

# Immunomodulation du neurolupus par la cannelle dans un modèle murin de lupus induit par l'imiquimod

Georges MAALOUY, Médecine interne et immunologie clinique, Faculté de médecine, USJ, Beyrouth, Liban

Bertha Maria NASSANI, Médecine interne et immunologie clinique, Faculté de médecine, USJ, Beyrouth, Liban

Nassim FARES, Laboratoire de physiologie et de physiopathologie, USJ, Beyrouth, Liban

## Introduction :

La physiopathologie du neurolupus est très complexe, associant neuroinflammation et fragilisation de la barrière hémato-méningée. L'exploration du neurolupus est basée historiquement sur les modèles murins spontanés. Récemment, un modèle murin du lupus induit par un agoniste de TLR7 a montré des manifestations neuropsychiatriques similaires à celles des modèles spontanés. La cannelle, épice largement répandue, possède des propriétés immunomodulatrices, antioxydantes et protectrices des jonctions serrées de l'endothélium vasculaire. Nous nous proposons dans cette étude d'investiguer le rôle potentiel de la cannelle comme agent immunomodulateur du neurolupus dans un modèle expérimental induit par un agoniste de TLR7, l'imiquimod.

## Matériel et Méthodes :

Des souris femelles C57BL/6J âgées de 8-10 semaines ont été divisées en 5 groupes : contrôle (S), contrôle traité par la cannelle (SC), lupus (L), lupus traité par la cannelle durant l'induction (LC), et lupus traité par la cannelle avant et pendant l'induction (CLC). L'induction a été réalisée par l'application cutanée d'imiquimod, sur l'oreille droite, trois fois par semaine pendant six semaines. La cannelle (poudre de *Cinnamomum Cassia*) a été administrée à la dose de 200 mg/kg per os cinq jours par semaines. A la sixième semaine, des tests de nage forcée, de labyrinthe surélevé et labyrinthe en Y ont été réalisés. Après le sacrifice, des coupes histologiques avec coloration à l'hématoxyline-éosine ont été effectués sur le rein et le cerveau (région hippocampique), avec immunofluorescence aux IgG. Des dosages d'expression protéique par Western blot ont été également réalisés pour : KIM-1 et NGAL sur le rein, zonula occludens-1, dite ZO-1, occludin et claudin-1 pour les jonctions serrées () sur l'intestin et le cerveau, TLR7 et NLRP-3 sur le cerveau. De plus, un dosage par immunoprécipitation de la fraction phosphotyrosine des jonctions serrées a été réalisée sur le cerveau. Enfin, nous avons étudié l'amarrage moléculaire entre TLR7, imiquimod et cinnamaldehyde, constituant important de la cannelle.

## Résultats :

L'induction du lupus a été confirmée par la présence d'une glomérulonéphrite avec augmentation de KIM-1 et NGAL. L'expression des jonctions serrées intestinales a été significativement réduite dans les groupes lupiques ; cette réduction a été moins prononcée avec le traitement par la cannelle. Une augmentation des comportements dépressifs et anxieux a été constatée dans les groupes lupiques avec documentation d'une atteinte cognitive ; ces altérations ont été significativement améliorées dans le groupe CLC. L'histologie hippocampique a montré une condensation de la chromatine dans les neurones hippocampiques, avec déposition d'IgG et augmentation de TLR7 et NLRP3 dans les groupes lupiques ; ces signes étaient moins prononcés dans le groupe CLC. La fraction phosphotyrosine des jonctions serrées était augmentée dans les groupes lupiques ainsi que la forme totale ; cependant une redistribution des jonctions serrées de la bordure inter-cellulaire vers le compartiment intracytoplasmique a été mis en évidence en immunofluorescence, indiquant un dysfonctionnement de la barrière hémato-méningée. Cette dysfonction était améliorée dans le groupe CLC avec un rétablissement dans la localisation membranaire. Enfin, l'étude par amarrage moléculaire a montré une interaction sur plusieurs sites entre le cinnamaldehyde et le TLR7 pouvant inhiber l'action de l'imiquimod et diminuer l'activation de la voie TLR7.

## Conclusion :

Notre étude démontre pour la première fois un effet préventif de la cannelle sur la dysfonction de la barrière hémato-méningée et les marqueurs inflammatoires. *Cinnamomum cassia* pourrait faire partie de l'immunomodulation du futur du neurolupus.

