumeurs, pour leurs propriétés immunostimulantes (tableau XIII) ;
- les maladies inflammatoires et autoimmunes, pour leurs propriétés immunomodératrices et anti-inflammatoires (tableau XIV).

C'est ainsi, par exemple, que :

- les effets essentiellement immunostimulants de l'IFN γ sont à l'origine de certains essais thérapeutiques en clinique humaine (lèpre lépromateuse et leishmanioses, certaines tumeurs, etc.). De par ses propriétés immunosuppressives, l'IFN- γ a également été utilisé avec un certain succès dans diverses maladies autoimmunes expérimentales, et pourrait contribuer au traitement de l'allergie ;
- l'IFN α a été utilisé avec de bons résultats dans le traitement des leucémies à tricholeucocytes, des épithéliomas baso et spinocellulaires, de la leucémie myéloïde chronique et des lymphomes T cutanés ;
- l'administration d'IFN- α ou γ a également induit une importante diminution du taux des IgE

Tableau XI. – Augmentation du taux plasmatique des cytokines en pathologie

Cytokines	Pathologies correspondantes
IL-1	Maladies inflammatoires (parodontites, arthrites, etc.) Infections sévères (méningites, choc septique) Maladies autoimmunes (LED) Asthme Réactions d'HSR cutanées humaines (eczémas de contact, etc.) Chirurgie (circulation extra-corporelle), rejet d'allogreffe
IL-2	Asthme
IL-3	Greffes de moelle osseuse (réaction du greffon contre l'hôte)
IL-4	Allergie immédiate (dermatite atopique, rhinites et asthme)
IL-5	Allergie immédiate (asthme) Hyperéosinophilies primitives et secondaires
IL-6	Maladies inflammatoires et autoimmunes (arthrite rhumatoïde, LED, psoriasis) Infections sévères (choc septique, SIDA) Réactions d'HSR cutanées expérimentales et humaines Asthme et dermatite atopique Chirurgie majeure, rejet d'allogreffe
IL-7	Maladies autoimmunes (LED)
IL-8	Maladies inflammatoires et autoimmunes (arthrite rhumatoïde, LED, psoriasis, etc.) Infections sévères (choc septique) Pneumopathies d'hypersensibilité Lymphomes Rejet d'allogreffe
IL-9	Maladie de Hodgkin
IFN- α/β	Maladies inflammatoires et autoimmunes (LED)
IFN γ	Maladies inflammatoires et autoimmunes (LED) Asthme sévère
GM-CSF	Maladies inflammatoires et autoimmunes (arthrite rhumatoïde) Asthmes et rhinites allergiques
TNF	Maladies inflammatoires (arthrites, pneumopathies d'hypersensibilité) Infections sévères (méningites, septicémies, choc septique, SIDA) Asthme Réactions d'HSR cutanées Greffes de moelle osseuse (réaction du greffon contre l'hôte) Rejet d'allogreffe Tumeurs diverses
TGF	Maladies inflammatoires (arthrites)
LIF/HILDA	Infections sévères (choc septique) Rejet d'allogreffe
MCP-1	Fibroses pulmonaires idiopathiques
MIP-1 α	Pneumopathies d'hypersensibilité (induit la production de TNF) Réactions d'hypersensibilité retardée Choc endotoxinique

Tableau XII. – Traitements par les cytokines utilisées en tant que facteurs de croissance

Cytokines	Principales applications cliniques
IL-3	Cytopénies diverses, primitives ou secondaires
G-CSF	Neutropénies primitives ou induites
GM-CSF	Neutropénies primitives ou induites
C-Kit ligand	Anémie de Blackfan-Diamond

Tableau XIII. – Traitements par les cytokines utilisées pour leurs propriétés immunostimulantes

Cytokines	Principales applications cliniques
IL-2	Mélanomes Infections chroniques Déficits immunitaires divers
IL-4	Tumeurs expérimentales et humaines *
IL-7	Tumeurs expérimentales
Interférons	Infections chroniques (lèpre, leishmaniose) Tumeurs (leucémies, lymphomes, épithéliomas, etc.) Granulomatose septique

Tableau XIV. – Traitements par les cytokines utilisées pour leurs propriétés immunomodératrices et antiinflammatoires

Cytokines	Principales applications cliniques
IL-4	Choc septique (expérimental) Arthrites (expérimentales)
IL-10	Maladies autoimmunes (thyroïdites AI expérimentales) Réactions d'HSR cutanées (expérimentales) Rejet d'allogreffe (expérimental in vitro)
IL-12	Allergie immédiate (expérimentale)
Interférons	Maladies autoimmunes (expérimentales) Asthme (expérimental) Syndromes d'hyper IgE globulinémie (Buckley) et hyperéosinophiliques
TGFβ	Rejet d'allogreffe (expérimental)

sériques chez des malades souffrant du syndrome d'hyper-IgE-globulinémie, sans affecter les autres isotypes d'immunoglobulines ;

– du fait de son action immunostimulante, parfois amplifiée par l'IL-4, l'IL-2 a été utilisée dans le traitement de certains déficits immunitaires, de certaines tumeurs et de certaines infections chroniques. Chez les cancéreux, les meilleurs résultats ont été obtenus dans les mélanomes ;

– des traitements par l'IL-4 ont donné des résultats encourageants chez des animaux et des êtres humains porteurs de tumeurs, ou atteints de maladies inflammatoires chroniques ou de réactions d'HSR.

Certaines études font également mention de résultats préliminaires concernant des traite-

ments par les interférons dans le SIDA (inhibition de la réplication virale), le LIF/HILDA dans les leucémies myéloïdes, et par le TGF-β dans les plaies (contrôle de la cicatrisation).

Applications thérapeutiques des inhibiteurs/antagonistes récepteurs solubles et anticorps anti-cytokines

Comme cela a été évoqué plus haut, les cytokines sont impliquées dans la pathogénie de certaines affections sévères, d'où l'idée d'utiliser des antagonistes/inhibiteurs ou des anticorps anti-cytokines pour diminuer la sévérité de ces affections (tableau XV).

Des résultats encourageants ont ainsi été obtenus dans le traitement des chocs septiques par l'IL-1Ra, et dans divers modèles pathologiques (syndromes septiques, cachexie) et certains cas de myélome par les anticorps anti-IL-6.

De nombreuses études ont été effectuées in vivo, afin d'évaluer le possible intérêt des anticorps anti-TNF dans des pathologies diverses : des effets bénéfiques ont été rapportés dans les chocs septiques expérimentaux et humains, ainsi que dans le paludisme, et dans des modèles expérimentaux de rejet d'allogreffe, de néphrite, d'encéphalomyélite allergique/autoimmune expérimentale (EAE) et de réaction du greffon contre l'hôte.

Enfin, de grands espoirs sont placés dans les inhibiteurs ou les antagonistes de l'IL-4 pour le traitement des maladies atopiques.

Tableau XV. – Traitements par les antagonistes/inhibiteurs, récepteurs solubles et anticorps anticytokines

Applications	Substances utilisées
Inflammation et autoimmunité	IL-1Ra Anticorps anti-IFNγ et sIFNγR Anticorps anti-TNF et anti-TGFβ
Infections chroniques	Anticorps anti-IFNγ et anti-TNF
SIDA	Anticorps anti-IL-4 et anti-IL-12 sTNFR
Choc septique	IL-1Ra et anticorps anti-IL-1 Anticorps anti-IL-6 Anticorps anti-IFNγ et anti-TNF
Allergie immédiate	IL-1Ra, anticorps anti-IL-1 et sIL-1R Anticorps anti-IL-4 et sIL-4R Anticorps anti-IL-5
Réactions d'HSR cutanées	Anticorps anti-TNF
Hémoréticulopathies	Anticorps anti-IL-2R Anticorps anti-IL-6
Réaction du greffon contre l'hôte	Anticorps anti-TNF
Rejet d'allogreffe	IL-1Ra, anticorps anti-IL-1 et sIL-1R Anticorps anti-IL-2R Anticorps anti-TNF

RÉFÉRENCES

1) Ouvrages

Cavaillon J.R. – Les cytokines, Ed. Masson, Paris (1993), 1 vol., 412 p.
 Romagnani S., Mosmann T.R., Abbas A.K. – New advances on cytokines. Eds. Raven Press, New York (1992), 1 vol., 402 p.

2) Revues générales

Anderson G.P., Coyle A.J. – Th1 and Th2-like cells in allergy and asthma. Pharmacological perspectives. *Tr. Pharmacol. Sci. (TIPS)*, 1994, 15, 324-332.
 Bacon K.B., Schall T.J. – Chemokines as mediators of allergic inflammation. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1996, 109, 97-109.
 Baggiolini M., Dahinden C.A. – CC chemokines in allergic inflammation. *Immunol. today*, 1994, 15, 127-133.
 Belardelli F. – Role of interferons and other cytokines in the regulation of the immune response. *Acta Physiol. Microbiol. Immunol. Scand. (APMIS)*, 1995, 103, 161-179.
 Borish L., Rosenwasser L.J. – Update on cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 719-734.
 Broidé D.H. – Implicating cytokines in asthma. In: postgraduate plenary and asthma consultant's course syllabus. AAAI 50 th. Meet. Rep. Anaheim (Calif), 1994 : 1 vol., pp. 161-171.
 Bruijnzeel-Koomen C.A.F.M., Van Reijsen F.C., Bruijnzeel P.L.B., Mudde G.C. – Cellular interactions in atopic dermatitis. In : 1 vol. *Adv. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 521-532.
 Fassler R., Martin K., Forsberg E. *et al.* – Knock-out mice: how to make them and why. The immunological approach. *Int. Arch. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 106, 323-334.
 Feldman M., June C.H., Mc Michael A. *et coll.* – T cell receptor-targeted immunotherapy. *Immunol. today*, 1992, 13, 84-85.
 Hendrzak J.A., Brunda R.J. – Interleukin-12. Biologic activity, therapeutic utility and role in disease. *Lab. Invest.*, 1995, 72, 619-637.
 Molina J.M. – Rôle des cytokines dans la régulation de l'expression du VIH. *Path. Biol.*, 1993, 41, 777-780.
 Paquet C., Pierard G.E. – Interleukin-6 and the skin. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1996, 109, 308-317.
 Ponvert C. – Rôle des molécules d'adhésion intercellulaire dans les réponses immunitaires et les réactions inflammatoires et allergiques. *Rev. Franç. Allergol.*, 1994, 34, 171-177.
 Ponvert C. – Les cytokines. *Sem. Hôp. Paris*, 1995, 71, 355-363.
 Ponvert C. – Rôle des cytokines dans les réactions allergiques du type immédiat. *Rev. Franç. Allergol.* (in prep.).
 Robinson D.S., Durham S.R., Kay A.B. – Cytokines in asthma. *Thorax*, 1993, 48, 848-853.
 Romagnani S. – Induction of Th1 and Th2 responses. A key role for the « natural » immune response. *Immunol. today*, 1992, 13, 379-381.
 Romagnani S. – T cells, cytokines and IgE regulation in atopic diseases. In : Johansson, SGO, Ed. *Progr. Allergy Clinical Immunol.*, Vol. 3, Stockholm. Hogrefe & Huber pub, Gröningen (Germany). 1 Vol., 342 p., pp. 5-12.
 Rose-John S., Heinrich P.C. – Soluble receptors for cytokines and growth factors. Generation and biological functions. *Biochem. J.*, 1994, 300, 281-290.
 Sauder D.N. – The role of epidermal cytokines in inflammatory skin diseases. *J. Invest. Dermatol.*, 1990, 95 (Suppl.), 27 S-28S.
 Wecker H., Auchinclass H. – Cellular mechanisms of rejection. *Curr. Opin. Immunol.*, 1992, 4, 561-566.

3) Articles originaux :

Bradding P., Feather I.H., Wilson S. *et coll.* – Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects. The mast cell as a source of IL-4, IL-5 and IL-6 in human allergic mucosal inflammation. *J. Immunol.*, 1993, 151, 3853-3865.

Chu C.Q., Field M., Andrew E. *et coll.* – Detection of cytokines at the site of tuberculin-induced delayed type hypersensitivity in man. *Clin. Exp. Immunol.*, 1992, 90, 522-529.
 Dallman M.J., Clark G.J. – Cytokines and their receptors in transplantation. *Curr. Opin. Immunol.*, 1991, 3, 729-734.
 Doherty T.M., Seder R.A., Sher A. – Induction and regulation of IL-15 expression in murine macrophages. *J. Immunol.*, 1996, 156, 735-741.
 Durham S.R., Ying S., Varney V.A. *et coll.* – Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5 and GM-CSF in the nasal mucosa after local allergen provocation. Relationship to tissue eosinophilia. *J. Immunol.*, 1992, 148, 2390-2394.
 Egan R.W., Athwahl D., Chou C.C. *et coll.* – Inhibition of pulmonary eosinophilia and hyperreactivity by antibodies to IL-5. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995, 107, 321-322.
 Gauldie J., Jordana M., Cox G. *et coll.* – Fibroblasts and other structural cells in airway inflammation. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, 145 (Suppl.), S14-S17.
 Gronhøj-Larsen C., Thomsen M.K., Gesser B. *et coll.* – The delayed-type hypersensitivity reaction is dependent on IL-8. Inhibition of a tuberculin skin reaction by an anti-IL-8 monoclonal antibody. *J. Immunol.*, 1995, 155, 2151-2157.
 Hanifin J.M., Schneider L.C., Leung D.Y.M. *et coll.* – Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J. Amer. Acad. Dermatol.*, 1993, 28, 189-197.
 Higashi N., Yoskizuka N., Ohuchi A. *et coll.* – Involvement of inflammatory cytokines in a delayed type hypersensitivity reaction. *Cell. Immunol.*, 1995, 161, 288-294.
 Kagi M.K., Wüthrich B., Montano E. *et coll.* – Differential cytokine profiles in peripheral blood lymphocyte supernatants and skin biopsies from patients with different forms of atopic dermatitis, psoriasis and normal individuals. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1994, 103, 332-340.
 Kondo S., Pastore S., Shivji G.M. *et coll.* – Characterization of epidermal cytokine profiles in sensitization and elicitation phases of allergic contact dermatitis as well as irritant contact dermatitis in mouse skin. *Lymphok. Cytok. Res.*, 1994, 6, 367-375.
 Kondo S., McKenzie R.C., Sauder D.N. – Interleukin-10 inhibits the elicitation phase of allergic contact dermatitis. *J. Invest. Dermatol.*, 1995, 103, 811-814.
 Laberge S., Cruikshank W.W., Beer D.J., Center D.M. – Secretion of IL-16 (lymphocyte-chemoattractant factor) from serotonin-stimulated CD8⁺ T cells in vitro. *J. Immunol.*, 1996, 156, 310-315.
 Maguire H.C. – Murine recombinant IL-12 increases the acquisition of allergic contact dermatitis in the mouse. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995, 106, 166-168.
 Mc Kay I.A., Leigh I.M. – Epidermal cytokines and their role in wound healing. *Brit. J. Dermatol.*, 1991, 124, 513-518.
 Nishimura H., Hiromatsu K., Kobayashi N. *et coll.* – IL-15 is a novel growth factor for murine $\gamma\delta$ T cells induced by salmonella infection. *J. Immunol.*, 1996, 156, 663-669.
 Ohmen J.D., Hanifin J.M., Nickoloff B.J. *et coll.* – Overexpression of IL-10 in atopic dermatitis. Contrasting cytokine patterns with delayed-type hypersensitivity reactions. *J. Immunol.*, 1995, 154, 1956-1963.
 Okada S., Inoue H., Yamauchi K. *et coll.* – Potential role of interleukin-1 in allergen-induced late asthmatic reactions in guinea pigs. Suppressive effect of interleukin-1 receptor antagonist on late asthmatic reaction. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 1236-1245.
 Phan S.H., Kunkel S.L. – Lung cytokine production in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Exptl. Lung Res.*, 1992, 18, 29-43.
 Sager N., Feldmann A., Schilling G. *et coll.* – House dust mite-specific T cells in the skin of subjects with atopic dermatitis. Frequency and lymphokine profile in the allergen patch test. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 801-810.
 Schauer U., Schmitt M., Müller S. *et coll.* – Soluble interleukin-4 receptor in atopic children. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995, 108, 175-182.