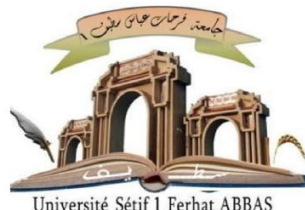


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Sétif 1 Ferhat Abbas
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة سطيف 1 فرحات عباس
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biochimie

N°...../Bioch/SNV/2025

MÉMOIRE

Présenté par

Debbah Anissa

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie

THÈME

Cytokines et maladies rhumatismales

Présenté devant le jury le 02/07/2025

Jury

Président
Promoteur
Examinatrice

Dr Nacer Amraoui
Pr Lekhmici Arrar
Dr Zineddine Boutefaha

MCA
Professeur
MCB

Université Sétif 1
Université Sétif 1
Université Sétif 1

Laboratoire de Biochimie Appliquée

2024-2025

Remerciements

Tout d'abord, je remercie ALLAH le tout-puissant, de m'avoir donné la volonté, le courage, la patience et la santé durant toutes ces années d'étude et que grâce à lui ce modeste travail est réalisé.

Tout d'abord, je souhaite exprimer ma plus profonde gratitude à mes encadreurs, Pr. Arrar Lekhmici.

Pour ses précieux conseils, encouragements enthousiastes, critiques utiles de ce mémoire et pour ce domaine de recherche si intéressant. Mes remerciements vont aussi aux membres du jury, Dr Amraoui Nacer et Dr Boutefaha Zineddine.

Pour avoir accepté de faire partie du jury d'évaluation de ce mémoire. J'adresse mes sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail. Enfin, un merci spécial à mes parents et mes frères, qui ont toujours cru en moi et pour leur soutien moral tout au long de mes années d'étude.

Dédicace

Je dédie ce travail :

Aux deux personnes les plus nobles, précieux et les plus chères au monde Ma mère, Mon père que

DIEU les gardes.

A mon cher père qui n'a jamais cessé de m'encourager et de me donner les conseils fructueux, qui

de son mieux pour m'assurer la continuité de mes études. A ma très chère mère, Mère exemplaire

pour mes frères et moi-même ; tu as su donner l'éducation qu'il nous faut pour affronter les

épreuves de la vie.

Tu nous as comblés de ton amour maternel et tu répondais présente à chacune de nos sollicitations.

Puisse le Tout Puissant t'accorder longue vie afin de profiter des fruits de ce labeur.

A mes frères pour leurs aides, disponibilités et précieux conseils, Que la vie vous apporte toute la

joie et le bonheur A tous mes amies sans exception À toutes les personnes qui m'ont souhaité le

succès, la joie et le bonheur, et tous ceux qui m'aiment.

Sommaire

Introduction.....	1
1.1. Les cytokines.....	3
1.1.1. Classification.....	3
1.1.1.1. <i>Selon leur origine</i>	4
1.1.1.2. <i>Selon le rôle</i>	5
1.1.1.3. <i>Selon leur structure et leur récepteur</i>	7
1.2. Maladies rhumatismales.....	7
1.2.2. Classification des maladies rhumatismales.....	8
1.2.2.1. <i>Maladies inflammatoires auto-immunes</i>	8
1.2.2.2. <i>Maladies inflammatoires non auto-immunes</i>	8
1.2.2.3. <i>Polyarthrite Rhumatoïde</i>	9
Chapitre II : Les cytokines dans la Polyarthrite Rhumatoïde (PR)	11
2.1. Introduction.....	11
2.2. Principales cytokines impliquées dans la PR.....	12
2.3. Voies de signalisation cellulaires.....	12
2.3.1. Voie JAK/STAT.....	12
2.3.1.1. <i>Mécanisme</i>	13
2.3.1.2. <i>Rôle dans la PR</i>	13
2.3.2. Voies NF Kb.....	14
2.3.3. Voie MAPK.....	15
2.3.4. Voie IL 17 / Act1 / SEFIR.....	15
2.3.5. Voie MyD88/TLR.....	15
2.4. Effets sur l'os et le cartilage.....	16

2.4.1. Effets sur l'os.....	17
2.4.2. Effets sur le cartilage.....	18
2.5. Interaction des cytokines.....	19
2.6. Mécanismes immun pathologiques des PR.....	19
2.6.1. Rupture de la tolérance immunitaire.....	19
2.6.2. Activation de l'immunité innée.....	20
2.6.3. Rôle de l'immunité adaptative.....	20
2.6.4. Inflammation synoviale et formation du pannus.....	21
2.6.5. Destruction osseuse et cartilagineuse.....	22
2.6.6. Signaux de signalisation cellulaire.....	22
Chapitres III : Cytokines comme marqueurs biologiques.....	23
3.1. Introduction.....	23
3.2. Définition de biomarqueur.....	23
3.3. Intérêt des cytokines comme biomarqueurs.....	23
3.4. Exemples de cytokines utilisées comme biomarqueurs.....	24
3.6.1. Instabilité biologique.....	26
3.6.2. Variabilité entre individus.....	26
3.6.3. Influence des traitements ou comorbidités.....	26
3.6.4. Techniques de détection sensibles requises.....	26
Chapitres IV : Cytokines comme cible thérapeutiques.....	27
4.1. Introduction.....	27
4.2. Mécanismes de ciblage thérapeutique.....	27
4.3. Exemples de cytokines cibles et traitements associés.....	28
4.4. Exemples clés cytokines ciblées en clinique.....	29
4.5. Raisonnement du Ciblage Thérapeutique.....	30

4.5.1. Objectif Thérapeutique.....	30
4.6. Stratégies de Ciblage des Cytokines.....	31
4.6.1. Anticorps Monoclonaux (mAb) Neutralisants.....	31
4.6.2. Récepteurs Solubles (ou « Pièges à Cytokines »)	31
4.6.3. Inhibiteurs de la signalisation intracellulaire.....	32
4.6.4. Anti-IL-6R : Tocilizumab	32
4.6.5. Anti-IL-1 : Anakinra.....	33
4.6.6. Inhibiteurs JAK : Tofacitinib et Baricitinib.....	33
4.7. Perspectives thérapeutiques.....	34
4.7.1. Ciblage de nouvelles cytokines : IL 23, IL 36, TSLP.....	34
4.7.2. Utilisation de technologies émergentes.....	34
4.7.3. Thérapies combinées.....	34
Conclusion.....	37
Références.....	39

Liste des figures

Figure 1 : Classification fonctionnelle des cytokines.....	6
Figure 2 : Les Cytokines dans la Polyarthrite Rhumatoïde.....	11
Figure 3 : les voix des signalisations de JAK/STAT et IL-1.....	13
Figure 4 : Voies de signalisation intracellulaire activées par les cytokines dans la PR	16
Figure 5 : Rôle des cytokines dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	17
Figure 6 : Dérèglement du système immunitaire dans la polyarthrite rhumatoïde : rôle des lymphocytes T folliculaires et production d'autoanticorps.....	21
Figure 7 : Signes et symptômes de la maladie.....	22

Liste des tableaux

Tableau 1. La structure des cytokines vs récepteurs.....	7
Tableau 2 : Les principales cytokines impliquées dans la PR.....	12
Tableaux 3 : Résumé schématique des composants intervenant dans la voie de signalisation NF-Kb	14
Tableau4 : Effets comparés sur l'os et le cartilage.....	18
Tableau 5 : Intérêt des cytokines comme biomarqueurs.....	24
Tableau 6 : Exemples de cytokines utilisées comme biomarqueurs.....	25
Tableau 7 : Mécanismes de ciblage thérapeutique.....	28
Tableau 8 : Exemples de cytokines cibles et traitements associés.....	29
Tableau 9 : Exemples clés cytokines ciblées en clinique.....	30
Tableau 10 : Exemples des Anticorps Monoclonaux.....	31
Tableau 11 : Exemples des récepteurs solubles.....	32
Tableau 12 : les avantages des thérapies combinées.....	35

المخلص

تلعب السيتوكينات دورًا هامًا في التحكم بالجهاز المناعي، وقد أصبحت عوامل أساسية في فهم وعلاج الأمراض الروماتيزمية، وخاصةً التهاب المفاصل الروماتويدي (RA). يُسبب هذا المرض الذاتي التهابًا طويل الأمد، يؤثر بشكل رئيسي على المفاصل الزلالية، مما يؤدي إلى تفاقم مستمر، وفقدان تدريجي للغضاريف والعظام، وتغيير كبير في نوعية حياة المصابين. يركز جزء من هذا البحث على مسارات الإشارات الداخلية التي تُنشّطها مواد تُسمى السيتوكينات. تتم مراجعة مسارات JAK/STAT، MAPK، NF-KB، وPI3K/AKT/mTOR، وIL-17/Act1/SEFIR، وكيف تُغيّر الرسائل التي تُرسلها السيتوكينات طريقة قراءة الجينات، وتنشيط الخلايا الليمفاوية والبلعميات، وإنتاج المواد المسببة للالتهاب. لا تُساعد هذه المسارات على خلق بيئة التهابية مزمنة فحسب، بل تُساعد أيضًا في تكوين النسيج الزليلي (نسيج مفرط النشاط يُسبب تآكل العظام). يُناقش تطور المسارات العلاجية أيضًا. فقد تراجعت العلاجات التقليدية (مثل الميثوتريكسات والكورتيكوستيرويدات) تدريجيًا أمام العلاجات الحيوية التي تستهدف السيتوكينات (مضادات عامل نخر الورم، ومضادات مستقبلات الإنترلوكين-6) أو مستقبلاتها. وفي الآونة الأخيرة، فتحت مثبطات مسارات الإشارات داخل الخلايا، مثل مثبطات JAK، آفاقًا جديدة. تتيح هذه الأساليب تعديلًا دقيقًا للاستجابة المناعية مع تقليل الآثار الجانبية الجهازية.

الكلمات المفتاحية: السيتوكينات، التهاب المفاصل الرثوي، المحفزة للالتهاب، المضادة للالتهاب

Résumé

Les cytokines ont un rôle important dans le contrôle du système de défense et sont devenues des acteurs essentiels pour saisir et soigner les maladies rhumatismales surtout la polyarthrite rhumatoïde (PR). Cette maladie qui s'attaque elle-même et cause une inflammation durable touche principalement les jointures synoviales, faisant une flamme continue, une perte lente du cartilage et de l'os et aussi un grand changement dans la qualité de vie des malades.

Une partie de cette recherche parle des chemins de signal interne activés par des substances appelées cytokines. Les chemins JAK/STAT, MAPK, NF- κ B, PI3K/AKT/mTOR et IL-17/Act1/SEFIR sont revus pour montrer comment les messages envoyés par les cytokines changent la façon dont les gènes sont lus, l'activation de cellules lymphoïdes et des macrophages, et aussi la fabrication de produits qui causent l'inflammation. Ces voies aident non seulement à créer un milieu d'inflammation chronique, mais elles aident également dans la formation du pannus synovial (un tissu hyperactif qui provoque une érosion de l'os).

L'évolution des voies curatives est également abordée. Les traitements typiques (méthotrexate, corticoïdes) ont doucement cédé à biothérapies ciblant les cytokines (anti-TNF, anti-IL-6R) ou leurs récepteurs. Plus récemment, inhibiteurs de chemins de signal intracellulaire, comme les inhibiteurs de JAK, ont ouvert nouvelles vues. Ces tactiques permettent une modulation juste de la réaction immunitaire tout en diminuant effets secondaires systémiques.

Mots-clés : cytokines, polyarthrite rhumatoïde, Pro-inflammatoire, anti-inflammatoire