

1999-1

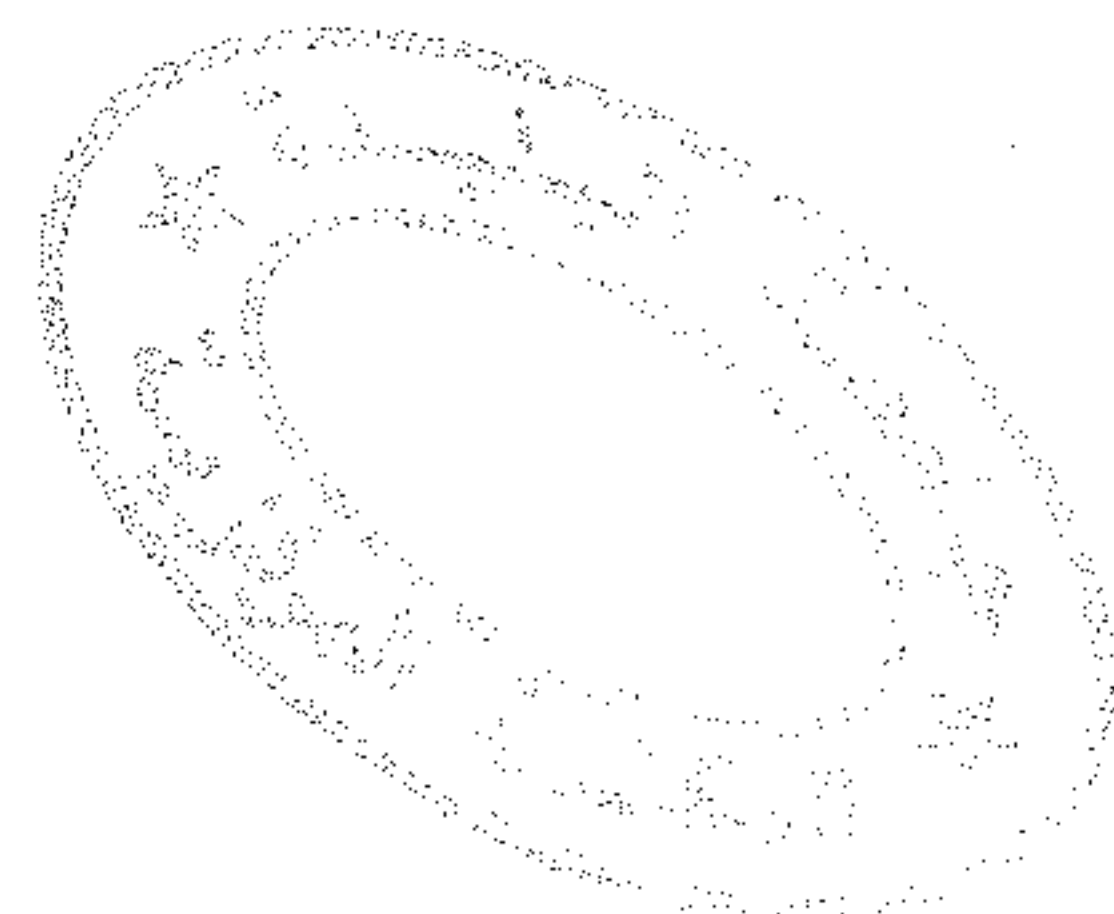
# Cytokines et médecine interne

P. GALANAUD

D. ÉMILIE

MASSON 

# Cytokines et médecine interne



*Sous la direction de*

**P. GALANAUD**

*Professeur d'immunologie, faculté Bicêtre, Université Paris XI  
Chef de service de médecine interne, Hôpital A. Bécère  
Directeur de l'unité 131 de l'INSERM  
Institut Paris-Sud sur les cytokines*

**D. ÉMILIE**

*Directeur de recherche à l'INSERM (unité 131)  
Médecin attaché, service de médecine interne, Hôpital A. Bécère  
Institut Paris-Sud sur les cytokines*

**MASSON** 

---

*Paris Milan Barcelone*

# TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations .....	XI
Avant-propos .....	XIII

## *Du clonage au médicament*

Chapitre 1 : Les cytokines du système de défense, par P. Galanaud .....	1
Le parcours d'une cytokine (1). Présentation des cytokines du système de défense (2). Les récepteurs des cytokines (4). Les cytokines des réponses immunitaires (5). Les cytokines des défenses non spécifiques (11). Production et recrutement des cellules de défense (13). Orientation et régulation des réponses (15). Conclusions (16).	
Chapitre 2 : Dosage des cytokines dans les milieux biologiques, par J. Bienvenu, G. Monneret, M.c. Gutowski .....	19
Caractéristiques des cytokines influençant leur exploration (20). Conditions de prélèvement et de conservation (21). Les méthodes de dosage des cytokines (22). Étude de la production des cytokines par les cellules (27).	
Chapitre 3 : Évaluer la production <i>in situ</i> des cytokines, par D. Émilie, M. Peuchmaur ...	31
Détection de cytokines intracellulaires par immunohistochimie (32). Détection de la production de cytokines par RT PCR (33). Détection de la production de cytokines par hybridation <i>in situ</i> (36). Détection de la production de cytokines sur cellules isolées (38). Conclusion (38).	
Chapitre 4 : Pharmacologie clinique des cytokines, par B. Rouveix .....	41
Préalable aux essais cliniques : essais biologiques et définition des standards (42). Méthodologie des études de pharmacologie clinique (42). Conclusion (50).	
Chapitre 5 : Développement clinique des cytokines, par J.-J. Garaud, A. Lebeaut .....	55
Introduction (55). Utilisation des données précliniques (56). Phase I (58). Phase II (63). Phase III (63). Analyse de la qualité de la vie et du rapport coût/bénéfice (64). Analyse des effets secondaires et du profil de tolérance d'une nouvelle cytokine (65). Enregistrement et relations avec les Autorités de Santé (65). Conclusions (65).	
Chapitre 6 : Antagoniser les cytokines, par D. Émilie .....	69
Antagonistes inhibant la production des cytokines (70). Antagonistes naturels des cytokines (72). Antagonistes non naturels des cytokines (72). Antagonistes des cytokines agissant au niveau du récepteur (73). Commentaires généraux (74). Conclusion (75).	

Chapitre 7 : Thérapie génique antitumorale utilisant les cytokines, par D. Fradelizi . . . . .	79
--	----

L'immunothérapie antitumorale : un vieux rêve (79). Utilisation des cytokines pour traiter les patients cancéreux : l'immunothérapie adoptive (80). Le transfert de gène de cytokines comme traitement de tumeurs : les premières expériences de Tepper et Leder chez la souris (80). Traitement expérimental de tumeurs par transfert de gènes de cytokines chez la souris : l'expérience du groupe collaboratif français (81). Efficacité antitumorale expérimentale de la thérapie génique avec l'IL-13 (82). Un pas en avant vers le traitement de cancers chez l'homme : application de la thérapie génique par l'IL-2 au traitement des tumeurs spontanées du chat (83). Traitement de tumeurs murines par transfert de gènes de cytokines : l'expérience internationale (84). Traitement expérimental de tumeurs par transfert de gènes de cytokines : vecteurs d'expression (84). Conclusion (87).

### *La place des cytokines dans les grands syndromes*

Chapitre 8 : Cytokines et auto-immunité, par P. Druet et L. Pelletier . . . . .	95
---	----

Introduction (95). Cytokines régulatrices et réponse immune (95). Maladies auto-immunes médiées par des cellules T de type Th-1 (98). Maladies auto-immunes médiées par des cellules T de type Th-2 (101). Cytokines et maladies auto-immunes humaines (103). Conclusion (104).

Chapitre 9 : Cytokines et hypersensibilité dépendante d'IgE, par L. Prin . . . . .	107
--	-----

Les caractères de la réponse allergique (108). Cytokines et sensibilisation (111). Cytokines et réactions d'hypersensibilité (115). Conclusion (120).

Chapitre 10 : Cytokines et hypersensibilité retardée, par A. Tazi, A.J. Hance . . . . .	123
---	-----

Recrutement des cellules immunitaires/inflammatoires (124). Mécanismes mis en jeu pour éliminer les germes intracellulaires (125). Les cytokines Th-1 et Th-2 dans les réponses granulomateuses (127). Modulation des réactions d'hypersensibilité retardée (130). Conclusion (131).

Chapitre 11 : Cytokines et syndrome inflammatoire, par F. Boué . . . . .	133
--	-----

Le syndrome inflammatoire (133). Régulation de la production des protéines de l'inflammation (136). Implications pour le traitement du syndrome inflammatoire (138).

Chapitre 12 : Cytokines et hémostase, par A. Marfaing-koka . . . . .	141
--	-----

Introduction (141). Rappel sur les effecteurs cellulaires et enzymatiques de l'hémostase et de la fibrinolyse (142). Interactions entre cytokines et systèmes de l'hémostase et de la fibrinolyse (145). L'IL-1 et le TNF (147). L'IL-6 (148). L'IFN- $\gamma$  (148). Les cytokines IL-10, IL-4, IL-13 (148). En conclusion (149).

Chapitre 13 : Cytokines et sepsis, par A. Marchant et M. Goldman . . . . .	153
--	-----

Introduction (153). Rôle des cytokines inflammatoires dans les défenses antibactériennes (154). Rôle des cytokines inflammatoires dans la physiopathologie du sepsis (156). Réponse anti-inflammatoire au cours du sepsis (160). implications thérapeutiques (163).

### *L'interniste et les cytokines*

Chapitre 14 : Les effets secondaires des cytokines, par T. Papo . . . . .	167
---	-----

Introduction (167). Interférons (167). Interleukine-2 (170). G-CSF (171). GM-CSF (172). Érythropoïétine (172). Autres cytokines (172).

Chapitre 15 : Cytokines et rhumatismes inflammatoires, par P. Miossec .....	175
Introduction (175). Cytokines pro-inflammatoires (175). Mécanismes spécifiques de régulation des cytokines (178). Cytokines régulatrices (179). Applications thérapeutiques (182). Conclusion (183).	
Chapitre 16 : Cytokines et lupus, par D. Émilie et L. Llorente .....	187
Interleukine-2 et lupus (187). Interleukine-4 et lupus (188). Interleukine-1 et lupus (188). TNF- $\alpha$ et lupus (188). Interleukine-6 et lupus (189). Interleukine-10 et lupus (189). Conclusion (191).	
Chapitre 17 : Cytokines et vascularites, par L. Guillevin .....	195
Les ANCA (195). Cytokines et ANCA (196). Cytokines et molécules d'adhésion (196). Cytokines, facteurs de croissance et manifestations cliniques (197).	
Chapitre 18 : Cytokines et fibrose pulmonaire, par O. Menard, P. Vaillant, J.-M. Vignaud, N. Martinet et Y. Martinet .....	201
La séquence physiopathologique de la fibrogenèse (203). Les modèles humains de fibrose pulmonaire (206). Conclusion (208).	
Chapitre 19 : Les cytokines en hématologie, par S. Castaigne .....	211
Les facteurs de croissance (211). Les interférons (216). L'interleukine-2 (218).	
Chapitre 20 : Cytokines et tumeurs solides, par F. Boué .....	221
Production de cytokines par les cellules tumorales (222). Effets des cytokines sur les cellules tumorales (222). Les cytokines peuvent modifier les relations cellules tumorales/environnement : rôle dans l'adhésion et le processus métastatique (223). Rôle des cytokines dans l'immunité antitumorale (223). Utilisation des cytokines en thérapeutique anticancéreuse (224). Combinaisons de cytokines (225).	
Chapitre 21 : Cytokines et hépatites virales B et C, par F. Degos .....	227
Hépatite B (227). Hépatite C (232).	
Chapitre 22 : Cytokines et infection par le VIH, par R. Fior, D. Émilie .....	239
Déséquilibres de production de cytokines au cours de l'infection par le VIH (en dehors des complications) (239). Rôle du déséquilibre de production des cytokines dans le déficit immunitaire du SIDA (241). Cytokines et régulation de la réplication du VIH (245). Cytokines et complications de l'infection par le VIH (246). Chémokines et infection par le VIH (249). Conclusions (250).	
Index .....	255

# CYTOKINES ET MÉDECINE INTERNE

P. GALANAUD et D. ÉMILIE

Les cytokines ont connu en quelques décennies une explosion d'intérêt dans les domaines de la recherche et de la clinique qui a abouti à une avalanche d'informations laissant l'utilisateur souvent dérouté. Leur définition biologique en tant que *glycoprotéines médiateurs des interactions à courte distance entre les cellules* confirme combien il est difficile de cerner leur lieu de production, leur rôle en physiologie et en pathologie.

Face à la complexité des activités des cytokines, cet ouvrage a été limité aux cytokines ayant un rôle physiopathologique reconnu et une application thérapeutique. La première partie, *du clonage au médicament*, permet de mieux percevoir les démarches biologiques et pharmacologiques précédant l'utilisation des cytokines. La deuxième partie précise *la place des cytokines dans les grands syndromes* : auto-immunité, hypersensibilité, inflammation, hémostase, sepsis. La troisième partie, *l'interniste et les cytokines*, envisage les cytokines comme agents thérapeutiques dans des domaines privilégiés tels que les rhumatismes inflammatoires, le lupus, les vascularites, les tumeurs, les hépatites virales, l'infection par le VIH...

Cet ouvrage est le complément du livre de J.-M. Cavaillon consacré aux effets individuels des cytokines. Il s'adresse aux chercheurs, mais surtout aux utilisateurs, médecins internistes et cliniciens.

*Pierre GALANAUD et Dominique ÉMILIE, médecins et chercheurs à l'institut Paris-Sud sur les cytokines, dans l'unité 131 de l'INSERM et le service de médecine interne de l'hôpital Antoine Béclère à Clamart, ont coordonné cette mise au point à laquelle ont participé de nombreux spécialistes de ce domaine.*



9 782225 855047

CYTOKINES & MED.INT.

98042

97577

141098

0001

1

4

X

3

8



9 782225 855047