

CHAPITRE 6 : TRAITEMENTS ET PISTES THERAPEUTIQUES

[1. TRAITEMENTS GENERAUX : LES ANTI-INFLAMMATOIRES ET LES IMMUNOSUPPRESSEURS]

Les glandes surrénales secrètent de l'hydro-cortisol qui participe au retour au calme en fin de réponse inflammatoire normale. Dans le cas de réaction inflammatoire chronique, on utilise différents types d'anti-inflammatoires : les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

1. 1. Les corticoïdes

La corticothérapie par voie générale constitue le traitement de première intention de nombreuses maladies inflammatoires, du fait de ses propriétés anti-inflammatoires puissantes et de son effet immunosuppresseur[#] global. Il s'agit des traitements prescrits en première ligne pour calmer l'inflammation en cas de crise. Les choix du médicament et de sa voie d'administration dépendent de l'intensité des symptômes et de leur localisation dans le système digestif.



Comment ce médicament a-t-il été découvert ?

En 1940, Philip Hench observe que, lorsque des femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde sont enceintes, leur état s'améliore. Reliant cette observation au fait que les glandes surrénales sont plus actives pendant la grossesse (on savait déjà à l'époque que le cortisol était une hormone normalement synthétisée par les glandes surrénales), il entreprend avec Kendall une étude sur les effets de la cortisone sur la polyarthrite rhumatoïde.

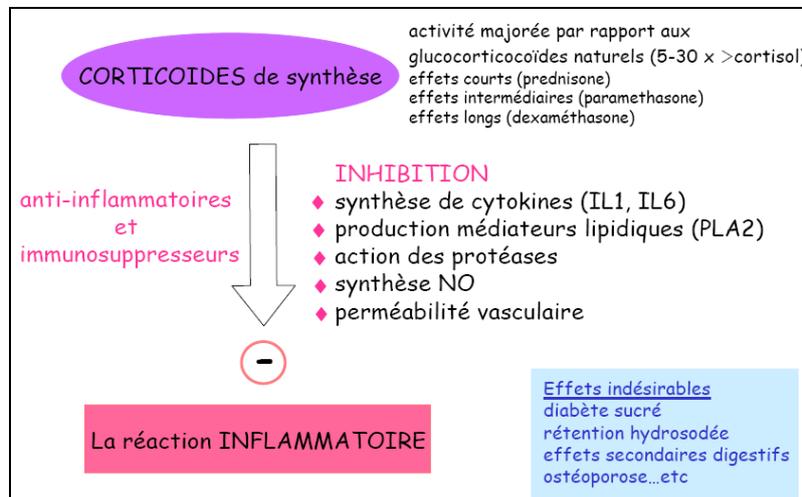
La découverte de la cortisone a été présentée la 1ère fois en avril 1949, le premier jour du congrès international de rhumatologie à New York. Le rhumatologue Philip Hench a présenté à l'ensemble de ses collègues une malade impotente en raison de l'importance de ses rhumatismes. Le quatrième jour du congrès, les mêmes congressistes étaient stupéfaits de retrouver la malade qui était libre de tous ses mouvements. Le Docteur Hench lui avait administré pour la 1ère fois de la cortisone.

Les effets de l'hormone sont donc spectaculaires : le premier médicament efficace contre les maladies rhumatismales vient d'entrer dans la pharmacopée. Kendall, Reichstein et Hench reçurent en 1950 le prix Nobel de physiologie ou médecine pour leur découverte.

Les corticoïdes agissent globalement sur l'inflammation et sur le système immunitaire. Certaines des actions des corticoïdes sont résumées ci-dessous :

- inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , TNF- α) ;
- inhibition de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T et B ;
- inhibition de l'expression de certaines molécules d'adhésion (servant à recruter, à partir du sang, sur le site d'infection, les cellules circulantes) intervenant dans l'inflammation et l'immunité innée;
- diminution de la perméabilité vasculaire, empêchant l'afflux des leucocytes.

Les « bolus » (= injection rapide et brève dans le sang) de corticoïdes (méthylprednisolone) ont deux avantages : le premier est d’obtenir une maîtrise rapide de l’inflammation ; le second de réduire la dose totale cumulée des corticoïdes. Les « bolus » entraînent une diminution rapide et transitoire de certaines cytokines pro-inflammatoires comme l’IL-1, une diminution du nombre de lymphocytes T, ...



(source : «Réaction inflammatoire» de Prin L., Hachulla E., Hennache B., Bonnotte B., Dubucquoi S., Abbal M., Faure G., Bouletreau P.)

1. 2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L’aspirine entre dans cette classe de médicaments : ce composé a été inventé il y a 150 ans environ par Felix Hoffman !

Les AINS ont un effet anti-inflammatoire en agissant sur le métabolisme des prostaglandines : ils inhibent les enzymes Cox1 et Cox2, qui transforment l’acide arachidonique en prostaglandines (PG). Cox-1 est exprimé en continu et assure un niveau de base des PG. A l’opposé, la synthèse de Cox-2 est stimulée par certaines cytokines pro-inflammatoires (notamment le TNF et l’IL-1), en réponse à une infection ou une inflammation. Cox-2 augmente la synthèse des PG pro-inflammatoires.

Comme l’estomac est protégé par les prostaglandines (sécrétées par la Cox-1), les AINS augmentent le risque d’ulcère. L’idéal théorique serait des AINS qui ne bloqueraient que Cox-2 et qui auraient donc moins d’effets indésirables (irritation ou ulcération de la muqueuse gastro-intestinale) puisqu’ils maintiendraient la production de prostaglandines gastriques protectrices... Il en existe qui ont d’ailleurs permis de réduire les effets gastro-intestinaux indésirables. Néanmoins, il existe d’autres effets indésirables des AINS, et en particulier une toxicité cardiovasculaire. Cette toxicité, présente avec tous les AINS, est peut-être plus importante avec les inhibiteurs spécifiques de la Cox-2 (ou coxibs), ce qui limite les indications à cette nouvelle famille d’AINS, notamment chez les personnes à risque élevé de thrombose. Ces composés peuvent être utilisés dans le traitement de l’arthrite, et pourraient aussi diminuer le risque de cancer du côlon chez les personnes à haut risque.

Important : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont contre-indiqués chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn, car ils peuvent aggraver les symptômes ou déclencher une crise aiguë !



Antidouleurs ou anti-inflammatoires ?

Les médicaments « antidouleur » modulent la transmission et l'intégration de l'influx nerveux par les récepteurs de la douleur. Prescrits en fonction de l'intensité de la douleur, ils comprennent les antipyrétiques (médicament contre la fièvre comme le paracétamol) et les opioïdes (médicament agissant sur des récepteurs antidouleur ou inhibant la recapture des ligands stimulant les récepteurs à la douleur, comme la morphine, la codéine ou le tramadol). On trouve en pharmacie des médicaments en vente libre sous l'appellation « antalgique » qui sont en fait des anti-inflammatoires (comme l'ibuprofène) : attention aux contre-indications qui sont les mêmes que pour les AINS prescrits par ordonnance !

Ils peuvent agir (cas de l'aspirine) ou non (cas du paracétamol) sur l'inflammation : les anti-inflammatoires sont des antidouleurs, mais les antidouleurs ne sont pas forcément des anti-inflammatoires !

1. 3. Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs comprennent le cyclophosphamide (Endoxan®), le méthotrexate (MTX®), l'azathioprine (Imurel®), la ciclosporine (Néoral®) et le MMF (CellCept®) :

- le cyclophosphamide est largement utilisé en hématologie et en cancérologie. Il est prescrit aussi dans les formes graves de maladies auto-immunes menaçant le pronostic vital ou le fonctionnement d'un organe noble comme le cœur, le rein, le cerveau ou le poumon (généralement formes graves de maladies auto-immunes systémiques). Il peut être utilisé aussi en seconde intention lorsque la maladie est cortico-résistante ou devient cortico-dépendante. Ce composé fait partie de la famille des moutardes azotées (voir ci-dessous) et il agit directement sur l'ADN en « soudant » les brins d'ADN entre eux : ceci empêche ces brins d'ADN de se séparer, empêchant ainsi sa réplication, et dès lors la division des cellules. Son action s'exerce donc de manière prépondérante sur les cellules en train de se multiplier : le cyclophosphamide diminue la prolifération des lymphocytes (diminution des lymphocytes T, baisse de la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B) ;



Découverte fortuite des effets des moutardes azotées (gaz de combat)

En décembre 1943, un navire américain, le « John E. Harvey » a coulé avec dans ses soutes, 100 tonnes de nitrogen mustards, produits dérivés du gaz moutarde (gaz utilisé par les Allemands pendant la première guerre mondiale).

On s'est alors très vite aperçu que les rescapés dont la peau et les poumons avaient été brûlés par le gaz, présentaient également une forte diminution du nombre de leurs globules blancs. Informé de cet accident, Frédéric Philips et Alfred Gilman ont alors étudié in vitro ces moutardes azotées et ont montré une inhibition des divisions cellulaires, et une action toxique sur le noyau des cellules en division.

Depuis ces composés sont largement utilisés en chimiothérapie et en hématologie.

- le méthotrexate est prescrit dans certaines connectivites, notamment dans les myopathies inflammatoires et dans la polyarthrite rhumatoïde. C'est aussi un anti-inflammatoire : il altère la réponse chimiotactique des neutrophiles et inhibe l'activité des lymphocytes T4. Il s'agit du médicament de première intention dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde en prise orale ou sous-cutanée hebdomadaire ;
- l'azathioprine est un bloqueur du cycle cellulaire. Ce médicament est souvent prescrit (de même que le 6-mercaptopurine (6-MP, Purinethol®) dans le cas de la maladie de Crohn ;
- la ciclosporine est une molécule extraite d'un champignon. Elle a comme principale propriété d'interagir avec des constituants intracellulaires mis en jeu dans la transmission des signaux d'activation des lymphocytes T. Elle est très largement utilisée en transplantation d'organes et est utilisée, en seconde intention, dans les formes graves de maladies auto-immunes.

Certains traitements immunosuppresseurs peuvent induire un risque infectieux, ainsi qu'un risque de cytopénie sanguine (diminution du nombre de cellules sanguines), justifiant une surveillance clinique et biologique rigoureuse !

[2. TRAITEMENTS PLUS CIBLES : LES BIOTHERAPIES]

2.1. Introduction

La connaissance des mécanismes de l'inflammation permet d'envisager de cibler plus directement des acteurs de la réaction inflammatoire afin de limiter, autant que possible, les effets secondaires des traitements.



Les biothérapies, qu'est-ce que c'est ?

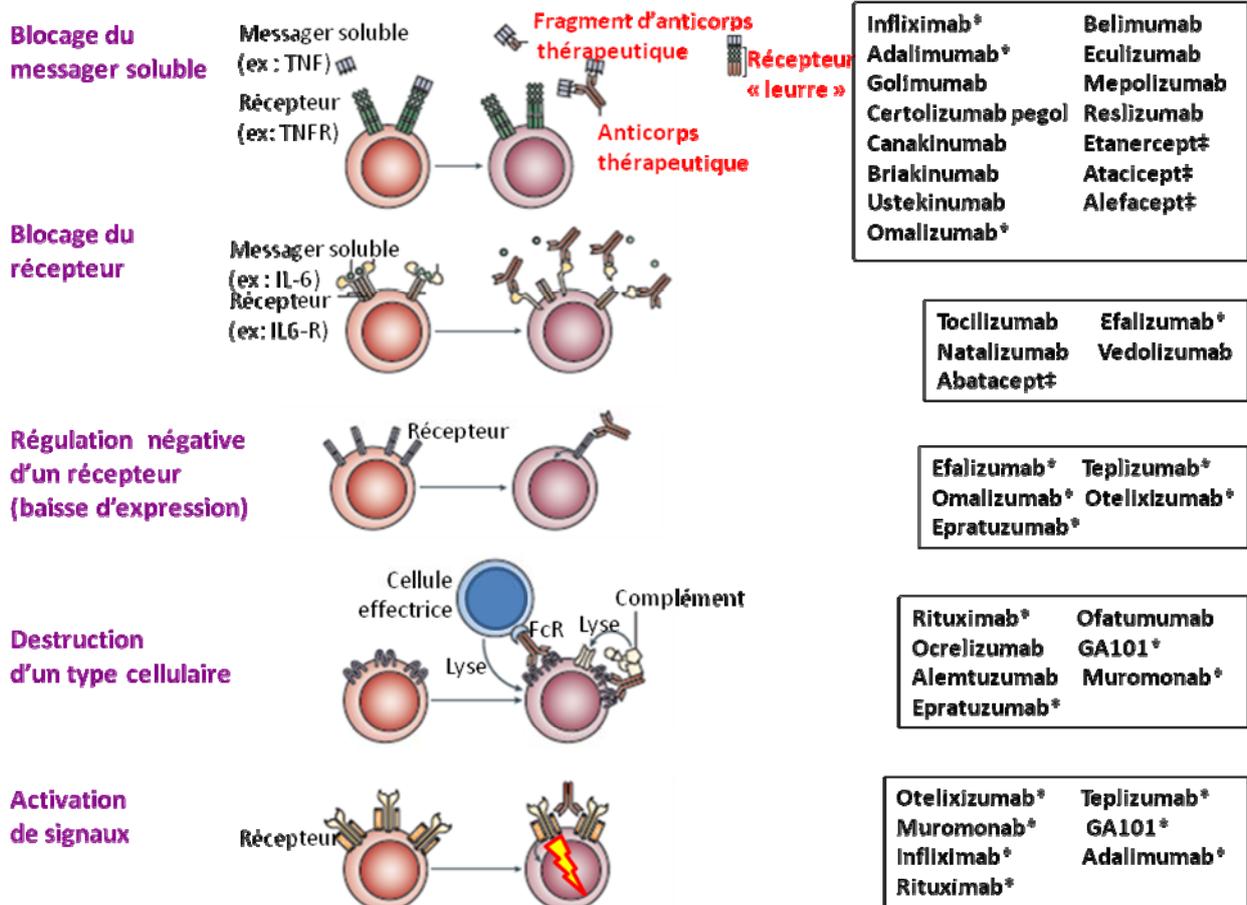
Les biothérapies ne sont pas des thérapies « bio » !... Ce terme regroupe les thérapeutiques qui utilisent des tissus (thérapie tissulaire), des cellules (thérapie cellulaire), ou des composés issus du vivant comme l'ADN (thérapie génique) ou les protéines.

Le terme « biothérapie » s'oppose au terme « chimiothérapie » qui correspond aux traitements qui utilisent des substances chimiques (aspirine, cortisone, ciclosporine ...).

Les biothérapies utilisées pour traiter l'inflammation agissent de différentes façons :

- certaines ciblent un type de cellules (exemple : le Rituximab (Mabthera®) qui cible le lymphocyte B, ou l'abatacept (Orencia®) qui cible le lymphocyte T) ;
- d'autres ciblent les cytokines ou leurs récepteurs (exemples : le tocilizumab (Actemra®) qui cible le récepteur de l'IL-6).

Le schéma ci-après liste différents modes d'action et les composés thérapeutiques associés.



Mode d'action des anticorps thérapeutiques * : anticorps avec plusieurs mécanismes d'action

(source: Chan A.C. and Carter P.J. Nature Reviews Immunology vol. 10, May 2010)

Comme nous l'avons vu tout au long du document, les cytokines jouent un rôle essentiel dans les réactions inflammatoires et la réponse immunitaire. Elles constituent donc une cible idéale pour les traitements contre l'inflammation. On peut utiliser :

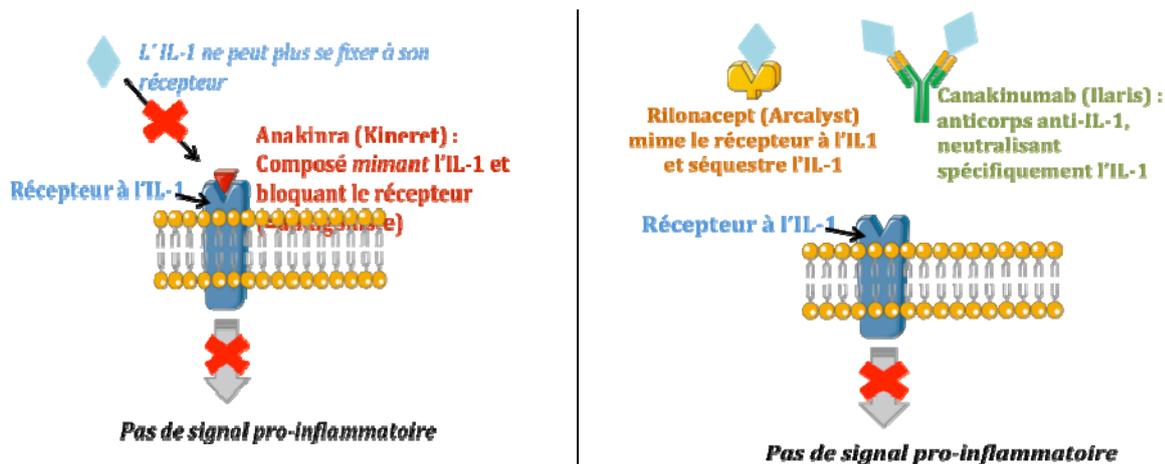
- la cytokine elle-même (dans le cas de cytokines inhibitrices comme l'IL-10) ;
- des inhibiteurs naturels (il existe par exemple un inhibiteur naturel de l'IL-1, l'IL-1RA voir p. 27)
- des anticorps dirigés contre les cytokines ou leur récepteur pour limiter leur action.

Plusieurs pistes thérapeutiques ont été développées pour cibler les principales cytokines participant à l'inflammation telles que l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF α . Comme exemples, nous présenterons les biothérapies anti-IL-1 et anti-TNF α .

2.2. Exemple des anti-IL-1

Comme nous l'avons vu précédemment, l'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire très active produite notamment par les macrophages. La molécule appelée IL-1-RA est produite par les cellules qui synthétisent l'IL-1 : il s'agit d'un antagoniste du récepteur de l'IL-1, c'est-à-dire qu'il se lie à l'IL-1 et bloque, par compétition, la liaison de l'IL-1 à son récepteur et donc son effet biologique. L'IL-1 RA a été découvert en 1985 et le premier essai clinique date de 1994. Ce médicament a été essayé avec succès au cours de l'arthrite juvénile idiopathique, de la maladie de Still de l'adulte, du syndrome de Schnitzler, et fait l'objet d'études de phase II dans les maladies auto-inflammatoires.

Les médicaments actuellement sur le marché visent soit l'IL-1, soit son récepteur comme schématisé ci-dessous :



L'anakinra peut être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde pour compléter l'action du méthotrexate mais son effet est en général nettement inférieur aux anti-TNF ce qui explique le faible nombre de patients traités avec ce médicament. L'Ilaris est, quant à lui, utilisé dans le traitement du syndrome périodique associé à la cryopyrine (voir paragraphe sur les maladies purement auto-inflammatoires, p. 35).

2.3. Les anti-TNF α

Les agents modulant le TNF α ont constitué une avancée thérapeutique importante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies. Ces biothérapies, dont les premiers essais cliniques furent publiés en 1993 dans la polyarthrite rhumatoïde, ont pu être élaborées grâce à une meilleure connaissance immuno-pathologique de cette maladie. Différents travaux ont en effet donné au TNF α un rôle central dans la réaction inflammatoire au sein du tissu synovial (dans les articulations) et il a donc été logique de le proposer comme cible thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde. Des anticorps anti-TNF alpha sont maintenant couramment utilisés dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques et de la maladie de Crohn.

Trois possibilités pour neutraliser cette cytokine : diminuer sa production, le neutraliser après sa production ou bloquer ses cibles.

Ceci peut être réalisé :

- à l'aide d'anticorps qui se lient au TNF α et l'empêchent ainsi d'agir. L'un des premiers, l'infliximab (Remicade), est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn sévère et de la spondylarthrite ankylosante. L'adalimumab (Humira®), comme l'infliximab, est un anticorps dirigé contre le TNF α . Il est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Enfin, le certolizumab (Cimzia) et le golimumab (Simponi®) sont des anticorps anti-TNF α plus récents ;
- à l'aide de récepteurs solubles qui jouent le rôle de leurre pour le TNF α produit par le patient : ces récepteurs solubles fixent le TNF α et l'empêchent d'agir. Le médicament agissant comme récepteur soluble est l'éta nercept (Enbrel). Il est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de certains psoriasis et de la spondylarthrite ankylosante.

[3. VUE GLOBALE ET PERSPECTIVE DE TRAITEMENTS]

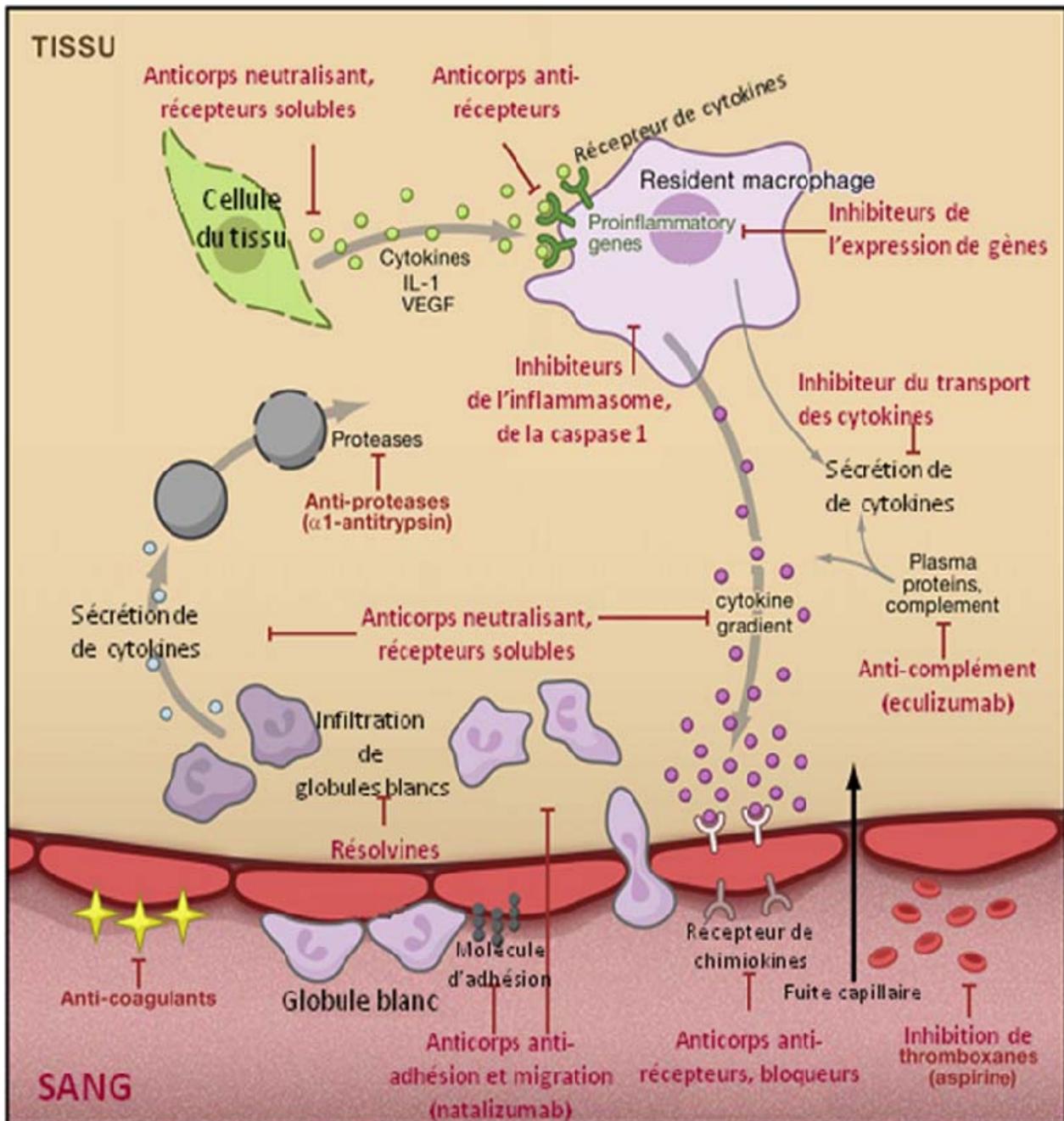
En plus des inhibiteurs de cytokines ou de récepteurs de ces cytokines, plusieurs composés sont, ou seront au cours des prochaines années, des cibles prometteuses pour réduire l'inflammation. On peut citer :

- les molécules d'adhésion qui sont exprimées au niveau des cellules des vaisseaux et permettent aux globules blancs de « s'accrocher » ;
- l'inflammasome et la caspase 1 qui permettent l'activation de la cytokine pro-inflammatoire IL-1 et sa sécrétion ;
- le système du complément ;
- d'autres protéines qui interviennent dans les mécanismes d'activation dans la cellule elle-même, telles que :
 - les kinases (exemples : kinases p38 et Rho) qui régulent l'activation de nombreuses protéines au sein de la cellule ;

- les facteurs de transcription (comme NF-κB) intervenant dans la régulation de gènes pro-inflammatoires ;

• ...

Toutes ces cibles sont résumées dans le schéma ci-après.



Processus inflammatoire et points d'inhibition possibles par des agents anti-inflammatoires

(source : Dinarello C.A., Cell (2010) 140 : 935-950)