

PERSPECTIVE

BIOETHERAPIES ANTI-CYTOKINIQUES ET MALADIES ARTICULAIRES INFLAMMATOIRES

ANTI-CYTOKINE BIOETHERAPIES AND INFLAMMATORY JOINT DISEASES

Pr Pierre MIOSSEC

Département d'immunologie et de rhumatologie, et Laboratoire immunogénomique et inflammation EA 4130, Université de Lyon, Lyon, France.

RESUME

La polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante sont les rhumatismes inflammatoires les plus fréquents, avec contribution des trois cytokines TNF, IL-6 et IL-17, à l'expression clinique et à ses conséquences sur la structure des articulations. Chaque cytokine a un mode d'action spécifique, se traduisant par des indications thérapeutiques différentes. Les inhibiteurs du TNF ont montré des résultats cliniques d'abord au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Ces résultats ont ensuite été étendus à la spondylarthrite ankylosante et au rhumatisme psoriasique. Les inhibiteurs de l'IL-6 sont indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde alors que ceux de l'IL-17 le sont dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. L'utilisation de ces nouvelles molécules a imposé la diffusion de recommandations spécifiques pour mieux définir leur champ d'action et prévenir les effets secondaires, dominés par le risque d'infections.

MOTS CLÉS : TNF, IL-6, IL-17, biothérapies, infections, pharmacovigilance.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis represent the most frequent inflammatory arthritis where the three cytokines TNF, IL-6 and IL-17 contribute to the clinical expression and the consequences on joint structure. Each cytokine has a specific mode of action that explain differences in therapeutic indications. TNF inhibitors showed impressive clinical results first in rheumatoid arthritis. These results were then extended to psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. IL-6 inhibitors are registered only for rheumatoid arthritis and those of IL-17 for psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. The wider use of these new molecules has required the definition of recommendations to better define their field of action and to prevent their side effects, first from infections.

KEY WORDS: TNF, IL-6, IL-17, biotherapies, infections, drug safety.

Correspondance :

Pr Pierre Miossec, Unité d'immunologie clinique, Département d'immunologie et de rhumatologie, hôpital Edouard Herriot, Lyon, France.

Email : pierre.miossec@univ-lyon1.fr Tél. : + 33-472-11-74-87. Fax : + 33-472-11-74-29.

Droits d'auteur © 2017 Pr Miossec Pierre.

C'est un article d'accès libre distribué sous la licence [Creative Commons Attribution 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), ce qui permet son utilisation libre, à la condition de l'attribuer à l'auteur en citant son nom.

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR), le rhumatisme psoriasique (RP) et la spondylarthrite ankylosante (SA) sont les rhumatismes inflammatoires les plus fréquents. Une meilleure compréhension de leur physiopathologie a permis de montrer la contribution des cytokines. Trois cytokines ont été individualisées et sont devenues des cibles thérapeutiques : le Tumor Necrosis Factor (TNF),

l'interleukine-6 (IL-6) et l'interleukine 17 (IL-17) [1-4]. Ces travaux débutés in vitro et chez l'animal ont été confirmés chez l'homme grâce à l'utilisation d'inhibiteurs de ces trois cytokines.

Des éléments communs s'appliquent aux trois maladies mais avec, pour chacune, des spécificités et des différences. Devant les résultats obtenus d'abord dans le traitement de la PR, les inhibiteurs des trois cytokines ont

ensuite été utilisés dans le RP et la SA. Certains résultats cliniques très favorables ont été reproduits mais d'autres pas, confirmant l'importance des similitudes et des différences.

L'utilisation élargie de ces inhibiteurs a montré qu'ils pouvaient être associés à des effets indésirables, certains non détectés lors des essais cliniques initiaux. Ainsi seule l'observation sur le terrain dans les conditions réelles d'utilisation et le recueil des observations isolées ont permis de mettre en cause l'inhibition du TNF dans des infections opportunistes essentiellement tuberculeuses, parfois très sévères.

ELEMENTS DE PHYSIOPATHOLOGIE

En simplifiant, on peut caractériser la PR comme une maladie inflammatoire qui associe une dégradation des articulations aggravée par l'absence de réparation. Cette réaction inflammatoire a lieu dans la membrane synoviale et l'os juxta-articulaire [5]. L'atteinte distale du RP donne des effets assez similaires. Au cours de la SA, il y a certes un processus inflammatoire destructeur initial mais il est associé à une réparation excessive touchant les ligaments et les insertions tendineuses. Cette réaction est responsable de l'ankylose secondaire à la formation ectopique d'os formant les syndesmophytes.

Au cours de ces trois maladies, les cytokines sont impliquées dans les manifestations systémiques et locales [1-3]. Au niveau systémique, elles contribuent à l'asthénie par un effet hypothalamique, à la raideur articulaire et musculaire et au syndrome inflammatoire par ses effets sur le foie. Tous ces éléments entrent dans les manifestations non-spécifiques du syndrome inflammatoire, présentes dans toutes ces maladies. Localement, les cytokines contribuent à la réaction inflammatoire de la membrane synoviale en favorisant l'hyper-vascularisation favorable à la migration des cellules inflammatoires. Les interactions cellulaires qui en résultent sont impliquées dans la sécrétion d'enzymes protéolytiques qui vont altérer la matrice. Selon la maladie et le site anatomique, il s'agira d'une destruction

de l'os et du cartilage dans la PR et le RP ou de la paroi digestive et abdominale dans les fistules de la maladie de Crohn.

Le rôle des cytokines sur l'os au cours de la SA est également dissocié. D'un côté il existe un effet négatif sur l'os systémique, avec activation de la dégradation et surtout un défaut majeur de réparation. Ceci rend compte de la perte osseuse vertébrale responsable d'une extrême fragilité. En parallèle, l'association TNF et IL-17 induit, au niveau de sites d'insertion des ligaments et des tendons, la synthèse de matrice osseuse sur des ostéoblastes isolés [6]. Ceci se traduit par le développement de syndesmophytes à partir des cellules mésenchymateuses des ligaments et en l'absence d'ostéoclastes. Inversement, les mêmes cytokines TNF et IL-17 vont induire une destruction massive sur des fragments d'os juxta-articulaire où existent les interactions entre les ostéoblastes et les ostéoclastes. Ceci souligne l'importance de la situation locale et des interactions cellulaires [7].

Ces trois cytokines centrales interagissent entre elles. L'IL-17 amplifie l'effet du TNF dans des interactions souvent synergiques. L'IL-17 doit agir d'abord pour préparer les cellules à répondre plus fortement au TNF. Le mécanisme d'amplification est lié à l'effet de l'IL-17 qui induit une plus grande expression des récepteurs au TNF, rendant les cellules plus sensibles à son effet.

TNF et IL-17 seuls et encore plus en association, induisent la production d'IL-6. L'IL-6 a des effets locaux et systémiques. Localement, l'IL-6 amplifie l'inflammation, active les ostéoclastes contribuant ainsi à la destruction osseuse. Au niveau systémique, l'IL-6 induit la production de protéines de l'inflammation dont la CRP par le foie. Cette élévation est un marqueur de l'inflammation et est associée à l'augmentation du risque cardio-vasculaire, observée dans toutes les maladies inflammatoires chroniques. De plus, TNF et IL-17 ont un effet pro thrombotique en agissant sur les cellules endothéliales et les plaquettes [8].

Modulation de l'action du TNF

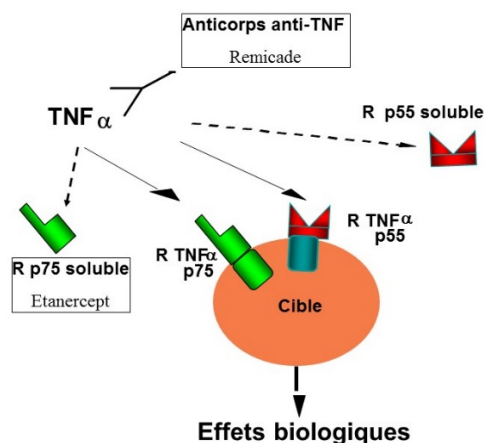


Figure 1 : Modulation thérapeutique du TNF : Les anticorps monoclonaux comme le remicade sont comparés au récepteur soluble l'etanercept.

APPLICATIONS CLINIQUES

L'inhibition du TNF est devenue un outil central dans le traitement de la PR, du RP et de la SA (figure 1). Pour la PR, les premiers résultats reposent sur l'étude ATTRACT réalisée chez des malades incomplètement améliorés par le méthotrexate [9]. Le premier anticorps

anti-TNF l'infliximab ou remicade a été comparé au méthotrexate seul. Son association au méthotrexate a permis une amélioration du taux des indices articulaires passant de 20 à 60 %. La rapidité d'action sur les manifestations systémiques avec réduction de l'asthénie, de la raideur et du syndrome inflammatoire est nettement

ressentie. Au niveau articulaire, l'effet anti-inflammatoire s'accompagne d'une réduction, voire d'un arrêt de la destruction articulaire. Ces résultats impressionnants se maintiennent dans le temps avec parfois un certain degré de perte d'efficacité. Il faut cependant noter qu'un tiers des malades environ ne répond pas au traitement.

Ces premiers résultats ont été confirmés avec l'utilisation de l'etanercept ou Enbrel, un récepteur soluble du TNF. Il a été initialement comparé au méthotrexate en monothérapie [10-12]. Des résultats assez superposables à ceux du remicade ont été obtenus. Les résultats de l'essai justifient l'indication d'Enbrel, utilisé seul, sans méthotrexate. Il est cependant utile de les associer pour bénéficier de leur effet additif.

Actuellement 5 anticorps monoclonaux et un récepteur soluble sont sur le marché. Ces traitements sont administrés par voie sous-cutanée sauf pour l'infliximab administré par voie intraveineuse. Le rythme d'administration va de toutes les semaines à une fois par mois. Globalement les résultats sont toujours meilleurs en association au MTX. Progressivement sont apparus des biosimilaires des inhibiteurs du TNF.

Pour la SA et le RP, les modalités d'administration des inhibiteurs découlent de l'expérience initiale dans la maladie de Crohn. Au cours de la SA, les anti-TNF sont utilisés à doses plus élevées, sans association au MTX. Les modalités d'administration de l'Enbrel sont les mêmes qu'au cours de la PR, sans MTX. L'utilisation des anti-TNF dans le RP sont très proches de la PR, avec ou sans MTX.

L'inhibition de l'IL-6 (figure 2) repose à ce jour sur un seul inhibiteur du récepteur de l'IL-6, le tocilizumab qui peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Il est indiqué dans le traitement de la PR utilisé seul ou associé au MTX [13]. Par contre il n'est pas actif au cours du RP et de la SA. D'autres inhibiteurs de l'IL-6 sont en cours de développement au cours de la PR.

L'inhibition de l'IL-17 (figure 3) repose sur l'utilisation d'anticorps dirigés contre l'IL-17A et un anticorps dirigé contre la chaîne IL-17RA du récepteur de l'IL-17 [3]. Le secukinumab est le premier anticorps anti-IL-17A. Il a été enregistré d'abord pour le traitement du psoriasis, puis du RP et de la SA [14]. Le deuxième anticorps anti-IL-17A est l'ixekizumab enregistré plus récemment dans les mêmes trois indications. Le brodalumab est un anticorps monoclonal anti-IL-17RA qui vient d'être enregistré dans le traitement du psoriasis.

TOLERANCE ET EFFETS INDESIRABLES

Les cytokines ont un rôle central dans la protection contre les infections. Il est donc logique de voir apparaître un risque accru d'infections lors de leur inhibition. Là aussi il existe une spécificité liée à chaque cytokine.

Très peu d'effets secondaires avaient été rapportés dans l'étude ATTRACT avec le premier inhibiteur du TNF [9]. On ne retenait que quelques manifestations d'intolérance lors de l'administration du remicade. Après la mise sur le marché, les centres de pharmacovigilance ont signalé rapidement l'apparition d'infections sévères surtout tuberculeuses. L'étude ATTRACT n'en rapportait qu'un seul cas. Rapidement plusieurs centaines de cas dans le monde ont été regroupés [15]. Ces tuberculoses avaient des particularités inhabituelles faisant suspecter un déficit immunitaire acquis. En effet, le délai de survenue était rapide, dans les 3 mois après le début du traitement, avec une fréquence inhabituelle des formes disséminées et graves, avec une mortalité initiale de 20 %. Cette gravité a justifié la rédaction de recommandations et précaution d'emploi pour prévenir ces complications.

L'interprétation de ces infections est mieux comprise à présent. Le TNF a un rôle central dans la formation des granulomes, qui est inhibée par le blocage de la cytokine. Cet effet est accentué par l'existence d'un déficit immunitaire secondaire à l'inflammation chronique. La défense contre les infections opportunistes implique un fonctionnement correct de l'immunité à médiation cellulaire médiée par les lymphocytes T [16]. Il s'agit en particulier des lymphocytes Th1 producteurs d'interféron γ (IFN). Sa production est sous le contrôle des cytokines IL-12 et IL-18 [17]. Au cours de la PR, il existe un défaut de production d'IFN, par défaut de réponse à l'IL-12 et l'IL-18. Dans ces conditions, l'inhibition du TNF élimine le rôle protecteur sur les lymphocytes T ce qui accentue brutalement le déficit immunitaire [18]. Celui-ci n'est que transitoire car il régresse lorsque l'activité de la maladie s'améliore grâce justement au traitement par anti-TNF.

L'IL-17 a un rôle central dans la protection contre les infections bactériennes extracellulaires et les mycoses [19]. Ces infections sont très sévères chez les malades avec déficit génétique touchant l'IL-17 et la voie Th17 [20]. L'utilisation actuelle des inhibiteurs de l'IL-17 a confirmé le risque d'infections à *Candida* mais sans la gravité notée au cours des déficits immunitaires.

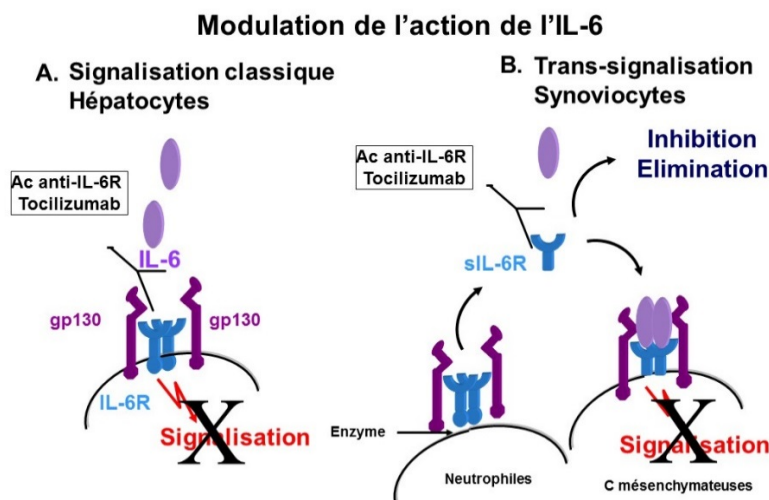


Figure 2 : Modulation thérapeutique de l'IL-6 : L'anticorps monoclonal anti-IL-6 récepteur tocilizumab agit à la fois sur le récepteur membranaire à gauche et le récepteur soluble, à droite.

Modulation de l'action de l'IL-17

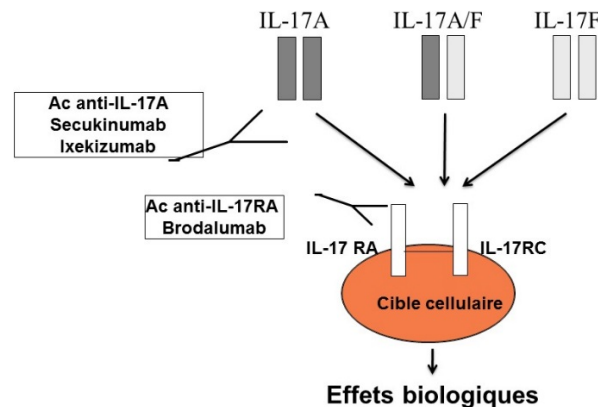


Figure 3 : Modulation thérapeutique de l'IL-17 : Les anticorps monoclonaux anti-IL-17a comme le secukinumab et l'ixekizumab sont comparés à l'anticorps anti-IL-17RA le brodalumab.

CONCLUSION

Les résultats très favorables obtenus dans la PR avec les inhibiteurs du TNF ont été étendus au RP et à la SA. Il s'agit de progrès majeurs dans la prise en charge de ces maladies chroniques. L'utilisation des inhibiteurs de l'IL-6 puis de l'IL-17 a élargi le choix thérapeutique et

l'évaluation et la prévention des risques infectieux a permis de renforcer le rapport risque/bénéfice.

LIENS D'INTERET

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

REFERENCES

- [1] Feldmann M, Maini RN: Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001, 19:163-196.
- [2] Kishimoto T: IL-6: from its discovery to clinical applications. *IntImmunol* 2010, 22:347-352.
- [3] Beringer A, Noack M, Miossec P: IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends Mol Med* 2016, 22:230-241.
- [4] Miossec P: Interleukine 17 et l'inflammation chronique : de la découverte au ciblage thérapeutique. *Bull AcadNatlMéd* 2017, sous presse.
- [5] Chabaud M, Miossec P: The combination of tumor necrosis factor alpha blockade with interleukin-1 and interleukin-17 blockade is more effective for controlling synovial inflammation and bone resorption in an ex vivo model. *Arthritis Rheum* 2001, 44:1293-1303.
- [6] Osta B, Roux JP, Lavocat F, Pierre M, Ndongo-Thiam N, Boivin G, Miossec P: Differential Effects of IL-17A and TNF-alpha on Osteoblastic Differentiation of Isolated Synoviocytes and on Bone Explants from Arthritis Patients. *Front Immunol* 2015, 6:151.
- [7] Osta B, Benedetti G, Miossec P: Classical and Paradoxical Effects of TNF-alpha on Bone Homeostasis. *Front Immunol* 2014, 5:48.
- [8] Hot A, Lenief V, Miossec P: Combination of IL-17 and TNFalpha induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells. *Ann Rheum Dis* 2012, 71:768-776.
- [9] Maini RN, St Clair EW, Breedveld FC, Furst D, Kalden JR, Weisman M, Smolen JS, Emery P, Harriman G, Feldmann M et al: Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *The Lancet* 1999, 354:1932-1939.
- [10] Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate [see comments]. *N Engl J Med* 1999, 340:253-259.
- [11] Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Genovese MC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL et al: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000, 343:1586-1593.
- [12] Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ et al: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999, 130:478-486.
- [13] Kang S, Tanaka T, Kishimoto T: Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *IntImmunol* 2015, 27:21-29.
- [14] Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, Deodhar A, Porter B, Martin R, Andersson M et al: Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015, 373:2534-2548.
- [15] Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001, 35:1098-1104.
- [16] Miossec P, van den Berg W: Th1/Th2 cytokine balance in arthritis. *Arthritis Rheum* 1997, 40:2105-2115.
- [17] Toh ML, Kawashima M, Hot A, Miossec P: Role of IL-17 in the Th1 systemic defects in rheumatoid arthritis through selective IL-12beta2 inhibition. *Ann Rheum Dis* 2010, 69:1562-1567.
- [18] Kawashima M, Miossec P: mRNA quantification of T-bet, GATA-3, IFN-gamma, and IL-4 shows a defective Th1 immune response in the peripheral blood from rheumatoid arthritis patients: link with disease activity. *J ClinImmunol* 2005, 25:209-214.
- [19] Miossec P, Korn T, Kuchroo VK: Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009, 361:888-898.
- [20] Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK, Migaud M, Israel L, Chrabieh M, Audry M et al: Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science* 2011, 332:65-68.