

> L'efficacité du système immunitaire dépend de la mobilité des différents types cellulaires qui le composent et ne cessent de circuler entre le sang, les tissus périphériques et les organes lymphoïdes. Au cours de leur développement ou de leur activation, les capacités migratoires de ces cellules évoluent afin de leur permettre de quitter les organes où elles ont été produites, comme le thymus ou la moelle osseuse, de se positionner dans des sites stratégiques ou encore d'interagir avec d'autres partenaires cellulaires pour éliminer les agents pathogènes. Cette circulation permanente est très organisée et met en jeu de nombreuses protéines, notamment des molécules d'adhérence, des protéases et des facteurs chimiotactiques. Parmi ces derniers, les chimiokines, ou cytokines chimio-attractantes, forment une famille que l'on commence à bien connaître. Nous résumons ici leurs propriétés récemment découvertes, en insistant sur leurs implications physiopathologiques. Nous décrivons ensuite leurs éventuelles utilisations thérapeutiques. <

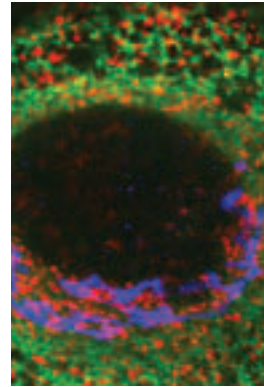
### Réseau fonctionnel des chimiokines et de leurs récepteurs

Les cytokines chimio-attractantes, ou chimiokines (Ch), sont des polypeptides de 70 à 100 acides aminés, avec des séquences similaires et une structure commune maintenue par deux ponts disulfures conservés [1]. Le nombre et l'espace des deux premiers résidus cystéine permettent de distinguer quatre sous-familles, dénommées CXC, CC, CX3C et XC (Figure 1). Avec d'autres facteurs chimiotactiques souvent d'origine lipidique, comme le leucotriène BLT1 ou le sphingosine-1-phosphate [2], les Ch forment un ensemble complexe de molécules qui guident et orientent les cellules du système immunitaire.

Les récepteurs cellulaires des Ch (Rch) sont tous des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), porteurs, donc, de 7 hélices transmembranaires. Ils sont nommés

## Les chimiokines : un réseau sophistiqué de guidage cellulaire

Béhazine Combadière,  
 Christophe Combadière, Philippe Deterre



Laboratoire d'immunologie cellulaire, Inserm U543, Université Pierre-et-Marie Curie, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13, France. [deterre@ccr.jussieu.fr](mailto:deterre@ccr.jussieu.fr)

en fonction de la sous-famille de Ch qu'ils reconnaissent (Figure 1). La plupart des Rch reconnaissent plusieurs Ch : cette « polygamie » est la règle, seuls quelques couples « Ch-Rch » y échappant. Cette redondance fonctionnelle constitue le premier niveau de complexité du réseau formé par les Ch et leurs récepteurs, tout à fait comparable ici au réseau des cytokines (Figure 1). La propriété d'un récepteur d'être sensible à plusieurs Ch permet une certaine robustesse du système, puisqu'une même fonction pourrait être prise en charge par plusieurs molécules simultanément [3]. Cela constitue d'ailleurs une difficulté bien connue du physiologiste, qui doit renoncer à la vision simple « un gène → une fonction » abordable par l'inactivation successive des gènes candidats [4].

### Circulation des leucocytes et adhérence en 4 étapes : le paradigme

La fonction première des Ch, le chimiotactisme, prend place dans le processus plus large du recrutement des leucocytes depuis le flux circulant jusqu'à leur site d'action, notamment inflammatoire (Figure 2). Il est admis depuis plus de 10 ans que ce processus comporte quatre étapes successives, chacune conditionnant la suivante : l'interaction de faible affinité entre les sélectines leucocytaires ou endothéliales et leurs ligands ralentit la vitesse du leucocyte dans le flux sanguin en permettant son « roulement » ; ce processus est suivi de l'activation des intégrines par divers

Article reçu le 7 mars 2006, accepté le 16 juin 2006.

stimulus provoquant l'arrêt complet du leucocyte et son adhérence forte à l'endothélium ; une perméabilité transitoire (par passage intercellulaire ou pénétration transcellulaire) permet ensuite la diapédèse endothéliale ; enfin, le gradient interstitiel des facteurs chimiotactiques inflammatoires et la protéolyse ciblée par les métalloprotéinases permettent la migration cellulaire par mouvement amiboïde jusqu'au site inflammatoire. Dans ce processus fondamental, les Ch interviennent dans au moins deux des quatre étapes. Avec les intégrines, elles constituent donc des cibles pharmacologiques de choix pour le contrôle thérapeutique de nombreuses situations d'inflammation pathologique. L'utilisation pharmacologique des Ch est déjà bien avancée [5], mais il est clair qu'elle requiert une meilleure connaissance de la complexité du réseau que constituent les Ch et leurs Rch, dans lequel on peut distinguer plusieurs niveaux [6], successivement présentés ci-dessous.

### Dimérisation moléculaire

Les Rch, comme beaucoup de RCPG, sont des molécules dimériques [7]. Il existe donc des Rch homo- et hétérodimères. Parmi les nombreuses questions que cette découverte a soulevé [8], celle de savoir si la liaison de la Ch peut induire la dimérisation de son récepteur semble réglée : l'homodimérisation des Rch est constitutive et serait nécessaire à leur expression à la membrane plasmique. L'existence d'hétérodimères constitue un niveau

combinatoire supplémentaire (Figure 2) : un hétérodimère de RCPG peut en effet avoir des propriétés différentes de celles de chacun des monomères constitutants, comme cela a été bien prouvé pour les récepteurs des opiacés [9]. En ce qui concerne les Rch, l'existence d'hétérodimères CXCR4/CCR2 [10] et CCR5/CCR2b [11] a été clairement montrée grâce aux techniques de transfert de fluorescence (FRET/BRET, *fluorescence/bioluminescence resonance energy transfer*). Dans le cas du dimère CCR5/CCR2b, la liaison du CCL4 inhiberait la liaison du CCL2 à CCR2b. Il y a donc une coopérativité négative pour la liaison des deux ligands sur l'hétérodimère [11]. Une telle propriété permettrait à la cellule porteuse des deux Rch de mieux distinguer entre les deux ligands correspondants et de mieux « décider » quelle Ch « suivre ». Par ailleurs, des hétérodimères entre Rch et récepteurs d'opioïdes [12] ont été observés, suggérant l'existence d'une interaction entre le réseau des Ch et celui des opiacés.

### Liaison aux GAG

Par leur charge globalement basique, les Ch se lient à certains composants glycosylés des surfaces endothéliales et des matrices extracellulaires, les sucres sulfatés des glycosaminoglycans (GAG). Cette fixation de faible affinité permet très probablement la stabilité du gradient chimiotactique, même soumis au flux sanguin. Pour autant, toutes les Ch ne se fixent pas aux mêmes résidus glycosylés, et pas de la même façon [13], ce qui constitue un niveau supplémentaire de combinatoire possible. De plus, cette liaison permet l'oligomérisation des Ch, sans laquelle leur fonction *in vivo* est abolie [14], sans que l'on sache s'il y a un lien nécessaire entre la dimérisation des Ch et celle de leur Rch.

### Multiplication des Ch par protéolyse

Les Ch subissent d'autres modifications post-traductionnelles, comme le clivage par protéolyse. Ce type de modification peut les inactiver ou modifier leurs spécificités vis-à-vis de leurs récepteurs. Ainsi, le clivage de CCL5 par le CD26 donne lieu à une Ch inactive, réduite de ses deux premiers résidus, tandis que la Ch CCL8 privée de ses quatre premiers résidus après action de MMP-8 (*matrix metalloproteinase 8*) non seulement n'est plus agoniste, mais devient un antagoniste de CCR2 [15].

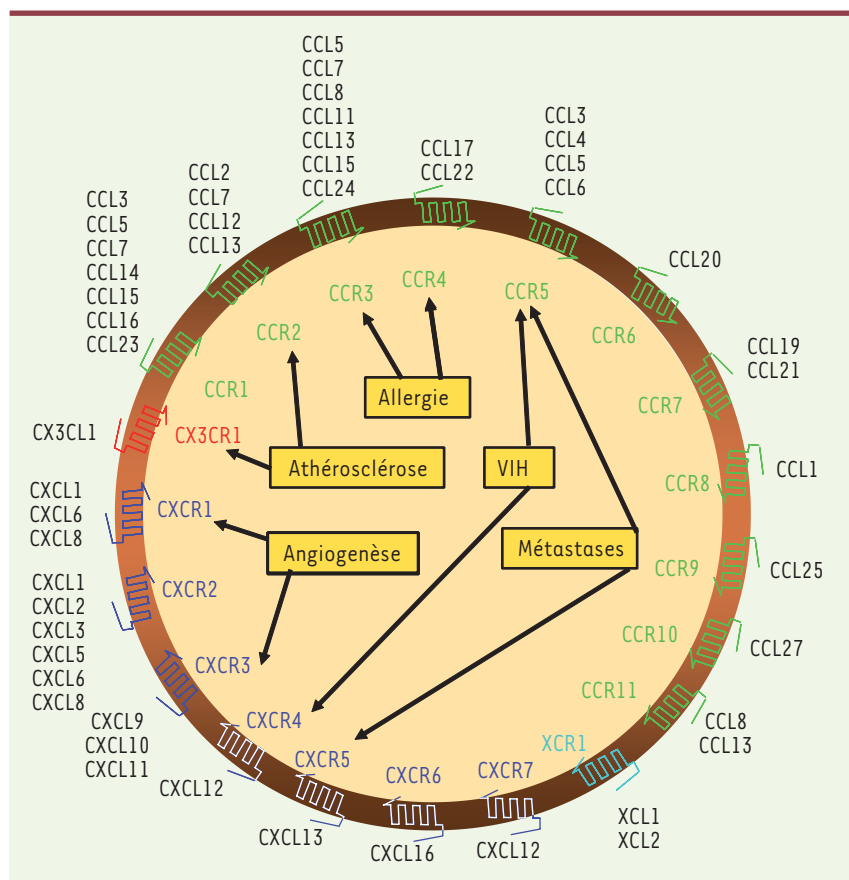


Figure 1. Les quatre familles de chimiokines, leurs récepteurs et leurs implications dans diverses pathologies.

## La multiplicité des signaux intracellulaires déclenchés par les Ch

Comme tous les ligands de RCPG, les Ch déclenchent en aval de leurs récepteurs des signaux variés aboutissant à différentes fonctions cellulaires, dont la principale est bien sûr la fonction chimiotactique et les fonctions associées d'activation des intégrines et de diapédèse. Ces trois fonctions mettent en jeu la protéine G hétérotrimérique  $G_i$ , les protéines G monomériques RhoA et Rap1, telle ou telle isoforme de la PI3K (*phosphoinositide-3 kinase*), des MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) comme p38 et p42/44 et des protéines liant le cytosquelette comme les FAK (*focal adhesion kinase*) [16]. Mais, au-delà de ces quelques repères généraux, il est clair qu'il n'y a pas de transduction cellulaire spécifique pour une Ch : non seulement la nature du signal intracellulaire dépend du type cellulaire considéré, mais la plupart des Ch sont capables de déclencher plusieurs voies de transduction parallèles [16]. Ainsi, la diversité du réseau extracellulaire des Ch se double d'une complexité intracellulaire (Figure 2). Notons en particulier que plusieurs Ch sont capables de déclencher des signaux ne passant pas par une protéine G, et éventuellement même des signaux induits directement par la liaison Ch-GAG, et donc ne passant pas par un RCPG [17]. En outre, il est probable que les stimulations extracellulaires simultanées par plusieurs Ch donnent lieu à des interactions entre voies d'activation intracellulaires, ce qui constitue un niveau supplémentaire de complexité.

## Polymorphisme génétique

Globalement les Ch et les Rch, à l'instar des RCPG, ne sont pas le siège d'une intense variation génétique, ce qui rend d'autant plus intéressante l'étude des quelques polymorphismes existants. La découverte d'individus dont le gène *CCR5* est invalidé (*CCR5-Δ32*) a permis la confirmation du rôle de ce récepteur dans la pénétration cellulaire du VIH. D'autres variations ponctuelles dans les régions codantes des Rch comme CX3CR1-V249I et T280M, CCR2-V64I et dans les régions régulatrices des gènes des Ch comme CCL2-2518 et CCL5-28 et CCL5-413 ont été décrites et associées à différentes conditions cliniques pathologiques. Cependant, ces associations sont à prendre avec beaucoup de précautions,

car leur amplitude et leur pertinence dépendent fortement du recrutement des cohortes concernées et de symptômes observés. Ainsi, les variants CX3CR1-V249I et T280M qui sont associés à une réduction du risque d'accidents cardiovasculaires [18] sont également associés à une augmentation du risque des accidents cérébrovasculaires [19].

## Expression différentielle des récepteurs

La combinatoire moléculaire des Ch est naturellement doublée d'une régulation fine de leur expression au cours de la lymphopoïèse et de la différenciation lymphocytaire. Le couple CXCR4/CXCL12 a ainsi un rôle central dans la migration des cellules hématopoïétiques depuis la moelle osseuse jusqu'au sang, tandis que le couple CCR9/CCL25 contribue à la migration des prothymocytes vers le thymus [20]. Par ailleurs, CCR7 et CXCR5 coopèrent dans le développement et l'architecture des organes lymphoïdes secondaires : ils permettent en particulier de cibler les lymphocytes dans ces structures, grâce à l'expression constitutive des chimiokines homéostatiques correspondantes, CCL19 et CCL21 - ligands de CCR7 - dans la zone T, et CXCL13 - ligand de CXCR5 - dans les follicules [21]. En outre, CCR7 est un marqueur des lymphocytes T naïfs et permet de différencier les lymphocytes T dits de « mémoire centrale », qui expriment CCR7, des lymphocytes T « mémoires effecteurs », qui ne l'expriment pas, mais arborent une pléiade d'autres Rch [21]. CXCR5 est un marqueur caractéristique de

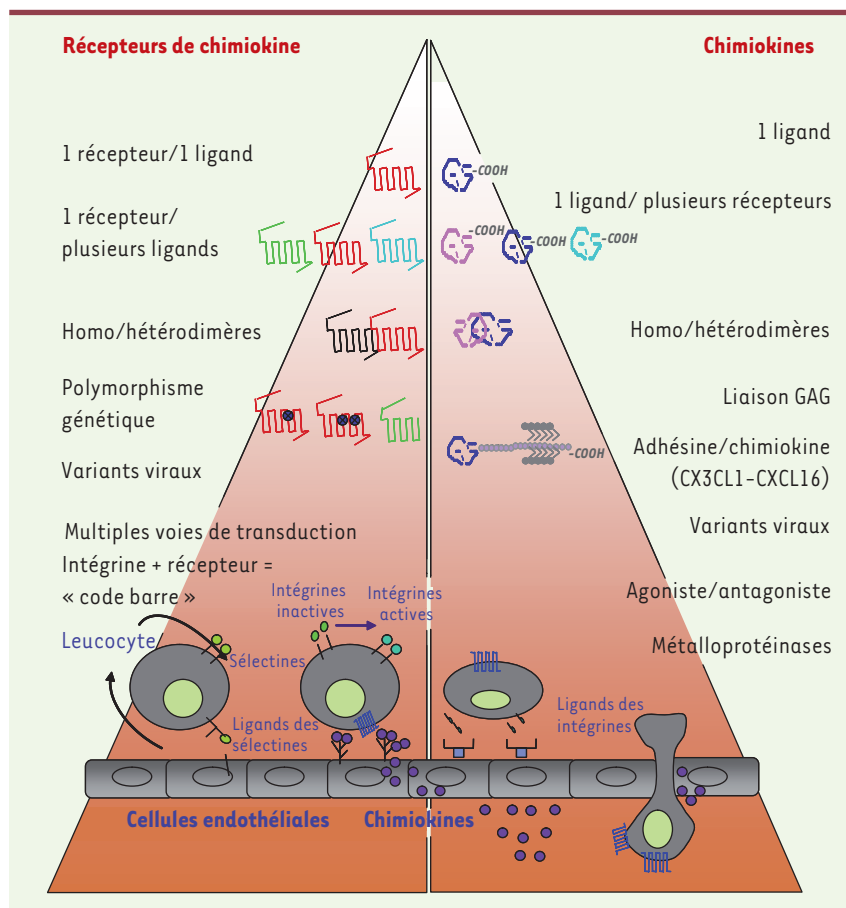


Figure 2. Pyramide de complexité des chimiokines et de leurs récepteurs.

Type cellulaire	Récepteurs
<b>Cellules dendritiques (DC) [53] [27]</b>	
DC lymphoïde	CCR1, CCR2, CCR5, CCR6, CCR7, CXCR1, CXCR2
DC myéloïdes	CCR1 <sup>lo</sup> , CCR2, CCR4, CCR5, CCR6 <sup>lo</sup> , CCR7, CXCR3, CXCR4, CX3CR1
DC plasmacytoïde	CCR1 <sup>lo</sup> , CCR2, CCR4, CCR5, CCR6 <sup>lo</sup> , CCR7, CXCR3, CXCR4
DC mature	CCR7
<b>Lymphocytes T [54, 55]</b>	
Précurseur médullaire	CXCR4, CCR9
Thymocyte	CCR4, CCR7, CCR8, CCR9, CXCR3, CXCR4
Lymphocyte T naïf	CCR7, CXCR4
Lymphocyte T folliculaire	CXCR4, CXCR5
Lymphocyte T de mémoire centrale	CCR7, CXCR4
Lymphocyte T mémoire-effecteur	CCR3, CCR4, CCR5, CCR8, CCR9, CXCR3, CXCR4
Lymphocyte T effecteur mature Th1	CCR1, CCR4, CCR5, CCR6, CCR9, CXCR3, CXCR4, CXCR6, CX3CR1, XCR1
Lymphocyte T effecteur mature Th2	CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR6, CCR8, CCR9, CXCR3, CXCR4, CXCR6, CX3CR1, XCR1
<b>Monocytes [56, 57]</b>	
Monocyte résident (CD11a, CD14 <sup>lo</sup> , CD16 <sup>+</sup> , CD64)	CXCR4, CX3CR1 <sup>hi</sup>
Monocyte inflammatoire (CD11a, CD14 <sup>hi</sup> , CD16 <sup>-</sup> , CD62L <sup>+</sup> )	CCR2, CXCR2, CXCR4, CX3CR1 <sup>lo</sup>
<b>Lymphocytes natural killer (NK) [58]</b>	
NK au repos (CD16 <sup>hi</sup> , CD56 <sup>lo</sup> )	CCR7, CXCR4, CX3CR1
NK activés (CD16 <sup>lo</sup> , CD56 <sup>hi</sup> )	CCR1, CCR2, CCR3, CCR6, CCR7, CCR8, CXCR3, CXCR4, CX3CR1

**Tableau I. Différenciation leucocytaire et expression différentielle des récepteurs de chimiokines sur les cellules lymphoïdes humaines.**

la population de lymphocytes T appelés *follicular B helper* [22]. CCR7 et ses ligands CCL19 et CCL21 sont également impliqués dans le guidage des cellules dendritiques (DC) jusqu'aux ganglions lymphatiques [20]. Enfin, les chimiokines participent, comme les cytokines, à la différenciation fonctionnelle des cellules effectrices, comme pour les CD4 Th1/Th2 [23], mais aussi pour les CD8 [24], les NK (*natural killer*) [25], les monocytes [26] et les DC [27] (Tableau I).

### Fonctions physiopathologiques des chimiokines : un « code barre » adapté à chaque situation

Comme souvent, ce recrutement physiologique a son pendant pathologique. Un état donné du réseau des Ch et des cytokines est associé à un type d'inflammation particulier : Th2 comme la dermatite et l'asthme, Th1 comme la maladie de Crohn et la sclérose en plaques. La diapédèse d'une cellule - au cours d'une pathologie particulière, à un stade de différenciation déterminé et à travers un type donné de barrière endothéliale - nécessite un « code barre »

précis, dont les éléments identifiants sont constitués des Ch, des Rch, des intégrines et de leurs ligands, afin de pouvoir atteindre un site particulier [6]. Il s'agit donc d'une combinatoire raffinée, qui permet le recrutement des « bonnes » cellules au « bon » endroit et au « bon » moment (Figure 2).

L'importance fonctionnelle des Ch et des Rch est d'ailleurs confirmée par leur détournement par les virus [28]. On sait que le virus d'immunodéficience humaine (VIH) utilise, en plus du CD4, le CCR5 et le CXCR4 comme corécepteurs pour infecter les lymphocytes T4. De son côté, *Plasmodium vivax* se fixe sur les érythrocytes qu'il infecte en se liant à l'antigène Duffy, qui se révèle être un Rch particulier [29]. Au-delà de cette exploitation de Rch existants, certains virus herpétiques (CMV - cytomégalo-virus, HHV6 (*human herpes virus*), HHV7 et HHV8) sont capables de sécréter des Ch et des Rch, qui agissent comme des leurres pour les Rch et les Ch cellulaires [28].

### Utilisation thérapeutique des chimiokines

Ces différentes implications physiopathologiques des Ch et de leurs récepteurs ont motivé leur utilisation à des fins thérapeutiques. Selon que l'on cherche à inhiber, ré-équilibrer ou stimuler un effet des Ch, on peut distinguer trois stratégies d'utilisation pharmacologique des Ch.

### Recherche d'antagonistes des chimiokines

C'est dans le cas de l'infection par le VIH que l'application thérapeutique des Ch a été tentée en premier lieu. Connaissant leur rôle dans la reconnaissance du virus par la cellule CD4<sup>+</sup>, des antagonistes de CCR5 et de CXCR4 ont été testés en études cliniques avec quelques résultats prometteurs [30].

De nombreuses Ch sont exprimées au cours de l'athérogenèse, inflammation des parois vasculaires, qui constitue la première cause des accidents cardiovasculaires. Parmi elles, CCL2 et CX3CL1 semblent avoir un rôle particulièrement important dans la formation de la plaque d'athérome et l'influx initial de monocytes dans la paroi de l'artère [31]. Des analogues de chacune de ces Ch ont donc été recherchés : leurs tests dans des modèles animaux sont encourageants [32].

L'asthme est associé à une accumulation sélective et une activation d'éosinophiles et de mastocytes au niveau de l'épithélium bronchique. Le CCR3 et ses ligands semblent être impliqués dans ce recrutement. Récemment, une étude clinique de phase II utilisant un antagoniste de CCR3 a été mise en place pour le traitement de l'asthme et de la rhinite allergique [33]. Par ailleurs, des antagonistes des Ch sont en essai clinique dans certaines pathologies inflammatoires auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaques [34].

De nombreux travaux indiquent que les interactions Ch-Rch ont un rôle dans l'infiltration leucocytaire et la production des médiateurs inflammatoires associés au rejet de greffe. Ainsi, l'inactivation chez la souris des Rch comme CXCR3 [35], et dans une moindre mesure CX3CR1 [36], CCR1 [37] et CCR5 [38], permet une augmentation substantielle de la survie de greffe de cœur. La protection du greffon a également été observée dans d'autres contextes tissulaires comme le rein, le poumon ou la peau. Une amélioration de la survie a aussi été obtenue en traitant des rongeurs avec des anticorps ou des antagonistes bloquant ces Rch. En revanche, l'utilisation d'anticorps neutralisant les ligands correspondants est généralement moins efficace, sauf dans le cas d'IP-10 (*interferon-inducible protein-10*) [39]. La traduction chez l'homme du rôle de CCR5 dans la transplantation est observée chez les receveurs porteurs homozygotes de la forme inactive du CCR5, pour lesquels la durée de vie des greffes rénales est prolongée [40].

### Ré-équilibrer l'environnement en chimiokinique

En fait, l'étude de leurs fonctions physiopathologiques a clairement montré que les Ch n'intervenaient pas seulement dans la migration cellulaire. Ainsi, dans le cancer, elles interviennent aussi dans les phénomènes de transformation cellulaire, de dissémination des métastases, de développement tumoral et de régulation angiogénique. CXCR3 et ses ligands sont angiostatiques [41], tandis que les couples CXCR2/CXCL8 et CXCR4/CXCL12 sont nettement angiogéniques [42]. Enfin, de nombreux autres travaux attestent que certaines Ch et leurs récepteurs orchestrent la destination précise et préférentielle de cellules métastatiques vers un organe donné.

Au vu du rôle important des Ch dans la régulation de l'angiogenèse tumorale et des processus métastatiques, de nombreux travaux tentent d'utiliser des analogues de Ch, agonistes ou antagonistes, pour obtenir une réduction tumorale [43]. Plusieurs études ont en effet démontré qu'un recrutement, par les Ch, de lym-

phocytes infiltrants dans une tumeur indique un pronostic favorable. L'expression de CCL5 par les cellules tumorales de patients ayant un cancer du poumon a été associée à une réponse lymphocytaire active, et constitue un facteur prédictif de survie [44]. Enfin, l'étude de patients ayant des cancers colorectaux montre une corrélation positive entre la présence de CX3CL1 au niveau des tumeurs, le recrutement des lymphocytes infiltrant les tumeurs et le taux de survie [45].

Afin de rétablir l'équilibre des cellules immunocompétentes en faveur des cellules effectrices T ou NK, des modèles expérimentaux ont été développés afin de changer l'équilibre chimiokinique. En effet, la seule addition des Ch CCL1, -2, -3, -5, -16, -19, -20, -21, CXCL10 ou XCL1 induit une régression tumorale et une immunité face à un nouveau *challenge* tumoral [46]. Toutefois, le seul recrutement des cellules ne suffit pas, il faut aussi que ces cellules puissent cibler les cellules tumorales. C'est ce qui a été tenté en utilisant des molécules-chimères, fusion d'une Ch avec un antigène associé aux tumeurs. Ainsi, les protéines chimériques couplant CXCL10 ou CCL7 aux régions variables d'immunoglobulines spécifiques de cellules de lymphomes sont capables de déclencher une réponse inflammatoire et de produire une protection anti-tumorale [47]. D'autres Ch comme CCL19, CCL20 et CCL21 permettent de recruter les DC immatures et induisent un effet antitumoral efficace [48], mais cette migration doit être associée à l'activation des DC [49]. Quoiqu'il en soit, les multiples fonctions des Ch (angiostatique/angiogénique, défensif/trophique, recrutement lymphocytaire/dispersion métastatique) dans un environnement tumoral déjà riche en Ch rendent difficile leur utilisation directe dans la thérapeutique anticancéreuse.

### Les chimiokines comme adjuvants de vaccins

On sait que, pour un vaccin, le choix des adjuvants vaccinaux est aussi important que la sélection du ou des antigènes. Ces adjuvants stimulent en effet l'immunité innée par les *Toll-like receptors*, qui reconnaissent les signaux de danger. Ainsi, le vaccin ADN contenant des motifs CpG imite les effets des virus atténués dans leur capacité à induire les réponses immunitaires T. Pourtant, le niveau d'immunogénicité de ces vaccins ADN est insuffisant pour obtenir des réponses fortes chez l'homme [50]. Cette insuffisance peut être compensée par de l'ADN codant pour des cytokines et des Ch [51]. L'utilisation de CCL5, CCL2 et CCL21 comme adjuvants vaccinaux s'est ainsi montrée bénéfique pour améliorer les réponses induites par la vaccination ADN anti-VIH [52]. À partir de là, des vaccins plus efficaces pourraient être produits, ciblant par exemple telle ou telle sous-population lymphocytaire particulière, ou utilisant tel ou tel site de vaccination plus spécifique.

### Conclusions

Les chimiokines ont suscité une recherche passionnante aussi bien sur le plan fondamental que préclinique. Si les nombreuses tentatives d'essais thérapeutiques restent pour l'instant décevantes [5], elles sont toujours instructives, car reposant de nouvelles questions de physiologie fondamentale. La complexité du réseau des chimiokines est, à cet égard, particulièrement typique de celle de cet autre réseau

particulièrement intriqué d'études fondamentales et appliquées que constitue l'immunologie moderne. ♦

## SUMMARY

### Complexity of the chemokine network

The immune system relies on the motility on various cell types that roam the host through the blood, the peripheral tissues and the lymphoid organs, looking for pathogens. Along their maturation and/or activation, the cell migratory capacities change in order to allow them to leave organs where they have been produced such as thymus and bone marrow, to locate in strategic sites to sense surrounding microbes, to meet and interact with other cells, and finally to access peripheral tissues and organs to eradicate the pathogens. This cell traffic is a highly organized process that involves numerous protein families such as adhesion molecules, proteases and chemotactic factors. Among the latter, chemokines are in the front line. We will here summarize the recent findings stressing out their physiopathological relevance and will describe thereafter their possible therapeutic use. ♦

## GLOSSAIRE

### Dénominations des principales chimiokines antérieurement à la classification internationale

- XCCL1** : lymphotactine
- CCL2** : MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*)
- CCL3** : MIP-1 $\alpha$  (*macrophage inflammatory protein 1  $\alpha$* )
- CCL4** : MIP-1 $\beta$
- CCL5** : RANTES
- CCL7** : MCP-3
- CCL8** : MCP-2
- CCL11** : éotaxine
- CCL20** : exodus-1
- CCL25** : TECK (*thymus-expressed chemokine*)
- CCL28** : CCK1 (*cholécystokinine*)
- CXCL1** : GRO-1
- CXCL8** : IL-8
- CXCL10** : IP-10 (*interferon  $\gamma$ -inducible protein 10*)
- CXCL12** : SDF-1/PBSF (*stromal derived factor-1/ Pro-B cell stimulatory factor*)
- CX3CL1** : fractalkine

## RÉFÉRENCES

1. Foussat A, Galanaud P, Emilie D. Les chimiokines et la longue marche des leucocytes. *Med Sci (Paris)* 2000 ; 16 : 757-66.
2. Cyster JG. Chemokines, sphingosine-1-phosphate, and cell migration in secondary lymphoid organs. *Annu Rev Immunol* 2005 ; 23 : 127-59.
3. Mantovani A. The chemokine system: redundancy for robust outputs. *Immunol Today* 1999 ; 20 : 254-7.
4. Morange M. Déconstruction de la notion de gène. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 835-6.
5. Luster AD, Alon R, von Andrian UH. Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. *Nat Immunol* 2005 ; 6 : 1182-90.
6. Rot A, Von Andrian UH. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokines grammar for immune cells. *Ann Rev Imm.* 2004 ; 22 : 891-928.
7. Springael JY, Urizar E, Parmentier M. Dimerization of chemokine receptors and its functional consequences. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005 ; 16 : 611-23.
8. Bulenger S, Marullo S, Bouvier M. Emerging role of homo- and heterodimerization in G-protein-coupled receptor biosynthesis and maturation. *Trends Pharmacol Sci* 2005 ; 26 : 131-7.
9. Jordan BA, Devi LA. G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. *Nature* 1999 ; 399 : 697-700.
10. Percherancier Y, Berchiche YA, Slight I, et al. Bioluminescence resonance energy transfer reveals ligand-induced conformational changes in CXCR4 homo- and heterodimers. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 9895-903.
11. El-Asmar L, Springael JY, Ballet S, et al. Evidence for negative binding cooperativity within CCR5-CCR2b heterodimers. *Mol Pharmacol* 2005 ; 67 : 460-9.
12. Chen C, Li J, Bot G, et al. Heterodimerization and cross-desensitization between the [ $\mu$ ]-opioid receptor and the chemokine CCR5 receptor. *Eur J Pharmacol* 2004 ; 483 : 175-86.
13. Lortat-Jacob H, Grosdidier A, Imbert A. Structural diversity of heparan sulfate binding domains in chemokines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 1229-34.
14. Proudfoot AE, Handel TM, Johnson Z, et al. Glycosaminoglycan binding and oligomerization are essential for the *in vivo* activity of certain chemokines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 1885-90.
15. Van Den Steen PE, Wuyts A, Husson SJ, et al. Gelatinase B/MMP-9 and neutrophil collagenase/MMP-8 process the chemokines human GCP-2/CXCL6, ENA-78/CXCL5 and mouse GCP-2/LIX and modulate their physiological activities. *Eur J Biochem* 2003 ; 270 : 3739-49.
16. Thelen M. Dancing to the tune of chemokines. *Nat Immunol* 2001 ; 2 : 129-34.
17. Rosic-Mrkic B, Fischer M, Leemann C, et al. RANTES (CCL5) utilizes the proteoglycan CD44 as an auxiliary receptor to mediate cellular activation signals and HIV-1 enhancement. *Blood* 2003 ; 24 : 24.
18. Moatti D, Faure S, Fumeron F, et al. Polymorphism in the fractalkine receptor CX3CR1 as a genetic risk factor for coronary artery disease. *Blood* 2001 ; 97 : 1925-8.
19. Lavergne E, Labreuche J, Daoudi M, et al. Adverse associations between CX3CR1 polymorphisms and risk of cardiovascular or cerebrovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 ; 25 : 847-53.
20. Campbell DJ, Kim CH, Butcher EC. Chemokines in the systemic organization of immunity. *Immunol Rev* 2003 ; 195 : 58-71.
21. Muller G, Hopken UE, Lipp M. The impact of CCR7 and CXCR5 on lymphoid organ development and systemic immunity. *Immunol Rev* 2003 ; 195 : 117-35.
22. Breitfeld D, Ohl L, Kremmer E, et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J Exp Med* 2000 ; 192 : 1545-52.
23. O'Garra A, McEvoy LM, Zlotnik A. T-cell subsets: chemokine receptors guide the way. *Curr Biol* 1998 ; 8 : R646-9.
24. Rabin RL, Park MK, Liao F, et al. Chemokine receptor responses on T cells are achieved through regulation of both receptor expression and signaling. *J Immunol* 1999 ; 162 : 3840-50.
25. Morris MA, Ley K. Trafficking of natural killer cells. *Curr Mol Med* 2004 ; 4 : 431-8.
26. Ancuta P, Moses A, Gabuzda D. Transendothelial migration of CD16<sup>+</sup> monocytes in response to fractalkine under constitutive and inflammatory conditions. *Immunobiology* 2004 ; 209 : 11-20.
27. Caux C, Vanbervliet B, Massacrier C, et al. Regulation of dendritic cell recruitment by chemokines. *Transplantation* 2002 ; 73 : S7-11.
28. Murphy PM. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nat Immunol* 2001 ; 2 : 116-22.
29. Hatabu T, Kawazu S, Aikawa M, et al. Binding of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to the membrane-bound form of Fractalkine/CX3CL1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 15942-6.
30. Onuffer J, Horuk R. Chemokines, chemokine receptors and small-molecule antagonists : recent developments. *Trends Pharmacol Sci* 2002 ; 23 : 459.
31. Reape TJ, Groot PH. Chemokines and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999 ; 147 : 213-25.
32. Bursill CA, Channon KM, Greaves DR. The role of chemokines in atherosclerosis: recent evidence from experimental models and population genetics. *Curr Opin Lipidol* 2004 ; 15 : 145-9.

33. Elsner J, Escher SE, Forssmann U. Chemokine receptor antagonists: a novel therapeutic approach in allergic diseases. *Allergy* 2004 ; 59 : 1243-58.
34. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 610-21.
35. Hancock WW, Lu B, Gao W, et al. Requirement of the chemokine receptor CXCR3 for acute allograft rejection. *J Exp Med* 2000 ; 192 : 1515-20.
36. Haskell CA, Hancock WW, Salant DJ, et al. Targeted deletion of CX(3)CR1 reveals a role for fractalkine in cardiac allograft rejection. *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 679-88.
37. Gao W, Topham PS, King JA, et al. Targeting of the chemokine receptor CCR1 suppresses development of acute and chronic cardiac allograft rejection. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 35-44.
38. Gao W, Faia KL, Csizmadia V, et al. Beneficial effects of targeting CCR5 in allograft recipients. *Transplantation* 2001 ; 72 : 1199-205.
39. Hancock WW, Wang L, Ye Q, et al. Chemokines and their receptors as markers of allograft rejection and targets for immunosuppression. *Curr Opin Immunol* 2003 ; 15 : 479-86.
40. Fischereder M, Luckow B, Hoher B, et al. CC chemokine receptor 5 and renal-transplant survival. *Lancet* 2001 ; 357 : 1758-61.
41. Sgadari C, Angiolillo AL, Tosato G. Inhibition of angiogenesis by interleukin-12 is mediated by the interferon-inducible protein 10. *Blood* 1996 ; 87 : 3877-82.
42. Salcedo R, and Oppenheim JJ. Role of chemokines in angiogenesis: CXCL12/SDF-1 and CXCR4 interaction, a key regulator of endothelial cell responses. *Microcirculation* 2003 ; 10 : 359-70.
43. Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer* 2004 ; 4 : 540-50.
44. Moran CJ, Arenberg DA, Huang CC, et al. RANTES expression is a predictor of survival in stage I lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2002 ; 8 : 3803-12.
45. Ohta M, Tanaka F, Yamaguchi H, et al. The high expression of Fractalkine results in a better prognosis for colorectal cancer patients. *Int J Oncol* 2005 ; 26 : 41-7.
46. Rollins BJ, Sunday ME. Suppression of tumor formation *in vivo* by expression of the JE gene in malignant cells. *Mol Cell Biol* 1991 ; 11 : 3125-31.
47. Biragyn A, Kwak LW. B-cell malignancies as a model for cancer vaccines: from prototype protein to next generation genetic chemokine fusions. *Immunol Rev* 1999 ; 170 : 115-26.
48. Caux C, Ait-Yahia S, Chemin K, et al. Dendritic cell biology and regulation of dendritic cell trafficking by chemokines. *Springer Semin Immunopathol* 2000 ; 22 : 345-69.
49. Merad M, Fong L, Bogenberger J, et al. Differentiation of myeloid dendritic cells into CD8alpha-positive dendritic cells *in vivo*. *Blood* 2000 ; 96 : 1865-72.
50. Shedlock DJ, Weiner DB. DNA vaccination: antigen presentation and the induction of immunity. *J Leukoc Biol* 2000 ; 68 : 793-806.
51. Scheerlinck JJ. Genetic adjuvants for DNA vaccines. *Vaccine* 2001 ; 19 : 2647-56.
52. Xin KQ, Lu Y, Hamajima K, et al. Immunization of RANTES expression plasmid with a DNA vaccine enhances HIV-1-specific immunity. *Clin Immunol* 1999 ; 92 : 90-6.
53. Sozzani S. Dendritic cell trafficking: more than just chemokines. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005 ; 16 : 581-92.
54. Moser B, Wolf M, Walz A, et al. Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control. *Trends Immunol* 2004 ; 25 : 75-84.
55. O'Garra A, McEvoy LM, Zlotnik A. T-cell subsets: chemokine receptors guide the way. *Curr Biol* 1998 ; 8 : R646-9.
56. Geissmann F, Jung S, Littman DR. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity* 2003 ; 19 : 71-82.
57. Ancuta P, Rao R, Moses A, et al. Fractalkine preferentially mediates arrest and migration of CD16+ monocytes. *J Exp Med* 2003 ; 197 : 1701-7.
58. Maghazachi AA. Compartmentalization of human natural killer cells. *Mol Immunol* 2005 ; 42 : 523-9.

**TIRÉS À PART**  
P. Deterre

Médecine-Sciences  
Flammarion

## Les 100 médicaments essentiels en psychiatrie

2002 - Broché - 656 pages - 78 €

Janvier 2007 - Broché - 502 pages - 95 €

Stephen M. STAHL - Traduit par le Dr Patrick LENOIRE

### LE GUIDE DU PRESCRIPTEUR Psychopharmacologie essentielle

Un guide thérapeutique pratique et complet avec, pour chaque substance, la classe pharmacologique, le mode d'action, la posologie, les effets secondaires, les précautions particulières, les interactions médicamenteuses, les indications et contre-indications, le nom générique et le nom commercial. Une rédaction claire, précise, accessible, pratique et, pour attendre rapidement les données recherchées, des couleurs selon l'information traitée, des icônes pour identifier les rubriques, trois index : par nom de médicament, par indications et pathologies, par classe médicamenteuse.

Stephen M. Stahl est professeur de psychiatrie à l'université de Californie-San Diego et chairman à l'Institut de Neurosciences de Carlsbad. C'est un spécialiste en psychopharmacologie de renommée internationale.

De même auteur :  
**PSYCHOPHARMACOLOGIE ESSENTIELLE**  
Bases neuroscientifiques et applications pratiques

Tout ce qu'il faut savoir pour mener à bien un traitement médicamenteux psychiatrique : modalités d'action des neurotransmetteurs, propriétés particulières des récepteurs, modes d'action des antidépresseurs, des anxiolytiques et des hypnotiques, théories physiopathologiques de la schizophrénie, des toxicomanies, des troubles de la sexualité.

Un livre de référence, pratique et exhaustif, servi par une rédaction claire et de nombreux schémas explicatifs.

En vente chez votre librairie spécialisée, par correspondance ou sur notre site [medecine.flammarion.com](http://medecine.flammarion.com)

---

**BON DE COMMANDE** à retourner à Flammarion Médecine-Sciences  
87 quai Panhard et Levassor - 75647 PARIS Cedex 13

NOM / Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Je commande et je joins mon règlement par chèque à l'ordre de Flammarion SA (une facture acquittée sera incluse dans le colis)

Le guide du prescripteur : 95 € (+ 5 € de participation aux frais de port) soit ..... 100,00 €

Psychopharmacologie essentielle : 78 € (+ 5 € de participation aux frais de port) soit ..... 83,00 €