



## Groupe d'études et de recherche sur le médicament : les cytokines

### • • • GERMED Cytokines • • •

La délégation à la recherche clinique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) a mis en place des groupes d'études et de recherches sur le médicament (GERMED) dont l'objectif général est de répondre aux besoins d'évaluation scientifique et/ou économique formulés au sein de l'AP-HP, en association éventuelle avec des services d'autres hôpitaux ou hors CHU, et en partenariat possible avec les organismes publics ou associatifs et l'industrie pharmaceutique.

L'appel d'offres 1993 précise que les projets retenus pourront bénéficier du soutien de techniciens et de moniteurs de recherche clinique, dont l'action est coordonnée par la délégation à la recherche clinique.

Les thèmes de recherche actuels des GERMED concernent : les anticancéreux et anti-leucémiques, les anticorps monoclonaux, les anti-infectieux, les cytokines, les neuro-psychotropes, les thérapeutiques cardiovasculaires.

**Plusieurs particularités des cytokines, qui sont source de difficultés considérables et incontournables dans leur utilisation thérapeutique, justifient la création d'un GERMED cytokines.**

• **Pour l'évaluation des effets et la définition des indications thérapeutiques.** En effet, les actions biologiques sont totalement intriquées : chacune d'entre elles a des effets multiples, qui recourent celle de ses homologues et les module. Ainsi, l'effet net dépendra-t-il de multiples paramètres mal contrôlés et mal évaluables.

• **Pour les effets secondaires.** L'intrication des actions biologiques déjà évoquée est source d'effets indésirables, connus ou potentiels, également difficiles à évaluer et contrôler.

• **Pour la pharmacologie.** Les effets des cytokines s'exercent à des concentrations extrêmement faibles, et essentiellement au site de production.

• **Pour le coût.** Ces produits du génie génétique représentent déjà une fraction importante des consommations hospitalières en médicaments.

• **Pour les risques de dérive de prescription.** Ici intervient la difficulté d'évaluation de l'efficacité thérapeutique, conjuguée aux extrapolations trop rapides à partir de schémas physiopathologiques et à l'effet de mode.

**On peut néanmoins hiérarchiser les difficultés en distinguant trois catégories de cytokines :**

• celles dont l'indication thérapeutique est cohérente avec un effet biologique « robuste », comme c'est le cas de l'interféron  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ) ;

• celles dont les indications reposent sur un effet immunomodulateur, ou modificateur du comportement cellulaire. C'est le cas de l'interleukine 2 (IL-2) en cancérologie et de l'IFN  $\alpha$  en cancéro-hématologie ;

• les antagonistes des cytokines, dont les indications potentielles sont peut-être plus aisées à prévoir, notamment à partir des données obtenues chez les animaux transgéniques.

Le GERMED cytokines s'est fixé pour premiers objectifs : (1) de susciter et soutenir un petit nombre de projets, multicentriques mais à échelle adaptée aux moyens actuels ; (2) de devenir un partenaire crédible pour l'industrie ; (3) d'identifier (notamment en relation avec les « comités du médicament ») les questions accessibles à une recherche que peut poser l'utilisation thérapeutique actuelle des cytokines.

### ■ IL-10 et lymphomes du SIDA.

L'IL-10, une cytokine stimulante de la réponse anticorps et suppressive de l'hypersensibilité retardée, pourrait jouer un rôle dans les lymphomes de la lignée B associés au SIDA. L'analyse de ganglions lymphomateux provenant de patients atteints de SIDA a permis de démontrer une production massive de cette cytokine (expression du gène et présence de la protéine) par les cellules lymphomateuses elles-mêmes [1]. Ce phénomène est beaucoup plus marqué qu'au cours de lymphomes survenant chez des transplantés ou des sujets non immunodéprimés. De nombreuses données récentes obtenues *in vitro*, permettent de proposer un rôle pour cette production autocrine d'IL-10. Elle pourrait à la fois stimuler la croissance des lymphocytes B et aggraver le déficit de l'immunité cellulaire antitumorale. Elle pourrait dépendre en partie du virus d'Epstein-Barr, cofacteur fréquemment impliqué dans ces lymphoproliférations.

[1. Emilio D, et al. *Eur J Immunol* 1992 ; 22 : 2937-42.]

### ■ L'IL-10 prévient le choc endotoxique expérimental.

L'IL-10 est un puissant inhibiteur de l'activation des gènes et de la production des cytokines pro-inflammatoires par les macrophages activés. L'injection d'IL-10 à la souris la protège du choc induit par injection d'endotoxine ; la production de TNF est inhibée et la mortalité réduite [1]. La

bonne tolérance de l'IL-10 a conduit à proposer des essais cliniques de phase I dans le choc septique. Parmi les traitements potentiels du choc septique, l'IL-10 agirait en aval des anticorps monoclonaux anti-endotoxine, et en amont des antagonistes naturels de cytokines pro-inflammatoires (antagoniste de l'IL-1 pour son récepteur, récepteurs solubles du TNF). Reste à démontrer que l'effet préventif de l'IL-10 est retrouvé lorsqu'il est administré après l'endotoxine.

[1. Gérard C, *et al. J Exp Med* 1993 ; 177 : 547-50.]

#### ■ Des interactions directes entre virus et cytokines.

Les virus, qui ont développé de multiples méthodes pour interférer avec les défenses de leur hôte, peuvent moduler la production des cytokines. Ils peuvent également interagir directement avec celles-ci. On savait qu'un cadre de lecture ouvert du génome du virus de la vaccine (B15)

présentait une homologie avec l'un des récepteurs cellulaires pour l'IL-1. Il vient d'être montré que la protéine B15 est effectivement produite par des cellules infectées, qu'elle fixe IL-1 et inhibe ses effets *in vivo*, et que les virus défectifs pour B15 ont un comportement modifié *in vivo*. Ainsi, un gène « non essentiel » (pour la réplication) d'un virus lui permet de produire un inhibiteur compétitif d'une cytokine pro-inflammatoire [1]. Une autre cytokine, l'IL-6, pourrait être utilisée par le virus de l'hépatite B (VHB) pour interagir avec sa cible hépatocytaire. La région pré-S1 de la protéine d'enveloppe du VHB fixe l'IL-6 [2], pour laquelle l'hépatocyte possède un récepteur : l'IL-6 pourrait ainsi jouer le rôle d'intermédiaire entre le virus et sa cellule cible. [1. Spriggs MK, *et al. Cell* 1992 ; 71 : 145-52 et Alcamì A, *et al. Cell* 1992 ; 71 : 163-7.]

[2. Nemath AK, *et al. J Exp Med* 1992 ; 176 : 1561-9.]

#### ■ IL-8, élastase et inflammation respiratoire de la mucoviscidose.

L'IL-8 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les neutrophiles et capable de les recruter et de les activer, notamment pour la production d'élastase, qui stimule en retour la production d'IL-8 (participant ainsi à une boucle d'auto-amplification). Au cours de la mucoviscidose, les taux d'IL-8 et d'élastase du liquide de lavage alvéolaire sont élevés. Après administration par aérosol d'un inhibiteur d'élastase recombinant (le *secretory leucoprotease inhibitor*), on constate une diminution concomitante et corrélée des taux d'élastase, de neutrophiles et d'IL-8 dans le liquide de lavage alvéolaire [1]. Il semble donc possible d'interrompre un phénomène auto-amplifié qui contribue probablement aux dégâts pulmonaires de la mucoviscidose.

[1. McElvaney G, *et al. J Clin Invest* 1992 ; 90 : 1296-301.]