



Perspectives thérapeutiques de l'inflammation

**Patrice E. Poubelle
Pierre Borgeat**

P.E. Poubelle, P. Borgeat : Centre de recherche en rhumatologie et immunologie, Centre de recherche du CHUQ et Faculté de médecine, Université Laval, 2705, boulevard Laurier, Ste-Foy, Qc, G1V 4G2 Canada.

► L'avancée technologique permet une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de l'inflammation reliée à chaque maladie. A cet essor est associée une approche pharmacologique plus pointue, comme en témoignent les thérapies biologiques auxquelles la pharmacologie plus conventionnelle vient ajouter un éventail important de combinaisons utiles à l'amélioration du pronostic des maladies inflammatoires. ◀

La réaction inflammatoire, réponse physiologique à une agression, fait intervenir un réseau complexe de médiateurs et de cellules impliqués de façon variable en fonction de l'agent causal, du site et de l'individu lui-même, prenant en compte de possibles variations du terrain génétique. En dépassant son but homéostatique, la réaction inflammatoire se chronicise et peut provoquer des lésions cellulaires et tissulaires; la connaissance des mécanismes intimes impliqués s'accroît grâce à l'avancement technologique, tout en permettant d'envisager une approche thérapeutique mieux ciblée. L'efficacité de la thérapie anti-inflammatoire est d'autant meilleure que l'intervention pharmacologique a lieu précocement en touchant les éléments responsables les plus en amont possible des diverses lésions potentielles. Dans la mesure où l'agent causal est le plus souvent inconnu, notamment au cours des maladies auto-immunes, les notions ci-dessus expliquent la place et l'efficacité de plus en plus grandissantes des polychimiothérapies anti-inflammatoires dont les sites d'action se complètent, tout en essayant de maintenir une relative innocuité. Il faut également souligner que l'impact

des thérapies biologiques, à la fois d'un point de vue efficacité et mécanistique en confirmant le rôle du site visé dans la maladie traitée, est actuellement et pour l'avenir proche très prépondérant. Les autres approches pharmacologiques sont multiples et les essais thérapeutiques humains sous strict contrôle permettent d'envisager des solutions thérapeutiques de plus en plus convaincantes.

Les thérapies biologiques

L'essor thérapeutique des agents biologiques est lié à la production à grande échelle de molécules recombinantes humaines, d'anticorps monoclonaux humanisés (par fusion de la partie constante de l'anticorps humain à la partie hypervariable de l'anticorps monoclonal), à la dissection fine des événements complexes de la réponse inflammatoire, induite notamment par un processus immun, et à la démonstration des effets bénéfiques de ces agents dans les modèles animaux adaptés. Les premières utilisations d'anticorps monoclonaux (anti-CD4, -CD5, -CD7, -CD25, -CD52, -HLA-DR) visant principalement les lymphocytes T auxiliaires impliqués dans la réponse ont été

TIRÉS À PART

P.E. Poubelle.

relativement décevantes quant à leur efficacité dans certaines pathologies comme l'arthrite rhumatoïde [1]. Un ciblage moléculaire plus pointu a ensuite permis d'aboutir à des essais concluants.

Neutraliser certaines cytokines

Ces médiateurs, de sources cellulaires très variables, sont de puissants (dys)régulateurs de la réponse tissulaire. Certains ont des effets majeurs dans la cascade des événements inflammatoires. L'impact physiopathologique des cytokines (variant avec les pathologies considérées, voir *figure 1*)

peut être diminué ou amplifié par diverses approches pharmacologiques. A titre d'exemple, des essais cliniques utilisant des agents recombinants humains ont démontré le caractère peu efficace de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1Ra) au cours du syndrome septicémique. Il en est de même du traitement du choc endotoxique et de la polyarthrite rhumatoïde par le récepteur soluble de type I de l'IL-1 (sIL-1-R I). A la lumière de ces essais, certains effets inattendus ont pu être mis en évidence, comme par exemple la liaison de l'IL-1Ra endogène aux sIL-1-R I injectés laissant place à l'effet de l'IL-1. Cependant,

l'utilisation de l'IL-1Ra au cours de l'arthrite rhumatoïde a donné des résultats plus probants avec un effet bénéfique sur les érosions articulaires [2]. Le médiateur dont les effets semblent contrôler plusieurs niveaux de la réaction inflammatoire est le TNF (*tumor-necrosis factor*), comme ceci a pu être démontré chez des souris transgéniques surexprimant le TNF- α humain. Ces animaux développent une polyarthrite chronique [3], et la neutralisation du TNF- α dans des synoviocytes rhumatoïdes *in vitro* diminue l'expression de facteurs comme les IL-1, -6, -8 et le GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) [4]. La modulation du TNF- α au cours d'essais cliniques multiples a déjà démontré une efficacité supérieure à celle d'autres cytokines. Les anticorps anti-TNF améliorent la mortalité précoce au cours de septicémies, sans en modifier cependant la mortalité tardive. Les récepteurs solubles p75 (p75sTNF-R) sont inefficaces, les p55sTNF-R semblent prometteurs [5]. Des résultats plus intéressants concernent la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, l'arthrite psoriasique et le psoriasis lui-même. En effet, des anticorps anti-TNF- α (exemple : Infliximab) ou une protéine de fusion entre le fragment Fc d'une immunoglobuline (Ig) G1 humaine et deux chaînes identiques d'un monomère recombinant humain p75sTNF-R (exemple : Etanercept, pouvant lier les TNF- α et - β) diminuent l'activité de la maladie rhumatoïde chez environ 70% des patients échappant à l'effet du méthotrexate, avec arrêt de la progression des érosions osseuses ; le méthotrexate associé à Infliximab ou à Etanercept augmente l'efficacité thérapeutique [6, 7]. Le méthotrexate, en association à ces agents biologiques et indépendamment de ses effets propres, aurait l'intérêt de diminuer la formation d'anticorps contre ces agents qui, même humanisés, restent immunogéniques, ce qui limite leur efficacité à long terme. Malgré ces résultats convaincants, il faut rappeler que le TNF est un médiateur indispensable à la réponse immune. Que peuvent être les effets à long terme d'un blocage prolongé de ce facteur ? Il est probable que l'ajustement thérapeutique précis et nécessaire, en dehors de la découverte de l'agent causal, sera

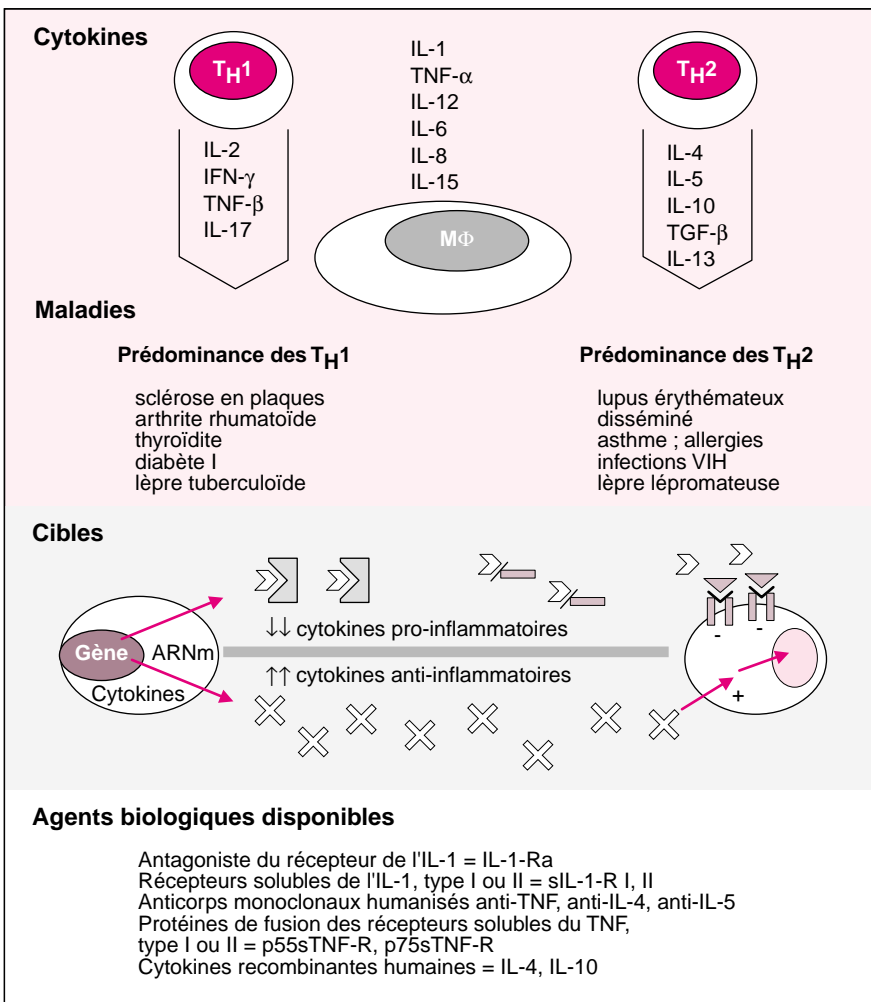


Figure 1. **Cytokines et maladies auto-immunes.** Le contrôle de la maladie par divers types de traitements, notamment biologiques, se traduit par un déplacement vers l'équilibre homéostatique des populations T_{H1} et T_{H2}. T_H = lymphocytes T auxiliaires (helper); M Φ = monocytes/macrophages. Anticorps monoclonal = Δ ; récepteur soluble = \triangleleft ; antagoniste du récepteur = ∇ ; cytokine anti-inflammatoire = \otimes ; cytokine pro-inflammatoire = \gg .

possible après de nombreux travaux minutieux mettant en place le plus d'éléments mécanistiques disponibles.

Au fur et à mesure de l'acutisation des connaissances disséquant le processus inflammatoire, les nouveaux protagonistes deviennent des cibles possibles. Ainsi, les macrophages et fibroblastes rhumatoïdes produisent trop d'IL-15, dont l'effet est de maintenir une stimulation accrue par les lymphocytes T de la synthèse macrophagique de TNF- α [8]; neutraliser l'IL-15 pourrait donc compléter l'effet thérapeutique déjà important d'un anti-TNF. L'IL-12, principalement d'origine macrophagique, active les T_H1. L'addition d'un anti-IL-12 synergise l'effet thérapeutique d'un anti-TNF dans l'arthrite au collagène II [9] et pourrait être un ajout utile en clinique. Le réseau de cytokines s'élargissant sans cesse, la modulation d'autres cytokines, seules ou en association, pourra conduire à des réponses cliniques plus complètes, comme ceci pourrait être le cas en inhibant l'IL-18, cytokine pro-inflammatoire dans la maladie de Crohn, l'arthrite rhumatoïde ou certaines septicémies [10].

De tels exemples d'approche thérapeutique sont de plus en plus nombreux. Au cours de l'asthme allergique (maladie à prédominance cellulaire T_H2; voir *figure 1*), les IL-5, et IL-4 sont impliquées dans le recrutement et l'infiltration des éosinophiles, l'IL-4 étant, de plus, essentielle à la synthèse des IgE par les lymphocytes B. Ces deux cytokines représentent des cibles pharmacologiques de choix. Ainsi, l'injection d'anticorps anti-IL-5 humanisés prévient le recrutement des éosinophiles dans les voies respiratoires après stimulation allergénique, et la nébulisation d'une solution contenant des récepteurs solubles de l'IL-4 semble efficace pour réduire l'asthme modéré [11, 12].

Utiliser les propriétés de certaines cytokines

L'utilisation de cytokines recombinantes humaines, dont les effets peuvent être anti-inflammatoires, s'avère aussi une option thérapeutique intéressante. Elles peuvent permettre de rééquilibrer le rapport T_H1/T_H2 en

fonction de la maladie traitée [13]. Elles peuvent augmenter la concentration des récepteurs des glucocorticoïdes de certaines cellules, favorisant ainsi l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes endogènes ou exogènes; l'IL-10 semble avoir cette capacité sur les monocytes humains [14]. L'IL-10 est efficace au cours de la maladie de Crohn [15], et des essais sont en cours concernant les effets de l'IL-4 et de l'IL-10 dans l'arthrite rhumatoïde [16]. Cependant, si ces agents biologiques sont parfois bénéfiques dans certaines pathologies, ils doivent être proscrits dans d'autres. A titre d'exemple, l'IL-4 est anti-inflammatoire dans l'arthrite rhumatoïde mais est fortement impliquée dans l'allergie; un traitement utilisant des récepteurs IL-4 contrôle l'asthme modéré [12], rendant compte de la difficulté à orchestrer une thérapeutique parfaitement ajustée à chaque individu. Les essais cliniques démontrent aussi régulièrement la présence de patients non répondeurs à ces traitements, soulignant le caractère polymorphe des maladies traitées par ces agents et la complexité des interactions médiateurs-cellules.

En utilisant des modèles animaux, les effets *in vivo* d'autres cytokines laissent entrevoir des alternatives thérapeutiques intéressantes, comme par exemple l'utilisation de l'oncostatine M, dont les propriétés anti-inflammatoires sont démontrées dans des modèles murins d'arthrite et de sclérose en plaques, cela sans induire d'immunosuppression [17]. Malgré tout, des preuves complémentaires sont toujours requises avant l'utilisation en essais cliniques de ces agents thérapeutiques biologiques dans la mesure où, souvent, des résultats contradictoires émergent de la littérature scientifique.

Contre l'adhérence et la migration cellulaire

La margination, la diapédèse et le chimiotactisme cellulaire sont des étapes pouvant être l'objet d'une modulation pharmacologique fine (*figure 2*). L'anti-ICAM-1 (Enlimomab), en diminuant la migration des lymphocytes T et des neutrophiles par blocage de leur adhésion endothéliale, réduit l'activité clinique de la

maladie rhumatoïde [18]. Les chimio-kines, en contrôlant le mouvement des leucocytes et en étant impliquées dans la physiopathologie des maladies inflammatoires et tumorales, représentent des cibles importantes. Des agents biologiques (anticorps, récepteurs solubles...), contrant les effets de ces facteurs, ont déjà démontré leur efficacité thérapeutique dans des modèles animaux de maladies auto-immunes et allergiques [11]. De plus, le blocage des récepteurs CCR5 (servant notamment de co-récepteurs à l'entrée du VIH-1 dans les macrophages et cellules T activées) est un domaine pharmacologique très prometteur pour inhiber l'infection VIH-1 et la progression de la maladie [19].

Bloquer la réponse T

L'interaction lymphocytes T-APC (cellule présentant l'antigène) en présence d'un fragment antigénique fait intervenir un signal conduisant à l'expansion des lymphocytes activés (*figure 3*), phénomène général à la réponse immune et pouvant être dysrégulé dans certaines maladies auto-immunes. L'utilisation de CTLA-4Ig (protéine chimérique associant le domaine extracellulaire du CD152 humain et un fragment Fc d'IgG1 et capable de bloquer l'activation des lymphocytes) au cours du psoriasis vulgaire provoque une amélioration importante des lésions cutanées avec réduction notable de l'hyperplasie épidermique et de l'infiltration lymphocytaire T des lésions cutanées restantes [20]. Cet agent biologique, par ailleurs bien toléré, ouvre des possibilités thérapeutiques importantes dans d'autres pathologies où l'étape CD28/CD152 est impliquée, comme par exemple la sclérose en plaques, le lupus, l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la transplantation...

Moduler l'apoptose

Au cours des maladies auto-immunes, la régulation de la mort cellulaire programmée peut être altérée par diminution de l'apoptose des T_H1, des T_H2 (en fonction de la pathologie en cause), des cellules endothéliales (associées à l'accentuation de l'angiogénèse caractéristique de cer-

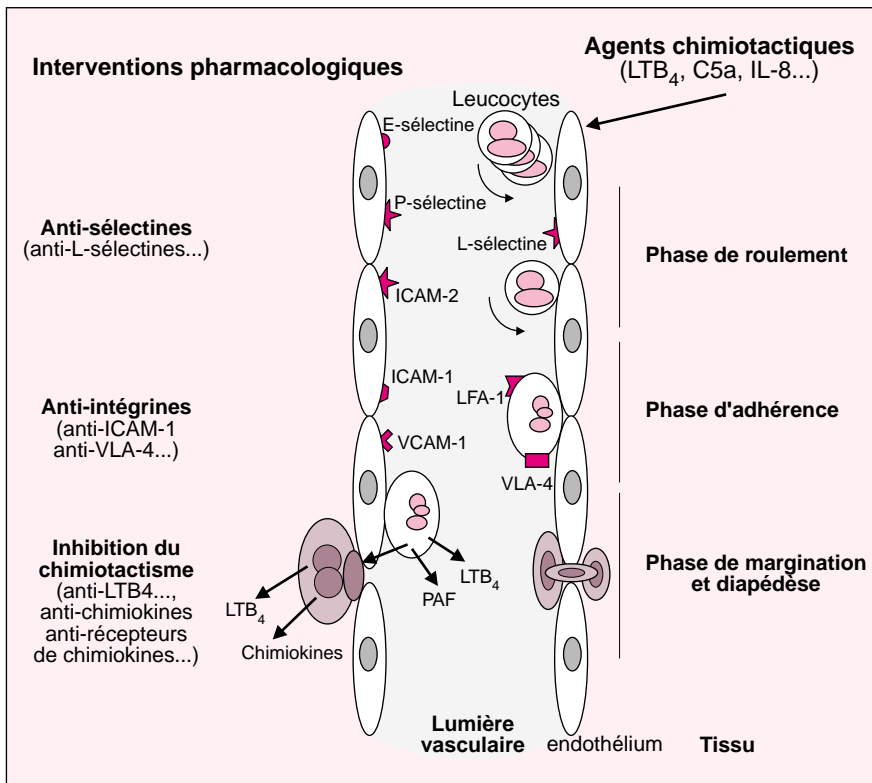


Figure 2. **Sites d'inhibition de l'attraction des leucocytes vers le foyer inflammatoire.** Ce schéma illustre les différentes phases du chimiotactisme des leucocytes et les principales molécules d'adhérence impliquées dans chacune des étapes de la migration des leucocytes; il indique également les interventions pharmacologiques possibles, tant au niveau de l'endothélium que des leucocytes. VLA-4: very late antigen-4; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1; LFA-1: leukocyte function-associated antigen-1; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1; PAF: platelet-activating factor; LTB₄: leucotriène B₄.

taines maladies comme l'arthrite rhumatoïde) ou autres cellules impliquées dans le processus [21, 22]. Les mécanismes régulateurs de l'apoptose cellulaire, bien que partiellement connus, font l'objet d'études pharmacologiques intenses compte tenu de leur impact dans l'homéostasie cellulaire. Ainsi, des anticorps activateurs anti-Fas se liant aux récepteurs Fas (Fas est membre de la famille des récepteurs du TNF) des éosinophiles éliminent en 24 heures l'inflammation pulmonaire à éosinophiles [23]. Dans le même ordre d'idées, un anticorps monoclonal anti-Fas diminue l'infiltration de synoviale rhumatoïde greffée à des souris SCID (*severe combined immunodeficiency disease*) en activant l'apoptose des cellules exprimant l'antigène Fas [24]. Au cours de la progression tumorale et du pannus synovial rhumatoïde, les

phénomènes expansifs sont reliés à une angiogenèse locale accrue. Les nouveaux vaisseaux de la synoviale rhumatoïde expriment l'intégrine $\alpha v \beta 3$. L'injection intra-articulaire d'un anticorps monoclonal anti- $\alpha v \beta 3$ à des lapins porteurs d'une arthrite au collagène II augmente l'apoptose vasculaire avec réduction importante de l'inflammation locale et du pannus, effet rapporté dans la phase précoce et plus tardive de l'arthrite avec diminution des érosions [25].

Les autres thérapies

A côté des thérapies biologiques au profil de croissance exponentiel se développent rapidement diverses autres thérapies plus conventionnelles qui, elles aussi, bénéficient largement de l'expansion des connaissances. Elles peuvent représenter,

associées aux thérapies biologiques d'efficacité malgré tout incomplète, un volet pharmacologique essentiel au meilleur contrôle de la maladie.

Moduler les voies métaboliques de l'acide arachidonique

Les divers protagonistes de ces voies complexes semblent avoir des propriétés de type yin-yang, pro- ou anti-inflammatoires en fonction du moment de leur production et des iso-enzymes mises en jeu. Neutraliser la libération initiale d'acide arachidonique (ARA) en inhibant la (les) phospholipase(s) A₂ responsable(s) reste complexe du fait des variétés enzymatiques et de leurs fonctions. Malgré une recherche intensive, la compréhension de la régulation des PLA₂ est fragmentaire. Les PLA₂ clivent les phospholipides membranaires en position sn-2 et libèrent de l'ARA et un lysophospholipide. L'ARA libéré est substrat des cyclo-oxygénases (COX), lipoxygénases (LOX) et epoxygénases formant des médiateurs dont les fonctions auto- et paracrines sont variées. Un inhibiteur (LY315920/S-5920) de la PLA₂ non pancréatique sécrétée humaine (hnp-PLA₂ du groupe IIA) est actuellement en essai clinique phase II; le rôle physiopathologique de cette enzyme devrait pouvoir être ainsi confirmé [26].

Le rôle des COX-1 et -2 n'est pas plus facile à comprendre. Ainsi, au cours d'une réponse inflammatoire, la phase immédiate formant la prostaglandine E₂ (PGE₂) est assurée par le couplage fonctionnel entre PLA₂ cytosolique (cPLA₂) et COX-1, la phase retardée est due au couplage cPLA₂ et COX-2, la hnp-PLA₂ amplifiant cette dernière réponse [27]. Le rôle des PG et des COX au cours du processus inflammatoire n'est pas univoque. A titre d'exemple, l'effet de PGE₂ générée par COX-2 au cours de la pleurésie à la carragénine est mixte, d'abord phlogogène puis anti-inflammatoire [28]. Au cours d'une inflammation locale aiguë chez des souris génétiquement privées de la COX-2, les effets anti-inflammatoires de l'aspirine et du salicylate de sodium persistent et sont principalement médiés par l'adénosine [29]. Par ailleurs, les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont des ligands activateurs de certains facteurs de transcription

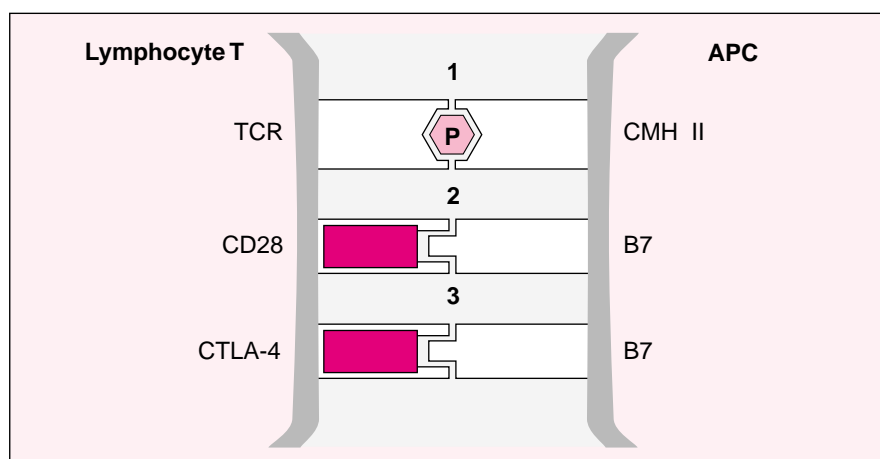


Figure 3. **Étapes initiales de la réponse à un antigène.** 1: Interaction du TCR avec le complexe peptide antigénique-CMH II, nécessitant pour une réponse cellulaire T complète l'étape 2: co-stimulation par interaction des récepteurs lymphocytaires CD28 avec leurs ligands respectifs des APC, les molécules B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86); puis étape 3: les T ainsi activés expriment ensuite le CD152 ou CTLA-4 (homologue au CD28 mais dont l'affinité pour B7 est beaucoup plus forte) induisant un signal négatif afin de bloquer la production de cytokines de l'étape 2 et l'expansion lymphocytaire (NB: les souris génétiquement privées du site CTLA-4 meurent rapidement par lymphoprolifération). TCR: récepteur cellulaire T; P: peptide antigénique; CMH II: complexe majeur d'histocompatibilité de type II; CTLA-4: antigène-4 des lymphocytes T cytotoxiques; APC: cellule présentatrice de l'antigène (macrophage, cellule dendritique, lymphocyte B).

nucléaires comme les PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*)- α et - γ [30], et bloquent la synthèse de cytokines pro-inflammatoires des monocytes en se liant aux PPAR- γ [31]. Ces données permettent de comprendre le bénéfice à long terme de l'utilisation de certains AINS à doses élevées dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde, effet indépendant de l'inhibition des COX. Il reste à démontrer le même mécanisme intime pour les nouveaux AINS anti-COX-2, dont le mérite se situe au niveau du maintien de l'activité homéostatique de la COX-1. Par ailleurs, la découverte de nouveaux ligands spécifiques de ces PPAR pourrait être un atout majeur pour le traitement de l'inflammation.

Quant aux produits contrant les effets du leucotriène (LT) B₄, dont la propriété majeure est d'être chimiotactique mais auxquels le rôle régulateur autocrine/paracrine des fonctions des phagocytes est aussi dévolu, ils se sont avérés tantôt efficaces dans le traitement de maladies comme l'arthrite au collagène II [32], tantôt décevants dans le traitement de

diverses formes de maladies inflammatoires. La redondance des effets des médiateurs de l'inflammation peut expliquer l'inefficacité d'antagonistes du LTB₄ dans certaines situations, car l'effet chimiotactique est partagé par des facteurs puissants comme les chimiokines, le fragment C5a du complément et le LTB₄ lui-même. Cependant, en participant à la régulation de l'inflammation au travers de sa liaison au PPAR α [33] ou en activant l'apoptose des granulocytes [34], le LTB₄, de même que son récepteur et les enzymes nécessaires à sa biosynthèse, représentent des cibles pharmacologiques prometteuses. Quant à l'importance des cystéinyl-LTs (LTC₄, D₄, E₄), elle ne fait plus de doute puisque les antagonistes des récepteurs du LTD₄ (Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast) sont maintenant commercialement disponibles pour le traitement de la phase inflammatoire de l'asthme et semblent mieux tolérés que l'inhibiteur de la 5-LOX (Zileuton). Enfin, des travaux récents confirment le rôle des produits dérivés de la 15-LOX dans le contrôle de l'inflammation. Ainsi, la transfection de la 15-LOX humaine

dans les reins de rat bloque l'inflammation liée à la glomérulonéphrite immune [35]. La connaissance des mécanismes réglant ces lipoxgénases reste un atout majeur pour la pharmacologie anti-inflammatoire des années à venir.

Moduler les voies de signalisation

De multiples voies transductionnelles assurant une régulation fonctionnelle très fine peuvent être altérées au cours de la réaction inflammatoire et représentent autant de cibles potentielles pour un contrôle pharmacologique de l'inflammation. Certaines voies semblent plus prometteuses que d'autres quant à leur modulation.

Les nucléotides cycliques sont connus depuis fort longtemps comme des seconds messagers essentiels à la régulation des fonctions cellulaires. Les phosphodiesterases (PDE), enzymes inactivant ces nucléotides cycliques, sont répertoriées en sept familles distinctes; les cellules inflammatoires et immunes expriment principalement les PDE4, à un moindre degré les PDE3 et 7. Quatre gènes de PDE4 (A à D) sont identifiés chez l'homme, gènes codant pour des iso-enzymes distinctes. La complexité de ces PDE rend compte de la subtilité et de la multiplicité des possibilités régulatrices. L'utilisation d'inhibiteurs de ces PDE, principalement des PDE4 tels que la pentoxifylline et surtout le rolipram, a rapidement permis de comprendre le rôle thérapeutique majeur que pouvait avoir cette classe pharmacologique. Les inhibiteurs de PDE4 sont très actifs *in vitro* sur les éosinophiles expliquant les nombreux travaux initiaux sur les effets de ces produits dans des modèles *in vivo* d'allergie, notamment bronchique [36]. Leurs effets inhibiteurs touchent de multiples fonctions cellulaires (figure 4). Des travaux récents montrent l'effet inhibiteur prédominant du rolipram sur l'activité des T_H1 dans l'arthrite au collagène II ou sur des cellules provenant de patients atteints de sclérose en plaques [37, 38]. Cependant, l'utilisation du rolipram (ou autre anti-PDE4 de première génération) en clinique est fortement limitée par les effets secondaires, notamment l'émétisme. Des composés de deuxième génération, tel que le SB207499 (ou Ariflo), conservent les

effets primaires anti-PDE4 sans les effets sur le système nerveux central et démontrent un potentiel indéniable quant au contrôle du processus inflammatoire [39]. L'association sélective de ces produits à certains agents biologiques sera certainement une étape thérapeutique intéressante dans un futur proche. Cependant, certains de leurs effets secondaires indésirables, comme une immunosuppression, des effets métaboliques reliés à la rénine, à l'insuline ou une pharmacodépendance, restent à l'étude. D'autres voies de signalisation font l'objet d'études pharmacologiques poussées, mais l'étape clinique paraît encore lointaine. Par exemple, la caractérisation des récepteurs de PG (type E) et de l'adénosine (type A_{2a}), dont l'activation augmente la concentration intracellulaire d'AMP cyclique, et le développement d'agonistes de ces récepteurs représentent une approche thérapeutique prometteuse. Les effets anti-inflammatoires attendus sont multiples et superposables à ceux des inhibiteurs de PDE4, car également médiés par les nucléotides cycliques. D'autres produits immunosuppresseurs et anti-inflammatoires en essai clinique sem-

blent bien agir aussi en modulant certaines étapes de la signalisation intracellulaire. C'est le cas du leflunomide ou surtout de son métabolite actif le A77 1726. Ce produit inhibe l'activation du facteur de transcription NF-κB par de nombreux médiateurs de l'inflammation, dont le TNF [40]. Il bloque la synthèse d'IgG1 en diminuant la tyrosine phosphorylation des protéines JAK3 (Janus kinase) et STAT6 (*signal transducer and activator of transcription*), diminuant ainsi la liaison de STAT6 au promoteur de l'ADN de l'IgG1 [41]. En revanche, la diminution de la production d'IgM est due à l'inhibition de la synthèse des pyrimidines. Ce mécanisme explique aussi la réduction de la prolifération des lymphocytes T [42]. Le léflunomide inhibe les COX-1 et -2 et favorise la production d'IL-1Ra et de TIMP-1 (*tissue inhibitors of metalloproteinase*). Ces multiples effets en font un bon candidat en clinique à titre immunosuppresseur et anti-inflammatoire. Plusieurs essais cliniques du léflunomide seul ou en association au méthotrexate démontrent son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde active [43, 44]. Des analogues

du A77 1726 sont en cours d'essai pour leur efficacité immunosuppresseive en transplantation.

Conclusions

L'approche pharmacologique de l'inflammation est en plein essor et permet d'envisager à plus ou moins court terme un contrôle beaucoup plus précis et complet du processus inflammatoire relié aux divers types de pathologies. En revanche, il ne faut pas oublier, la place que prend progressivement la thérapie génique de l'inflammation, notamment au cours de certaines maladies rhumatismales comme l'arthrite rhumatoïde, les premiers essais cliniques étant encourageants [45] ■

RÉFÉRENCES

1. Moreland LW, Heck LW Jr, Koopman WJ. Biologic agents for treating rheumatoid arthritis. Concepts and progress. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 397-409.
2. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2196-204.
3. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, et al. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J* 1991; 10: 4025-31.
4. Butler DM, Maini RN, Feldmann M, Brennan FM. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures. Comparison of monoclonal anti TNF-alpha antibody with the interleukin-1 receptor antagonist. *Eur Cytokine Netw* 1995; 6: 225-30.
5. Read RC. Experimental therapies for sepsis directed against tumour necrosis factor. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (suppl A): 65-9.
6. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-9.
7. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
8. McInnes IB, Leung BP, Sturrock RD, Field M, Liew FY. Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor-alpha production in rheumatoid arthritis. *Nat Med* 1997; 3: 189-95.

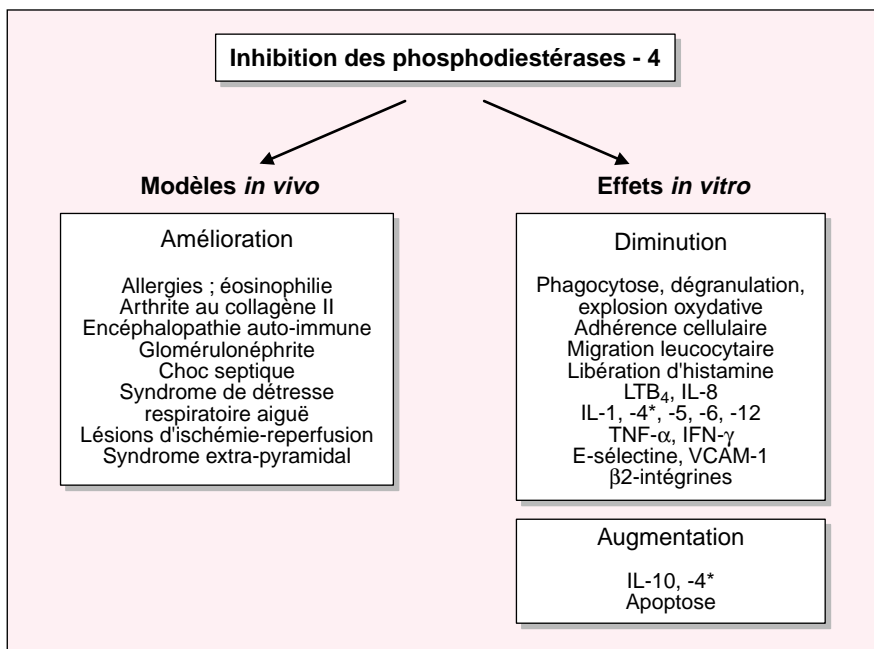


Figure 4. Principaux effets et mécanismes d'action des inhibiteurs de phosphodiésterases-4 (PDE4). De nombreux modèles animaux et conditions expérimentales in vitro (voir [34] pour revue générale détaillée) dévoilent l'éventail des cibles possibles des inhibiteurs de PDE4 au cours du processus inflammatoire. *En fonction du modèle expérimental, l'IL-4 est inhibée, non modifiée ou augmentée.

RÉFÉRENCES

9. Butler DM, Malfait AM, Maini RN, Brennan FM, Feldmann M. Anti-IL-12 and anti-TNF antibodies synergistically suppress the progression of murine collagen-induced arthritis. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2205-12.
10. Dayer JM. Interleukin-18, rheumatoid arthritis, and tissue destruction. *J Clin Invest* 1999; 104: 1337-9.
11. Barnes PJ. Therapeutic strategies for allergic diseases. *Nature* 1999; 402: B31-8.
12. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, et al. Interleukin-4 Receptor in Moderate Atopic Asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1816-23.
13. Miossec P, van den Berg W. Th1/Th2 cytokine balance in arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2105-15.
14. Franchimont D, Martens H, Hagelstein MT, et al. Tumor necrosis factor alpha decreases, and interleukin-10 increases, the sensitivity of human monocytes to dexamethasone: potential regulation of the glucocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2834-9.
15. van Deventer SJ, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease. Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997; 113: 383-9.
16. Dinant HJ, Dijkmans BA. New therapeutic targets for rheumatoid arthritis. *Pharm World Sci* 1999; 21: 49-59.
17. Wallace PM, MacMaster JF, Rouleau KA, et al. Regulation of inflammatory responses by oncostatin M. *J Immunol* 1999; 162: 5547-55.
18. Kavanaugh AF, Davis LS, Nichols LA, et al. Treatment of refractory rheumatoid arthritis with a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule 1. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 992-9.
19. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-45.
20. Abrams JR, Leibold MG, Guzzo CA, et al. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103: 1243-52.
21. Thompson C.B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-62.
22. Potvin F, Petitclerc E, Marceau F, Poubelle PE. Mechanisms of action of antimalarials in inflammation: induction of apoptosis in human endothelial cells. *J Immunol* 1997; 158: 1872-9.
23. Tsuyuki S, Bertrand C, Erard F, et al. Activation of the Fas receptor on lung eosinophils leads to apoptosis and the resolution of eosinophilic inflammation of the airways. *J Clin Invest* 1995; 96: 2924-31.
24. Sakai K, Matsuno H, Morita I, et al. Potential withdrawal of rheumatoid synovium by the induction of apoptosis using a novel *in vivo* model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1251-7.
25. Storgard CM, Stupack DG, Jonczyk A, Goodman SL, Fox RI, Cheresch DA. Decreased angiogenesis and arthritic disease in rabbits treated with an alphavbeta3 antagonist. *J Clin Invest* 1999; 103: 47-54.
26. Mihelich ED, Schevitz RW. Structure-based design of a new class of anti-inflammatory drugs: secretory phospholipase A(2) inhibitors, SPI. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1441: 223-8.
27. Scott KF, Bryant KJ, Bidgood MJ. Functional coupling and differential regulation of the phospholipase A2-cyclooxygenase pathways in inflammation. *J Leuk Biol* 1999; 66: 535-41.
28. Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D, Chivers J, Paul-Clark MJ, Willoughby DA. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nat Med* 1999; 5: 698-701.
29. Cronstein BN, Montesinos MC, Weissmann G. Salicylates and sulfasalazine, but not glucocorticoids, inhibit leukocyte accumulation by an adenosine-dependent mechanism that is independent of inhibition of prostaglandin synthesis and p105 of NFkappaB. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 6377-81.
30. Lehmann JM, Lenhard JM, Oliver BB, Ringold GM, Klier SA. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1997; 272: 3406-10.
31. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998; 391: 82-6.
32. Griffiths RJ, Pettipher ER, Koch K, et al. Leukotriene B4 plays a critical role in the progression of collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 517-21.
33. Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, Wahli W. The PPARalpha-leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature* 1996; 384: 39-43.
34. Lee E, Lindo T, Jackson N, et al. Reversal of Human Neutrophil Survival by Leukotriene B(4) Receptor Blockade and 5-Lipoxygenase and 5-Lipoxygenase Activating Protein Inhibitors. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2079-85.
35. Munger KA, Montero A, Fukunaga M, et al. Transfection of rat kidney with human 15-lipoxygenase suppresses inflammation and preserves function in experimental glomerulonephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13375-80.
36. Teixeira MM, Gristwood RW, Cooper N, Hellewell PG. Phosphodiesterase (PDE)4 inhibitors: anti-inflammatory drugs of the future? *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 164-71.
37. Ross SE, Williams RO, Mason LJ, et al. Suppression of TNF-alpha expression, inhibition of Th1 activity, and amelioration of collagen-induced arthritis by rolipram. *J Immunol* 1997; 159: 6253-9.
38. Bielekova B, Lincoln A, McFarland A, Martin R. Therapeutic potential of phosphodiesterase-4 and -3 inhibitors in Th1-mediated autoimmune diseases. *J Immunol* 2000; 164: 1117-24.
39. Barnette MS, Christensen SB, Essayan DM, et al. SB 207499 (Ariflo), a potent and selective second-generation phosphodiesterase 4 inhibitor: *in vitro* anti-inflammatory actions. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284: 420-6.
40. Manna SK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor-kappa B activation and gene expression. *J Immunol* 1999; 162: 2095-102.
41. Siemasko K, Chong AS, Jack HM, Gong H, Williams JW, Finnegan A. Inhibition of JAK3 and STAT6 tyrosine phosphorylation by the immunosuppressive drug leflunomide leads to a block in IgG1 production. *J Immunol* 1998; 160: 1581-8.
42. Ruckemann K, Fairbanks LD, Carrey EA, et al. Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T-lymphocytes from healthy humans. *J Biol Chem* 1998; 273: 21682-91.
43. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999; 353: 259-66.
44. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1322-8.
45. Evans CH, Ghivizzani SC, Kang R, et al. Gene therapy for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1-16.

MS2000

Summary

Perspectives in the control of inflammation

The major technological progress achieved in the past decades has rapidly forwarded the knowledge of the pathophysiological mechanisms involved in various inflammatory states. This progress has led to the development of targeted therapeutic approaches, especially the biological therapies, which, strengthened by the more conventional pharmacological therapies, should drastically improve the prognosis of inflammatory diseases.