

IL-17 : MALADIES AUTO-IMMUNES ET TRANSPLANTATION

par

B. VOKAER*, L.-M. CHARBONNIER* et A. LE MOINE**

INTRODUCTION

Bref historique

Initialement découverte chez la souris sous le nom de « *murin cytotoxic T lymphocyte associated antigen-8* » (mCTLA-8) [1], l'interleukine (IL)-17 a été décrite chez l'homme comme une protéine dérivée des lymphocytes T CD4+ capable d'induire une réponse inflammatoire [2, 3]. Au début des années 2000, 5 autres cytokines présentant un haut degré d'homologie structurelle sont découvertes et assimilées à la « famille IL-17 » [4-7]. De ce fait, l'IL-17 initialement décrite, fut appelée IL-17A et les 5 suivantes successivement IL-17B, C, D, E et F.

La famille IL-17

Parmi les 6 membres dans la famille IL-17, l'IL-17F partage la plus grande similitude avec l'IL-17A (55 %), les autres ayant moins de 30 % [8]. Bien qu'étant toutes pro-inflammatoires, leurs actions biologiques et le type de réponse immune

* Institut d'Immunologie Médicale, Université Libre de Bruxelles, Rue Adrienne Bolland 8, 6041 Charleroi (Gosselies), Belgique.

** Institut d'Immunologie Médicale, Université Libre de Bruxelles, Rue Adrienne Bolland 8, 6041 Charleroi (Gosselies), Belgique. Hôpital Erasme, Service de néphrologie, dialyse et transplantation, Université Libre de Bruxelles, 808 route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique.

induite peuvent différer. En effet, alors que l'IL-17A et l'IL-17F signent une réponse immune T helper (Th) de type Th17 (*voir plus loin*), l'IL-17E (appelée aussi IL-25) est quant à elle typique d'une réponse de type Th2 [4, 9], responsable du recrutement de polynucléaires éosinophiles et de la production d'IgE. De même, leurs origines cellulaires respectives varient. Alors que les IL-17A et F sont produites par les cellules du système immunitaire (classiquement les lymphocytes T CD4+), les IL-17B, C, D sont produites par les cellules musculaires, prostatiques, rénales ou encore du tissu adipeux [8].

Les récepteurs des cytokines de la famille IL-17 et leur signalisation

À ce jour, on dénombre 5 sous-unités de récepteurs à l'IL-17 (IL-17R) allant de l'IL-17RA- IL-17RE [10]. Bien qu'elles soient encore lacunaires, de nombreuses données indiquent que pour transmettre un signal intracellulaire efficace, ces différentes sous-unités doivent s'associer de façon hétérodimérique. L'IL-17RA (de loin la plus étudiée) est la sous-unité commune de 4 membres de la famille IL-17 et semble jouer un rôle dominant dans la signalisation des cytokines de la famille IL-17 [11]. Leur distribution est ubiquitaire : lymphocytes B et T, macrophages, cellules dendritiques, mésoenchymateuses (fibroblastes, chondrocytes), épithéliales (peau, poumon, intestin) et endothéliales [12], laissant suggérer un large éventail d'actions biologiques. In fine, l'IL-17 couplée à son récepteur induit l'activation de NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) [13], facteur de transcription primordial à l'expression des gènes impliqués dans l'initiation des réponses immunes innées et adaptatives. À noter que l'activation de NF- κ B par l'IL-17 est relativement faible comparée au TNF α ou à l'IL-1 [14]. Cependant l'IL-17 possède en plus un effet stabilisateur sur de nombreux ARNm « inflammatoires » normalement de courte demi-vie dont ceux induits par NF- κ B et le TNF α . Ce mécanisme de régulation post-transcriptionnel est à l'origine de l'effet synergique pro-inflammatoire existant entre l'IL-17 et le TNF α [15, 16].

Sources cellulaires d'IL-17

L'IL-17 est produite à la fois par des acteurs de l'immunité innée (les cellules NK, les neutrophiles, les lymphocytes T $\gamma\delta$, les mastocytes) et par des cellules de l'immunité acquise (lymphocytes T CD4+ et CD8+) [17, 18]. De ce fait, la production d'IL-17 au cours de la réponse immune peut à la fois être précoce ou retardée. Une origine innée d'IL-17 a été démontrée par l'injection d'IL-23 (une cytokine qui stimule la production d'IL-17, *voir plus loin*) dans une souris RAG-déficiente c'est à dire sans lymphocytes T et B. L'injection d'IL-23 induisait la production massive d'IL-17 apportant la preuve formelle que les acteurs du système immunitaire inné constituent une source potentielle d'IL-17 [19]. La plupart des cellules productrices d'IL-17 expriment le facteur de transcription ROR γ (*retinoic acid receptor-related orphan receptor γ*) [18]. Ce facteur induit l'expression de CCR6, le récepteur à la chimiokine CCL20 qui attire les cellules productrices d'IL-17 vers les épithéliums [17, 20-22]. Classiquement, on les retrouve donc associées aux muqueuses intestinales, pulmonaires ou cutanées, telles des sentinelles postées en marge du monde extérieur et des pathogènes potentiels, prêtes à riposter immédiatement par la production de cytokines.

LES LYMPHOCYTES AUXILIAIRES PRODUCTEURS D'IL-17 (Th17)

Bien que la production d'IL-17 par des lymphocytes T CD8+ ait été décrite, les lymphocytes CD4+ Th17 représentent la source d'IL-17 la plus étudiée. De manière schématique, les lymphocytes T CD4+ se différencient en effecteurs, soit de type Th1, soit Th2 ou encore Th17 (Figure 1). Outre les effecteurs, ils peuvent également se différencier en lymphocytes régulateurs (Figure 1). Les lymphocytes régulateurs (Tregs) sont impliqués dans la régulation négative des réponses cellulaires vis à vis des antigènes. Ils expriment de façon constitutive le facteur de transcription foxp3 et la chaîne α du récepteur de l'IL-2 (CD25). Un dysfonctionnement des Tregs est responsable d'autoimmunité et de l'exacerbation des réponses immunes [23]. Les Th1 produisent de l'IFN γ sous l'action du facteur de transcription T-bet, activent

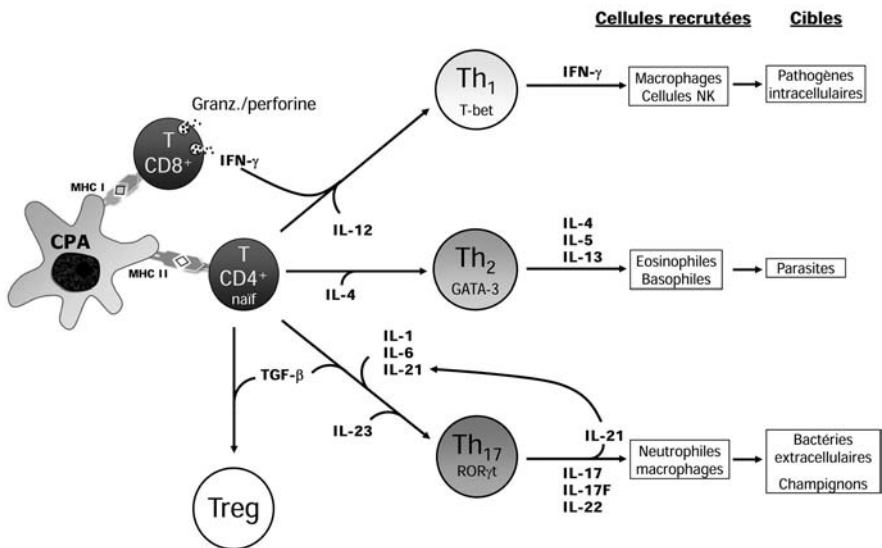


FIG. 1. – Voies de différenciation du lymphocyte T auxiliaire (Th). Pour être activé, le lymphocyte CD4+ naif reconnaît un peptide antigénique présenté dans une molécule du CMH de classe II à la surface de la cellule présentatrice d'antigène (CPA). Une fois activé, l'acquisition de son phénotype dépend de l'environnement cytokinique qui l'entoure. L'IL-12 (constituée des sous-unités p40 et p35) produite par les CPA induit l'expression du facteur de transcription T-bet responsable de la différenciation Th1 et de la production d'IFN γ . Par ce biais, ils participent aux réponses dirigées contre les pathogènes intracellulaires. L'IL-4 est un puissant inducteur de la réponse Th2, caractérisée par l'expression du facteur nucléaire GATA3 et la production d'IL-4, IL-5 et IL-13 impliquées dans les réponses immunes antiparasitaires et les manifestations allergiques. Enfin, le TGF β induit l'expression simultanée de Foxp3 et de ROR γ , les facteurs de transcription responsables de la différenciation en lymphocytes régulateurs (Treg) et Th17 respectivement. Ensuite, sous l'action de l'IL-6 et de l'IL-21, le lymphocyte s'engage dans la voie Th17. Finalement, l'IL-23 (constituée de la sous unité p19 et p40 commune à l'IL-12) stabilise et stimule la prolifération des Th17. Ces derniers nous protègent des germes extracellulaires notamment via le recrutement des macrophages et des neutrophiles.

et recrutent des macrophages, les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques et les cellules NK impliqués dans l'élimination des pathogènes intracellulaires. La réponse Th2 est caractérisée par la production d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-13 et l'expression des facteurs de transcription GATA3 et STAT6 (*signal transducer and activator of transcription 6*). Ils sont impliqués dans la réponse immune antiparasitaire, les manifestations asthmatiques, atopiques et l'activation des polynucléaires éosinophiles, des mastocytes, des basophiles et la production d'IgE (*voir* Figure 1).

Les lymphocytes Th17 produisent l'IL-17, l'IL-17F, l'IL-21, l'IL-22 sous l'influence du facteur de transcription ROR γ . Sous l'effet des cytokines présentes dans le milieu, et d'un jeu subtil entre les différents facteurs de transcriptions, ces trois lignées de Th sont en compétition mutuelle au moment de leur différenciation [24]. Le TGF β est indispensable dans l'initiation de la différenciation Th17 [25-27]. En effet, sa présence est requise pour induire l'expression de ROR γ (Figure 2), facteur de transcription clé dans cette voie de différenciation. Cependant, l'exposition au TGF β aboutit également à l'expression simultanée de foxp3 [28], un facteur de transcription responsable de la conversion de la cellule T CD4⁺ naïve en Treg (Figure 2). Dès lors, le TGF β constitue une étape initiale commune à la différenciation des Tregs et des Th17 (*voir* Figures 1 et 2). Cependant, sous l'action isolée du TGF β , seul foxp3 (facteur propre aux Tregs) parvient à s'exprimer en raison de la forte inhibition qu'il exerce directement sur ROR γ [29]. Dès lors, l'émergence du phénotype Th17 requiert la présence de l'IL-6 comme facteur décisif pour inhiber foxp3 et la différenciation en Treg [25, 30]. À noter que le TGF β lui-même est

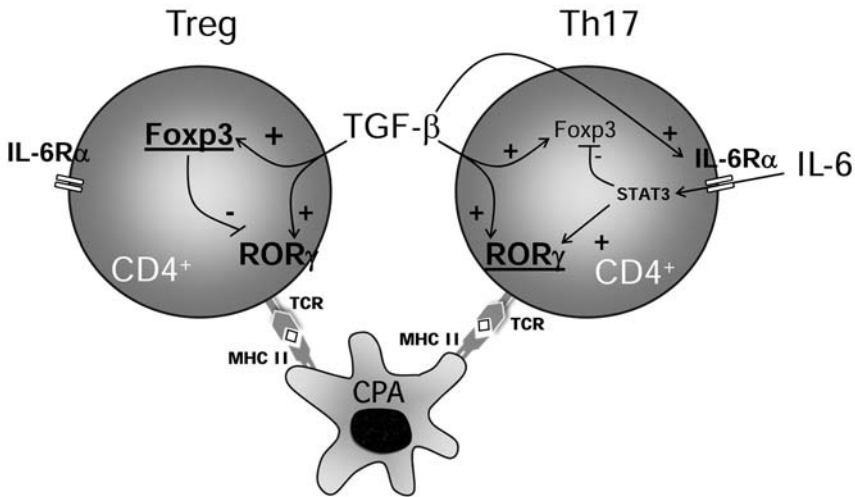


FIG. 2. – Le TGF β constitue l'étape initiale commune à la différenciation des Tregs et des Th17. En se fixant au lymphocyte T CD4⁺ naïf, le TGF β induit l'expression simultanée de foxp3 (responsable du phénotype Treg) et de ROR γ (responsable du phénotype Th17). Cependant, sous l'action isolée du TGF β , seul foxp3 (en gras) s'exprime en raison de la forte inhibition qu'il exerce directement sur ROR γ . L'émergence du phénotype Th17 requiert la présence d'IL-6 qui, via STAT3, inhibe foxp3 et active directement l'expression de ROR γ (en gras). En outre, le TGF β induit l'expression de la chaîne α du récepteur à l'IL-6 permettant une conversion ultérieure du Treg en Th17.

responsable de l'induction d'expression de la chaîne α du récepteur à l'IL-6 laissant la voie aux Tregs à une conversion ultérieure en Th17 [17]. L'IL-6, quant à elle, est produite à la fois par les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes B surtout lorsque l'organisme est soumis à un stress (infection, ischémie,...). Elle est également produite par des cellules n'appartenant pas au système immunitaire telles que les cellules endothéliales, les fibroblastes ou les kératinocytes [31]. Son rôle in vivo dans la différenciation Th17 est confirmé par la réduction drastique du pool de Th17 chez la souris IL-6^{-/-} par ailleurs résistante aux maladies expérimentales associées à l'IL-17 [32]. La liaison de l'IL-6 à son récepteur entraîne la phosphorylation du facteur de transcription STAT3 [33-35]. Une fois phosphorylé, STAT3 est dirigé vers le noyau et active la transcription du gène codant ROR γ et ROR α . STAT3 et ROR γ/α sont considérés comme les facteurs de transcription clés pour la différenciation Th17. Les souris déficientes pour ROR γ et/ou ROR α ou STAT3 présentent un déficit Th17 [33-35].

L'expression de ROR γ et ROR α conduit à la transcription de trois types de gènes cibles typiquement associés au phénotype Th17 : a) les gènes des cytokines IL-17, IL-17F, IL-21 et IL-22 ; b) l'expression de *ccr6*, le gène codant le récepteur de la chimiokine CCL20 responsable du recrutement des Th17 [22, 36] ; et c) le gène codant le récepteur à l'IL-23 (*IL-23R*) [17, 37]. L'IL-23 est une cytokine produite par les cellules présentatrices d'antigène qui stabilise et fait proliférer spécifiquement les lymphocytes Th17 [38]. Ce concept d'axe IL-23/IL-17 a été largement étayé par les expériences réalisées sur la souris déficiente pour l'IL-23 incapable de générer une réponse Th17. En outre, dans un modèle de colite auto-immune, l'IL-23 confère aux Th17 un rôle hautement pathogénique [39].

Contrairement à l'IL-23, l'IL-12 – qui partage une chaîne commune dénommée IL12/IL-23p40 avec l'IL-23 – inhibe précocement la différenciation des Th17 en favorisant la réponse immune Th1 via l'activation de STAT4 et la production d'IFN γ [40]. De même, l'IL-27 – un autre membre de la famille des cytokines apparentées à IL-12 – inhibe la voie Th17 en réprimant l'expression de ROR γ via l'activation de STAT1 (promotrice des Th1) [41, 42]. Ainsi les souris IL-12R β ^{-/-} (déficit Th1), IL-27p28^{-/-} et IFN γ ^{-/-} développent des maladies auto-immunes Th17 aggravées [43].

L'IL-21 est produite par plusieurs contingents de lymphocytes T dont les Th17. En association avec le TGF β , l'IL-21 induit l'expression de ROR γ et par conséquent la différenciation des Th17 [44, 45]. Korn et coll. proposent un modèle où l'IL-6 serait dominante en période de stimulation du système immunitaire et, où l'IL-21 assurerait le maintien de la lignée Th17 en période de « repos » lorsque les taux d'IL-6 sont moindres. La diminution des Th17 restreinte au répertoire mémoire chez la souris IL-21R^{-/-} plaide en faveur de cette hypothèse [44].

Enfin, la stabilité des lymphocytes Th17 dépend de contrôles épigénétiques telle que la méthylation différentielle des histones au sein des lymphocytes CD4⁺ [46]. Comme les Tregs, les Th17 présentent un statut épigénétique « bivalent » des gènes T-bet et GATA-3 responsables de la différenciation Th1 et Th2 respectivement. En d'autres termes, il existe sur ces gènes à la fois des signaux activateurs (H3K4m3) et inhibiteurs (H3K27me3), ce qui indique que ces cellules sont programmées pour pouvoir être redirigées soit vers le phénotype Th1, soit Th2. Cependant, cette configuration plastique n'est pas réciproque. En effet, un puissant contrôle épigénétique inhibiteur est placé sur les gènes *RORc* (le gène codant ROR γ) et *IL-17a* dans les cellules Th1 et Th2, empêchant leur conversion ultérieure en Th17 [46].

RÔLES PHYSIOLOGIQUES DE L'IL-17

La très large répartition cellulaire du récepteur à l'IL-17 à travers l'organisme suggère une multitude d'actions biologiques. Initialement, les différents effets de l'IL-17 ont été décrits sur les cellules cibles d'origine non immunitaire telles que les cellules épithéliales ou mésenchymateuses. Globalement, l'IL-17 y induit la transcription de gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires capables de recruter des polynucléaires neutrophiles, des macrophages, et de stimuler la granulopoïèse. Parmi ces différents médiateurs pro-inflammatoires sont décrits : des cytokines (TNF α , IL-6, IL-1 β), des chimiokines (CXCL1, CXCL2), des protéines aux propriétés antimicrobiennes (défensines, mucines, protéines du complément) ou encore des facteurs de croissance des leucocytes (G-CSF, GM-CSF) [12, 47, 48].

Chez l'individu sain, la fonction première des lymphocytes Th17 est d'assurer la défense de l'organisme contre les pathogènes extracellulaires. Ce rôle est illustré par les infections cutanées et pulmonaires récidivantes dont souffrent les patients atteints du syndrome de Job. Ces malades sont porteurs d'une mutation de STAT3 responsable d'un déficit sélectif en réponse Th17 associé à des taux élevés d'IgE. Il en découle des infections chroniques par *Candida albicans*, *Klebsiella* ou les staphylocoques [49, 50]. Cette maladie illustre bien la position qu'occupent les cellules productrices d'IL-17 dans notre organisme. En effet, on les rencontre particulièrement au niveau de la peau ou des muqueuses constituant ainsi la première barrière contre les pathogènes extérieurs. Elles expriment d'ailleurs classiquement le récepteur de chimiokines CCR6 responsable de leur adressage aux épithéliums [18, 21, 22, 51]. Plusieurs travaux ont rapporté la haute susceptibilité des souris IL-17R^{-/-} [52, 53] et IL-23p19^{-/-} [54] aux infections à *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Porphyromonas gingivalis* (germe responsable des maladies des muqueuses parodontales). Dans la grande majorité des cas, la mortalité accrue de ces souris a été attribuée au défaut prononcé de recrutement des polynucléaires neutrophiles sur le site infectieux et/ou à la chute drastique de la granulopoïèse splénique.

PATHOLOGIES ASSOCIÉES À LA PRODUCTION D'IL-17

L'émergence en périphérie de lymphocytes T CD4+ auto-réactifs est un processus fondamental dans le développement des maladies auto-immunes. Durant de nombreuses années, le paradigme Th1/Th2 a été utilisé pour expliquer ces dérégulations auto-immunes. Ainsi, la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la sclérose en plaques (SEP) étaient classiquement considérées comme des pathologies de type Th1. Ce dogme était appuyé par les taux importants d'IFN γ et de TNF α (des cytokines typiquement Th1) retrouvés dans les tissus lésés [55, 56]. Parallèlement à ces observations chez l'homme, l'arthrite induite au collagène (AIC) et l'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE), les « équivalents » murins des ces deux maladies, étaient aussi décrites (erronément) comme étant dépendantes de la voie Th1 reposant sur l'observation que la souris déficiente pour l'IL-12p40 ne développait pas ces maladies [57]. Cependant, la forme active de l'IL-12 impliquée dans la

différenciation Th1 est formée d'un dimère des sous-unités p40 et p35 alors que la sous-unité p40 est commune à l'IL-23 (voir ci-dessus). L'utilisation de souris IL-12p35^{-/-} ou IFN γ ^{-/-} dont la réponse Th1 est déficiente a permis d'évaluer les rôles respectifs des Th1 et des Th17. En effet, l'émergence chez ces souris déficientes d'une forme aggravée d'EAE et d'AIC souligne un rôle « protecteur » des Th1 plutôt qu'effecteur. Ce n'est qu'en 2000 que l'IL-23 fut identifiée comme dimère de p40 et d'une nouvelle sous-unité appelée p19 [58]. L'IL-23 est alors identifiée comme ayant un rôle clé pour assurer la production d'IL-17 par les lymphocytes Th17 [30]. C'est en étudiant l'EAE chez la souris IL-23p19^{-/-} et IL-12p35^{-/-} que les choses se sont définitivement éclaircies : seules les souris p19^{-/-} sont protégées de l'EAE [57, 59] ou de l'AIC [60]. Enfin, l'atténuation franche de la maladie après neutralisation de l'IL-17 confirmera l'hypothèse de maladies dites « Th17-dépendantes » [61].

IL-17 et polyarthrite rhumatoïde (PR)

Classiquement, les lésions articulaires observées dans cette pathologie associent un infiltrat lymphocytaire, une prolifération synoviale des fibroblastes, une destruction des cartilages et, dans les cas avancés, une érosion osseuse. Parfois, des centres germinatifs ectopiques sont observés illustrant la collaboration entre lymphocytes T et B auto-réactifs dans la production d'autoanticorps. Chez les patients arthritiques, des taux importants d'IL-17 sont détectés dans le liquide synovial [62]. De plus, une élévation du nombre lymphocytes T CD4+ producteurs d'IL-17 a été décrite au niveaux sanguin et articulaire [36, 63]. Le rôle fondamental des lymphocytes Th17 dans l'arthrite induite au collagène (AIC) a été bien démontré. Les souris déficientes pour l'IL-23 ou l'IL-17 sont incapables de développer la maladie alors que la surexpression de l'IL-17 aggrave les lésions [12]. Par quels mécanismes l'IL-17 induit-elle les lésions inflammatoires ? Premièrement, l'IL-17 stimule la production de cytokines telles que le TNF α , l'IL-1 β et l'IL-6 non seulement par des cellules non immunes (chondrocytes, synoviocytes, ostéoblastes) mais également par les macrophages [64]. Ce dernier point est particulièrement important car la production de ces cytokines sous l'effet de l'IL-17 favorise la différenciation de nouveaux lymphocytes CD4+ en Th17 créant une boucle d'amplification. Deuxièmement, l'IL-17 stimule la production de facteurs chimio-attractants des neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes eux-mêmes (CXCL1, CXCL2, CXCL8, CCL7, CCL20) [2, 14, 64]. Troisièmement, l'IL-17 agit directement sur les chondrocytes en stimulant la synthèse de métalloprotéinases qui dégradent la matrice cartilagineuse constituée de collagène [65-67]. Quatrièmement, l'IL-17 augmente fortement la production de RANKL (*receptor activator of NF κ B ligand*) qui active directement la résorption osseuse en stimulant la différenciation des ostéoblastes en ostéoclastes [62]. Il est important de se rappeler que les différentes actions délétères de l'IL-17 sont vigoureusement renforcées par l'action synergique du TNF α coproduit durant le processus inflammatoire. Ces données expérimentales laissent entrevoir un avenir prometteur pour les thérapies visant à bloquer l'IL-17 chez l'homme. Deux anticorps anti-IL-17 ont fait l'objet d'un essai en clinique [68, 69]. Ces deux études de phase I indiquent que l'administration d'un anticorps bloquant l'IL-17 diminue efficacement les signes, les symptômes et les paramètres biologiques pro-inflammatoires (telle que la protéine C-réactive) des patients arthritiques.

IL-17 et sclérose en plaques

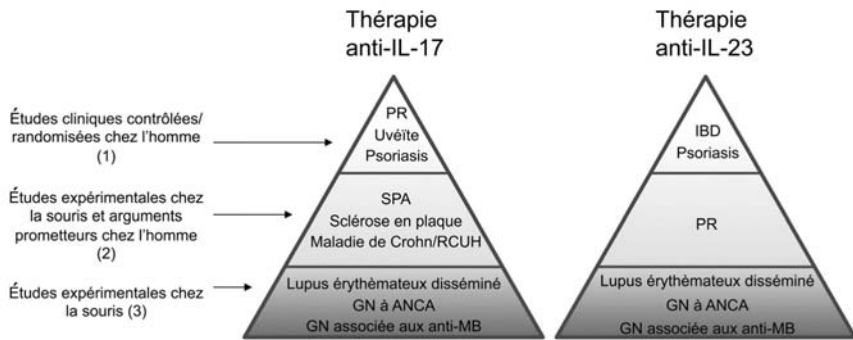
Les lymphocytes CD4+ spécifiques d'antigènes dérivés de la myéline sont considérés comme directement impliqués dans l'initiation des lésions démyélinisantes de la sclérose en plaque (SEP). Au début des années 2000, l'analyse d'expression génique à grande échelle (microarray) permet pour la première fois de postuler que les lymphocytes Th17 pourraient avoir un rôle dans la genèse de cette maladie [70]. On constate que les gènes de l'IL-17 et l'IL-6 font parties des gènes les plus transcrits au sein des lésions. De plus, on observe que les taux d'IL-17 retrouvés dans le sang et le liquide céphalorachidien augmentent durant les poussées aiguës de la maladie lorsque celle-ci évolue sous la forme « poussée-rémission » [71, 72]. Dans le même ordre d'idée, d'autres études ont démontré qu'il existe une corrélation entre la sévérité des lésions et le taux d'IL-17 présent dans le LCR. Ces données descriptives seront plus tard étayées par deux études qui impliquent plus clairement l'axe IL-23/IL-17 dans la pathogenèse de la SEP [73, 74]. La première démontre, chez les malades atteints de SEP, la présence de lymphocytes CD4+ mémoires capables de produire de l'IL-17 spécifiquement après stimulation par la *myelin basic protein* (MBP) et par la *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (MOG). La deuxième étude affirme que les cellules dendritiques des sujets atteints de SEP produisent une quantité accrue d'IL-23p19 responsable d'une stimulation excessive des lymphocytes Th17. Des études *in vitro* ont par ailleurs établi que l'IL-17 et l'IL-22 (produites par les Th17), sont capables de rompre les jonctions étroites de la barrière hémato-méningée rendant possible l'infiltration du système nerveux central par les Th17 [75]. Chez la souris, l'EAE (le modèle murin de la SEP) est déclenchée suite à l'immunisation par certains neuro-antigènes comme la MBP. L'utilisation de ce modèle a permis d'établir le rôle des Th17 dans la maladie. En effet, alors que des souris mutantes incapables de générer une réponse Th1 et Th2 (souris T-bet^{-/-} et STAT6^{-/-}) présentent une maladie sévère [76], les souris déficientes pour l'IL-17 ou pour l'IL-23p19 sont par contre protégées [77].

Bien que l'IFN β constitue la base du traitement des patients atteints de SEP, son mécanisme d'action reste mal compris. Récemment, deux équipes ont démontré son rôle majeur dans l'inhibition de la voie IL-23/IL-17. En effet, l'IFN β inhibe la production d'IL-23 par les cellules dendritiques et la différenciation des lymphocytes T naïfs en Th17 [78, 79]. Cette inhibition passe entre autre par l'allumage de voies de signalisation « pro-Th1 » impliquant STAT1. Enfin, beaucoup d'espoir fut porté sur un premier essai clinique visant à évaluer l'efficacité d'un anticorps monoclonal bloquant l'IL-12/IL-23p40 chez les patients atteints de SEP [80]. Malheureusement, aucun bénéfice n'a pu être observé comparativement au placebo. Cet échec, bien que mal compris, pourrait s'expliquer par l'inhibition concomitante de la voie Th1, protectrice dans le cas présent.

IL-17 et maladies inflammatoires du tube digestif (IBD)

L'homéostasie de la muqueuse digestive résulte d'une balance fragile entre défense et tolérance à l'égard des microorganismes présents dans la lumière intestinale. De nombreux arguments suggèrent que les maladies inflammatoires du tube digestif résulteraient d'une réponse immune exacerbée en réponse à la flore commensale polymicrobienne [81]. Bien que ces maladies reposent sur l'association

de plusieurs facteurs (environnementaux, génétiques), ce sont les anomalies de la réponse immune de type IL-23/Th17 qui ont été le plus incriminées dans l'initiation des lésions inflammatoires. Les taux élevés d'IL-23, d'IL-17A et d'IL-17F retrouvés au sein de la lamina propria des patients atteints de maladie de Crohn plaident en faveur de cette hypothèse [82]. D'autres équipes ont observé chez ces malades une activation accrue de STAT3, facteur clé dans la différenciation Th17 [83]. De plus, des études génétiques ont démontré qu'il existe un polymorphisme des gènes impliqués dans la réponse « Th17 » fortement corrélé à une haute susceptibilité de développer la maladie de Crohn. Parmi ceux-ci, remarquons particulièrement le gène codant le récepteur à l'IL-23 (*IL-23R*), mais aussi *JAK2* (kinase impliquée dans la signalisation de l'IL-23R), *IL-12/IL-23p40* (la sous-unité partagée entre l'IL-12 et l'IL-23), *STAT3*, *TYK2* et *ccr6* [84]. Chez la souris, l'absence d'IL-23p19 et du récepteur à l'IL-17 protègent de la maladie dans un modèle de colite expérimental [85]. Paradoxalement, dans un modèle différent de colite inflammatoire, la neutralisation de l'IL-17 entraîne une aggravation de la maladie causée par une réponse Th1 exacerbée [86]. Cela illustre les relations complexes et les participations respectives des voies Th1 et Th17 dans la genèse de ces différents modèles expérimentaux. Enfin, l'administration d'un anticorps monoclonal bloquant l'IL-12/IL-23 p40 a déjà prouvé son efficacité clinique dans le cadre de la maladie de Crohn laissant entrevoir un avenir prometteur des thérapeutiques visant à bloquer spécifiquement l'axe IL-23/Th17 [87]. L'administration d'un anticorps monoclonal anti-IL-17A (AIN457) est en cours d'évaluation clinique (Figure 3).



Arguments thérapeutiques : **1** : forts, **2** : en cours, **3** : débutants

FIG. 3. – Représentation schématique du bénéfice thérapeutique attendu d'un traitement neutralisant l'IL-17 et/ou l'IL-23. Le bénéfice thérapeutique est classé en 3 catégories : (1) Un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-17 et/ou l'IL-23 a déjà montré son efficacité chez l'homme dans une étude clinique contrôlée/randomisée. (2) La neutralisation de l'IL-17 et/ou l'IL-23 permet de prévenir la maladie chez la souris et des arguments expérimentaux suggèrent fortement que ce type de traitement pourrait apporter un bénéfice chez l'homme. (3) La neutralisation de l'IL-17 et/ou l'IL-23 prévient la maladie chez la souris. Information des études en cours chez l'homme disponibles via <http://www.clinicaltrials.gov>. † Les études réalisées chez l'homme ont utilisé un anticorps neutralisant la sous-unité p40 commune à l'IL12 et l'IL-23. SPA : spondylarthrite ankylosante.

IL-17 et maladie lupique

Les lymphocytes T infiltrant le parenchyme rénal jouent un rôle fondamental dans l'apparition des lésions glomérulaires associées à la néphrite lupique par l'intermédiaire d'au moins deux mécanismes : a) la libération de cytokines pro-inflammatoires ; b) l'aide aux lymphocytes B à générer des autoanticorps. L'implication de l'axe IL-23/IL-17 dans la physiopathologie de la maladie a été suggérée par de nombreux travaux. Chez l'homme, une augmentation des taux sériques d'IL-17 et d'IL-23 a été rapportée [12]. Cette élévation est corrélée avec la sévérité de la maladie. Les leucocytes de patients lupiques produisent une quantité anormalement élevée d'IL-17 en présence d'IL-23. Plus récemment, la réalisation de biopsies rénales chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) a permis de découvrir la présence dans les tissus malades de lymphocytes dits « double-négatifs » ($CD4^{neg}CD8^{neg}$) caractérisés par une forte production d'IL-17 [88]. Chez la souris *lpr/lpr*, le portage homozygote de la mutation *lpr* du récepteur FAS engendre l'apparition spontanée d'une maladie lupique expérimentale très similaire au LED humain [89]. Ces lymphocytes double-négatifs (LDN) ont été observés dans le parenchyme rénal des souris malades. Comme chez l'humain, ils se caractérisent par une production élevée d'IL-17 et une forte expression du récepteur à l'IL-23. Dans un modèle de reconstitution, l'injection de ces LDN stimulés à l'IL-23 à de souris lymphopéniques ($RAG_1^{-/-}$), induit des lésions de glomérulonéphrite [89]. Tout récemment, les travaux de Kyttaris et coll. établissent le lien final entre la maladie, les LDN et l'axe IL-23/IL-17 [90]. En effet, après avoir transmis la déficience pour le récepteur à l'IL-23 chez la souris *lpr/lpr* (lupique-like), ils ont observé une nette diminution des LDN producteurs d'IL-17 et la disparition complète de la néphrite lupique. Des travaux ont établi un lien entre Th17 et lymphocytes B producteurs d'autoanticorps. D'un point de vue physiologique, l'équipe de Kuchroo a démontré le rôle direct de l'IL-17 dans l'aide apportée aux lymphocytes B [91]. Dans ces expériences, la neutralisation spécifique de l'IL-17 abolit la formation de centres germinatifs et la production d'anticorps induits après transfert de lymphocytes Th17 dans une souris sans lymphocyte T. L'étude d'autres modèles murins du LED a pu mettre en évidence le rôle pathologique de l'IL-17 dans la production excessive d'autoanticorps. Ainsi, la souris de souche BXD2 développe naturellement (et ce pour des raisons mal comprises) une maladie « LED-like » dont la production excessive d'autoanticorps est dépendante de l'IL-17 [92]. Dans ce modèle, l'IL-17 interfère avec le « *trafficking* » des lymphocytes B au sein du ganglion lymphatique en favorisant la transcription de protéines inhibitrices du récepteur CXCR4. Cette perturbation de la migration du lymphocyte B induirait ensuite la formation aberrante de centres germinatifs auto-réactifs. D'autres mécanismes par lesquels l'IL-17 favorise l'émergence de lymphocytes B producteurs d'autoanticorps ont été décrits. En effet, l'IL-17 favorise l'activation du BAFF (*B-cell activating factor*) impliqué dans la transcription de facteurs anti-apoptotiques des lymphocytes B responsables de l'apparition de clones auto-réactifs. Par ailleurs, BAFF est décrit comme étant surexprimé chez 25 % des patients lupiques [93].

IL-17 et glomérulonéphrites (GN) auto-immunes

Une fois encore, les lymphocytes CD4+ auto-réactifs sont des acteurs clés dans l'initiation des lésions glomérulaires observées dans les GN à croissants et

membrano-prolifératives [94, 95]. Trois mécanismes ont été incriminés : leur fonction cytotoxique directe, la production de cytokines et, indirectement, la coopération T/B dans la génération d'autoanticorps. Rapidement, après la découverte du lien existant entre lymphocytes Th17 et maladies auto-immunes, de nouvelles études ont incriminé l'axe IL-23/IL-17 dans la pathogenèse des maladies inflammatoires du rein. Ainsi, une étude anglaise a étudié le rôle potentiel des Th17 dans les vasculites associées aux ANCA (*anti-neutrophil cytoplasm antibody*) [96]. Sous cette appellation, sont regroupées un ensemble de maladies caractérisées par la présence d'autoanticorps dirigés contre certains constituants cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles : la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO). Dans cette étude, les patients atteints de ce type de pathologies présentent des taux sériques anormalement élevés d'IL-17 et d'IL-23, et ce, même lorsque ils sont en phase de rémission. De plus, une corrélation statistique a été démontrée entre les taux élevés d'IL-23, la sévérité de la maladie et le titre d'ANCA. Enfin, une production anormalement élevée d'IL-17 est obtenue après stimulation spécifique des lymphocytes CD4+ par les autoantigènes cibles (PR3 et MPO) [96, 97]. Ces deux derniers points suggèrent l'implication des Th17 dans les vasculites à ANCA.

En 2009, des expériences chez la souris ont prouvé un rôle direct des lymphocytes Th17 et Th1 dans la physiopathologie de la glomérulonéphrite auto-immune associée aux anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-GBM) [98]. Dans ce modèle, les auteurs administrent à des souris lymphopéniques de l'ovalbumine couplée à un autoanticorps dirigé contre un épitope de la chaîne $\alpha 3$ du collagène de type IV de la membrane basale glomérulaire. Par la suite, l'injection de lymphocytes CD4+ anti-ovalbumine préalablement différenciés en Th1 ou Th17 génère une glomérulonéphrite membrano-proliférative. Alors que l'albuminurie et des lésions de nécrose focale associées aux Th1 évoluent tardivement, l'injection de Th17 provoque des lésions aiguës caractérisées par une infiltration massive de neutrophiles. Même si les deux contingents de CD4+ peuvent générer des lésions, les données issues d'autres études suggèrent néanmoins un rôle dominant des Th17 dans l'initiation de la GN associée aux anti-GBM. En effet, à nouveau la souris IFN γ ^{-/-} (cytokine typique Th1) n'est pas protégée de la maladie et développe au contraire des lésions aggravées [94]. Cela nous rappelle l'inhibition de la voie Th17 par l'IFN γ . Enfin, Kitching et coll. démontrent définitivement la prédominance de la voie Th17 sur la voie Th1 dans la GN associée aux anti-GBM chez la souris. En effet, alors que les souris déficientes pour l'IL-23 ne contractent aucune maladie suite à l'immunisation par l'autoantigène, la déficience en IL-12p35 aggrave la maladie [99].

L'implication des lymphocytes Th17 dans les GN associées aux vasculites à ANCA a pu également être établie chez la souris dans un modèle de GN associée aux anticorps anti-myéloperoxydase (MPO) [100]. Dans ces expériences, les souris sont immunisées grâce à l'injection de MPO en présence d'adjuvant de Freund. Dans un deuxième temps, l'injection ponctuelle d'anticorps anti-membrane basale initie la lésion glomérulaire qui permet le dépôt ultérieur de MPO par les neutrophiles activés, constituant ainsi la source de l'autoantigène. À la suite de ce protocole, les souris de souche sauvage développent une forme sévère de GN nécrosantes avec albuminurie, alors que les souris déficientes pour l'IL-17 sont épargnées. Cette protection s'explique d'une part, par l'absence de mobilisation des neutrophiles au sein du glomérule, et d'autre part, par la baisse de production de CCL5, chimiokine responsable du recrutement des macrophages. Étonnamment, le titre d'anticorps

anti-MPO chez les deux groupes est comparable suggérant le rôle direct des T CD4+ dans l'initiation des lésions glomérulaires. Enfin dans un modèle murin de vasculite associée aux ANCA, les neutrophiles eux-mêmes produisent de l'IL-17, de l'IL-23 et de l'IL-6 lorsqu'ils fixent les complexes ANCA-MPO créant de ce fait un environnement propice à la différenciation de lymphocytes Th17 [101].

En ce qui concerne le recrutement rénal des Th17 au cours de la GN murine expérimentale (néphrite toxique initiée par l'injection de sérum de mouton), le rôle critique de la chimiokine CCL20 et de son récepteur CCR6 a été récemment publié [102]. Notons enfin qu'une corrélation directe existe entre la présence élevée de lymphocytes Th17 sanguins et la sévérité de la maladie de Churg-Strauss [103].

IL-17 et psoriasis

Une étude à grande échelle a mis en lumière l'existence de polymorphismes du récepteur à l'IL-23 fortement corrélés avec l'apparition du psoriasis [104]. Cela suggère donc l'implication de l'axe IL-23/Th17 dans la genèse de la maladie. Ce point a déjà pu être éclairci chez l'homme puisqu'un essai clinique utilisant l'AIN457, un anticorps anti-IL-17, vient d'être publié [69]. Dans cette étude, bloquer l'IL-17 permet une réduction remarquable des lésions cutanées. De plus, une étude récente a démontré la supériorité de l'ustekinumab (un anticorps anti IL-12/IL-23p40) sur l'etanercept (médicament bloquant la signalisation du TNF α), considéré à ce jour comme traitement réservé aux cas plus avancés [105]. Notons enfin que l'IL-22, une autre cytokine Th17, occuperait aussi une place très importante dans la physiopathologie de cette maladie puisque la souris déficiente pour cette cytokine en est protégée [106].

IL-17 ET TRANSPLANTATION

Des taux significatifs d'IL-17 ont été retrouvés dans les biopsies rénales et les urines durant le rejet aigu de greffe rénale [107, 108]. De même, des concentrations sériques anormalement élevées d'IL-23 et d'IL-17 ont été mesurées chez des patients présentant un rejet aigu de greffe hépatique ou pulmonaire [48]. À des stades plus tardifs, une production accrue d'IL-23 et d'IL-17 est détectée dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire de patients souffrant de bronchiolite oblitérante [109], entité histologique du rejet pulmonaire chronique.

IL-17 et ischémie-reperfusion

Des expériences chez la souris ont établi le rôle joué par l'IL-17 durant le phénomène d'ischémie-reperfusion (IR) au stade précoce de la transplantation. Dans un modèle murin d'I/R, le blocage de l'IL-17 et de l'IL-23 permet une amélioration nette de la fonction rénale postopératoire, ainsi qu'une réduction importante de l'infiltrat inflammatoire précoce du greffon [110]. Dans ce contexte, ce sont les polynucléaires neutrophiles qui constituent la source précoce d'IL-17. Par ce biais, ils induisent la production secondaire de chimiokines (CXCL1, CXCL2) capables

de recruter d'autres leucocytes. Parallèlement à la transplantation, il est intéressant de noter le rôle pathogénique de l'IL-17 dans un modèle murin d'accident vasculaire ischémique cérébral. Dans ce système, l'IL-17 est libérée précocement par les lymphocytes T $\gamma\delta$, qui participent au processus inflammatoire lésionnel [111]. Cet environnement pro-inflammatoire amplifie la différenciation de nouveaux lymphocytes Th17. Ce concept a également été illustré par les expériences de Nakagari et coll. qui, en bloquant l'IL-6 au stade précoce d'une greffe de trachée chez la souris, parviennent à supprimer la production tardive d'IL-17 et à abolir les lésions chroniques de bronchiolite oblitérante [112]. Les cellules présentatrices d'antigène constituent un véritable relais entre l'immunité innée et adaptative. Devenues matures sous l'influence de l'inflammation précoce, elles présentent des peptides étrangers dans leurs complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) aux récepteurs T (TCR) des lymphocytes alloréactifs. Dans un modèle de greffe de cœur chez la souris, la liaison précoce de l'IL-17 sur son récepteur à la surface de cellules dendritiques immatures favorise l'expression des molécules du CMH et de costimulation optimisant ainsi la présentation des alloantigènes et la sensibilisation des lymphocytes alloréactifs [113].

Rôles multiples de l'IL-17 dans l'alloréactivité anti-donneur

L'implication des lymphocytes Th17 humains dans le rejet de greffe a été bien décrite dans le cadre de la greffe pulmonaire [114]. Dans ce contexte, des fragments de collagène de type V [col(V)] dérivés de la membrane basale pulmonaire sont libérés à la suite de l'I/R. La libération de ces nouveaux épitopes antigéniques amorce l'activation et la différenciation de lymphocytes CD4+ anti-col(V)-spécifiques vers un phénotype producteur d'IL-17. Un faisceau d'arguments cliniques et expérimentaux chez le rat illustre l'implication de ces lymphocytes dans la genèse des lésions de bronchiolite oblitérante [115], forme chronique du rejet de greffe pulmonaire. Cependant, à la lecture de ce qui précède, il semble plus approprié de parler d'auto-immunité que de véritable réponse immune anti-donneur [réactivité anti-col(V) plutôt qu'anti-CMH].

Des expériences *in vitro* ont montré que le répertoire alloréactif anti-CMH de classe II chez un individu non greffé présente un phénotype mémoire producteur d'IL-17 et que la fréquence des cellules alloréactives est inversement proportionnelle au nombre de disparités de CMH de classe II. Cela suggère la reconnaissance de nombreux antigènes mineurs de transplantation [116]. Chez la souris, dans un modèle de greffe de peau présentant une disparité d'antigènes majeurs de transplantation, l'absence d'IL-17 ne modifie pas la survie du greffon [117]. Néanmoins, la neutralisation de cette cytokine en présence d'une disparité isolée d'antigène mineur abolit le rejet dans la moitié des cas. À l'état naturel, chez le receveur non traité, l'IL-17 ne semble donc pas occuper une place dominante dans le rejet en présence d'une disparité du ou des CMH. Toutefois, il n'est pas exclu qu'une voie de rejet « Th17 » puisse émerger en cas de modulation du système immunitaire par l'un ou l'autre traitement. Par exemple, dans un modèle d'induction de tolérance de greffes cardiaques induite par le blocage de la costimulation (blocage de la voie CD40-CD154), un rejet dépendant de la voie IL-6/IL-17 apparaît suite à la stimulation initiale des CPA, via le « *toll-like receptor 9* » [118]. Dans un modèle semblable de tolérance, Burell

et coll. ont montré que la déficience de T-bet (facteur clé de la différenciation Th1) chez le receveur conduit au rejet aigu du cœur allogénique par des lymphocytes CD8+ producteurs d'IL-17 [119]. Enfin, il semble qu'une voie de rejet dépendante de l'IL-17 puisse naturellement apparaître avec l'âge du receveur [120]. En effet, chez l'homme et la souris, l'âge avancé s'accompagne d'un accroissement du pool de lymphocytes CD4+ mémoires producteurs d'IL-17. Sur base de ces éléments, l'équipe de Goldstein a comparé la réponse Th17 des souris âgées par rapport aux jeunes et a observé une production accrue d'IL-17 anti-donneur chez la souris âgée par les T CD4+ mémoires. La neutralisation de l'IL-17 dans ce cadre précis permet un modeste allongement de survie du greffon [120].

Les travaux de Deteix et coll. portant sur l'étude de 11 greffons rénaux détransplantés ont établi une corrélation étroite entre la présence de lymphocytes Th17 et la courte durée de vie du greffon [121]. Les Th17 incriminés produisaient de l'IL-21 qui stimule la néogenèse de centres germinatifs ectopiques au sein de l'interstitium rénal. Ce phénomène est concomitant à l'expression de la cytidine désaminase, enzyme indispensable pour les processus d'hypermutation et de commutation isotypique. Une autre facette du rôle joué par l'IL-17 dans le rejet chronique a été illustrée chez la souris par l'équipe de Bishop. Après greffe de cœur et déplétion CD4, la fibrose progressive est prévenue par l'administration d'un anticorps neutralisant l'IL-17 [122].

Inhibition réciproque des Th17 et Th1 allo-réactifs

Lorsqu'un lymphocyte T CD4+ naïf est soumis à un environnement cytokinique pro-Th1 ou Th2, la voie de différenciation Th17 est fortement inhibée. De plus en plus d'arguments expérimentaux nous indiquent que ce concept fondamental peut être étendu à la transplantation. C'est en étudiant la souris déficiente pour T-bet (T-bet^{-/-}), facteur clé de la différenciation Th1, que l'inhibition de la voie Th17 par la voie Th1 a été clairement démontrée en transplantation [123]. Dans cette étude, un modèle de greffe cardiaque présentant une disparité isolée du CMH de classe II a été utilisé. Alors que la greffe survit 40 jours dans des receveurs sauvages, un rejet accéléré dépendant de l'IL-17 et des neutrophiles survient invariablement chez les receveurs T-bet^{-/-} dès le 11^e jour. Inversement, l'inhibition de la voie Th1 par l'IL-17 a aussi été décrite au cours de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) [124]. Dans le cas présent, le transfert d'une moelle allogénique, déficiente pour l'IL-17, génère chez le receveur irradié une maladie aggravée causée par une réponse Th1 exacerbée. Nous avons observés également une puissante inhibition des Th17 allo-réactifs par les Th2 [Vokaer et coll. données non publiées].

Relation entre Treg et IL-17 en transplantation

Bien que l'induction de tolérance en transplantation clinique soit encore anecdotique, de nombreux travaux chez l'animal ont démontré qu'il était possible de l'induire de façon robuste en utilisant le potentiel tolérogène des T régulateurs (Tregs) naturels ou induits (*voir plus haut*). Pour rappel, ceux-ci expriment la chaîne α du récepteur à l'IL-2 (CD25) et le facteur de transcription foxp3. Cependant, si les Tregs peuvent aisément inhiber une réponse allogénique Th1 ou Th2, des expériences

réalisées *in vitro* dans notre laboratoire suggèrent que la réponse Th17 peut échapper à leur contrôle [48, 125]. En effet, l'ajout de doses croissantes de lymphocytes CD4+CD25+ (grande majorité de Tregs) en culture mixte lymphocytaire, mettant en présence des lymphocytes CD4+CD25- (répondeurs) et des cellules dendritiques portant une disparité du CMH de classe II (stimulatrices), aboutit à la baisse de production des cytokines Th1 et Th2 et à la hausse concomitante des taux d'IL-17 [125]. Des résultats similaires ont été également obtenus par d'autres équipes lors d'une stimulation polyclonale à l'anti-CD3 [25]. D'autre part, des expériences de greffes réalisées chez la souris ont permis d'étendre ce concept à un modèle *in vivo* utilisant une disparité d'antigène mineur de transplantation. Le co-transfert de Tregs associés à des lymphocytes exprimant un TCR transgénique dirigé contre l'antigène mâle dans une souris lymphopénique femelle permet de diminuer une réponse Th1 au profit d'un phénotype Th17 émergent lorsqu'une greffe de peau mâle est réalisée [117]. De même, la déplétion en Treg de souris femelles greffées d'une peau male diminue significativement la réactivité Th17. À nouveau, des conclusions semblables ont été tirées d'un modèle de co-transfert de lymphocytes effecteur monoclonaux dirigé contre l'ovalbumine avec ou sans Treg dans un hôte lymphopénique exprimant de manière transgénique l'ovalbumine [126]. Les mécanismes par lesquels les Tregs peuvent favoriser une réponse Th17 sont peu clairs. La production de TGF β par les Tregs pourrait permettre la différenciation d'un lymphocyte CD4+ naïf en Th17 (puissant inducteur de ROR γ en présence d'IL-6). La conversion directe des Tregs en Th17 est un autre mécanisme possible [127]. En effet, sous l'action de l'IL-6 ou de l'IL-21, la phosphorylation de STAT3 aboutit à l'inhibition de foxp3 et l'expression de ROR γ t.

Enfin, un pourcentage important des Th17 présente un phénotype mémoire [125]. De ce fait, les travaux qui suggèrent que les lymphocytes mémoires sont réfractaires à l'activité régulatrice des Tregs [128], pourraient expliquer la production d'IL-17 persistante malgré la présence d'un ratio Teffecteurs/Trégulateurs en faveur des Tregs. Ce point reste à éclaircir. La nécessité de se trouver dans un système d'antigène mineur pour observer un rejet « Th17-dépendant » (50 % d'abolition de rejet dans les IL-17^{-/-} contre 0 % dans les IFN- γ ^{-/-} ou IL-4^{-/-}) se situe sans doute, d'une part dans la capacité des Treg d'interagir avec les cellules présentatrices d'antigènes (syngéniques dans ce cas) et d'autre part, de la faible proportion de lymphocytes effecteurs par rapport aux Tregs. Ces résultats soulignent le risque potentiel d'émergence de Th17 dans des conditions d'excès de Treg, comme les thérapies cellulaires pour des maladies auto-immunes et la transplantation.

CONCLUSION

Jusqu'au début des années 2000, le rôle des différents Th dans le développement des maladies auto-immunes demeurait obscur. La découverte des lymphocytes Th17 a engendré un bouleversement majeur de cette situation en illustrant leurs rôles pathogéniques. À l'heure actuelle, de nombreux essais cliniques visant à bloquer les réponses Th17 tentent de démontrer le bénéfice potentiel de ce type de traitement chez l'homme. Certains y sont déjà parvenus [68, 69, 87, 105] (polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, uvéite auto-immune, maladie de Crohn). Les évidences suggérant

l'implication de l'axe IL-23/IL-17 dans le processus de rejet en transplantation restent limitées au stade expérimental dans des modèles bien définis.

Remerciements : Les travaux de B. Vokaer, L.-M. Charbonnier et A. Le Moine ont été soutenus par le FNRS (Fonds National de la Recherche Scientifique) et la ROTRF (Roche Organ Transplantation Research Foundation).

BIBLIOGRAPHIE

1. ROUVIER E, LUCIANI MF, MATTEI MG et al. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol*, 1993, *150* : 5445-5456.
2. FOSSIEZ F, DJOSSOU O, CHOMARAT P et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*, 1996, *183* : 2593-2603.
3. YAO Z, FANSLAW WC, SELDIN MF et al. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity*, 1995, *3* : 811-821.
4. HURST SD, MUCHAMUEL T, GORMAN DM et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung : in vivo function of the novel cytokine IL-25. *J Immunol*, 2002, *169* : 443-453.
5. LI H, CHEN J, HUANG A et al. Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 cytokine family. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, *97* : 773-778.
6. STARNES T, BROXMEYER HE, ROBERTSON MJ, HROMAS R. Cutting edge : IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol*, 2002, *169* : 642-646.
7. HYMOWITZ SG, FILVAROFF EH, YIN JP et al. IL-17s adopt a cystine knot fold : structure and activity of a novel cytokine, IL-17F, and implications for receptor binding. *EMBO J*, 2001, *20* : 5332-5341.
8. KOLLS JK, LINDEN A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004, *21* : 467-476.
9. FORT MM, CHEUNG J, YEN D et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity*, 2001, *15* : 985-995.
10. GAFFEN SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*, 2009, *9* : 556-567.
11. TOY D, KUGLER D, WOLFSON M et al. Cutting edge : interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J Immunol*, 2006, *177* : 36-39.
12. ONISHI RM, GAFFEN SL. Interleukin-17 and its target genes : mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*, 2010, *129* : 311-321.
13. LINDEN A. A role for the cytoplasmic adaptor protein Act1 in mediating IL-17 signaling. *Sci STKE*, 2007, *2007* : re4.
14. SHEN F, RUDDY MJ, PLAMONDON P, GAFFEN SL. Cytokines link osteoblasts and inflammation : microarray analysis of interleukin-17- and TNF-alpha-induced genes in bone cells. *J Leukoc Biol*, 2005, *77* : 388-399.
15. HARTUPEE J, LIU C, NOVOTNY M et al. IL-17 enhances chemokine gene expression through mRNA stabilization. *J Immunol*, 2007, *179* : 4135-4141.
16. HARTUPEE J, LIU C, NOVOTNY M et al. IL-17 signaling for mRNA stabilization does not require TNF receptor-associated factor 6. *J Immunol*, 2009, *182* : 1660-1666.
17. KORN T, BETTELLI E, OUKKA M, KUCHROO VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*, 2009, *27* : 485-517.
18. CUA DJ, TATO CM. Innate IL-17-producing cells : the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2010, *10* : 479-489.

19. UHLIG HH, MCKENZIE BS, HUE S et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity*, 2006, 25 : 309-318.
20. HAAS JD, GONZALEZ FH, SCHMITZ S et al. CCR6 and NK1.1 distinguish between IL-17A and IFN-gamma-producing gammadelta effector T cells. *Eur J Immunol*, 2009, 39 : 3488-3497.
21. ACOSTA-RODRIGUEZ EV, RIVINO L, GEGINAT J et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol*, 2007, 8 : 639-646.
22. YAMAZAKI T, YANG XO, CHUNG Y et al. CCR6 regulates the migration of inflammatory and regulatory T cells. *J Immunol*, 2008, 181 : 8391-8401.
23. ONO M, YAGUCHI H, OHKURA N et al. Foxp3 controls regulatory T-cell function by interacting with AML1/Runx1. *Nature*, 2007, 446 : 685-689.
24. MIOSECC P, KORN T, KUCHROO VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*, 2009, 361 : 888-898.
25. VELDHORN M, HOCKING RJ, ATKINS CJ et al. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*, 2006, 24 : 179-189.
26. LI MO, WAN YY, FLAVELL RA. T cell-produced transforming growth factor-beta1 controls T cell tolerance and regulates Th1- and Th17-cell differentiation. *Immunity*, 2007, 26 : 579-591.
27. VELDHORN M, HOCKING RJ, FLAVELL RA, STOCKINGER B. Signals mediated by transforming growth factor-beta initiate autoimmune encephalomyelitis, but chronic inflammation is needed to sustain disease. *Nat Immunol*, 2006, 7 : 1151-1156.
28. LI MO, FLAVELL RA. TGF-beta : a master of all T cell trades. *Cell*, 2008, 134 : 392-404.
29. ZHANG F, MENG G, STROBER W. Interactions among the transcription factors Runx1, RORgamma and Foxp3 regulate the differentiation of interleukin 17-producing T cells. *Nat Immunol*, 2008, 9 : 1297-1306.
30. BETTELLI E, CARRIER Y, GAO W et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006, 441 : 235-238.
31. TAGA T, KISHIMOTO T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol*, 1997, 15 : 797-819.
32. SAMOILOVA EB, HORTON JL, HILLIARD B et al. IL-6-deficient mice are resistant to experimental autoimmune encephalomyelitis : roles of IL-6 in the activation and differentiation of autoreactive T cells. *J Immunol*, 1998, 161 : 6480-6486.
33. YANG XO, PANOPOULOS AD, NURIEVA R et al. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *J Biol Chem*, 2007, 282 : 9358-9363.
34. YANG XO, PAPPU BP, NURIEVA R et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma. *Immunity*, 2008, 28 : 29-39.
35. HARRIS TJ, GROSSO JF, YEN HR et al. Cutting edge : An in vivo requirement for STAT3 signaling in TH17 development and TH17-dependent autoimmunity. *J Immunol*, 2007, 179 : 4313-4317.
36. HIROTA K, YOSHITOMI H, HASHIMOTO M et al. Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med*, 2007, 204 : 2803-2812.
37. ZHOU L, IVANOV, II, SPOLSKI R et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol*, 2007, 8 : 967-974.
38. AGGARWAL S, GHILARDI N, XIE MH et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*, 2003, 278 : 1910-1914.
39. MCGEACHY MJ, BAK-JENSEN KS, CHEN Y et al. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol*, 2007, 8 : 1390-1397.
40. GORIELY S, GOLDMAN M. The interleukin-12 family : new players in transplantation immunity? *Am J Transplant*, 2007, 7 : 278-284.
41. BATTEN M, LI J, YI S et al. Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of interleukin 17-producing T cells. *Nat Immunol*, 2006, 7 : 929-936.
42. EL-BEHI M, CIRIC B, YU S et al. Differential effect of IL-27 on developing versus committed Th17 cells. *J Immunol*, 2009, 183 : 4957-4967.
43. GORIELY S, NEURATH MF, GOLDMAN M. How microorganisms tip the balance between interleukin-12 family members. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8 : 81-86.

44. KORN T, BETTELLI E, GAO W et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature*, 2007, *448* : 484-487.
45. WEI L, LAURENCE A, ELIAS KM, O'SHEA JJ. IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner. *J Biol Chem*, 2007, *282* : 34605-34610.
46. WEI G, WEI L, ZHU J et al. Global mapping of H3K4me3 and H3K27me3 reveals specificity and plasticity in lineage fate determination of differentiating CD4+ T cells. *Immunity*, 2009, *30* : 155-167.
47. CHEN Y, WOOD KJ. Interleukin-23 and TH17 cells in transplantation immunity : does 23+17 equal rejection? *Transplantation*, 2007, *84* : 1071-1074.
48. BENGHIAT FS, CHARBONNIER LM, VOKAER B et al. Interleukin 17-producing T helper cells in alloimmunity. *Transplant Rev (Orlando)*, 2009, *23* : 11-18.
49. MA CS, CHEW GY, SIMPSON N et al. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J Exp Med*, 2008, *205* : 1551-1557.
50. MILNER JD, BRENCHLEY JM, Laurence A et al. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature*, 2008, *452* : 773-776.
51. YE P, GARVEY PB, ZHANG P et al. Interleukin-17 and lung host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, *25* : 335-340.
52. YE P, RODRIGUEZ FH, KANALY S et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med*, 2001, *194* : 519-527.
53. CONTI HR, SHEN F, NAYYAR N et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J Exp Med*, 2009, *206* : 299-311.
54. HAPPEL KI, DUBIN PJ, ZHENG M et al. Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. *J Exp Med*, 2005, *202* : 761-769.
55. GUTCHER I, BECHER B. APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation. *J Clin Invest*, 2007, *117* : 1119-1127.
56. FIRESTEIN GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 2003, *423* : 356-361.
57. GRAN B, ZHANG GX, YU S et al. IL-12p35-deficient mice are susceptible to experimental autoimmune encephalomyelitis : evidence for redundancy in the IL-12 system in the induction of central nervous system autoimmune demyelination. *J Immunol*, 2002, *169* : 7104-7110.
58. OPPMANN B, LESLEY R, BLOM B et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*, 2000, *13* : 715-725.
59. CUA DJ, SHERLOCK J, CHEN Y et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*, 2003, *421* : 744-748.
60. MURPHY CA, LANGRISH CL, CHEN Y et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med*, 2003, *198* : 1951-1957.
61. KOMIYAMA Y, NAKAE S, MATSUKI T et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2006, *177* : 566-573.
62. KOTAKE S, UDAGAWA N, TAKAHASHI N et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*, 1999, *103* : 1345-1352.
63. LUBBERTS E. Th17 cytokines and arthritis. *Semin Immunopathol*, 2010, *32* : 43-53.
64. SHEN F, GAFFEN SL. Structure-function relationships in the IL-17 receptor : implications for signal transduction and therapy. *Cytokine*, 2008, *41* : 92-104.
65. CHABAUD M, GARNERO P, DAYER JM et al. Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis. *Cytokine*, 2000, *12* : 1092-1099.
66. RIFAS L, ARACKAL S. T cells regulate the expression of matrix metalloproteinase in human osteoblasts via a dual mitogen-activated protein kinase mechanism. *Arthritis Rheum*, 2003, *48* : 993-1001.
67. JOVANOVIC DV, MARTEL-PELLETIER J, DI BATTISTA JA et al. Stimulation of 92-kd gelatinase (matrix metalloproteinase 9) production by interleukin-17 in human monocyte/macrophages : a possible role in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000, *43* : 1134-1144.
68. GENOVESE MC, VAN DEN BOSCH F, ROBERSON SA et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis : A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Arthritis Rheum*, 2010, *62* : 929-939.

69. HUEBER W, PATEL DD, DRYJA T et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med*, 2010, 2 : 52ra72.
70. LOCK C, HERMANS G, PEDOTTI R et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med*, 2002, 8 : 500-508.
71. ISHIZU T, OSOEGAWA M, MEI FJ et al. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain*, 2005, 128 : 988-1002.
72. MATUSEVICIUS D, KIVISAKK P, HE B et al. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 1999, 5 : 101-104.
73. VENKEN K, HELTINGS N, HENSEN K et al. Memory CD4+CD127high T cells from patients with multiple sclerosis produce IL-17 in response to myelin antigens. *J Neuroimmunol*, 226 : 185-191.
74. VAKNIN-DEMBINSKY A, BALASHOV K, WEINER HL. IL-23 is increased in dendritic cells in multiple sclerosis and down-regulation of IL-23 by antisense oligos increases dendritic cell IL-10 production. *J Immunol*, 2006, 176 : 7768-7774.
75. KEBIR H, KREYMBORG K, IFERGAN I et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*, 2007, 13 : 1173-1175.
76. DAS J, REN G, ZHANG L et al. Transforming growth factor beta is dispensable for the molecular orchestration of Th17 cell differentiation. *J Exp Med*, 2009, 206 : 2407-2416.
77. LANGRISH CL, CHEN Y, BLUMENSCHNEIN WM et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*, 2005, 201 : 233-240.
78. CHEN M, CHEN G, NIE H et al. Regulatory effects of IFN-beta on production of osteopontin and IL-17 by CD4+ T Cells in MS. *Eur J Immunol*, 2009, 39 : 2525-2536.
79. RAMGOLAM VS, SHA Y, JIN J et al. IFN-beta inhibits human Th17 cell differentiation. *J Immunol*, 2009, 183 : 5418-5427.
80. SEGAL BM, CONSTANTINESCU CS, RAYCHAUDHURI A et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol*, 2008, 7 : 796-804.
81. XAVIER RJ, PODOLSKY DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2007, 448 : 427-434.
82. FUJINO S, ANDOH A, BAMBA S et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003, 52 : 65-70.
83. LOVATO P, BRENDER C, AGNHOLT J et al. Constitutive STAT3 activation in intestinal T cells from patients with Crohn's disease. *J Biol Chem*, 2003, 278 : 16777-16781.
84. DUERR RH, TAYLOR KD, BRANT SR et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*, 2006, 314 : 1461-1463.
85. HUE S, AHERN P, BUONOCORE S et al. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med*, 2006, 203 : 2473-2483.
86. O'CONNOR W Jr, KAMANAKA M, BOOTH CJ et al. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat Immunol*, 2009, 10 : 603-609.
87. MANNON PJ, FUSS IJ, MAYER L et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2004, 351 : 2069-2079.
88. CRISPIN JC, OUKKA M, BAYLISS G et al. Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J Immunol*, 2008, 181 : 8761-8766.
89. ZHANG Z, KYTTARIS VC, TSOKOS GC. The role of IL-23/IL-17 axis in lupus nephritis. *J Immunol* 2009, 183 : 3160-3169.
90. KYTTARIS VC, ZHANG Z, KUCHROO VK et al. Cutting edge : IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice. *J Immunol*, 2010, 184 : 4605-4609.
91. MITSDOERFFER M, LEE Y, JAGER A et al. Proinflammatory T helper type 17 cells are effective B-cell helpers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 : 14292-14297.
92. HSU HC, YANG P, WANG J et al. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol*, 2008, 9 : 166-175.
93. GROOM J, MACKAY F. B cells flying solo. *Immunol Cell Biol*, 2008, 86 : 40-46.

94. KITCHING AR, TURNER AL, SEMPLE T et al. Experimental autoimmune anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis : a protective role for IFN-gamma. *J Am Soc Nephrol*, 2004, *15* : 1764-1774.
95. PAUST HJ, TURNER JE, STEINMETZ OM et al. The IL-23/Th17 axis contributes to renal injury in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2009, *20* : 969-979.
96. NOGUEIRA E, HAMOUR S, SAWANT D et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, *25* : 2209-2217.
97. ABDULAHAD WH, STEGEMAN CA, LIMBURG PC, KALLENBERG CG. Skewed distribution of Th17 lymphocytes in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum*, 2008, *58* : 2196-2205.
98. SUMMERS SA, STEINMETZ OM, LI M et al. Th1 and Th17 cells induce proliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2009, *20* : 2518-2524.
99. OOI JD, PHOON RK, HOLDSWORTH SR, KITCHING AR. IL-23, not IL-12, directs autoimmunity to the Goodpasture antigen. *J Am Soc Nephrol*, 2009, *20* : 980-989.
100. GAN PY, STEINMETZ OM, TAN DS et al. Th17 cells promote autoimmune anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2010, *21* : 925-931.
101. HOSHINO A, NAGAO T, NAGI-MIURA N et al. MPO-ANCA induces IL-17 production by activated neutrophils in vitro via classical complement pathway-dependent manner. *J Autoimmun*, 2008, *31* : 79-89.
102. TURNER JE, PAUST HJ, STEINMETZ OM et al. CCR6 recruits regulatory T cells and Th17 cells to the kidney in glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2010, *21* : 974-985.
103. SAITO H, TSURIKAWA N, TSUBURAI T et al. Cytokine production profile of CD4+ T cells from patients with active Churg-Strauss syndrome tends toward Th17. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, *149 (Suppl 1)* : 61-65.
104. CARGILL M, SCHRODI SJ, CHANG M et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet*, 2007, *80* : 273-290.
105. GRIFFITHS CE, STROBER BE, VAN DE KERKHOF P et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*, 2010, *362* : 118-128.
106. ZHENG Y, DANILENKO DM, VALDEZ P et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*, 2007, *445* : 648-651.
107. LOONG CC, HSIEH HG, LUI WY et al. Evidence for the early involvement of interleukin 17 in human and experimental renal allograft rejection. *J Pathol*, 2002, *197* : 322-332.
108. VAN KOOTEN C, BOONSTRA JG, PAAPE ME et al. Interleukin-17 activates human renal epithelial cells in vitro and is expressed during renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol*, 1998, *9* : 1526-1534.
109. VANAUDENAERDE BM, DE VLEESCHAUWER SI, VOS R et al. The role of the IL23/IL17 axis in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am J Transplant*, 2008, *8* : 1911-1920.
110. LI L, HUANG L, VERGIS AL et al. IL-17 produced by neutrophils regulates IFN-gamma-mediated neutrophil migration in mouse kidney ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*, 2010, *120* : 331-342.
111. SHICHITA T, SUGIYAMA Y, OOBOSHI H H et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gammadeltaT cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nat Med*, 2009, *15* : 946-950.
112. NAKAGIRI T, INOUE M, MORII E et al. Local IL-17 production and a decrease in peripheral blood regulatory T cells in an animal model of bronchiolitis obliterans. *Transplantation*, 2010, *89* : 1312-1319.
113. ANTONYSAMY MA, FANLOW WC, FU F et al. Evidence for a role of IL-17 in organ allograft rejection : IL-17 promotes the functional differentiation of dendritic cell progenitors. *J Immunol*, 1999, *162* : 577-584.
114. BURLINGHAM WJ, LOVE RB, JANKOWSKA-GAN E et al. IL-17-dependent cellular immunity to collagen type V predisposes to obliterative bronchiolitis in human lung transplants. *J Clin Invest*, 2007, *117* : 3498-3506.
115. BRAUN RK, MOLITOR-DART M, WIGFIELD C et al. Transfer of tolerance to collagen type V suppresses T-helper-cell-17 lymphocyte-mediated acute lung transplant rejection. *Transplantation*, 2009, *88* : 1341-1348.

116. LITJENS NH, VAN DE WETERING J, VAN BESOUW NM, BETJES MG. The human alloreactive CD4+ T-cell repertoire is biased to a Th17 response and the frequency is inversely related to the number of HLA class II mismatches. *Blood*, 2009, *114* : 3947-3955.
117. VOKAER B, VAN ROMPAEY N, LEMAITRE PH et al. Critical role of regulatory T cells in Th17-mediated minor antigen-disparate rejection. *J Immunol*, 2010, *185* : 3417-3425.
118. CHEN L, AHMED E, WANG T et al. TLR signals promote IL-6/IL-17-dependent transplant rejection. *J Immunol*, 2009, *182* : 6217-6225.
119. BURRELL BE, CSENCITS K, LU G et al. CD8+ Th17 mediate costimulation blockade-resistant allograft rejection in T-bet-deficient mice. *J Immunol* 2008, *181* : 3906-3914.
120. TESAR BM, DU W, SHIRALI AC et al. Aging augments IL-17 T-cell alloimmune responses. *Am J Transplant*, 2009, *9* : 54-63.
121. DETEIX C, ATTUIL-AUDENIS V, DUTHEY A et al. Intra-graft Th17 infiltrate promotes lymphoid neogenesis and hastens clinical chronic rejection. *J Immunol*, 2010, *184* : 5344-5351.
122. DIAZ JA, BOOTH AJ, LU G et al. Critical role for IL-6 in hypertrophy and fibrosis in chronic cardiac allograft rejection. *Am J Transplant*, 2009, *9* : 1773-1783.
123. YUAN X, PAEZ-CORTEZ J, SCHMITT-KNOSALLA I et al. A novel role of CD4 Th17 cells in mediating cardiac allograft rejection and vasculopathy. *J Exp Med*, 2008, *205* : 3133-3144.
124. YI T, ZHAO D, LIN CL et al. Absence of donor Th17 leads to augmented Th1 differentiation and exacerbated acute graft-versus-host disease. *Blood*, 2008, *112* : 2101-2110.
125. BENGHIAT FS, CRACIUN L, DE WILDE V et al. IL-17 production elicited by allo-major histocompatibility complex class II recognition depends on CD25posCD4pos T cells. *Transplantation*, 2008, *85* : 943-949.
126. LOHR J, KNOEHEL B, WANG JJ et al. Role of IL-17 and regulatory T lymphocytes in a systemic autoimmune disease. *J Exp Med*, 2006, *203* : 2785-2791.
127. ZHOU L, LITTMAN DR. Transcriptional regulatory networks in Th17 cell differentiation. *Curr Opin Immunol*, 2009, *21* : 146-152.
128. YANG J, BROOK MO, CARVALHO-GASPAR M et al. Allograft rejection mediated by memory T cells is resistant to regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, *104* : 19954-19959.