

Réflexions

Rhumatologiques

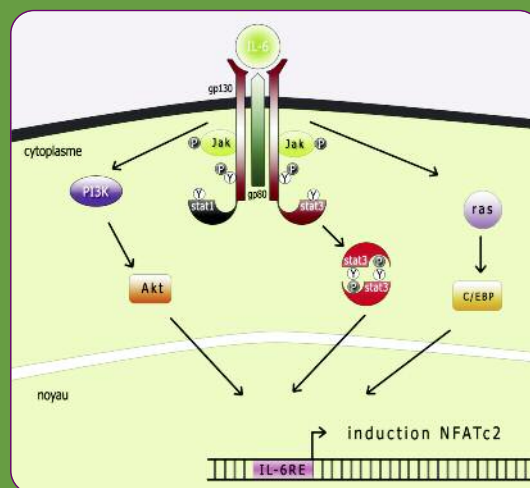
118

Tome 13
avril
2009

- ◆ **Ostéoporose**
30 ans de traitement à gérer, quelles séquences thérapeutiques, quels critères de suivi ?
- ◆ **Pathologie osseuse**
Ostéoformation : nouvelles voies de signalisation, débouchés thérapeutiques potentiels
- ◆ **Douleur**
Le syndrome des jambes sans repos
- ◆ **Arthrose**
Les acides hyaluroniques

Dossier

Blocage de l'IL-6



Coordination scientifique :
Eric Toussiot

PHILIPPE SAAS⁽¹⁾, ÉRIC TOUSSIROT⁽²⁾

1 : INSERM UMR645 « Interactions Hôte-Greffon et Ingénierie Cellulaire et Génique », EFS Bourgogne Franche-Comté, Université de Franche-Comté, IFR133, Besançon

2 : Rhumatologie et Pôle PACTE (Pathologies Aigues et Chroniques, Transplantation, Éducation), CIC-Biothérapies, CHU de Besançon & Équipe d'Accueil 3186 « Agents Pathogènes et Inflammation », Université de Franche-Comté, IFR133, Besançon

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) s'est considérablement modifiée ces dernières années avec la mise à disposition de traitements spécifiques et efficaces sur les manifestations cliniques et aussi sur la progression des lésions structurales. Les biothérapies ont en effet totalement changé nos pratiques dans la PR, avec des ambitions désormais tournées vers un objectif plus élevé, c'est-à-dire la rémission de la maladie.

Les agents anti-TNF α ont ainsi grandement participé à ce bouleversement thérapeutique. Toutefois, tous les objectifs ne sont pas atteints : il existe des PR qui ne répondent pas aux agents anti-TNF α (environ 20% à 30% des malades), d'autres qui y échappent secondairement (justifiant un *switch* vers un autre anti-TNF α ou le passage à une autre biothérapie). D'autre part, les essais cliniques randomisés ont bien montré l'efficacité des anti-TNF α en terme de taux de réponse ACR, mais les résultats ne sont pas optimaux. En effet, sous anti-TNF α , environ 30% à 40% des patients souffrant de PR n'atteignent pas une réponse thérapeutique suffisante et donc un contrôle satisfaisant de leur maladie. L'utilisation en pratique de ces agents a révélé d'autre part certains effets secondaires, et notamment des infections (infections opportunistes, comme la tuberculose), facteur limitant leur

utilisation. Enfin, nous manquons encore de recul concernant l'impact des anti-TNF α sur la survenue de cancers, et notamment des lymphomes.

Pour les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI), et notamment la forme

Ciblage de l'interleukine-6 dans la polyarthrite rhumatoïde et les arthrites juvéniles idiopathiques : from bench to bedside ...

systémique, peu de biothérapies sont disponibles en dehors de l'éta nercept et, plus récemment, de l'adalimumab (pour les formes polyarticulaires chez les enfants de plus de 13 ans). D'autres options thérapeutiques sont donc nécessaires.

Toutes ces considérations justifient donc le développement d'autres agents thérapeutiques dans la PR et les AJI pour essayer d'obtenir un meilleur contrôle de la maladie et par ailleurs de disposer d'alternatives thérapeutiques en cas de contre-indication et/ou d'effet secondaire sous anti-TNF α ⁽¹⁾.

L'interleukine-6 (IL-6) étant une cytokine qui joue un rôle important dans la physiopathologie de la PR, son ciblage thérapeutique était donc tout à fait légitime.

Ce dossier est donc consacré à l'IL-6 et son ciblage thérapeutique dans la PR et la forme systémique d'AJI. Ce ciblage résulte d'une compréhension des propriétés biologiques de cette cytokine, de son implication dans la pathogénie de ces affections rhumatismales inflammatoires et des mécanismes expliquant la transduction de son signal par l'intermédiaire de ses récepteurs, puis de la mise au point d'un agent permettant le blocage de son activité biologique, le tocilizumab.

L'IL-6 est une cytokine remarquable à plusieurs égards :

- Tout d'abord, l'activité biologique de l'IL-6 est régulée par la disponibilité de son récepteur, le CD126. L'association du CD126 à la chaîne gp130 (ou CD130) est nécessaire pour délivrer un signal en réponse à l'IL-6. Le CD126 peut être exprimé à la surface de certaines cellules, mais existe aussi sous forme soluble (après clivage protéolytique ou épissage alternatif) ⁽²⁾. Contrairement aux récepteurs solubles du TNF α , ce CD126 soluble (sCD126) exerce une activité agoniste en se liant à l'IL-6 et la gp130 (voir l'article de R. Bedel et coll.). De fortes concentrations d'IL-6 et sCD126 sont aussi retrouvées au sein des articulations ⁽²⁾. La neutralisation du CD126 par le tocilizumab empêchera donc l'IL-6 d'agir.

- Deuxième particularité, l'IL-6 exerce à la fois un effet local majeur au niveau des articulations, mais aussi des effets systémiques à distance au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, du foie, de la moelle osseuse et sur le métabolisme lipidique (Figure 1 ; voir l'article de T. Lequerré et O. Vittecoq). Ceci explique que dans la PR ou dans les formes systémiques d'AJI, on retrouve des taux élevés d'IL-6 et de récepteurs solubles à l'IL-6 (sCD126) circulants qui corréleront avec la sévérité (ou l'activité) de la pathologie ainsi que l'état inflammatoire⁽³⁾. De façon intéressante, la neutralisation de l'activité IL-6 par le tocilizumab permet de corriger les épisodes de fièvre, l'augmentation des plaquettes et des protéines de l'inflammation, ainsi que l'anémie inflammatoire chez les patients traités (voir l'article de T. Lequerré et O. Vittecoq). Ceci confirme bien tout ce que l'on enseignait sur les propriétés

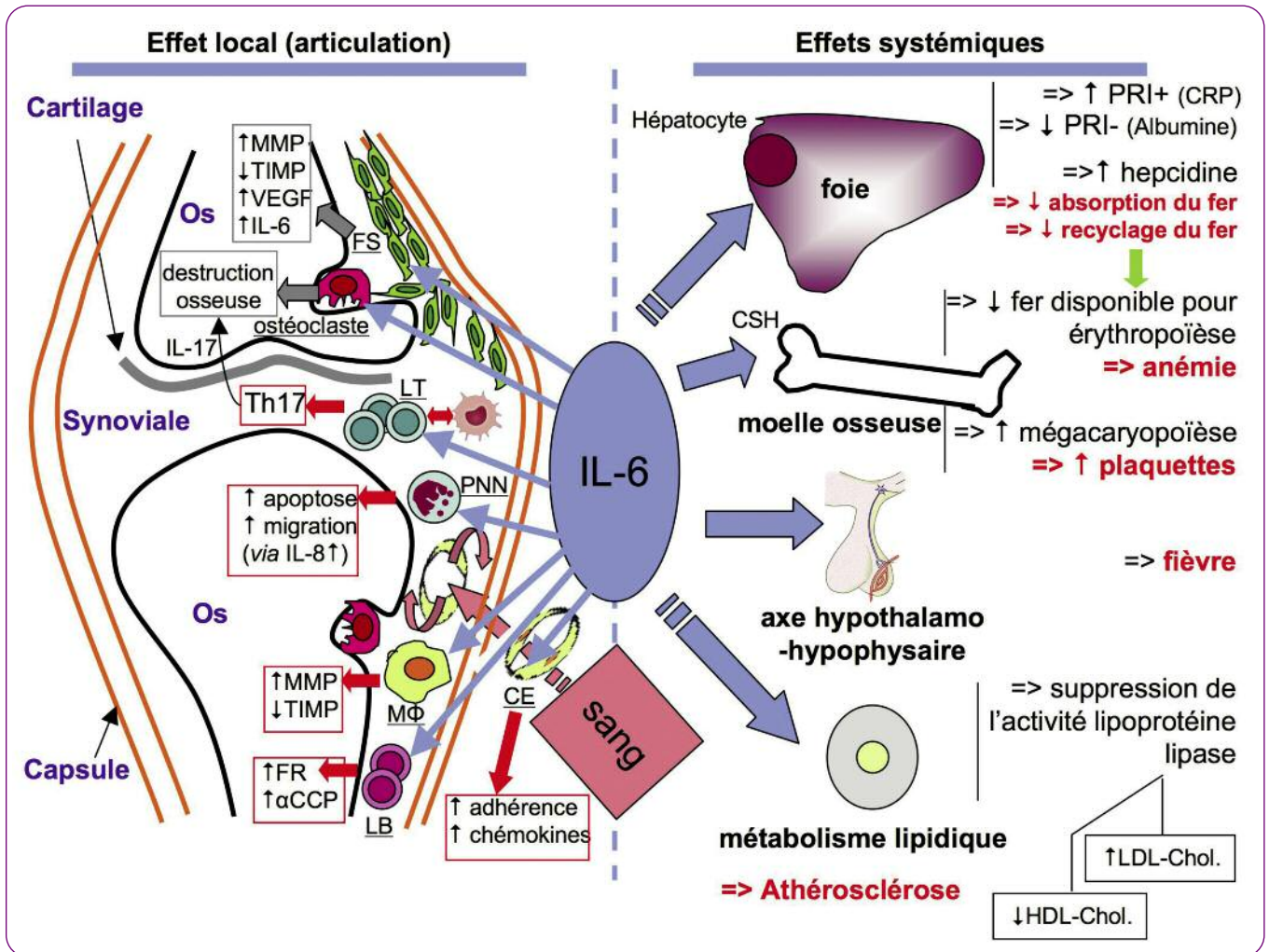


Figure 1 : Effets systémiques et locaux de l'interleukine-6 dans la polyarthrite rhumatoïde. L'IL-6 est responsable d'effets locaux (à gauche) et systémiques (à droite). Au niveau de l'articulation (à gauche), l'IL-6 peut interagir avec des cellules résidentes comme les ostéoclastes et les synoviocytes fibroblastiques (FS) (conséquences de l'effet de l'IL-6 identifiées par des flèches grises et un rectangle gris). Il en résulte une destruction ostéo-cartilagineuse par la stimulation des ostéoclastes aux dépens des ostéoblastes et par la synthèse de métalloprotéinases (MMP) et l'inhibition des inhibiteurs de MMP (TIMP) par les FS. Les synoviocytes produisent aussi du VEGF, qui va favoriser la néo-angiogénèse et l'arrivée de nouvelles cellules sanguines. L'IL-6 participe aussi à la réponse inflammatoire locale en stimulant les cellules endothéliales (CE) qui vont à leur tour faciliter le passage des cellules sanguines (conséquences de l'effet de l'IL-6 identifiées par des flèches rouges et un rectangle rouge) par l'expression des molécules d'adhérence et la sécrétion de chémokines. Une fois sur les lieux, les polynucléaires neutrophiles (PNN), puis les macrophages (MΦ) vont participer à l'amplification de la réponse inflammatoire et la destruction ostéo-cartilagineuse (par le MΦ). L'inflammation s'installant, les lymphocytes T (LT) et B vont arriver à leur tour au niveau de l'articulation. L'effet de l'IL-6 sur ces cellules consiste à favoriser la différenciation Th17 pour les LT avec la synthèse d'IL-17 qui intervient dans la destruction osseuse et à accroître la synthèse d'immunoglobulines, notamment les auto-anticorps : facteur rhumatoïde (FR) et anti-peptides cycliques citrulinés (αCCP). Sur la droite du schéma, sont représentés les effets systémiques avec comme principales cibles : l'hépatocyte (synthèse de CRP et d'hepcidine), les cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou progéniteurs hématopoïétiques, l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'IL-6 perturbe le métabolisme du fer via la synthèse d'hepcidine à l'origine de l'anémie inflammatoire et le métabolisme des lipides à l'origine de troubles cardio-vasculaires^(3,8). A noter que certaines cellules qui répondent à l'IL-6 expriment le CD126 (hépatocytes, LB, PNN et MΦ), alors que d'autres (ostéoclastes, FS, LT, CSH...) doivent se servir du CD126 soluble produit par d'autres cellules.

inflammatoires attribuées à l'IL-6. L'utilisation de tocilizumab a donc permis de passer de la théorie à la pratique (from bench to the bedside ...).

- Troisième particularité, l'IL-6 est située en amont d'autres cytokines inflammatoires bien connues des rhumatologues du fait de biothérapies ciblant ces cytokines : le TNF α et l'IL-1 β . En ciblant plus bas dans la cascade inflammatoire dans la PR, des résultats cliniques encourageants sont obtenus (voir l'article d'E. Toussiroit). Concernant les formes systémiques de l'AJI, on pourrait trouver un effet bénéfique au tocilizumab qui n'est pas observé avec tous les agents anti-TNF α comme l'étaanercept (voir l'article de S. Compeyrot-Lacassagne et I. Koné-Paut). Cette observation peut-elle être attribuée à l'effet de l'IL-6 sur la différenciation des lymphocytes Th17^(4,5) ? Ou bien est-ce le fait que l'IL-6 est critique dans le passage de l'inflammation aiguë (régulée et physiologique) vers l'inflammation chronique pathologique (voir l'article de T. Lequerré et O. Vittecoq) ? La question reste ouverte, mais pourrait trouver une réponse avec le suivi biologique des patients sous tocilizumab comme le laisse suggérer un article récent⁽⁶⁾.

Ce dossier de Réflexions Rhumatologiques, en plus de faire une mise au point sur une nouvelle thérapeutique ciblée de la PR et de la forme systémique d'AJI, s'inscrit dans les « nouveautés immunologiques » avec l'implication de l'IL-6 dans la différenciation des lymphocytes T CD4 pathogènes Th17 (voir les articles de R. Bedel et coll. et de T. Lequerré et O. Vittecoq). Cette nouvelle voie de différenciation des lymphocytes T CD4 implique en effet l'IL-6 et le TGF- β (transforming growth factor beta). Elle permet de sortir de la dichotomie Th1/Th2 qui a trop longtemps régné en Immunologie et pour laquelle les immunologistes essaient de « faire coller » tels ou tels mécanismes physiopathologiques. Les lymphocytes Th17, dont l'implication dans la PR paraît ne faire maintenant aucun doute⁽⁵⁾, produisent non seulement de l'IL-17 qui participe aux lésions osseuses de la PR, mais aussi de l'IL-6⁽⁴⁾. L'IL-6 se retrouve ainsi en aval et en amont des lymphocytes Th17. Mis à part leur rôle pathogène, les lymphocytes Th17 participeraient peut-être aussi au contrôle de certaines maladies infectieuses^(4,5). Le suivi à long terme des patients traités par tocilizumab et le traitement à large échelle devrait permettre d'en savoir plus sur la relation entre lymphocytes Th17 et infections.

Après ces données et nouveautés dans le domaine de l'immunologie, indispensables pour la bonne compréhension du ciblage thérapeutique de l'IL-6, des mécanismes d'action de l'anticorps monoclonal tocilizumab, mais aussi des effets thérapeutiques obtenus, ce dossier analyse les résultats des grands essais cliniques du tocilizumab dans la PR et dans la forme systémique d'AJI (voir les articles de E. Toussiroit et de S. Compeyrot-Lacassagne et I. Koné-Paut). Ces résultats favorables ont abouti très récemment à une Autorisation de Mise sur le Marché Européenne pour la PR, et donc une mise à disposition dans un très proche avenir pour nos patients atteints de PR. Certaines questions restent en suspens, comme cela a été le cas (et le reste) pour certains produits biologiques d'utilisation récente, comme la place du tocilizumab parmi les différentes biothérapies disponibles dans la PR, son potentiel à induire des rémissions de la maladie et la tolérance à long terme, notamment chez les patients issus de la « vraie vie ». Pour l'AJI et sa forme systémique, d'autres données d'efficacité sont nécessaires avant d'envisager une mise à disposition en thérapeutique. Il faut en effet retenir le peu de recul de l'utilisation de ce traitement dans cette indication et les conséquences sur le métabolisme lipidique, le risque accru de pathologies cardio-vasculaires chez des sujets jeunes^(7,8) (voir aussi l'article de S. Compeyrot-Lacassagne et I. Koné-Paut).

Compte tenu des effets biologiques pléiotropiques de l'IL-6, d'autres indications potentielles sont envisageables : maladie de Castleman, maladie de Crohn (avec déjà des données disponibles dans ces pathologies)^(6,9), lupus érythémateux disséminé, transplantation, maladies osseuses (ostéoporose) et néoplasies (myélome, cancer du rein). Dans cette dernière indication, l'IL-6 produite par les cellules cancéreuses aurait plutôt un effet immuno-suppresseur, comme le discutent R. Bebel et coll. Ceci relève du rôle ambivalent de l'IL-6 évoqué dans les articles de B. Bedel et T. Lequerré. L'avenir et l'utilisation clinique du tocilizumab dans ces pathologies diverses devraient nous apprendre certainement encore beaucoup sur le rôle de l'IL-6.

RÉFÉRENCES

- 1- Smolen J, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370 : 1861-74.
- 2- Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors : role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol* 2006; 80 : 227-36.
- 3- Usón J, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Cabezas JA, Gonzalez-Tarrio JM, Martin-Mola E, Fontan G. Soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6 levels in serum and synovial fluid of patients with different arthropathies. *J Rheumatol* 1997; 24 : 2069-75.
- 4- Romagnani S. Human Th17 cells. *Arthritis Res Ther* 2008; 10 (2) : 206.
- 5- Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev* 2008; 223 : 87-113.
- 6- Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008; 112 : 3959-64.
- 7- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease : is interleukin-6 the link ? *Atherosclerosis* 2000; 148 : 209-14.
- 8- Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis : lessons from mouse models. *Nat Rev Immunol* 2008; 8 : 802-15.
- 9- Kishimoto T. IL-6 : discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 (Suppl 2) : S2.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

M. AUDRAN, Angers	X. LE LOËT, Rouen
B. BANNWARTH, Bordeaux	P. LE GOFF, Brest
A. CANTAGREL, Toulouse	J. M. LE PARC, Boulogne
G. CHALES, Rennes	J. Y. MAIGNE, Paris
M. DOUGADOS, Paris	J. F. MAILLEFERT, Dijon
B. DUQUESNOY, Lille	C. MARCELLI, Caen
L. EULLER-ZIEGLER, Nice	P. NETTER, Nancy
F. EULRY, Paris	X. PHELIP, Grenoble
R. GHOZLAN, Paris	J. POUREL, Vandœuvre les Nancy
A. KAHAN, Paris	M. REVEL, Paris
J. L. KUNTZ, Strasbourg	A. SARAUX, Brest
JD. LAREDO, Paris	D. WENDLING, Besançon

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Marc MARTY, Créteil
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Othmane MEJJAD, Rouen
Christine BONNET, Limoges	Edouard PERTUISET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Christian ROUX, Nice
Roland CHAPURLAT, Lyon	Jérémie SELLAM, Paris
Bernard CORTET, Lille	Elizabeth SOLAU-GERVAIS, Poitiers
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes	Christophe THÉPOT, Corbeil Essonnes
Pierre KHALIFA, Paris	Eric THOMAS, Montpellier
Hervé de LABAREYRE, Les Lilas	Eric TOUSSIROT, Besançon
Françoise LAROCHE, Paris	Bernard VERLHAC, Paris
Patrick LE GOUX, Paris	Jean VIDAL, Issy les Moulineaux
Véra LEMAIRE, Paris	

Rédacteurs en chef : Didier CLERC, Le Kremlin Bicêtre
Bernard CORTET, Lille
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
E-mail : la@jbhsante.fr

Site : <http://www.jbhsante.fr>

Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI

Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ

Maquette : Clémence KINDERF

Service commercial : Nathalie BOREL, Véronique GUILLOT

Assistante Commerciale : Marie Ange MONCUY

Abonnements : Louise ASCOLI

Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS

ISSN : 1279-5690

Commission paritaire : 0112 T 81080

Dépôt légal : 2^{ème} trim. 2009

Les articles de "Réflexions Rhumatologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

Adhérent au CESSIM et à la FNIM

SOMMAIRE

- 171** Edito : Ciblage de l'interleukine-6 dans la polyarthrite rhumatoïde et les arthrites juvéniles idiopathiques : from bench to bedside ... *Philippe Saas, Éric Toussirot*

DOSSIER

BLOCAGE DE L'IL-6

- 179** Rationnel de l'utilisation thérapeutique du blocage de l'IL-6 *Romain Bedel, Christophe Borg, John Wijdenes*
- 183** Implication de l'interleukine-6 dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde *Thierry Lequerré, Olivier Vittecoq*
- 187** Blocage de l'interleukine-6 dans la polyarthrite rhumatoïde résultats des essais cliniques *Éric Toussirot*
- 193** Blocage de l'IL-6 dans les arthrites juvéniles idiopathiques Résultats des essais cliniques *Sandrine Compeyrot-Lacassagne, Isabelle Koné-Paut*

OSTÉOPOROSE

- 197** 30 ans de traitement à gérer, quelles séquences thérapeutiques, quels critères de suivi ? *Philippe Orcel*

DOULEUR

- 200** Le syndrome des jambes sans repos *Elodie Meppiel*

ARTHROSE

- 205** Les acides hyaluroniques *Dominique Baron*

PATHOLOGIE OSSEUSE

- 207** Ostéoformation : nouvelles voies de signalisation, débouchés thérapeutiques potentiels *Pierre Marie*

203, 206 RENCONTRES...

177 ABONNEMENT

Ce numéro est routé avec un élément joint

Auto-évaluation

BLOCCAGE DE L'IL-6

Les éléments de réponse aux questions posées se trouvent bien entendu au sein des différents articles ...

1 Quelles sont les voies de polarisation T favorisées par l'IL-6 ?

- A- Th1
- B- Th2
- C- Th17
- D- Treg

2 Quelles sont les activités biologiques connues de l'IL-6 ?

- A- Maturation des lymphocytes B
- B- Activité pro-inflammatoire
- C- Polarisation des lymphocytes T naïfs
- D- Activation des lymphocytes NK

3 Quelles sont les voies de régulation de l'IL-6 ?

- A- Le complexe IL-6/IL-6R
- B- Le complexe IL-6/sIL-6R
- C- La gp130 soluble
- D- L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien
- E- Les protéines SOCS1 et PIAS

4 Sur quelles cellules agit directement l'IL-6 ?

- A- Les hépatocytes
- B- Les lymphocytes B
- C- Les monocytes/macrophages
- D- Les lymphocytes T
- E- Les polynucléaires neutrophiles

5 Quels sont les effets des complexes IL-6/sIL-6R et IL-6/IL-6R ?

- A- La différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes
- B- Le passage de l'inflammation aiguë à l'inflammation chronique
- C- La différenciation des LT naïfs en lymphocyte Th17
- D- La différenciation des lymphocytes T en lymphocyte T cytotoxiques
- E- La production de MCP-1 par les cellules endothéliales

6

- A- Le tocilizumab est un anticorps monoclonal totalement humain
- B- Le tocilizumab est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte en cas d'échec à un agent anti-TNF α
- C- Le tocilizumab s'administre par voie IV et en association avec le méthotrexate
- D- Une élévation du cholestérol total est observée sous tocilizumab

7 L'AJI systémique est caractérisée par :

- A : une fièvre quotidienne de plus de 15 jours ;
- B : la fréquente positivité de la recherche de facteurs anti-nucléaires ;
- C : la présence d'une uvéite antérieure ;
- D : un risque d'évolution vers l'amylose ;
- E : la présence d'arthrite.

8 Le taux d'interleukine-6 :

- A : est corrélé avec la sévérité de l'arthrite dans l'AJI systémique ;
- B : est augmenté dans le liquide synovial des patients atteints d'AJI systémique ;
- C : est responsable des anomalies du squelette et de la croissance observées chez les patients atteints d'AJI systémique ;
- D : est corrélé au taux de plaquettes dans l'AJI systémique.

9 Le tocilizumab :

- A : est plus efficace en association avec le méthotrexate dans l'AJI systémique ;
- B : agit sur les manifestations articulaires et systémiques de l'AJI systémique ;
- C : induit des anomalies du métabolisme lipidique ;
- D : est un anticorps monoclonal murin ;
- E : est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6.

Auto-évaluation

Réponses au test de lecture

BLOCCAGE DE L'IL-6

Réponses :

- 1 **Réponses : B et C.** De plus, l'IL-6 promeut l'expression de l'IL-21 et du récepteur à l'IL-23, ce qui amplifie la polarisation des T CD4 naïfs vers la voie Th17. A l'inverse, elle exerce une influence négative sur les Treg.
- 2 **Réponses : A, B et C.** Le commentaire précédent rend compte de l'effet de l'IL-6 sur la polarisation des lymphocytes T. L'IL-6 induit la maturation finale des lymphocytes B en plasmocytes et influence la production des anticorps.
- 3 **Réponses : C, D et E.** Les complexes IL-6/IL-6R et IL-6/sIL-6R permettent à l'IL-6 d'exercer ses fonctions sur un grand nombre de cellules ; ils ne sont donc pas régulateurs à proprement parler. Seule la gp130 soluble permet de réguler ces complexes. Les protéines SOCS1 et PIAS sont des protéines inhibitrices du signal intra-cellulaire induit par la fixation de l'IL-6 sur son récepteur ou du complexe IL-6/sIL-6R sur la gp130. L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien exerce un rétro-contrôle négatif sur la production d'IL-6.
- 4 **Réponses : A, B, C et E.** Les lymphocytes T (LT) n'ont pas de récepteur membranaire pour l'IL-6. C'est le complexe IL-6/sIL-6R qui agit sur le LT. Le complexe sIL-6R/IL-6 peut interagir avec la gp 130 présente de façon ubiquitaire à la surface des chondrocytes, des ostéoclastes, des LT, des cellules hématopoïétiques souches et des cellules embryonnaires. Le récepteur membranaire de l'IL-6 est principalement exprimé par les hépatocytes, les monocytes, les macrophages, les neutrophiles et les lymphocytes B.
- 5 **Réponses : A, B, C, D et E.**
- 6 **Réponse : D.** Le tocilizumab est un anticorps humanisé. Selon l'AMM européenne, il peut être prescrit en cas de réponse insuffisante à un traitement de fond traditionnel dont le méthotrexate, sans recours préalable à un agent anti-TNF α , mais aussi chez des malades avec réponse inadéquate aux anti-TNF α . Il peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate. La dernière assertion est exacte : il s'agit d'une élévation du cholestérol total portant sur les fractions LDL et HDL.
- 7 **L'AJI systémique est caractérisée par A, D et E.**
- 8 **Le taux d'IL-6 : A, B, C et D.** Le taux d'IL-6 est également corrélé au taux de CRP et à l'anémie.
- 9 **Le tocilizumab : B, C et E.** Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6. Il n'existe pas d'étude évaluant l'association méthotrexate-tocilizumab dans l'AJI systémique.

Bulletin d'abonnement

Réflexions Rhumatologiques

Je m'abonne pour un an, soit 10 numéros et hors-série

► Déductible de vos frais professionnels



Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 63 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 100 €

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

- Chèque à l'ordre de JBH Santé
 Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Signature :

Bulletin à retourner à :
JBH Santé,
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS
Une facture justificative vous sera adressée

Rationnel de l'utilisation thérapeutique du blocage de l'IL-6

ROMAIN BEDEL⁽¹⁾, CHRISTOPHE BORG⁽¹⁾, JOHN WIJDENES⁽²⁾

1 : UMR645 INSERM / EFS / Université de Franche Comté, Service d'Oncologie médicale, CHU de Besançon

2 : Société Diaclone, Besançon

résumé

L'IL-6 est une cytokine pléiotropique de 21 kDa produite par de nombreux types cellulaires (notamment lymphocytes T, B et cellules endothéliales). Elle influence les réponses immunitaires spécifiques des antigènes et les réactions inflammatoires en agissant sur la polarisation des lymphocytes T (Th2, Th17), la maturation des lymphocytes B et la production de chémokines. Collectivement, les activités biologiques de l'IL-6 en font l'un des médiateurs physiologiques majeurs des réactions de phase aiguë de l'inflammation.

mots-clés

Interleukine-6
Activité pro-inflammatoire
Maturation des lymphocytes B
Polarisation des lymphocytes T



Biologie cellulaire

L'interleukine 6 (IL-6) est un polypeptide de 21kDa comportant 212 acides aminés constituant 4 chaînes α . Le gène de l'IL-6 est situé sur le chromosome 7p21. L'analyse des séquences régulant l'expression de ce gène identifie des séquences consensus pour la protéine AP-1 (*Activator Protein 1*), des éléments induits par l'AMPc et des éléments de réponse aux glucocorticoïdes. Cette configuration suggère un rôle de l'IL-6 dans les pathologies inflammatoires.

L'IL-6 est produite par de nombreux types cellulaires différents. Les principales sources *in vivo* sont les monocytes activés, les macrophages, les lymphocytes T et B, les granulocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules du muscle lisse, les éosinophiles, les chondrocytes, les ostéoblastes, les mastocytes, les cellules gliales et les kératinocytes. La production de l'IL-6 n'est pas spontanée, mais induite par des stimuli inflammatoires tels le lipopolysaccharide (LPS, ligand du *Toll like receptor*, TLR4), l'IL-1 β , le TNF- α , l'interféron-gamma (IFN- γ). La seule exception est la production basale d'IL-6 par les adipocytes qui concourt à la détection chez le sujet sain de faibles concentrations d'IL-6 à l'aide de dosages ultrasensibles⁽¹⁾.

Le récepteur à l'IL-6 (CD126 ou gp80) est composé d'un domaine extra-membranaire N-terminal et d'une chaîne transmembranaire. CD126 est exprimé de façon constitutive sur les monocytes et les macrophages. Le récepteur à l'IL-6 est exprimé par certaines sous-populations de lymphocytes. L'acquisition du CD126 après activation s'observe pour certains lymphocytes notamment les lymphocytes B. L'expression du CD126 est plus complexe sur les lymphocytes T, puisque 35% à 45% des lymphocytes T circulants au niveau sanguin l'expriment, alors que seulement 3% à 5% des lymphocytes T infiltrant les tissus le présentent⁽²⁾.

Le complexe formé entre l'IL-6 et son récepteur s'associe à une glycoprotéine transmembranaire, gp130 (CD130), qui est impliquée dans la transduction des signaux. Le CD130 est un récepteur commun de transduction de signaux pour la sous-famille des cytokines, incluant l'IL-6, l'IL-11, le LIF (*Leukemia Inducing Factor*), le CNTF (*Ciliary NeuroTrophic Factor*), l'oncostatine M, la NT-1 (*NeuroTrophin-1*), l'IL-27 et l'IL-31.

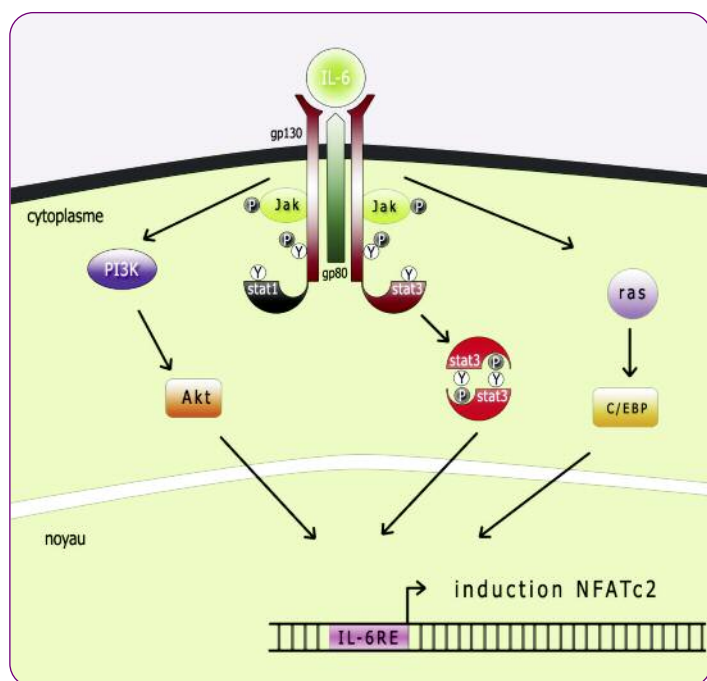


Figure 1 : Voies de signalisation de l'interleukine-6. La fixation de l'IL-6 sur son récepteur spécifique, CD126, engendre la dimérisation des chaînes transmembranaires gp130 et la transphosphorylation de tyrosines intracytoplasmiques. Les protéines de la famille Jak, STAT1 et STAT3 sont recrutées sur les chaînes intracytoplasmiques de gp130. La phosphorylation de STAT3 (Tyr705) par Jak2 permet la dimérisation de ce facteur de transcription et sa translocation nucléaire. Des voies de signalisation alternatives (ras, pi3K) sont possibles.

La fixation de l'IL-6 à son récepteur conduit à l'homodimérisation liée aux disulfides de gp130, à l'activation associée de la tyrosine kinase et à la cascade JAK (*Janus Kinases*) /STAT1/3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) (Figure 1). Des analyses cristallographiques ont suggéré une organisation hexamérique des complexes gp130 en présence du récepteur à l'IL-6⁽³⁾.

La molécule CD126 peut être sécrétée/clivée en une forme soluble et présente dans le sérum humain normal. Complexée avec l'IL-6, la forme soluble de CD126 peut engendrer l'homodimérisation de CD130 et agir comme un agoniste de CD130. La molécule CD130 existe également sous forme soluble présente dans le sérum humain normal et peut être liée au complexe CD126/IL-6 soluble. CD130 soluble agit alors comme un antagoniste de la bio-activité de l'IL-6. Le rôle de ces complexes et leur interférence avec l'activité de l'IL-6 n'est pas pleinement comprise mais le complexe sCD126/IL-6/sCD130 est, au moins *in vitro*, un fort inhibiteur de l'activité de l'IL-6.

Après dimérisation des 2 chaînes de gp130, les adaptateurs de la famille des Janus Kinases (Jak1, Jak2 et Tyk2) sont recrutés par gp130 (Figure 1). La partie intracytoplasmique de gp130 contient également des sites de liaison pour les facteurs de transcription STAT1 et STAT3. Ces facteurs de transcription sont alors phosphorylés, forment des dimères et sont transloqués dans le noyau où ils régulent l'activité transcriptionnelle des gènes cibles de l'IL-6⁽⁴⁾. La phosphorylation de STAT3 en position Tyrosine 705 aboutit à la dimérisation de 2 monomères de STAT via leurs domaines SH2. Les dimères de STAT3 se fixent ensuite sur des séquences d'ADN comportant des motifs consensus TCCN₃GAA, plus particulièrement exprimés sur les promoteurs des gènes codant pour des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. A noter qu'il existe des familles de protéines interférant avec STAT3. La protéine SOCS3 (*Suppressor of Cytokine Signaling*) intervient en amont de la dimérisation de STAT3, alors que PIAS3 (*protein inhibitors of activated STATs*) prévient la liaison de STAT3 à l'ADN.

D'autres voies de signalisation furent décrites (Figure 1). L'activation de ras par les récepteurs de l'IL-6 pourrait induire le facteur de transcription C/EBP β ⁽⁵⁾. Il a également été suggéré une influence sur l'activité de la voie PI3-kinase/Akt favorisant la survie de nombreux types cellulaires.

Activités biologiques

L'IL-6 est une cytokine pléiotropique influençant les réponses immunitaires spécifiques des antigènes et les réactions inflammatoires. C'est un des médiateurs physiologiques majeurs des réactions de phase aiguë de l'inflammation.

■ Implication dans l'hématopoïèse

L'IL-6 exerce une activité biologique sur les précurseurs hématopoïétiques. En synergie avec l'IL3, elle augmente le nombre de colonies de progéniteurs pluripotents lors de culture des progéniteurs hématopoïétiques en milieu semi-solide. L'IL-6 est un facteur de différenciation des lymphocytes B et est capable d'induire la maturation finale des lymphocytes B en plasmocytes s'ils ont été pré-activés par l'IL-4. Elle agit aussi comme thrombopoïétine qui induit la maturation des mégacaryocytes *in vitro* et augmente le taux de plaquettes *in vivo*. L'IL-6 a également été impliquée dans la différenciation des macrophages. Elle stimule l'activité des ostéoclastes et est un des modulateurs majeurs de croissance autocrine pour beaucoup de myélomes humains, lymphomes et d'une certaine manière de certains carcinomes comme les cancers du rein.

■ Implication dans la phase aiguë de l'inflammation

L'IL-6 a été initialement décrite comme un facteur produit par les lymphocytes T activés pour favoriser la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B. Par la suite, il s'est avéré que l'IL-6 n'influait que la production d'anticorps, sans affecter la prolifération des lymphocytes B. L'IL-6 peut également potentialiser l'activation des lymphocytes T en augmentant la production de l'IL-2 et de son récepteur.

Lors de la réponse inflammatoire aiguë, les hépatocytes sont stimulés pour augmenter la production de fibrinogène et de protéines de la phase aiguë, comme la CRP (*C reactive protein*). Des études sur des lignées hépatocytaires ont montré que l'IL-6 possédait une activité pro-inflammatoire en favorisant la production de ces protéines associées à la phase aiguë de l'inflammation et en réprimant la synthèse des protéines comme l'albumine.

Ces données furent confirmées par des modèles de souris transgéniques pour l'IL-6⁽⁶⁾ chez lesquelles furent observées une hypergammaglobulinémie, une diminution de l'albuminémie, une augmentation constitutive des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, une augmentation des mégacaryocytes dans la moelle osseuse et des plasmocytes dans les organes lymphoïdes secondaires. Ce phénotype correspond à ce que l'on observe lors de syndromes inflammatoires installés chez l'homme.

Un autre élément étayant le rôle majeur de l'IL-6 dans l'inflammation est son influence sur le profil de chémokines présentes dans les tissus périphériques et sur les récepteurs de chémokines exprimés dans les infiltrats lymphocytaires T en présence d'IL-6. En effet, l'IL-6 induit la production de CCL2, CCL4, CCL5, CCL11, CCL17 et CXCL10. L'expression de CCR3, CCR4, CCR5 et CXCR3 est augmentée à la surface des lymphocytes T⁽⁷⁾.

La démonstration formelle de l'implication de l'IL-6 dans les processus inflammatoires complexes fut produite par les modèles de souris knock-out pour l'IL-6. L'absence d'IL-6 chez ces animaux prévenait l'induction des arthrites aiguës induites expérimentalement.

■ Rôle de l'IL-6 dans la polarisation des lymphocytes T CD4 (Figure 2)

Dès sa description initiale, l'IL-6 fut considérée comme un facteur de co-stimulation des lymphocytes T, capable de favoriser la prolifération de ces lymphocytes et leur survie en diminuant l'expression de la molécule cytotoxique Fas Ligand et en augmentant celle de la molécule anti-apoptotique bcl2. La protection des lymphocytes T par l'IL-6, de l'apoptose

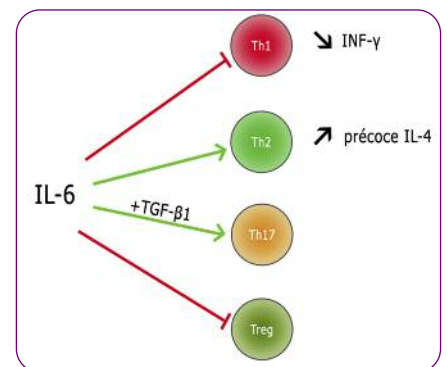
induite par l'activation, fut largement confirmée. *In vivo*, la présence d'IL-6 au moment d'une immunisation augmente le nombre de lymphocytes T mémoires générés.

La capacité de l'IL-6 à augmenter la production de NFATc2 (*Nuclear Factor of Activated T cells*)⁽⁸⁾ et de c-maf a suggéré une influence de cette cytokine sur la polarisation des lymphocytes T CD4. Les 1^{ères} études réalisées dans ce domaine ont mis en évidence une capacité de l'IL-6 à augmenter la production précoce de l'IL-4 et à diminuer la capacité des lymphocytes T à produire de l'interféron γ . Cette dernière propriété est directement associée à la production de SOCS1 (qui exerce une activité antagoniste sur la voie RIFN γ /STAT1).

Les études portant sur les lymphocytes T régulateurs et TH17 ont contribué à l'élucidation du rôle de l'IL-6 dans la polarisation des lymphocytes T⁽⁹⁾. Les lymphocytes T TH17 peuvent être différenciés lors d'une stimulation antigénique, en présence d'IL-6 et de faibles doses de TGF- β 1, ceci en l'absence d'IL-4 ou d'IFN- γ . La polarisation des TH17 dépend du facteur de transcription ROR- γ t (*retinoic acid-related orphan receptor-t*). L'IL-6 peut également promouvoir l'expression de l'IL-21, puis secondairement du récepteur à l'IL-23, ce qui amplifie la polarisation des lymphocytes T CD4 vers le profil TH17. Ces lymphocytes T TH17 peuvent induire des maladies inflammatoires et auto-immunes. Leur rôle est majeur dans la polyarthrite rhumatoïde.

A l'inverse, l'IL-6 peut avoir une influence négative sur les lymphocytes T régulateurs (Treg), exprimant le facteur de transcription Foxp3 et neutralisant la genèse de pathologies inflammatoires⁽¹⁰⁾. Dès 2003, il a été suggéré que la stimulation des cellules présentatrices d'antigènes par des récepteurs TLR (*Toll like receptor*) interférait, via l'IL-6, avec les fonctions suppressives des Treg. Une étude complémentaire a également montré que la signalisation en *trans* de l'IL-6 (par le récepteur soluble de l'IL-6, le CD126), inhibait la conversion des lymphocytes T CD4 naïfs en Treg⁽¹¹⁾. Cette signalisation en *trans* signifie que la production de CD126 soluble au voisinage

Figure 2 : Influence de l'interleukine-6 sur la différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs. L'interleukine-6 peut influencer l'ensemble des modalités de polarisation des lymphocytes T CD4 et mener à la genèse d'un phénotype inflammatoire de la réponse immunitaire, la production de lymphocytes T Th17.



d'une cellule exprimant uniquement le CD130 permet en présence d'IL-6 d'activer la voie IL-6. La fonction de l'IL-6 dépend donc de l'expression du CD126 et de sa biodisponibilité. Ceci confirme l'intérêt de bloquer le CD126 pour inhiber la signalisation IL-6.



Les questions à résoudre

La majeure partie des données concernant la biologie de l'IL-6 et de la polarisation des lymphocytes T TH17 implique une signalisation dépendante de STAT3 et un effet dans la genèse de maladies inflammatoire. Or, STAT3 serait aussi impliqué dans la différenciation des Treg⁽¹²⁾.

L'IL-6 est également produite par les cellules tumorales ou leur environnement et, dans ce contexte, porte un rôle immunosuppresseur. En effet, des 1^{ers} travaux avaient indiqué que l'IL-6 contenue dans les surnageants de cellules de cancers du rein prévient la maturation des cellules dendritiques⁽¹³⁾. Ceci fut clairement confirmé par les travaux de Cheng et coll., qui ont établi que l'activation de STAT3 au sein des cellules dendritiques prévenait leur maturation et favorisait la production d'interleukine 10⁽¹⁴⁾.

Au sein des lymphocytes T CD4, l'expression de SOCS3 par transgenèse neutralise l'activité de STAT3 et confère un

caractère inflammatoire aux lymphocytes T CD4. Nous avons montré dans les lymphocytes T CD4 murins et humains que la costimulation par CD28 induisait directement, via Ick, la phosphorylation de STAT3 et la transcription de Foxp3⁽¹²⁾. Dans un modèle murin, l'inhibition de STAT3 au sein des lymphocytes T CD4 diminue le nombre de Treg et favorise l'immunosurveillance des cancers. De la même manière, les travaux de Kortylewski et coll. ont montré que l'ablation de STAT3 chez des souris portant des tumeurs induisait une restauration des réponses immunitaires innée et adaptative anti-tumorale⁽¹⁵⁾. Les cofacteurs de STAT3, lors des réponses immunitaires associées à l'inflammation ou à la tolérance, restent ainsi à déterminer.



Conclusion

L'IL-6 joue un rôle important dans la réponse inflammatoire et l'activation du système immunitaire. Pour être provocateur et faire suite aux questions à résoudre, la neutralisation de cette cytokine pourrait aussi permettre de restaurer une réponse immunitaire dans le contexte de tumeurs et le blocage de la voie STAT3. Est-ce une piste pour le futur ? ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 911-9.
- 2- Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors : role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol* 2006 ; 80 : 227-36.
- 3- Somers W, Stahl M, Seehra JS. A crystal structure of interleukin 6 : implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. *EMBO J* 1997 ; 16 : 989-97.
- 4- Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, Schaper F, Graeve L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J* 1998 ; 334 : 297-314.
- 5- Ramji DP, Vitelli A, Tronche F, Cortese R, Ciliberto G. The two C/EBP isoforms, IL-6DBP/NF-IL-6 and C/EBP delta/NF-IL6 beta, are induced by IL-6 to promote acute phase gene transcription via different mechanisms. *Nucleic Acids Res* 1993 ; 21 : 289-94.
- 6- Suematsu S, Matsuda T, Aozasa K, et coll. IgG1 plasmacytosis in interleukin 6 transgenic mice. *PNAS* 1989 ; 86 : 7547-51.
- 7- Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, et coll. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity* 2001 ; 14 : 705-14.
- 8- Yang TT, Ung PM, Rincón M, Chow CW. Role of the CCAAT/enhancer-binding protein NFATc2 transcription factor cascade in the induction of secretory phospholipase A2. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 11541-52.
- 9- Zhou L, Ivanov II, Spolski R, et coll. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 967-74.
- 10- Pasare C, Medzhitov R. Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells. *Science* 2003 ; 299 : 1033-6.
- 11- Dominitzki S, Fantini MC, Neufert C, et coll. Cutting edge : trans-signaling via the soluble IL-6R abrogates the induction of FoxP3 in naive CD4+CD25 T cells. *J Immunol* 2007 ; 179 : 2041-5.
- 12- Pallandre JR, Brillard E, Créhange G, et coll. Role of STAT3 in CD4+CD25+FOXP3+ regulatory lymphocyte generation : implications in graft-versus-host disease and antitumor immunity. *J Immunol* 2007 ; 179 : 7593-604.
- 13- Menetrier-Caux C, Montmain G, Dieu MC, Bain C, Favrot MC, Caux C, Blay JY. Inhibition of the differentiation of dendritic cells from CD34(+) progenitors by tumor cells : role of interleukin-6 and macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1998 ; 92 : 4778-91.
- 14- Cheng F, Wang HW, Cuenca A, et coll. A critical role for Stat3 signaling in immune tolerance. *Immunity* 2003 ; 19 : 425-36.
- 15- Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, et coll. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. *Nat Med* 2005 ; 11 : 1314-21.

Implication de l'interleukine-6 dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

résumé

L'interleukine-6 (IL-6) est fortement impliquée dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Elle est synthétisée par les lymphocytes B (LB) et T (LT), les fibroblastes, les synoviocytes, les cellules endothéliales, les chondrocytes et les monocytes en réponse à des médiateurs pro-inflammatoires tels que l'interleukine-1 β , l'interféron- γ ou le tumor necrosis factor α . L'IL-6 agit directement par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire (IL-6R) ou indirectement par un récepteur soluble (sIL-6R), si bien que les complexes IL-6/IL-6R et IL-6/sIL-6R activent de très nombreuses cellules avec des effets majeurs au cours de la PR. Ces complexes induisent notamment l'inflammation chronique en recrutant les monocytes, les LB, les LT et en favorisant la différenciation des LT naïfs en TH17 au détriment des LT régulateurs.

Ils participent aussi très largement à la destruction ostéo-cartilagineuse en activant les ostéoclastes au détriment des ostéoblastes et en favorisant la synthèse des métalloprotéases par les synoviocytes et les chondrocytes.

L'IL-6 est aussi responsable de la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation, de la fièvre, de l'anémie et de la fatigue, parfois observées chez les patients atteints de PR.

mots-clés

Polyarthrite rhumatoïde
Interleukine 6
Récepteur de l'interleukine 6
Récepteur soluble de l'interleukine-6
Physiopathologie

THIERRY LEQUERRÉ, OLIVIER VITTECOQ

Service de Rhumatologie, Hôpital de Bois Guillaume,
CHU-Hôpitaux de Rouen, Inserm 905, IFR23

L'implication du *tumor necrosis factor*- α (TNF α), de l'interleukine-1 β (IL-1 β) et de l'interleukine-17 (IL-17) dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a largement été démontrée au cours de ces 2 dernières décennies. L'interleukine-6 (IL-6), délaissée pendant plusieurs années, a pourtant fait l'objet de nombreux travaux expérimentaux qui resurgissent grâce à l'arrivée très prochaine du tocilizumab ou antagoniste du récepteur de l'interleukine-6 (IL-6R, CD126). En effet, l'IL-6 ou *B-cell stimulatory factor 2b* était considérée initialement comme une cytokine favorisant essentiellement la production d'immunoglobulines (Ig) par les lymphocytes B (LB). En fait, les fonctions de l'IL-6 sont bien plus nombreuses, surtout quand elle interagit avec son récepteur membranaire (IL-6R) ou son récepteur soluble (sIL-6R). Après avoir démontré l'implication des complexes IL-6/IL-6R et IL-6/sIL-6R dans la physiopathologie de la PR, nous aborderons successivement ses modes d'action et ses effets au cours de cette affection.



L'IL-6 intervient-elle dans la physiopathologie de la PR ?

Le sérum, le tissu et le liquide synovial des patients atteints de PR comportent des taux élevés d'IL-6 et de sIL-6R, qui sont de surcroît plus élevés que chez les patients atteints d'arthrose⁽¹⁾. Les taux sériques d'IL-6 sont par ailleurs corrélés à l'activité de la maladie, aux facteurs rhumatoïdes (FR), à la vitesse de sédimentation, à la protéine C réactive (CRP), à l'anémie et aux marqueurs histologiques d'inflammation⁽²⁾. De plus, les concentrations d'IL-6 sont plus grandes dans le liquide articulaire que dans le sérum, ce qui signifie une production d'IL-6 surtout articulaire⁽³⁾.

L'implication de l'IL-6 dans la physiopathologie de la PR a été renforcée par les modèles murins d'arthrite au collagène déficients en IL-6 qui produisent moins d'anticorps anti-collagène II et ne développent pas d'arthrite malgré une expression normale de TNF α et d'IL-1 β ^(4,5). L'analyse histologique confirmait aussi l'absence

de *pannus synovial* et de lésions structurales démontrant ainsi une part de responsabilité de l'IL-6 dans l'inflammation et l'atteinte ostéo-cartilagineuse au cours de l'arthrite au collagène (4, 5). Par ailleurs, le blocage du récepteur de l'IL-6 avec un anticorps avant immunisation des souris par le collagène empêchait le développement des arthrites, d'où un rôle majeur de l'IL-6 à la phase débutante de la maladie (6). Ces modèles expérimentaux démontrent par conséquent que l'IL-6 joue un rôle primordial dans l'inflammation articulaire, l'atteinte structurale et la production d'anticorps.

Quels sont les modes d'action de l'IL-6 ?

L'IL-6 est une cytokine synthétisée par les LB, les lymphocytes T (LT) (notamment le lymphocytes T CD4 Th2), les fibroblastes, les synoviocytes, les chondrocytes, les cellules endothéliales (CE), les monocytes et les cellules mésangiales en réponse à des médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-1 β , l'interféron- γ (IFN- γ) ou le TNF α . L'IL-6 agit en se fixant soit à l'IL-6R soit au sIL-6R en formant respectivement les complexes IL-6/IL-6R et IL-6/sIL-6R.

Le récepteur membranaire de l'IL-6 (IL-6R, CD126) est principalement exprimé par les hépatocytes, les monocytes, les macrophages, les neutrophiles et les LB(7). La fixation de l'IL-6 sur son récepteur nécessite le recrutement des glycoprotéines membranaires gp130 à l'origine de la transduction du signal intracellulaire (ou *signaling*) par l'intermédiaire des molécules JAK/STAT. La transduction du signal intra-cellulaire n'est cependant possible que si 2 molécules d'IL-6 se fixent sur 2 récepteurs, qui eux mêmes s'associent à 2 molécules gp130 (Figure 1).

Le récepteur soluble de l'IL-6 (sIL-6R) est quant à lui issu du clivage protéolytique du récepteur de l'IL-6 et est principalement produit par les hépatocytes, ce qui lui permet de fixer l'IL-6 circulante. Le complexe sIL-6R/IL-6 peut alors interagir avec la protéine gp 130 présente de façon ubiquitaire à la surface de nombreuses cellules dont les chondrocytes, les ostéoclastes, les LT, les cellules souches hématopoïétiques et les cellules embryonnaires (7, 8). Le complexe sIL-6R/IL-6/gp130 active la voie JAK/STAT par *transsignaling* (signalisation en *trans*) (7, 8). Les cellules dépourvues d'IL-6R peuvent ainsi être activées grâce à la gp130.

Le recrutement de la gp130 par les complexes IL-6/IL-6R ou IL-6/sIL-6R induit la phosphorylation successive des molécules JAK tyrosine kinase, puis des facteurs de transcription STAT

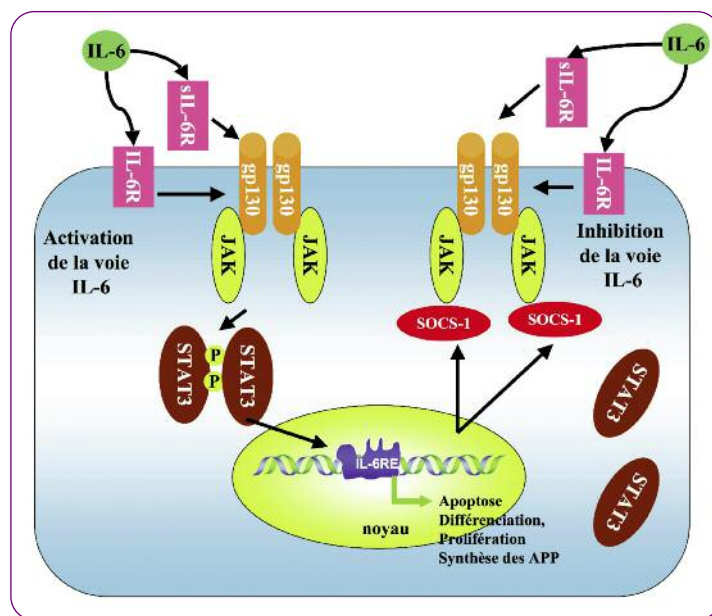


Figure 1 : Signalisation intracellulaire de l'IL-6. L'IL-6 agit en se fixant soit à l'IL-6R, soit au sIL-6R. La fixation de l'IL-6 sur son récepteur nécessite le recrutement des glycoprotéines membranaires gp130 à l'origine de la transduction du signal intracellulaire par l'intermédiaire des molécules JAK/STAT. Le complexe sIL-6R/IL-6 peut interagir avec la gp130 présente de façon ubiquitaire à la surface de nombreuses cellules. Le complexe sIL-6R/IL-6/gp130 active la voie JAK/STAT par *transsignaling*. Le recrutement de la gp130 par le complexe IL-6/IL-6R ou IL-6/sIL-6R induit la phosphorylation successive des molécules JAK tyrosine kinase puis des facteurs de transcription STAT qui transloquent ensuite dans le noyau pour se fixer sur l'IL-6 response element. L'IL-6 est responsable de l'expression des gènes qui contrôlent l'apoptose, la survie, la prolifération, la différenciation cellulaire et l'expression des protéines de l'inflammation. Cette voie de transduction est contrôlée par les protéines régulatrices SOCS et les protéines inhibitrices des STAT (PIAS).

qui transloquent ensuite dans le noyau pour se fixer sur l'ADN au niveau de l'IL-6 response element (IL-6RE). L'IL-6 est alors responsable de l'expression des gènes qui contrôlent l'apoptose, la survie, la prolifération, la différenciation cellulaire et l'expression des protéines de l'inflammation (Figure 1).

Les voies de régulation de l'IL-6

Les facteurs de transcription STAT3 induisent aussi l'expression des gènes codant pour les protéines régulatrices de l'activation du signal IL-6/IL-6R : les protéines *suppressors of cytokine signaling* (SOCS) et les protéines inhibitrices des STAT (PIAS) (9). En se fixant sur les molécules JAK, les protéines SOCS et PIAS prennent la place des facteurs de transcription STAT, ce qui bloque la transduction du signal intracytoplasmique avec pour conséquence ultime une extinction du signal IL-6 (9).

● ● ● ● ●
L'IL-6 et le sIL-6R amplifient l'inflammation locale et favorisent l'inflammation chronique

En effet, l'IL-6 induit l'expression des molécules d'adhérence et la libération de chémokines par les CE pour le recrutement des polynucléaires neutrophiles (PNN) au sein du tissu synovial. L'IL-6 synthétisée par les PNN active à nouveau les CE qui produisent du *monocyte chemoattractant-1* (MCP-1) pour recruter et activer des monocytes dans le tissu synovial via le complexe IL-6/sIL-6R/gp130. Ces monocytes/macrophages activés libèrent à leur tour de l'IL-6 et du MCP-1 qui amplifie le recrutement de monocytes⁽¹⁰⁾. L'expression prolongée de l'IL-6 provoque aussi l'apoptose des PNN et leur phagocytose⁽¹⁰⁾. C'est donc bien l'IL-6 qui induit le passage de l'inflammation aiguë dépendante des PNN à l'inflammation chronique dont le chef d'orchestre principal est le monocyte, devenu macrophage après avoir quitté la circulation sanguine. L'IL-6 va également permettre la différenciation des LB et des LT qui, avec les macrophages, entretiennent l'inflammation chronique. Elle favorise aussi la différenciation des LT naïfs en Th17 dont on sait qu'ils sont une pièce majeure de l'inflammation chronique.

● ● ● ● ●
L'IL-6 active les principaux acteurs de la PR (Figure 2)

■ **Effet de l'IL-6 sur les LB et les LT**

L'IL-6 active la différenciation des LB en plasmocytes et accroît leur production d'IgM, IgG, IgA et par suite de FR et d'anticorps anti-CCP⁽¹¹⁾. L'IL-6 agit aussi sur les LT en favorisant l'expression d'IL-2 et du récepteur à l'IL-2, en induisant la prolifération des LT activés et en favorisant la différenciation des LT CD8 en lymphocytes cytotoxiques.

Par ailleurs, l'IL-6 et le *transforming growth factor beta* (TGF-β) sont responsables de l'activation du facteur de transcription *retinoic acid-related orphan receptor-γt* (RORγt) spécifique des Th17, et par suite de la différenciation des LT naïfs en Th17⁽¹²⁾. Les Th17 jouent un rôle majeur dans l'entretien des maladies auto-immunes et inflammatoires en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires (IL-17A, IL-17F, IL-6, TNFα, IL-22), des chémokines (CXCL10, CCL2, CCL5) et favorisent via l'IL-17 la destruction ostéo-cartilagineuse⁽¹³⁾.

A l'inverse, l'IL-6 diminue la différenciation des LT naïfs en LT régulateurs (Treg) et serait capable d'inhiber l'action suppressive des Treg, ce qui contribue encore à favoriser l'inflammation chronique.

■ **Effet de l'IL-6 sur les synoviocytes**

L'IL-6 favorise par l'intermédiaire du sIL-6R la prolifération des synoviocytes fibroblastiques qui à leur tour produisent de l'IL-6 et du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (qui accroît la néoangiogénèse) en grande quantité, ce qui contribue à augmenter la formation du *pannus synovial*⁽¹⁴⁾.

Par ailleurs, l'IL-6 et l'IL-1 favorisent la sécrétion des métalloprotéases (MMP-1, MMP-3) et des inhibiteurs de métalloprotéases TIMP par les synoviocytes, ce qui module la balance MMP/TIMP au profit de la destruction ostéo-cartilagineuse⁽¹⁵⁾.

■ **Effets sur les ostéoclastes**

L'IL-6 est aussi responsable de la destruction articulaire en favorisant la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéo-

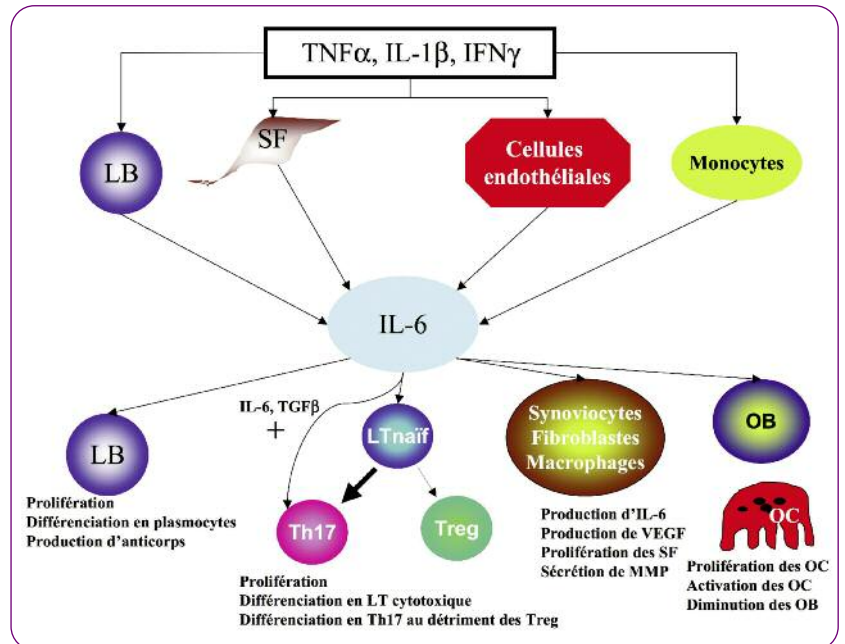


Figure 2 : Effets de l'IL-6 sur les acteurs de la PR. L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine synthétisée par les lymphocytes B (LB), les lymphocytes T (LT), les fibroblastes, les synoviocytes (SF), les chondrocytes, les cellules endothéliales, les monocytes et les cellules mésangiales en réponse à des médiateurs pro-inflammatoires tels que l'interleukine-1β (IL-1β), l'interféron-γ (IFNγ) ou le tumor necrosis factor-α (TNFα). L'IL-6 agit directement ou indirectement sur les LB (différenciation en plasmocytes et sécrétion d'immunoglobulines), sur les LT (différenciation en LT cytotoxiques et en Th17 au détriment de lymphocytes T régulateurs (Treg)), sur les monocytes/macrophages [prolifération, production d'IL-6 et de vascular endothelial growth factor (VEGF)], les synoviocytes [prolifération et synthèse de métalloprotéases (MMP)], les ostéoblastes (OB ; diminution du nombre et de leur activité), les ostéoclastes (OC ; différenciation et activation). TGF-β : transforming growth factor beta.

clastes, ainsi que leur activation et leur activité aggréganase^(10, 15). En revanche, l'IL-6 diminue l'activité et le nombre des ostéoblastes⁽¹⁶⁾.

Dans un travail mené sur un modèle d'arthrite utilisant les souris déficientes en IL-6 (IL-6^{-/-}) ou en TNF α (TNF α ^{-/-}), le nombre d'ostéoclastes retrouvés sur des prélèvements tibiaux et fémoraux était significativement plus faible chez les souris IL-6^{-/-} que chez les souris TNF α ^{-/-}, ce qui montre que l'IL-6 pourrait avoir un rôle plus important que le TNF α sur l'activation, la différenciation et la prolifération des ostéoclastes^(15, 17). L'IL-6 joue donc un rôle central dans l'équilibre de la formation et la destruction osseuse en faveur de la destruction.



L'IL-6 participe aux manifestations systémiques de la PR

L'IL-6 et l'IL-3 agissent sur les cellules souches médullaires en stimulant notamment les progéniteurs mégakaryocytaires qui se différencient en plaquettes.

L'IL-6 stimule également les hépatocytes qui produisent les protéines de la phase aiguë de l'inflammation (PRI+ ou *positive acute phase protein*) incluant la CRP, la sérum amyloïde A protéine, le fibrinogène, l'haptoglobine, l'alpha-1-antichymotrypsine. À l'inverse, elle diminue la synthèse des PRI négatives dont l'albumine⁽¹⁸⁾. Ces PRI+ agissent comme des antagonistes de protéinases, des opsonines, des agents pro-coagulants qui préviennent la destruction tissulaire excessive ou comme des agents pro-inflammatoires à travers l'activation du complément.

L'IL-6 favorise aussi la synthèse d'hepcidine qui est un peptide hormonal régulateur du métabolisme du fer en inhibant l'absorption intestinale du fer et le relargage du fer "recyclé" par les macrophages, diminuant ainsi la quantité de fer disponible pour les érythrocytes médullaires. Dans une étude portant sur 232 patients souffrant de PR, les taux sériques d'IL-6 étaient significativement plus élevés chez les 105 malades présentant une anémie que chez les 127 autres, non anémiques, ce qui confirme le rôle important de l'IL-6 dans l'anémie inflammatoire⁽¹⁹⁾.

L'IL-6 agit aussi sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en induisant la fièvre, la fatigue et en favorisant la sécrétion d'ACTH et par suite de cortisol qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la production d'IL-6.

Enfin, par son action sur les plaquettes, par l'augmentation de la CRP et du cholestérol-LDL ou encore par la diminution du cholestérol-HDL, l'IL-6 accélère l'athérogénèse et est donc susceptible d'augmenter le risque cardiovasculaire⁽²⁰⁾.



Pourquoi un antagoniste du récepteur de l'IL-6 plutôt qu'un anticorps dirigé contre l'IL-6 ?

L'inhibition de l'action de l'IL-6 peut s'obtenir en bloquant soit l'IL-6 à l'aide d'un anticorps, soit le récepteur de l'IL-6 avec un antagoniste du récepteur ou bien la protéine gp 130 à l'aide d'un anticorps.

L'administration d'un anticorps anti-IL-6 a déjà été tentée chez 5 patients atteints de PR, mais l'amélioration était transitoire⁽²¹⁾. En effet, les effets d'un tel anticorps se limitent à l'IL-6 intra-articulaire ou circulante, si bien que les complexes IL-6/sIL-6R peuvent y échapper. Or, ce sont ces complexes IL-6/sIL-6R qui confèrent à l'IL-6 ses effets pléiotropes puisqu'ils agissent sur un grand nombre de cellules équipées de la gp130.

L'utilisation d'un antagoniste du récepteur de l'IL-6 permet ainsi de bloquer à la fois les cellules porteuses du récepteur membranaire IL-6R (hépatocytes, monocytes-macrophages, neutrophiles, LB) et les cellules dépourvues d'IL-6R mais exprimant gp130 (chondrocytes, ostéoblastes, ostéoclastes, LT...) et donc capables de fixer les complexes IL-6/sIL-6R. Pour toutes ces raisons, le blocage du récepteur de l'IL-6 semble plus judicieux, d'autant plus que l'IL-6 est surtout synthétisée localement au niveau de l'articulation. L'antagoniste du récepteur permet donc un contrôle local et systémique de l'IL-6.



Conclusion

Au total, l'IL-6 est une cytokine jouant un rôle pivot dans la physiopathologie de la PR puisqu'elle initie et amplifie l'inflammation, favorise la production d'auto-anticorps, dérégule les balances ostéoclaste/ostéoblaste et Th17/Treg. Elle est aussi responsable de l'anémie, de la sécrétion des PRI+ et de la fièvre. Ses actions sont donc largement pro-inflammatoires. Toutefois, l'IL-6 demeure une cytokine ambivalente car non seulement elle diminue *in vitro* la production de TNF α et d'IL-1 β par les cellules mononucléées, mais aussi induit la sécrétion d'IL-1Ra et du récepteur soluble du TNF α (*p55 TNF α receptor*) après stimulation⁽²²⁾. Cette ambivalence est expliquée par le complexe IL-6/sIL-6R qui peut se fixer à la gp130 très ubiquitaire et qui détermine réellement la réponse biologique de l'IL-6, plus que le niveau d'IL-6R. Cela confère donc à l'IL-6 une grande diversité d'actions et explique pourquoi un antagoniste du récepteur de l'IL-6 ait été développé plutôt qu'un anticorps anti-IL-6. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Références de l'article en page 196

Blocage de l'interleukine-6 dans la polyarthrite rhumatoïde

Résultats des essais cliniques

ÉRIC TOUSSIROT

Rhumatologie et Pôle PACTE (Pathologies Aigues et Chroniques,
Transplantation, Éducation), CIC-Biothérapies,
CHU de Besançon & Équipe d'accueil 3186

« Agents Pathogènes et Inflammation », Université de Franche-Comté, IFR 133

résumé

L'interleukine-6 est une cytokine importante de la réaction inflammatoire au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Son ciblage thérapeutique se fait grâce à un anticorps humanisé dirigé contre son récepteur ou tocilizumab. Cet agent thérapeutique s'administre par voie IV toutes les 4 semaines. Il a fait l'objet d'un important développement thérapeutique au Japon et sur le plan international, permettant de montrer son efficacité en association avec le méthotrexate (MTX) dans des PR actives avec une réponse insuffisante aux traitements traditionnels dont le MTX ou aux anti-TNF α , et en monothérapie chez des patients sans intolérance ni inefficacité au MTX. Cette efficacité s'exerce sur les plans clinique, biologique (paramètres inflammatoires, taux d'hémoglobine, VEGF) et radiologique (ralentissement de la progression structurale). Son profil de tolérance est bon avec comme effets secondaires les plus fréquents des infections respiratoires hautes, une élévation modérée des transaminases et du cholestérol total, sans conséquences documentées sur le risque cardiovasculaire. Il sera disponible en 2009 sous le nom de RoACTEMRA®.

mots-clés

Interleukine-6
Tocilizumab
Polyarthrite rhumatoïde



Rationnel du ciblage de l'interleukine-6 dans la polyarthrite rhumatoïde

L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine impliquée dans de nombreux processus physiologiques dont le contrôle de la différenciation lymphocytaire B, T et macrophagique, l'induction des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, la production de facteurs pro-angiogéniques, la différenciation ostéoclastique, la régulation du métabolisme du fer, de l'appétit...⁽¹⁾.

Il s'agit d'une cytokine majeure de la réaction inflammatoire de la PR, trouvée à des taux élevés dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de ce rhumatisme inflammatoire. Le taux de l'IL-6 circulante est par ailleurs corrélé aux indices d'activité (clinique et biologique) et à la sévérité de la maladie^(2,3). Certains polymorphismes (IL-6-174 G<) du promoteur du gène de l'IL-6 ont été associés à la susceptibilité au développement et à l'activité de la PR⁽⁴⁾.

Les modèles animaux permettent également d'appréhender le rôle important de l'IL-6 dans la PR : les souris déficientes en IL-6 ou traitées par un anticorps dirigé contre le récepteur de l'IL-6 sont résistantes à l'arthrite au collagène. Chez la souris SKG qui développe spontanément une arthrite auto-immune médiée par les lymphocytes T, le déficit en IL-6 prévient complètement l'apparition des manifestations inflammatoires.

D'autre part, les cellules synoviales produisent de l'IL-6 sous l'effet de l'IL-1 ou du TNF α .

Ces différentes constatations justifient donc le développement d'agents thérapeutiques ciblant l'IL-6⁽⁵⁾.



Tocilizumab : propriétés biologiques

Le ciblage de l'IL-6 a d'abord fait appel à un anticorps monoclonal murin dirigé contre la cytokine circulante (anticorps B-E8), permettant dans une étude ouverte sur 5 patients d'améliorer rapidement les manifestations cliniques et les paramètres biologiques inflammatoires⁽⁶⁾. Cependant, cet anticorps murin étant immunogène,

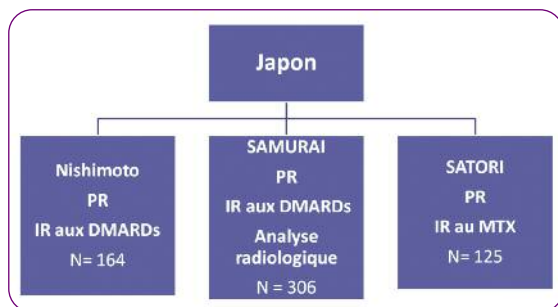


Figure 1a : Essais thérapeutiques de phase III réalisés au Japon évaluant l'efficacité clinique, biologique et radiologique du tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde, comparativement au méthotrexate ou à différents traitements traditionnels (IR : insuffisamment répondeur ; DMARD : traitement de fond traditionnel ; MTX : méthotrexate).

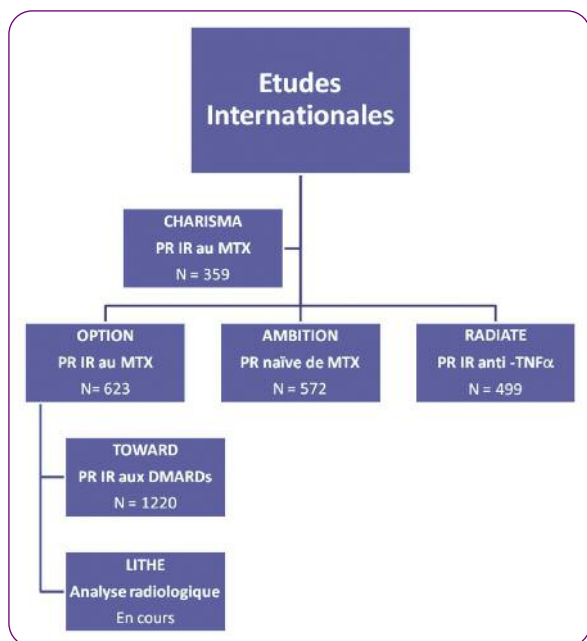


Figure 1b : Essais thérapeutiques de phase II/III réalisés sur le plan international évaluant l'efficacité clinique, biologique et radiologique du tocilizumab (administré en monothérapie ou en association avec un traitement traditionnel dont le méthotrexate) comparativement à un placebo ou au méthotrexate ou à différents traitements de fond traditionnels.

son efficacité lors d'administration prolongée était compromise et il n'a donc pas connu de développement.

La compréhension de la biologie de l'IL-6 et de son récepteur a permis d'envisager un ciblage différent, portant sur le récepteur de l'IL-6, qui existe sous une forme membranaire et soluble. Le tocilizumab cible ainsi les 2 formes du récepteur de l'IL-6, membranaire et soluble, empêchant la fixation du complexe IL-6/récepteur de l'IL-6 à la molécule gp130 qui assure la transduction du signal, après sa dimérisation⁽⁶⁾.

Le tocilizumab (nom de code MRA pour *Myeloma Receptor Antagonist*, nom commercial RoACTEMRA® [ROCHE-CHUGAI]) est un anticorps murin humanisé de classe IgG1 χ et d'un poids moléculaire de 148 kD. Il s'administre par voie IV à la dose de 8 (ou 4) mg/kg toutes les 4 semaines. L'activité biologique de cet anticorps humanisé est équivalente à celle de l'anticorps original murin en termes de fixation au récepteur de l'IL-6 et d'inhibition de la fixation de l'IL-6 à son récepteur. Le tocilizumab inhibe la transduction du signal médié par le récepteur de l'IL-6 dans les modèles expérimentaux de cellules myélomateuses humaines. Après plusieurs administrations à la dose de 8 mg/kg, sa demi-vie chez l'homme est longue, de 242 \pm 71 heures⁽⁶⁾.

Tocilizumab : essais cliniques dans la polyarthrite

Le tocilizumab a fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques au Japon et sur le plan international (**Figures 1a et 1b**). Il s'agit d'essais de grande envergure, correspondant à des études de phase II et III permettant d'apprécier l'efficacité clinique du tocilizumab comparativement à un placebo, ou à divers traitements de fond traditionnels dont le méthotrexate (MTX). Différentes populations de PR ont participé à ces essais : PR avec réponse insuffisante aux traitements traditionnels, au MTX, aux anti-TNF α et PR naïves de MTX. L'effet du tocilizumab sur la progression structurale a également été analysé. Les critères de jugement utilisés correspondaient aux critères ACR (pourcentages de répondeurs ACR20 [critère principal] et de répondeurs ACR50 et ACR70), aux critères de réponse de l'EULAR (réponse bonne ou modérée, pourcentage de rémission [DAS28 < 2.6]), à l'effet du traitement sur le score fonctionnel HAQ et les indices de qualité de vie (SF-36) ou de fatigue (FACIT-F).

■ Etudes de phase II

Les premières données d'efficacité et de tolérance du tocilizumab dans la PR viennent de ces 2 essais contrôlés versus placebo réalisés auprès de 45 PR au Royaume Uni⁽⁷⁾ et 15 PR au Japon⁽⁸⁾ qui ont reçu différentes doses de tocilizumab (entre 0.1 et 10 mg/kg). Ces essais préliminaires ont permis de constater le bon profil de tolérance du traitement et son efficacité pour des doses d'au moins 4 mg/kg.

■ Etudes Japonaises

Trois essais au Japon ont montré l'efficacité du tocilizumab dans la PR. Il s'agit (**Figure 1a et Tableau 1a**) d'un essai de phase II (N. Nishimoto et coll.)⁽⁹⁾, puis des études SAMURAI (N. Nishimoto et coll.)⁽¹⁰⁾ et SATORI (N. Nishimoto et coll.)⁽¹¹⁾.

Auteur (Référence)	Nom de l'étude	Groupes	Nombre de patients et population recrutée	Durée de l'essai	% ACR20	% ACR50	% ACR70	% DAS28 < 2.6 (rémission)
Nishimoto (9)		TCZ 8 mg/kg	164	3 mois	78	40	16	ND
		TCZ 4 mg/kg	PR en échec d'un traitement de fond		57	46	20	
		Placebo	306		11	2	0	
Nishimoto (10)	SAMURAI	TCZ 8mg/kg	PR en échec d'un traitement de fond	12 mois	78	64	44	59
		DMARD	125		34	13	6	3
Nishimoto (11)	SATORI	TCZ 8 mg/kg	PR avec réponse insuffisante au MTX	6 mois	80.3	49	29	43
		MTX	125		25	11	6	1.6

Tableau 1a : Essais Japonais.

Tableaux 1 : Essais thérapeutiques évaluant l'efficacité et la tolérance du tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde (TCZ : tocilizumab ; DMARD : traitement de fond traditionnel ; MTX : méthotrexate).

> **L'étude de phase II⁽⁹⁾** a inclus 164 PR actives (6 articulations gonflées et douloureuses ; VS > 30 mm/h ou CRP > 10 mg/L; ancienneté de la maladie : 8 ans), en échec d'un traitement traditionnel ou d'un immunosuppresseur et traitées par tocilizumab (8 mg/kg ou 4 mg/kg) ou placebo toutes les 4 semaines pendant 12 semaines. Le taux de réponse ACR20 à 3 mois s'élevait à respectivement 78%, 57% et 11% dans les 3 groupes. Les taux de réponse ACR50 et ACR70 étaient de même plus importants dans le groupe 8 mg/kg comparativement aux 2 autres groupes (Tableau 1a). Les paramètres biologiques (CRP, fibrinogène, SAA, taux de plaquettes et d'hémoglobine) s'amélioraient également dans les groupes tocilizumab. Les pourcentages d'effets secondaires étaient de 59%, 56% et 51% dans les groupes 8 mg/kg, 4 mg/kg et

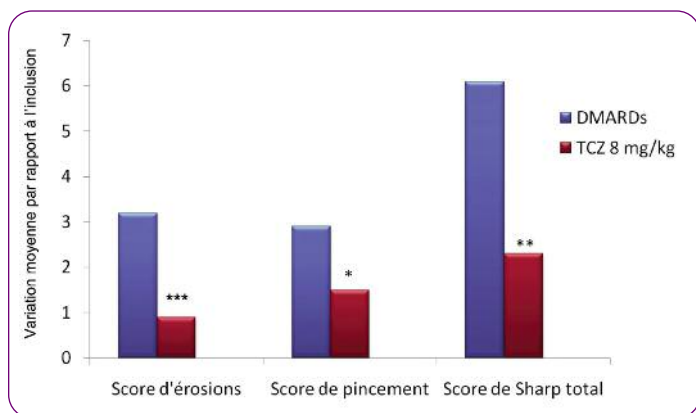


Figure 2 : Etude SAMURAI

Variation moyenne du score de Sharp modifié (score d'érosions, score de pincement et score de Sharp total) entre l'inclusion et la semaine 52 dans les 2 bras de l'étude SAMURAI (tocilizumab 8 mg/kg [n = 157] ou traitement de fond traditionnel [n = 143]) ; (* : p < 0.05 ; ** : p < 0.01 ; *** : p < 0.001 ; comparaison entre les 2 bras) (TCZ : tocilizumab ; DMARD : traitement traditionnel).

Auteur Référence	Nom de l'étude	Groupes	Nombre de patients et population recrutée	Durée de l'essai	% ACR20	% ACR50	% ACR70	% rémission (DAS28 < 2.6)
Maini (12)	CHARISMA	TCZ 2 mg/kg	359 PR	4 mois	31	6	2	17
		4 mg/kg	PR avec réponse insuffisante au MTX		61	28	6	
		8 mg/kg	1220		63	41	16	
Smolen (13)	OPTION	TCZ 2 mg/kg + MTX	623	6 mois	64	32	14	8
		4 mg/kg + MTX	PR avec réponse insuffisante au MTX		63	37	12	
		8 mg/kg + MTX	1220		74	53	37	
Genovese (14)	TOWARD	MTX	499	6 mois	41	29	16	34
		TCZ 8 mg/kg + DMARD	PR avec réponse insuffisante aux DMARDs		61	37	20	
		Placebo + DMARDs (MTX, LFM, HCQ, sels or SLZ)	1220		25	9	3	
Emery (15)	RADIATE	TCZ 8 mg/kg + MTX	499	6 mois	50	28	12	30.1
		4 mg/kg + MTX	PR avec réponse insuffisante aux anti-TNF		30	17	5	
		Placebo + MTX	1220		10	4	1	
Jones (16)	AMBITION	TCZ 8 mg/kg	572	6 mois	70.6	44	28	33
		MTX	PR naïve de MTX		52.1	33	15	

Tableau 1b : Essais internationaux.

placebo. A noter dans les groupes tocilizumab une élévation modérée des enzymes transaminases chez 13% des malades et une augmentation du cholestérol total dans 44% des cas.

> **L'essai SAMURAI⁽¹⁰⁾**, réalisé sur une série de 306 patients en échec d'un traitement traditionnel (DAS28 à l'inclusion : 6.2 ; ancienneté de la maladie : 2.3 ans) se fixait pour objectif la comparaison de l'effet du tocilizumab (8 mg/kg) en monothérapie et d'un traitement traditionnel (MTX, sulfasalazine ou D-pénicillamine) sur la progression structurale (score de Sharp modifié). A 1 an, la progression radiologique était inférieure dans le groupe tocilizumab (Figure 2), pour un taux d'effets secondaires équivalent entre les 2 groupes (tocilizumab : 89% ; traitement traditionnel : 82%).

> **L'étude SATORI⁽¹¹⁾** a comparé la réponse clinique aux associations tocilizumab (8 mg/kg)-placebo de MTX (groupe tocilizumab) et MTX-placebo de tocilizumab (groupe MTX) chez 125 patients atteints d'une PR (DAS28 à l'inclusion : 6.2 ; ancienneté de la maladie : 8.5 ans) répondant insuffisamment au MTX. Au terme de 24 semaines, les taux de réponse ACR20 et de rémission selon l'EULAR (DAS28 < 2.6) dans les groupes MTX et tocilizumab étaient respectivement de 25% et 80.3% pour le premier et de 1.6% et 43% pour le second. Parallèlement était constatée une baisse du taux de VEGF dans le groupe tocilizumab. L'incidence des effets secondaires s'élevait à 72% et 92% dans les groupes MTX et tocilizumab. A signaler toutefois que la dose de MTX administrée était faible (8 mg/semaine).

■ Etudes internationales

Au plan international, ont été réalisés 1 étude de phase II et 5 grands essais (Figure 1b et Tableau 1b).

> **L'étude CHARISMA** (*Chugai Humanized Anti-human Recombinant Interleukin-Six Monoclonal Antibody*)⁽¹²⁾ comportait 7 bras : tocilizumab (2 mg/kg, 4 mg/kg, 8 mg/kg en monothérapie ou avec le MTX) et un groupe MTX + placebo. Ont été inclus 359 patients insuffisamment répondeurs au MTX (DAS28 à l'inclusion : 6.5 ; ancienneté de la maladie : 9 ans). Les taux de réponse ACR20 étaient de 61% et 63% dans les groupes tocilizumab 4 mg/kg et 8 mg/kg, de 63% et 74% dans les groupes 4 mg/kg + MTX et 8 mg/kg + MTX, et de 41% dans le groupe MTX + placebo (**Tableau 1b**). Par ailleurs, cet essai mettait en évidence une relation entre la dose de tocilizumab (en monothérapie ou avec le MTX) et la réponse appréciée sur l'amélioration du DAS28.

> **L'étude TOWARD** (*Tocilizumab in cOmbination With traditional dmARD therapy*)⁽¹⁴⁾ a recruté une large population de PR (n = 1220, DAS28 à l'inclusion : 6.6 ; ancienneté de la maladie : 9.8 ans) en échec de réponse aux traitements traditionnels (MTX, sels d'or, hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, leflunomide). Les patients ont reçu le tocilizumab + le traitement de fond en cours (groupe tocilizumab) ou un placebo + le traitement de fond (groupe placebo). Au terme des 6 mois de durée de l'essai, le taux de réponse ACR20 était plus important dans le groupe tocilizumab (61%) que dans le groupe placebo (25%). Il en était de même pour le taux de rémission selon l'EULAR (DAS28 < 2.6) : 30% versus 3% (**Figure 4**).

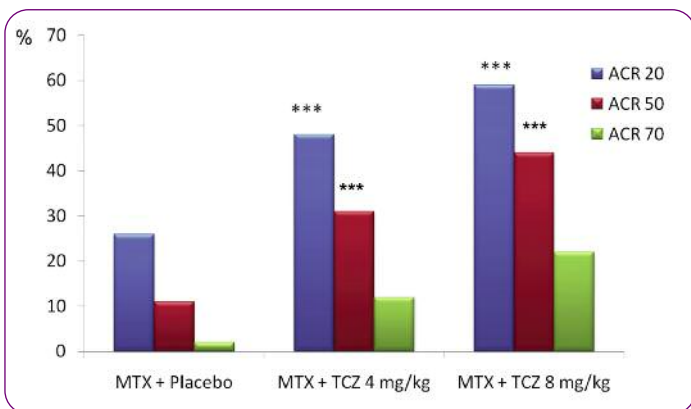


Figure 3 : Etude OPTION

Pourcentage de répondeurs ACR20, ACR50 et ACR70 dans les 3 bras de traitement de l'étude OPTION (placebo + MTX, tocilizumab 4 mg/kg + MTX, tocilizumab 8 mg/kg + MTX) à la semaine 24 (***) : $p < 0.0001$, comparaison entre les groupes tocilizumab 8 mg/kg + MTX [n = 205] ou 4 mg/kg + MTX [n = 213] et le groupe placebo + MTX [n = 204] (TCZ : tocilizumab ; MTX : méthotrexate).

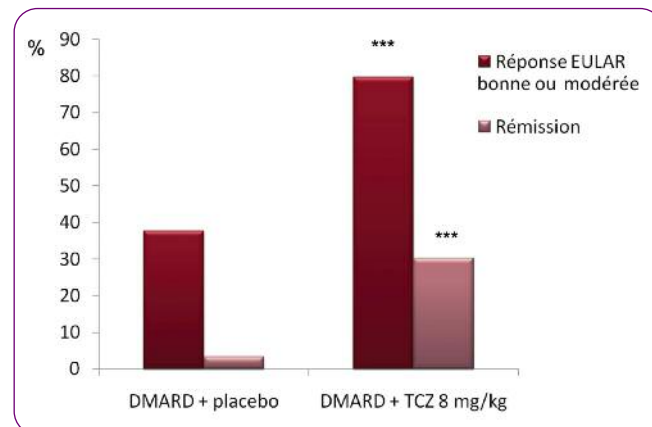


Figure 4 : Etude TOWARD

Taux de répondeurs selon l'EULAR avec réponse bonne ou modérée (variation du DAS28 > 1.2 ou entre 0.6 et 1.2) et taux de rémission (DAS28 < 2.6) dans les 2 bras de l'étude TOWARD (placebo + DMARD [n = 415] et tocilizumab 8 mg/kg + DMARD [n = 805]) à la semaine 24 (***) : $p < 0.001$ comparativement au groupe placebo (TCZ : tocilizumab ; DMARD : traitement traditionnel).

> **L'étude OPTION** (*tOcilizumab Pivotal Trial in methotrexate Inadequate respONders*)⁽¹³⁾ a comparé sur 6 mois 3 groupes : tocilizumab 8 mg/kg, 4 mg/kg et placebo, en association au MTX, chez 623 malades atteints de PR (DAS28 à l'inclusion : 6.8 ; ancienneté de la maladie : 7.5 ans) et insuffisamment répondeurs au MTX. Les taux de réponse ACR20 étaient plus élevés dans les groupes tocilizumab 8 et 4 mg/kg (59% et 48%) que dans le groupe placebo (26%) (**Figure 3**). Les autres critères d'évaluation (ACR50, ACR70, réponse selon les critères EULAR, scores HAQ, SF-36 et FACIT-F) étaient également améliorés de façon significative dans les groupes tocilizumab comparativement au groupe placebo. Il en était de même pour les taux de rémission selon l'EULAR (DAS28 < 2.6) : 27% et 13% sous 8 mg/kg et 4 mg/kg versus 0.8% sous placebo. Les effets secondaires étaient plus fréquents dans les groupes tocilizumab (4 mg/kg : 60% ; 8 mg/kg : 71%) que dans le groupe placebo (63%). Les effets secondaires sérieux étaient surtout des infections.

> **L'étude RADIATE** (*Research on Actemra Determining Efficacy after Anti-Tnf failures*)⁽¹⁵⁾ comparait tocilizumab (8 mg/kg ou 4 mg/kg) et placebo pendant 6 mois chez 499 patients atteints d'une PR (DAS28 à l'inclusion : 6.8 ; ancienneté de la maladie : 11 ans) dont la réponse aux anti-TNF α restait insuffisante. Les réponses ACR20 étaient respectivement de 50%, 30.4% et 10.1% et les taux de rémission selon l'EULAR de 30.1%, 7.6% et 1.6% dans ces 3 groupes.

> **L'étude AMBITION** (*Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy*)⁽¹⁶⁾, présentée aux congrès de l'EULAR et de l'ACR 2008, a inclus 572 malades souffrant d'une PR naïve de MTX et traités par tocilizumab en monothérapie (8 mg/kg) ou MTX (jusqu'à 20 mg/semaine). Le taux de réponse ACR20 était plus élevé dans le groupe tocilizumab (70.6%) que dans le groupe MTX (52.1%). Le taux

de rémission selon l'EULAR était 5 fois plus élevé dans le premier que dans le second (**Tableau 1b**).

> **L'étude LITHE** ⁽¹⁷⁾ constitue un essai visant à apprécier l'effet du tocilizumab sur les lésions structurales chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate au MTX. La réduction de la progression des dommages structuraux articulaires a été évaluée par radiographie et exprimée par le changement du score total de Sharp modifié par Genant et ses composants, le score d'érosion et le score de pincement articulaire. Cet essai sur 2 ans est en cours. Les résultats à 1 an, présentés lors de l'ACR 2008, objectivent une réduction de la progression des dommages structuraux articulaires qu'atteste un taux de progression radiographique significativement moindre chez les malades traités par tocilizumab comparé au groupe contrôle (74% de ralentissement de la progression radiographique).



Tolérance globale et effets secondaires

■ Tolérance globale

Ces essais thérapeutiques ont donc inclus un large panel de patients (595 au Japon et 3273 au plan international), ce qui permet de disposer de données de tolérance intéressantes. Japonais ou internationaux, ils fournissent des résultats relativement homogènes.

Les effets secondaires les plus fréquents sont des infections respiratoires hautes ($\geq 10\%$). Ont également été observés, avec une fréquence moindre (0.1% à 10%), céphalées ou vertiges, irritation naso-pharyngée, rash ou prurit, élévation des chiffres tensionnels et, encore plus rarement ($< 0.1\%$), réactions allergiques (urticaire, hypersensibilité, oedème de Quincke), diverticulite et pneumonie. Le taux d'infections sévères reste relativement faible (de 3.6 à 5.3 cas/100 patients-années). A noter seulement 1 cas ⁽¹⁴⁾ d'infection opportuniste (infection à *mycobacterium avium intracellulare*).

La tolérance globale au cours des 5 grands essais cliniques de phase III est d'ailleurs satisfaisante, montrant un taux d'effets secondaires sérieux pour 100 patients-années équivalent entre les groupes tocilizumab + traitement traditionnel et placebo + traitement traditionnel, une incidence d'infections sévères pour 100 patients-années plus élevée dans le groupe tocilizumab + traitement traditionnel comparativement au groupe placebo + traitement traditionnel mais équivalente entre les groupes tocilizumab et MTX, donnés en monothérapie ⁽¹⁸⁾ (**Tableau 2**).

	TCZ 8 mg/kg + DMARD (N= 1582)	Placebo + DMARD (N=1170)	TCZ 8 mg/kg (N=288)	MTX (N= 284)
Infections	37	31.5	33.3	37.3
Troubles gastro-intestinaux	21.7	16.7	29.9	31.3
Atteinte cutanée	16	8.3	14.6	11.3
Atteinte du système nerveux	12.3	9	12.8	6.3
Modifications biologiques (portant sur les paramètres biologiques de surveillance)	12.2	3.9	16.7	15.1

Tableau 2 : Principaux effets secondaires (par organe, résultats en %) observés sous tocilizumab comparativement aux autres bras de traitement : données portant sur l'analyse des 5 essais cliniques de phase III (Smolen J et al)⁽¹⁸⁾ (TCZ : tocilizumab ; DMARD : traitement traditionnel ; MTX : méthotrexate).

■ Deux effets secondaires signalés dans pratiquement tous les essais

Il s'agit de l'élévation des transaminases et du cholestérol total.

L'élévation des transaminases reste modérée et a été observée avec une fréquence de 10% ⁽¹³⁾ à 12.8% ⁽⁹⁾. Elle est rarement supérieure à 3 fois les valeurs normales (entre 2.1% et 6.5% des patients traités), variable au cours du traitement ⁽¹²⁾ et ne s'accompagne pas de modifications des autres paramètres biologiques hépatiques.

L'élévation du cholestérol total porte sur toutes les fractions du cholestérol et n'entraîne ni modification de l'index athérogénique (cholestérol total - HDL cholestérol/HDL cholestérol), ni complications cardio-vasculaires.

A noter encore de possibles neutropénies (0.3% des patients), l'absence d'induction de facteurs anti-nucléaires et un très faible pourcentage d'anticorps dirigés contre le tocilizumab.



Commentaires

L'efficacité du tocilizumab (notamment à la dose de 8 mg/kg) est donc démontrée, en monothérapie ^(11, 16) ou en association avec le MTX ou d'autres traitements traditionnels de la PR ^(13, 14), et ce dans différentes populations de malades (PR actives avec une certaine ancienneté de la maladie, mais également PR plus récentes). Ce traitement peut donc être utilisé dans ces mêmes conditions (en monothérapie en association au MTX ou à d'autres traitements traditionnels). Cette efficacité s'observe également en termes biologique (paramètres classiques de l'inflammation ou marqueurs comme le VEGF traduisant un impact sur le processus d'angiogénèse) et radiologique ⁽¹⁰⁾. Elle s'étend au handicap fonctionnel et à la qualité

de vie⁽¹²⁻¹⁴⁾. Elle est enfin établie au cours des PR qui ne répondent pas suffisamment aux anti-TNF α ⁽¹⁵⁾.

Le profil de tolérance semble bon, avec comme effets secondaires les plus fréquents des infections respiratoires hautes et certaines modifications biologiques à surveiller, comme l'élévation des transaminases et du cholestérol total. Le traitement par tocilizumab ne semble pas associé à un risque d'infections opportunistes ou de complications cardio-vasculaires, malgré les modifications lipidiques. Le risque néoplasique est à évaluer sur une administration à plus long terme.

Le tocilizumab est donc une biothérapie intéressante pour la PR : il agit rapidement (dès la 1^{ère} injection avec une réponse à la 2^{ème} semaine)⁽⁶⁾, améliore cliniquement et biologiquement les malades, tout en étant actif sur l'évolution structurale. Du fait de l'action de l'IL-6 sur le métabolisme du fer, le tocilizumab corrige en partie l'anémie, ce qui contribue à améliorer la qualité de vie des patients^(13, 14).

Le tocilizumab s'adresse à différentes catégories de PR, en échec des traitements traditionnels, du MTX et aussi des agents anti-TNF α .

Il conviendra de déterminer son intérêt dans une population de PR (très) récentes, son potentiel d'induire des rémissions et d'analyser sur un plus long terme son efficacité sur le plan structural (étude LITHE en cours). La tolérance au long cours

(au plan hépatique, lipidique, cardio-vasculaire et néoplasique) lors de l'utilisation en pratique courante dans la vraie vie reste également à définir.

Conclusion

Le tocilizumab est donc une biothérapie efficace et prometteuse dans la PR dont la rapidité d'action et les résultats thérapeutiques en font une option le situant au même niveau que les agents anti-TNF α .

Il vient d'obtenir l'AMM européenne dans l'indication suivante : « RoACTEMRA®, en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs antagonistes du TNF α . Le tocilizumab peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inadaptée ». Il s'agit donc d'une nouvelle arme thérapeutique dans la PR dont il faudra définir la place dans la hiérarchie des biothérapies actuelles. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Choy E. Clinical experience with inhibition of interleukin-6. *Rheum Dis Clin North Am* 2004 ; 30 : 405-15.
- 2- Nishimoto N. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006 ; 18 : 277-81.
- 3- Lipsky PE. Interleukin 6 and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2006 ; 8 (Suppl 2) : S4.
- 4- Pawlik A, Wrzesniewska J, Florczak M, Gawronska-Szklarz B, Herczynska M. IL-6 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005 ; 34 : 109-13.
- 5- Ohnogi Y, Kishimoto T. The recombinant humanized anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab, an innovative drug for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2008 ; 8 : 669-81.
- 6- Wendling D, Racadot E, Wijdenes J. Treatment of severe rheumatoid arthritis by anti-interleukin 6 monoclonal antibody. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 259-62.
- 7- Choy EHS, Isenberg DA, Garrood T, et coll. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 3143-50.
- 8- Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, et coll. Toxicity, pharmacokinetics, and dose finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin-6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1426-35.
- 9- Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et coll. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. A multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 1761-9.
- 10- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et coll. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI) : evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 1162-7.
- 11- Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et coll. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an adequate response to methotrexate (SATOR) : significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2008 Nov 1 [Epub ahead of print].
- 12- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et coll. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 2817-29.
- 13- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et coll. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study) : a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 987-97.
- 14- Genovese M, McKay JD, Nasonov EL, et coll. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 2968-80.
- 15- Emery P, Keystone E, Tony HP, et coll. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biological : results from a 24 week multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1516-23.
- 16- Jones G, Gu JR, Lowenstein M, et coll. The AMBITION study : superiority of tocilizumab vs methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (Suppl) : S618 (résumé).
- 17- Kremer J, Fleischmann RM, Halland AM, et coll. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate : the LITHE study. *Arthritis Rheum* 2008 ; Program book supplement : LR14 (résumé).
- 18- Smolen J, Beaulieu AD, Dirrannian A, et coll. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis : pooled analysis of five phase III clinical trials. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (Suppl) : S784.

Blocage de l'IL-6 dans les arthrites juvéniles idiopathiques

Résultats des essais cliniques

SANDRINE COMPEYROT-LACASSAGNE, ISABELLE KONÉ-PAUT

Service de Pédiatrie générale et Rhumatologie pédiatrique,
Centre de référence national des maladies auto-inflammatoires de l'enfant,
CHU de Bicêtre, APHP, Le Kremlin Bicêtre

résumé

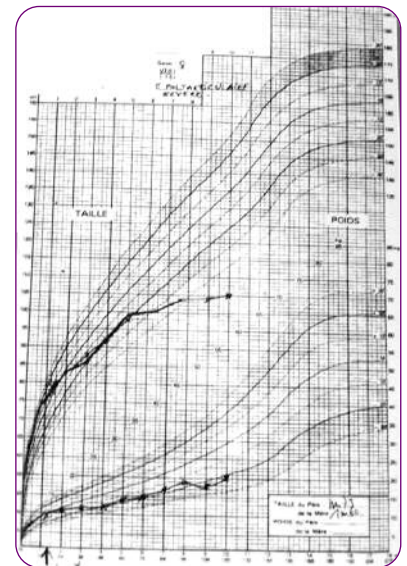
Parmi les arthrites juvéniles idiopathiques, la forme systémique associe typiquement pics fébriles quotidiens, éruption cutanée et polyarthrite, et expose à une plus importante morbidité et mortalité. L'implication de l'IL-6 dans sa pathogénie rend compte des essais thérapeutiques évaluant un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur humain de cette interleukine, le tocilizumab. L'étude actuellement la plus achevée, randomisée en double aveugle versus placebo, menée au Japon chez un nombre restreint de patients, conclut à l'efficacité, tant sur les signes articulaires que sur les symptômes systémiques, et à la bonne tolérance de cette thérapeutique dans cette indication. Un autre essai de phase III multicentrique et international incluant un nombre plus conséquent de malades d'origines ethniques différentes est en cours.

mots-clés

Arthrite juvénile idiopathique systémique
Anticorps anti-récepteur de l'IL-6
Tocilizumab

Aspects cliniques

La forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) a été décrite pour la 1^{ère} fois par Still en 1897. Cette forme, qui représente 10% à 20% de toutes les AJI, est caractérisée par une morbidité et une mortalité supérieure⁽¹⁾. Elle est parfois apparentée aux maladies auto-inflammatoires. Il existe un retentissement sur la croissance et le métabolisme osseux (risque d'ostéoporose) en rapport avec la maladie, mais aussi avec son traitement, en particulier les corticoïdes (Figure 1). De plus, en l'absence de contrôle de la maladie, cette forme d'AJI peut se compliquer du Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM) potentiellement fatal en l'absence de traitement précoce⁽²⁾. Il existe également de très rares cas d'évolution vers une amylose secondaire du fait de l'inflammation systémique chronique quand la maladie est mal contrôlée.



RESULTATS :

Mesures réalisées sur un appareil Prodigy Advance GE Lunar mis en service en novembre 2006

Site	Région	Date de l'examen	DMO	Jeune Adulte T-score	Jeune Adulte %	Même âge Z-score	Même âge %
Rachis AP	L1	06/02/2008	0,476 g/cm ²	-	-	-3,4	55 %
Rachis AP	L2	06/02/2008	0,578 g/cm ²	-	-	-3,2	61 %
Rachis AP	L3	06/02/2008	0,629 g/cm ²	-	-	-2,7	67 %
Rachis AP	L4	06/02/2008	0,686 g/cm ²	-	-	-2,2	73 %
Rachis AP	L1-L4	06/02/2008	0,578 g/cm ²	-	-	-3,0	63 %

Définition de l'Ostéoporose selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Normale: T-score Supérieur ou égal -1 DS

Ostéopénie: T-score entre -1 et -2,5 DS

Ostéoporose: T-score Inférieur ou égal à -2,5 DS

Ostéoporose avérée: T-Score inférieur à -2,5 avec présence d'une ou plusieurs fractures par fragilité osseuse

Figure 1 : Courbe de croissance staturale-pondérale et densité minérale osseuse d'un enfant atteint de maladie de Still et traité par corticoïdes.

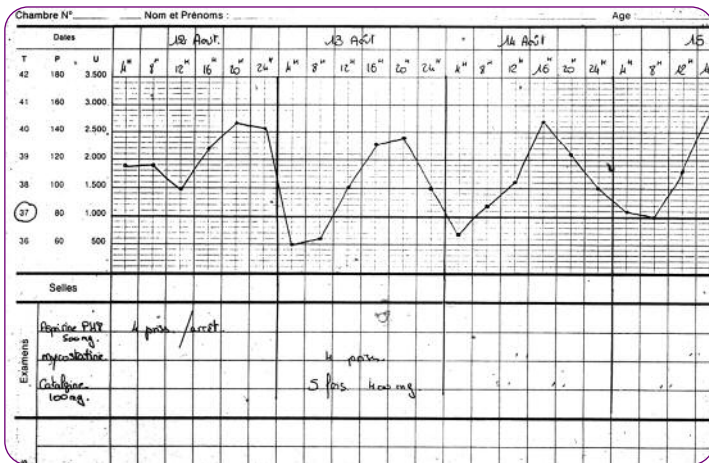


Figure 2 : Courbe de température d'un enfant atteint de maladie de Still.



Figure 3 : Forme systémique d'AJI. Eruption cutanée.

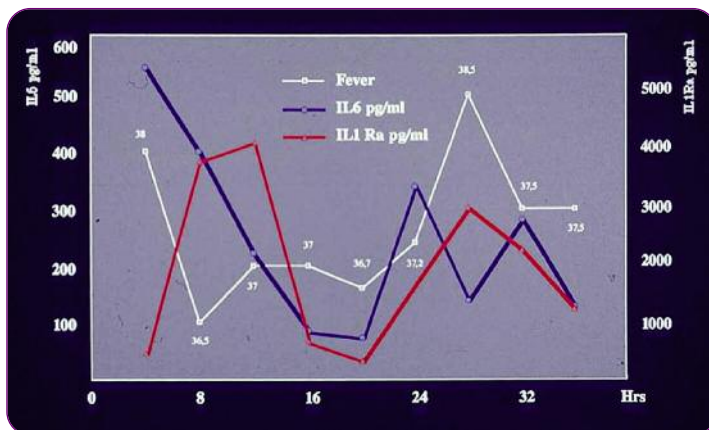


Figure 4 : Corrélation entre les pics fébriles, les taux sériques d'IL-6 et les taux sériques d'IL-1Ra dans la maladie de Still.

L'AJI systémique est caractérisée cliniquement par 3 signes cardinaux : des pics fébriles quotidiens pendant plus de 15 jours (typiquement 1 à 2 par jour) (Figure 2), une éruption cutanée saumonée typiquement localisée à la racine des membres et majorée lors des pics fébriles (Figure 3), et une polyarthrite persistant pendant plus de 6 semaines (pouvant manquer lors de la présentation et différer le diagnostic). S'y ajoutent souvent des polyadénopathies généralisées, une hépatosplénomégalie et une sérite (péricardite ou pleurésie)⁽³⁾. L'AJI systémique n'est en général pas associée avec la présence d'auto-anticorps.

A la différence des formes oligo- et polyarticulaires d'AJI, le traitement de la forme systémique n'est pas bien codifié. En effet, les traitements de fond couramment utilisés dans les autres AJI, comme le méthotrexate et l'éta nercept (Enbrel®, Wyeth), n'y semblent pas être aussi efficaces⁽⁴⁾. De ce fait, de nouvelles biothérapies ont récemment émergé dans cette indication, ciblant notamment l'IL-1 et l'IL-6 (Figure 4). Deux articles récents semblent indiquer qu'une proportion des patients atteints d'AJI systémique répondent à l'Anakinra (anticorps monoclonal antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 humaine, IL-1Ra, Kineret®, Amgen), mettant en avant l'hétérogénéité de cette maladie^(5, 6).

Rationnel du blocage de l'IL-6

L'intérêt pour le blocage de la voie de l'IL-6 est venu de nombreuses études fondamentales sur le rôle de l'IL-6 dans la pathogénie de l'AJI systémique. Ces études ont montré qu'il existe une augmentation de l'IL-6 dans la circulation, le liquide synovial et la culture de cellules mononuclées périphériques chez les patients atteints d'AJI systémique, en particulier pendant les pics fébriles. Le taux sérique d'IL-6 est corrélé avec la sévérité de l'atteinte articulaire et le taux de plaquettes⁽⁷⁾. Il existe un polymorphisme fonctionnellement parlant au niveau du promoteur du gène de l'IL-6 qui prédispose à développer une AJI systémique⁽⁸⁾. Un article récent montre que les souris transgéniques qui sur-expriment l'IL-6 de façon chronique présentent également des anomalies du squelette et de la croissance similaires à celles observées chez les enfants atteints d'inflammation chronique⁽⁹⁾.

Des tentatives de cibler directement l'IL-6 avec un anticorps monoclonal (ACM) se sont soldées par un échec thérapeutique du fait de la persistance de complexes circulants. A l'heure actuelle, le blocage de l'IL-6 au plan thérapeutique se fait par le tocilizumab, également appelé MRA. Le Tocilizumab (RoActemra®, Roche) est un ACM humanisé dirigé contre le

récepteur de l'IL-6 humain. Cette nouvelle biothérapie est utilisée dans le traitement de la forme systémique de l'AJI. Un excellent éditorial par de Benedetti et coll. synthétise le rationnel de l'utilisation des ACM dirigés contre le récepteur de l'IL-6⁽¹⁰⁾.



Résultats des essais cliniques

La 1^{ère} étude publiée en 2005 par Yokota et coll. étudiait l'innocuité, la tolérance, l'antigénicité, la pharmacocinétique et l'efficacité du tocilizumab dans une population japonaise de 11 enfants atteints d'AJI systémique⁽¹¹⁾. Cette étude était destinée à identifier la dose optimale de tocilizumab permettant d'obtenir une réponse clinique et biologique persistante en proposant un protocole d'escalade de dose individualisé, la dose initiale étant de 2 mg/kg administrée par voie intraveineuse (IV) et pouvant aller jusqu'à 8 mg/kg. L'injection était répétée toutes les 2 semaines et la dose, adaptée en fonction de la CRP, pouvait être augmentée à 4 mg/kg voire 8 mg/kg. L'augmentation de la dose de MRA était uniquement basée sur l'augmentation de la CRP et non sur la réapparition de signes cliniques. Chaque patient recevait au total 3 injections espacées de 2 semaines à la dose identifiée comme optimale pour chacun. La réponse clinique était définie par 6 critères incluant l'évaluation globale de la sévérité de la maladie, l'évaluation globale du bien-être par le patient et le parent, l'évaluation fonctionnelle avec le CHAQ, le nombre d'articulations limitées, le nombre d'articulations arthritiques et la VS. Cette évaluation était faite toutes les 2 semaines. Cliniquement, la fièvre et l'arthrite étaient améliorées rapidement après la 1^{ère} administration de tocilizumab chez tous les patients. Une excellente réponse clinique et biologique a été observée chez 10 malades sur les 11 inclus. Chez certains patients, une augmentation du cholestérol total a été notée ainsi qu'une diminution modérée des immunoglobulines, une augmentation transitoire et très modérée des β -N-acétyl-D-glucosaminidases, de l'alanine aminotransférase et une glycosurie. Des anticorps non neutralisants dirigés contre le tocilizumab ont été détectés sans conséquence clinique. Les troubles du métabolisme lipidique, qui augmentent le risque cardiovasculaire, retrouvés dans les études sur la polyarthrite rhumatoïde, devront être évalués plus précisément chez l'enfant⁽¹²⁾.

Une seconde étude de phase II a montré des résultats sensiblement similaires⁽¹³⁾. Pour être candidats à cette étude, les patients devaient présenter des symptômes persistants et une maladie active depuis au moins 3 mois alors qu'ils recevaient plus de 0.2 mg/kg/jour de corticoïdes. Il s'agissait d'une étude ouverte dans laquelle les 18 malades recevaient une dose

unique de 2, 4 ou 8 mg/kg par voie IV. Onze patients ont atteint une réponse ACR Pedi 30 et 8 une réponse ACR Pedi 50. L'amélioration clinique persistait jusqu'à 8 semaines après l'injection.

Okuda et coll. ont rapporté une expérience intéressante d'utilisation du tocilizumab chez une patiente atteinte d'AJI oligoarticulaire et porteuse d'un profil génétique la prédisposant à l'amylose AA⁽¹⁴⁾. Cette malade qui avait développé une amylose de localisation rénale et digestive associée à une augmentation de la SAA a vu ses symptômes et les lésions histologiques régresser sous tocilizumab⁽¹⁴⁾.

Une étude japonaise de phase III, randomisée en double aveugle et versus placebo récemment publiée dans le Lancet a évalué l'efficacité et l'innocuité du tocilizumab chez 56 patients atteints d'AJI systémique⁽¹⁵⁾. Dans la 1^{ère} partie de l'étude, les malades étaient traités par tocilizumab à la dose de 8 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 6 semaines. A la fin de cette période, la 1^{ère} évaluation vérifiait que la CRP était inférieure à 5 mg/dl et que l'ACR Pedi 30 était atteint afin de pouvoir randomiser le patient pour la 2^{ème} partie de l'étude. Durant cette dernière, les patients recevaient, toutes les 2 semaines pendant 12 semaines, le médicament à la même dose ou le placebo. En cas de rechute pendant la phase de randomisation, le patient passait directement en phase 3. La 2^{ème} évaluation à 18 semaines et la 3^{ème} évaluation à 60 semaines avec des critères identiques à la 1^{ère} décidaient du maintien dans l'étude. L'amélioration observée dès 6 semaines chez plus de 70% des patients portait sur le nombre d'articulations atteintes, l'activité globale de la maladie mesurée par le médecin ainsi que la VS et la CRP. De même, dans la phase en double aveugle, la différence entre le groupe tocilizumab et le groupe placebo se faisait sur l'évaluation de la sévérité de la maladie par le médecin, l'évaluation globale du bien-être par le patient et le parent ainsi que sur la VS et la CRP. Dix-huit des 22 malades du bras placebo sont entrés prématurément dans la phase 3. Au total, à la fin des 3 phases de l'étude, l'amélioration observée chez plus de 88% des patients portait sur le nombre d'articulations atteintes, le score total des critères systémiques, l'évaluation globale de sévérité de la maladie par le médecin, la VS et la CRP. Il existait de plus, chez les patients ayant reçu le placebo pendant la phase en double aveugle, un rattrapage rapide d'efficacité dès leur entrée dans la phase ouverte. Dans cette étude, le tocilizumab donne donc de très bons résultats sur les signes tant articulaires que systémiques de l'AJI systémique chez une grande majorité de patients.

Une grande étude de phase III multicentrique et internationale est actuellement en cours pour confirmer ces excellents résultats sur un plus grand nombre de patients d'origines ethniques différentes. Le tocilizumab semble être un

médicament extrêmement prometteur dans la prise en charge de l'AJI systémique tant sur l'activité que sur le retentissement au long cours de la maladie.

Remerciements : les auteurs remercient le Docteur Pierre Quartier qui a fourni certaines des images qui illustrent cette revue. ■

Conflits d'intérêts : les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer.

RÉFÉRENCES

- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. *International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis : second revision, Edmonton, 2001.* *J Rheumatol* 2004 ; 31 (2) : 390-2.
- Kelly A, Ramanan AV. *Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis.* *Curr Opin Rheumatol* 2007 ; 19 (5) : 477-81.
- Quartier P, Prieur AM. *Juvenile idiopathic arthritis. (I) Clinical aspects.* *Rev Prat* 2007 ; 57 (11) : 1171-8.
- Hashkes PJ, Laxer RM. *Update on the medical treatment of juvenile idiopathic arthritis.* *Curr Rheumatol Rep* 2006 ; 8 (6) : 450-8.
- Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. *Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease : preliminary experience in France.* *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 (3) : 302-8.
- Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D, et al. *The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.* *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 (5) : 1505-15.
- de Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A. *Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis.* *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 (9) : 1158-63.
- Ogilvie EM, Fife MS, Thompson SD, et al. *The -174G allele of the interleukin-6 gene confers susceptibility to systemic arthritis in children : a multicenter study using simplex and multiplex juvenile idiopathic arthritis families.* *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 (11) : 3202-6.
- De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, et al. *Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice : a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system.* *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 (11) : 3551-63.
- de Benedetti F, Martini A. *Targeting the interleukin-6 receptor : a new treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis ?* *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 (3) : 687-93.
- Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. *Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.* *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 (3) : 818-25.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. *Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study) : a double-blind, placebo-controlled, randomised trial.* *Lancet* 2008 ; 371 (9617) : 987-97.
- Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, et al. *Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis : proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement.* *Arthritis Res Ther* 2005 ; 7 (6) : R1281-8.
- Okuda Y, Takasugi K. *Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis.* *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 (9) : 2997-3000.
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. *Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis : a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial.* *Lancet* 2008 ; 371 (9617) : 998-1006.

RÉFÉRENCES de l'article Implication de l'interleukine-6 dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, p181

- Houssiau FA, Devogelaer JP, Van Damme J, et coll. *Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides.* *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 784-8.
- Madhok R, Crilly A, Watson J, et coll. *Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis : correlations with clinical and laboratory indices of disease activity.* *Ann Rheum Dis* 1993 ; 52 : 232-4.
- Swaak AJ, van Rooyen A, Nieuwenhuis E, et coll. *Interleukin-6 (IL-6) in synovial fluid and serum of patients with rheumatic diseases.* *Scand J Rheumatol* 1988 ; 17 : 469-74.
- Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, et coll. *Interleukin 6 is required for the development of collagen-induced arthritis.* *J Exp Med* 1998 ; 187 : 461-8.
- Ohshima S, Saeki Y, Mima T, et coll. *Interleukin 6 plays a key role in the development of antigen-induced arthritis.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 8222-6.
- Takagi N, Mihara M, Moriya Y, et coll. *Blockage of interleukin-6 receptor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis.* *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 2117-21.
- Rose-Johns S, Scheller J, Elson G, et coll. *Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors : role in inflammation and cancer.* *J Leukoc Biol* 2006 ; 80 : 227-36.
- Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et coll. *Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation.* *Biochem J* 2003 ; 374 : 1-20.
- Chung CD, Liao J, Liu B, et coll. *Specific inhibition of Stat3 signal transduction by PIAS3.* *Science* 1997 ; 278 : 1803-5.
- Gabay C. *Interleukin-6 and chronic inflammation.* *Arthritis Res Ther* 2006 ; 8 (suppl 2) : S3.
- Muraguchi A, Hirano T, Tang B, et coll. *The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells.* *J Exp Med* 1988 ; 167 : 332-44.
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et coll. *Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells.* *Nature* 2006 ; 441 : 235-8.
- Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et coll. *Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction.* *J Exp Med* 2006 ; 203 : 2673-82.
- Nakahara H, Song J, Sugimoto M, et coll. *Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis.* *Arthritis Rheum* 2003 ; 8 : 1521-9.
- Wong PK, Campbell IK, Egan PJ, et coll. *The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover.* *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 1177-89.
- De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, et coll. *Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice : a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system.* *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 3551-63.
- Hata H, Sakaguchi N, Yoshitomi H, et coll. *Distinct contribution of IL-6, TNF α , IL-1 and IL-10 to T-cell mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice.* *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 582-8.
- Gabay C, Kushner I. *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.* *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 448-54.
- Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, et coll. *Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis.* *Clin Immunol* 1999 ; 92 : 153-60.
- Sattar N, McCarey DW, Capell H, et coll. *Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis.* *Circulation* 2003 ; 108 : 2957-63.
- Wendling D, Racadot E, Wijdenes J. *Treatment of severe rheumatoid arthritis by anti-interleukin 6 monoclonal antibody.* *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 259-62.
- Tilg H, Trehu E, Atkins MB, et coll. *Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine : induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55.* *Blood* 1994 ; 83 : 113-8.

30 ans de traitement à gérer, quelles séquences thérapeutiques, quels critères de suivi ?

PHILIPPE ORCEL

Service de Rhumatologie, Hôpital Lariboisière AP-HP et Université Paris-Diderot, Paris 7

L'ostéoporose est une maladie chronique qui, comme toute maladie chronique requiert une prise en charge à long terme, pour toute la durée de vie de la patiente. Cela ne signifie pas obligatoirement un traitement anti-ostéoporotique permanent et définitif. Cela signifie par contre que les patients doivent être surveillés pour vérifier l'efficacité d'un traitement, l'observance de ce traitement, le respect des mesures d'accompagnement, l'évolution du risque de fracture en l'absence de traitement. Cette prise en charge relève de la compétence du rhumatologue, même si d'autres spécialistes, au premier rang desquels le généraliste, ont aussi une place.

La première question, pour laquelle nous n'avons pas encore de réponse objective, est : est-il envisageable de traiter un (e) patient (e) pendant une trentaine d'années avec le même médicament ? Aucune réponse fondée sur les preuves n'existe dans la littérature. Nous savons que certains médicaments s'accumulent dans l'os et nous ignorons les effets de cette accumulation à très long terme. Certains médicaments (tériparatide) ont une durée de prescription limitée, ce qui guide le prescripteur. Enfin, certains médicaments ne peuvent être prescrits trop longtemps en raison d'effets secondaires ou de leur profil d'efficacité sur les différents types de fractures. Ceci nous conduit à « auto limiter » la durée d'un traitement avec un même médicament à quelques années, souvent en fonction de la durée sur laquelle a été démontrée l'efficacité sur les fractures vertébrales, ce qui représente environ 5 ans. Mais, il est indispensable de poursuivre les études d'exposition à plus long terme pour avoir des données de sécurité, seules fiables puisque les conditions du contrôle contre placebo ne sont pas possibles sur des durées aussi longues pour des raisons éthiques. Il serait aussi intéressant dans cette optique de disposer de données expérimentales sur des modèles animaux adaptés pour évaluer l'effet de l'exposition

à long terme sur les paramètres osseux (densité, architecture trabéculaire et corticale, minéralisation, résistance). Il est d'autant plus important de recueillir des arguments objectifs que les industriels nous incitent maintenant volontiers à poursuivre au-delà des 5 à 6 années habituelles la prescription de « leur » médicament, s'appuyant sur quelques données, souvent parcellaires, de tolérance osseuse et générale.

Le second niveau d'analyse de la littérature repose sur les données concernant les traitements prolongés, l'évolution à l'arrêt d'un traitement donné et quelques données partielles et préliminaires sur les séquences thérapeutiques.

Pour le raloxifène, le maximum de recul pour les données d'efficacité (fractures) est de 4 ans, confirmant l'absence d'effet sur les fractures non vertébrales. La conséquence pratique est la nécessité de ne pas poursuivre ce traitement au-delà d'un âge (70 à 75 ans) à partir duquel l'incidence de ces fractures augmente rapidement. Pour la tolérance, les données sont bonnes avec un recul plus long (8 ans).

Pour les bisphosphonates, les études de Bone et al. et de Mellström et al. Nous ont appris que l'exposition de 10 ans pour l'alendronate et de 7 ans pour le risédronate n'augmente pas le risque de fracture. Ceci est important dans le contexte de la polémique récente, née de l'observation de fractures fémorales sous trochantériennes chez des patientes traitées pendant 10 ans ou plus par alendronate. Les réserves ne sont pas levées, mais il est possible que ces fractures représentent en fait une variété de fractures ostéoporotiques. Le risque de nécrose de la mâchoire est également à considérer, même si une relation avec la durée d'exposition à long terme n'est pas établie.

Pour le ranélate de strontium, les données

d'efficacité sont solides sur 5 ans : il s'agit du seul médicament ayant fait l'objet d'études contrôlées contre placebo sur cette durée. Le recul maximal connu est de 8 ans, avec des données favorables, toujours essentiellement sur la tolérance. Pour le tériparatide, la question ne se pose pas, la durée étant actuellement réglementairement limitée à 18 mois, sans possibilité d'y recourir à nouveau par la suite.

Que se passe-t-il après l'arrêt de ces médicaments ? Les données sont assez nombreuses mais reposent essentiellement sur les marqueurs intermédiaires (DMO). La question est pourtant importante et pertinente : existe-t-il une rémanence de l'action osseuse ? Peut-on envisager une « fenêtre » (ou « pause ») thérapeutique d'une période de traitement de quelques années avec un médicament donné ? Dans tous les cas, il paraît important de bien réévaluer le risque osseux à la fin d'une séquence : rappelons qu'il s'agit là d'une indication validée de la densitométrie. Par contre, le FRAX n'a pas de place dans cette situation puisqu'il ne peut s'appliquer qu'à des patients naïfs de tout traitement. L'arrêt du raloxifène ou du tériparatide est suivi d'une baisse rapide de la DMO. En conséquence, il est indispensable de prévoir rapidement un traitement de relais. Pour le ranélate de strontium, la baisse rapide de la DMO pourrait être due à la labilité du strontium adsorbé à la surface du cristal osseux, sans perte véritable de masse osseuse. Ces aspects doivent être précisés pour définir correctement l'attitude pratique : traitement de relais rapide, pause thérapeutique ou poursuite du traitement. Pour l'alendronate, nous disposons des données de l'étude FLEX, au cours de laquelle la DMO et le risque de fracture ont été évalués dans les 5 années suivant l'arrêt. La DMO reste stable au rachis

lombaire mais diminue à la hanche. Le risque de fracture n'augmente pas dans les 5 ans : il semble même persister une protection, conférée par la période thérapeutique initiale, pour les fractures vertébrales cliniques.

Quelles sont – pour finir – les données sur les effets de traitements successifs ?

Ces données sont actuellement les plus difficiles à interpréter et il est très délicat de vouloir en tirer des conclusions sur la validité de stratégies thérapeutiques alternées. Ceci est principalement dû au fait que nous ne disposons d'aucune donnée concernant de telles stratégies en terme de prévention des fractures, selon le principe des essais contrôlés randomisés. Les principales données concernent les séquences tériparatide avant ou après bisphosphonates.

Le tériparatide a été testé en relai d'un traitement par alendronate ou raloxifène dans l'étude « AAA » et en relai d'un traitement par alendronate ou risédronate dans l'étude « OPTAMISE ». Dans les deux études, l'alendronate

est associé à un discret retard du gain de DMO, surtout au rachis lombaire, témoignant d'une réactivité anabolique au tériparatide atténuée ou retardée par ce bisphosphonate, par comparaison au raloxifène ou au risédronate. La conséquence pratique est difficile à cerner, ne l'absence de donnée à long terme et d'effet sur les fractures.

À la suite d'une séquence de traitement par tériparatide, le relai par un anti-résorptif – le plus souvent un bisphosphonate – permet de maintenir le gain densitométrique lombaire et fémoral. Il a même été suggéré que ce traitement, évalué de façon pragmatique, dans les conditions de la « vraie vie », permet de conserver le bénéfice anti-fracturaire apporté pendant la phase de traitement par tériparatide.

La séquence bisphosphonates puis ranélate de strontium n'a pas été évaluée sur des critères cliniques ni même sur les critères de substitution habituels (DMO, marqueurs). Seule, une étude histologique apporte

quelques éléments préliminaires, suggérant qu'après un traitement de 3 ans par un bisphosphonate, le traitement par ranélate de strontium permet d'augmenter l'ostéof ormation et le volume trabéculaire.

S'il est à présent impossible de recommander une stratégie thérapeutique à long terme pour prévenir les fractures ostéoporotiques, il est important de considérer les données de tolérance à long terme, notamment osseuses, publiées au fil du recul croissant d'utilisation des médicaments. Cette tolérance est bonne, laissant entrevoir la possibilité de traiter les patients pour des durées plus longues qu'envisagées initialement. Il est toutefois indispensable de recueillir aussi des données d'efficacité et de mettre en place une évaluation plus systématique et rigoureuse de stratégies prolongées ou alternées, dont nous aurons certainement besoin dans les décennies à venir... ■

Conflits d'intérêts : aucun

Le syndrome des jambes sans repos

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est un trouble sensorimoteur caractérisé par des paresthésies profondes des membres, généralement des jambes, associées à une compulsion à bouger. Il s'agit le plus souvent de sensations désagréables à type de tension ou de fourmillements, qui peuvent cependant parfois prendre un caractère douloureux. Au moins transitoirement améliorées par les mouvements, elles surviennent au repos et prédominent le soir et la nuit.

Plusieurs observations cliniques historiques relatent cette symptomatologie. La 1^{ère} est due au neurologue anglais Sir Thomas Willis en 1672. Au cours des XVIII^{ème} et XIX^{ème} siècles, le SJSR est dénommé « *anxieta tibiaram* » ou « *anxiété des jambes* » et considéré comme un trouble hystérisiforme⁽¹⁾. Le privilège de la 1^{ère} description clinique moderne du syndrome revient au neurologue suédois Karl Axel Ekbom qui, en 1945, le définit comme un trouble neurologique à part entière qu'il baptise « *restless legs* ».

C'est 50 ans plus tard que le groupe international d'étude du SJSR établit des critères diagnostiques, révisés en 2002 auprès du *National Institute of Health*⁽²⁾.

Epidémiologie

Les importantes études épidémiologiques^(3, 4, 5) menées ces dernières années, notamment aux Etats-Unis et en Europe, permettent d'estimer en moyenne à 10% la prévalence globale de cette affection dans la population générale adulte. Elle atteint plus les

ELODIE MEPIEL

Service de Rhumatologie, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

femmes que les hommes (sex ratio = 2/1). Sa prévalence croît avec l'âge et connaît son maximum entre 45 et 54 ans. L'étude française INSTANT⁽³⁾ retrouve dans 40% des cas une histoire familiale associée à une survenue plus précoce des troubles. Les symptômes surviennent 1 fois par semaine ou plus dans plus de 50% des cas.

Ces études soulignent également que le SJSR est largement sous-diagnostiqué. D'une part, à peine plus de la moitié des personnes atteintes recourent au système de soins, d'autre part, le diagnostic posé après consultation médicale éventuelle conclut en majorité à des troubles d'origine circulatoire, alors que le SJSR n'est évoqué que dans 6% à 25% des cas.

Diagnostic

■ Diagnostic positif

Le diagnostic est clinique et repose sur la présence des 4 critères obligatoires, auxquels s'ajoutent des critères facultatifs et des caractéristiques associées (*Tableau 1*).

Les examens complémentaires, généralement inutiles, doivent être réservés aux cas douteux. La polysomnographie avec enregistrement des jambiers antérieurs documente les altérations du sommeil. Elle permet de détecter les mouvements périodiques des jambes (MPJ), mouvements involontaires répétés et stéréotypés à l'origine de

Critères diagnostiques obligatoires

1. Le besoin impérieux de bouger les jambes, associé ou non à des sensations désagréables et inconfortables dans les jambes (d'autres parties du corps peuvent être touchées en plus, en particulier les membres supérieurs).
2. Apparition ou aggravation durant les périodes de repos ou d'inactivité (comme les positions allongées ou assises).
3. Amélioration partielle ou totale par le mouvement (comme la marche ou l'étirement), et au moins pendant la durée du mouvement.
4. Apparition ou aggravation dans la soirée ou la nuit.

Critères diagnostiques facultatifs

1. Histoire familiale (risque relatif x 3 à 5 chez les apparentés du 1er degré).
2. Réponse au traitement dopaminergique.
3. Mouvements périodiques des membres, survenant pendant la veille ou le sommeil (surviennent dans 85% des cas).

Caractéristiques associées

1. Evolution clinique variable, mais typiquement chronique et souvent progressive.
2. Troubles du sommeil dans les formes sévères.
3. Examen physique normal dans les formes idiopathiques/familiales.

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome des jambes sans repos.

troubles du sommeil. Retrouvés dans 80% des cas de SJSR, les MPJ n'en constituent toutefois pas une manifestation spécifique.

Le bilan peut inclure d'autres examens complémentaires, alors réalisés soit à

1. Quelle est votre appréciation du désagrément provoqué par le syndrome des jambes sans repos ?

Aucun (0) ; faible (1) ; moyen (2) ; désagréable (3) ; très désagréable (4)

2. Dans quelle mesure avez-vous besoin de bouger à cause du syndrome des jambes sans repos ?

Aucun (0) ; faible besoin (1) ; besoin moyen (2) ; grand besoin (3) ; très grand besoin (4)

3. Dans quelle mesure le désagrément de vos jambes s'améliore-t-il lorsque vous bougez ?

Pas de SJSR (0) ; totalement (1) ; moyennement (2) ; légèrement (3) ; aucunement (4)

4. Dans quelle mesure votre sommeil est-il perturbé par le syndrome des jambes sans repos ?

Pas du tout (0) ; faiblement (1) ; moyennement (2) ; fortement (3) ; très fortement (4)

5. Dans quelle mesure êtes-vous fatigué ou somnolent à cause du syndrome des jambes sans repos ?

Pas du tout (0) ; un peu (1) ; moyennement (2) ; fatigué (3) ; très fatigué (4)

6. Quelle est la gravité de votre syndrome des jambes sans repos, considéré dans son ensemble ?

Pas du tout grave (0) ; pas très grave (1) ; moyennement grave (2) ; grave (3) ; très grave (4)

7. A quelle fréquence souffrez-vous du syndrome des jambes sans repos ?

Jamais (0) ; 1 jour/semaine (1) ; 2 ou 3 jours/semaine (2) ; 4 ou 5 jours/semaine (3) ; 6 ou 7 jours/semaine (4)

8. Lorsque vous souffrez du syndrome des jambes sans repos, combien de temps durent ces symptômes au cours d'une journée normale ?

Pas du tout (0) ; < 1 heure/jour (1) ; 1 à 3 h (2) ; 3 à 8 h (3) ; plus de 8 h (4)

9. Quelle est l'influence exercée par le syndrome des jambes sans repos sur l'exercice de vos tâches quotidiennes dans votre vie familiale, sociale ou professionnelle ?

Pas d'impact (0) ; faible (1) ; moyen (2) ; grand (3) ; très grand (4)

10. Quelle est l'influence exercée par le syndrome des jambes sans repos sur votre humeur ?

Pas d'importance (0) ; faible (1) ; moyenne (2) ; grande (3) ; très grande (4)

TOTAL : appréciation de la sévérité des troubles :

- Syndrome léger.....	10 points ou moins
- Syndrome modéré.....	de 11 à 20 points
- Syndrome sévère.....	de 21 à 30 points
- Syndrome très sévère.....	de 31 à 40 points

Tableau 2 : Echelle internationale du syndrome des jambes sans repos.

visée étiologique, soit pour éliminer un éventuel diagnostic différentiel tel qu'une neuropathie périphérique.

■ Evaluation de la sévérité

L'évaluation de la sévérité repose sur l'échelle IRLS (International Restless Legs Syndrome rating scale) établie par le groupe international d'étude du SJSR⁽⁶⁾. Cette échelle prend en compte les caractéristiques primaires du syndrome des jambes sans repos, leur fréquence, les troubles du sommeil associés, l'impact sur l'humeur et la vie quotidienne. Elle est composée de 10 questions cotées de 0 à 4. Le score final varie de 0 à 40, le score le plus élevé correspondant à l'atteinte la plus sévère (Tableau 2).

Le SJSR peut avoir un impact négatif majeur sur la qualité de vie des patients⁽⁴⁾. En effet, il est responsable de troubles du sommeil entraînant

insomnie, fatigue, somnolence diurne et troubles de la concentration, et de troubles de l'humeur comportant un risque anxio-dépressif non négligeable. Enfin, comme récemment montré, le SJSR est associé à un risque augmenté de survenue de maladies cardiovasculaires et coronariennes, et ce d'autant plus qu'il est sévère⁽⁷⁾.

■ Diagnostic étiologique

Le SJSR est le plus souvent isolé. C'est dans le cadre de ces formes dites primaires que s'inscrivent les antécédents familiaux (60% à 90% des cas).

Dans d'autres cas, le SJSR peut être secondaire ou aggravé par des situations particulières :

- **pathologies carenciales** : carence en fer (avec ou sans anémie), folates et vitamine B12 ;

- **pathologies métaboliques** : diabète, dysthyroïdie ;

- **insuffisance rénale chronique** au stade terminal ;

- **pathologies neurologiques** : neuropathies, myélopathies, SLA, SEP, Parkinson ;

- **pathologies rhumatologiques** : polyarthrite rhumatoïde (Tableau 3), fibromyalgie ;

- **pathologies iatrogéniques** : neuroleptiques, antidépresseurs (tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), lithium ;

- **grossesse**, surtout au 3^{ème} trimestre.

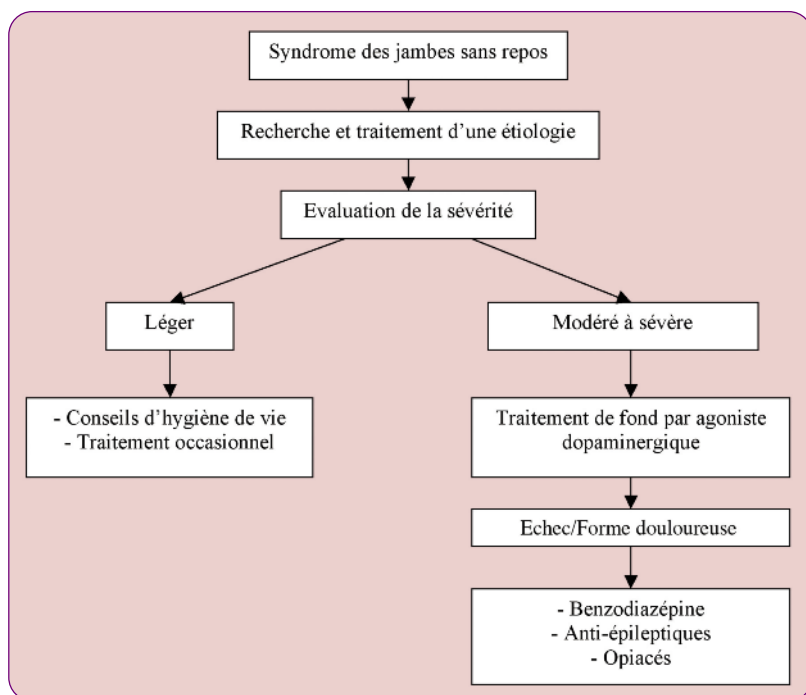
Certaines données impliquent des aliments, tels que les denrées riches en xanthines (café, thé, chocolat).

Ces causes, dont le traitement peut parfois suffire à faire disparaître les symptômes, doivent être recherchées systématiquement à l'interrogatoire complété par un bilan biologique minimal (NFS, ferritine, B12, folates, glycémie à jeun, TSH, créatinémie)

●●●●● Pathogénie

Il s'agit d'un trouble du système nerveux central dont les mécanismes pathogéniques restent encore assez mal connus. Cependant les données récentes impliquent plusieurs processus physiologiques et structures anatomiques, et pointent en particulier l'association d'une atteinte des circuits dopaminergiques et d'un trouble du métabolisme du fer.

De fait, tout comme les séries autopsiques, les techniques d'imagerie modernes mettent en évidence un déficit de stockage en fer dans les régions cérébrales riches en dopamine, notamment la substance noire. Il en est de même de l'étude du liquide céphalo-rachidien qui montre des taux de ferritine abaissés et de transferrine augmentés.



Etude Reynolds et al. 1986 :

prévalence du SJSR de 30% chez des patients atteints de PR (n = 70) contre 5% dans la population témoin (n = 100).

Etude Salih et al. 1994 :

prévalence du SJSR de 25% dans la population de PR (n = 178) contre 4% dans la population témoin (n = 30) ; la présence d'un SJSR est associée à une plus grande activité de la PR et à la présence d'une neuropathie à l'EMG.

Tableau 3 : SJSR et polyarthrite rhumatoïde (PR).

Figure 1 : Conduite à tenir devant un SJSR.

L'hypothèse de la dysfonction dopaminergique, qui toucherait non seulement les noyaux gris centraux mais aussi les voies médullaires, repose sur plusieurs arguments :

- efficacité clinique du traitement dopaminergique sur les symptômes du SJSR, alors que la prise d'antagonistes dopaminergiques comme les neuroleptiques provoque leur exacerbation ;
- confirmation du dysfonctionnement dopaminergique par différentes études basées sur des techniques d'imagerie fonctionnelles, sans toutefois mise en évidence de lésion ou de perte neuronale ;
- action métabolique du fer, déficitaire dans ces régions cérébrales, qui est un cofacteur enzymatique permettant la conversion de la tyrosine en L-DOPA.

Il existe en outre, surtout dans les formes primaires, une composante héréditaire importante, dont rend compte l'identification à ce jour de 9 loci de susceptibilité génétique.

Traitement

Il existe des traitements efficaces du SJSR mais leur prescription ne s'avère pas toujours nécessaire (Figure 1). Le caractère secondaire de certaines formes les rend accessibles au seul traitement de l'étiologie sous-jacente, en particulier d'une carence martiale. D'autre part, des formes idiopathiques peu sévères répondent à de simples conseils d'hygiène de vie : éviter les excitants (caféine, nicotine, alcool) et la pratique de sport trop tard dans la journée, dormir à heures régulières, détourner son attention des symptômes autant que possible.

Quatre classes médicamenteuses sont actuellement utilisées dans le SJSR^(®) : les agents dopaminergiques, les opiacés, les benzodiazépines et les antiépileptiques. Leur utilisation dépend de la sévérité des troubles.

Dans les formes occasionnelles, dans lesquelles la fréquence de survenue des symptômes est de 1 à 2 fois par semaine ou uniquement dans certaines circonstances (station assise prolongée...), un traitement symptomatique au cas par cas peut être proposé. De faibles doses de L-DOPA ou d'agonistes dopaminergiques, ou un antalgique opiacé (codéine, dextropropoxyphène) peuvent calmer les symptômes.

Dans les formes rendues sévères par une apparition des symptômes au moins 1 fois par jour, un traitement de fond est à envisager, le risque de troubles du sommeil, de l'humeur et d'une façon globale de l'altération de la qualité de vie étant très important.

Le traitement de 1^{ère} intention repose actuellement sur les agonistes dopaminergiques, à raison d'1 prise par jour le soir au coucher. Leur efficacité est démontrée par de grandes études randomisées contre placebo et en double aveugle. Les doses efficaces

s'avèrent très inférieures aux posologies utilisées dans la maladie de Parkinson. Leur tolérance est globalement bonne, les effets secondaires attendus - principalement nausées et céphalées - reflétant la nature dopaminergique du traitement. Certaines molécules bénéficient d'une AMM dans cette indication : le pramipexole (Sifrol® : 0.09 à 0.54 mg/j) et le ropinirole (Adartrel® : 0.25 à 4 mg/j), mais leur prescription initiale est réservée aux neurologues. La L-DOPA est déconseillée, en raison d'une part de sa durée d'action trop brève à l'origine d'un effet rebond au cours de la nuit, d'autre part du risque de survenue d'un phénomène d'augmentation, c'est-à-dire d'une exacerbation des symptômes dans l'après-midi ou la soirée malgré un contrôle vespéral adéquat. Les autres classes médicamenteuses ne font l'objet que d'études contrôlées de petite taille et exposent à des effets secondaires non négligeables, en

particulier de dépendance pour les agents opiacés et les benzodiazépines. Le recours à ces traitements est donc réservé actuellement aux formes rebelles ou douloureuses de SJSR, seuls ou en association.

Conclusion

Après avoir bénéficié d'avancées importantes ces dernières années, le SJSR continue à être l'objet de nombreuses recherches qui se concentrent autant sur les mécanismes pathogéniques qui le sous-tendent, que sur son impact sur la santé et la qualité de vie des personnes qui en souffrent et l'évaluation de nouvelles thérapeutiques. Au vu de ces résultats, il devient indispensable de mieux identifier ces patients et d'améliorer leur prise en charge.

▶▶▶▶ A retenir

- Affection à forte prévalence, 10% de la population générale adulte
- Largement sous-diagnostiquée
- Impact majeur sur la qualité de vie (troubles du sommeil ++)
- Augmente le risque de survenue de maladies cardio-vasculaires
- Diagnostic clinique à l'interrogatoire
- Bilan biologique minimal indispensable à la recherche d'une étiologie (carence en fer ++)
- Traitement efficace par agonistes dopaminergiques en 1^{ère} intention

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Konofal E, Karroum E, Montplaisir J, et coll. Two early descriptions of restless legs syndrome and periodic leg movements by Boissier de Sauvages (1763) and Gilles de la Tourette (1898). *Sleep Med* 2008 ; Aug 25 [Epub ahead of print].
2. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et coll. Restless legs syndrome : diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003 ; 4 (2) : 101-19.
3. Tison F, Crochard A, Léger D, et coll. Epidemiology of restless legs syndrome in french adults, a nationwide survey : the INSTANT Study. *Neurology* 2008 ; 65 : 239-46
4. Hening W, Walters AS, Allen RP, et coll. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population : the REST (RLS Epidemiology, Symptoms, and Treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004 ; 5 : 237-46.
5. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, et coll. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 196-202.
6. Walters AS and the International RLS Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003 ; 4 : 121-32.
7. Winkelmann J, Shahar E, Sharief I, et coll. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008 ; 70 : 35-42.
8. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, et coll. Treatment of restless legs syndrome : an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008 ; 23 (16) : 2277-302.

RENCONTRES . . .

Le bien-être articulaire en 2009

Le Dr H. Lellouche (Institut Nolle, Paris) a fait le point sur les avancées récentes dans le traitement de l'arthrose et notamment sur le recours de plus en plus fréquent aux injections d'acide hyaluronique et l'essor des compléments alimentaires.

Synotabs, dernier arrivé sur le marché des compléments alimentaires, présente une association originale pour la prévention de l'arthrose : la Glucosamine composant de base du tissu cartilagineux et la Chondroïtine sulfate qui assure la rétention de l'eau dans ce tissu cartilagineux et contribue à l'élasticité.

A ces deux composants classiques ont été ajoutés du Calcium, de la Vitamine D et C, et du Manganèse cofacteur des enzymes intervenant dans la synthèse du cartilage.

D'après une conférence de presse de Croma

Les acides hyaluroniques

DOMINIQUE BARON

CH Lannion-Trestel

Depuis quelques années, les injections d'acide hyaluronique sont devenues un standard de la rhumatologie interventionnelle.

Dans un premier temps, ces traitements ont été essentiellement essayés au genou. Devant leur efficacité, supérieure à celle du placebo auquel certains acides hyaluroniques ont été comparés, leur utilisation est rentrée dans l'arsenal thérapeutique du rhumatologue pour devenir un traitement de choix de la gonarthrose, reconnu par les sociétés savantes comme l'EULAR.

Ce traitement fait même partie des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL) dans la prise en charge de la gonarthrose.

Ce succès a convaincu les équipes médicales de l'essayer dans d'autres articulations, au départ portantes comme l'articulation coxo-fémorale, l'articulation tibio-tarsienne, puis aux articulations non portantes comme les différentes articulations de l'épaule, les articulations de doigts (MCP, IPP, IPD), et même des articulations moins connues du rhumatologue comme l'articulation temporo-mandibulaire qui peut entraîner des douleurs et handicaps importants.

Toutes les articulations ont à ce jour été traitées par l'acide hyaluronique, y compris les articulations vertébrales.

Bref, les injections d'acide hyaluronique ont gagné leurs lettres de noblesse auprès d'un grand nombre de rhumatologues, mais il semble important de ne pas se lancer trop rapidement dans des indications et des sites pour lesquels les preuves d'efficacité ne sont pas probantes.

Par exemple, dans la coxarthrose, les preuves d'efficacité sont moins nettes que dans la gonarthrose, peut-être du fait de la situation haute de la partie articulaire de la coxo-fémorale : l'acide hyaluronique a moins de contact avec le cartilage que dans le genou où il se situe à la partie basse. Il est donc intéressant d'attendre les résultats d'études avec des quantités plus importantes d'acide hyaluronique injecté dans cette articulation (par exemple 6 ml au lieu de 2 ou 3 comme c'est le cas actuellement).

Pour l'articulation temporo-mandibulaire, il n'existe que peu d'études. Actuellement, une étude est en cours dans notre centre. Il s'agit cependant d'une étude ouverte dont la portée sera donc limitée, mais qui permettrait, dans l'éventualité d'une efficacité, de la poursuivre par une étude contrôlée.

Pour les articulations des doigts ou des orteils, il est tout à fait légitime de proposer ce type de produit. Cependant, il semble difficile de proposer à des patients des injections relativement douloureuses, souvent fréquentes (jusqu'à 8 dans certaines études) avec des résultats qui ne sont encore que putatifs. Une étude avait été réalisée chez des golfeurs souffrant d'une arthrose les orteils. Les patients avaient accepté de bénéficier de plusieurs injections d'acide hyaluronique. Actuellement, on dénombre 12 acides hyaluroniques commercialisés en France.

Tous peuvent théoriquement être utilisés dans d'autres articulations que celle du genou, mais seules les injections dans ce site sont remboursées. Il est dommage que les acides hyaluroniques, en dehors d'un produit, appartiennent à la classe des dispositifs médicaux. Cette appartenance a toujours posé plus de problèmes qu'elle n'en a résolus. Il existe un flou artistique en ce qui concerne les indications.

Tout est parti du fait que les acides hyaluroniques sont les mêmes dans toutes les espèces vivantes depuis les bactéries jusqu'aux animaux les plus évolués ; seul le poids moléculaire change.

Il était donc tentant pour les différents laboratoires qui les commercialisent d'en étudier essentiellement la tolérance et de s'en remettre à l'efficacité prouvée par d'autres produits.

Malgré l'utilisation de ces produits depuis longtemps, on a que peu de preuves tangibles sur la supériorité d'acides hyaluroniques de poids moléculaire plus important par rapport aux plus faibles.

Actuellement, sur six méta-analyses, seules deux études ont permis de mettre en évidence une supériorité des acides hyaluroniques de poids moléculaire plus élevé. La concentration pourrait avoir une importance mais là encore, peu d'études permettent de le prouver ou s'y sont intéressés.

Il est également décevant de constater qu'il n'existe que peu d'études

permettant de se faire une idée du nombre d'injections à réaliser en fonction des sites injectés. Beaucoup de rhumatologues s'en remettent à leur bon sens et décident selon leur expérience échangeant leurs recettes : peut-on mélanger un corticoïde à un acide hyaluronique ? Faut-il que l'arti-

culcation soit totalement sèche ? faut-il conseiller le repos ?

Au total, les acides hyaluroniques sont certainement un traitement local à ne pas méconnaître en présence d'une arthropathie dégénérative. Il serait certainement bénéfique pour tous que

des études contrôlées soient réalisées au niveau des autres sites que ceux déjà connus de façon à un donner aux patients des traitements pour lesquels aucun doute ne subsiste. Il en va de la probité de notre spécialité. ■

Conflits d'intérêts : aucun

R E N C O U R S . . .

Essai de phase III (étude NEXT) : l'arzoixifène (Lilly) est supérieur au raloxifène HCl pour augmenter la DMO chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose.

Cet essai de supériorité de Phase III est une étude en double aveugle versus comparateur, contrôlée, d'une durée de 12 mois, auprès de 320 femmes qui ont reçu, après randomisation, l'arzoixifène à la dose de 20 mg/jour (N=158) ou le chlorhydrate de raloxifène à la dose de 60 mg/jour (N=162) et un supplément de 500 mg/jour de calcium et 400-600 UI/jour de vitamine D. Le critère principal de l'étude était la DMO au rachis lombaire. Les objectifs secondaires incluaient une évaluation de la DMO du col du fémur et de la hanche totale, des marqueurs sériques du remodelage osseux, de la densité mammaire (par mammographie) et de la sécurité d'emploi.

L'arzoixifène s'est révélé supérieur au raloxifène pour augmenter la DMO au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col du fémur, et pour inhiber le remodelage osseux, évalué par les marqueurs sériques du métabolisme osseux. Les cas de bronchite et de rhinopharyngite étaient plus nombreux dans le groupe arzoixifène, tandis que l'incidence des bouffées de chaleur (nouvelles ou aggravation) y était significativement plus faible. Ces données ont été présentées au meeting annuel de l'ECCEO.

L'étude "NEXT" est le second des trois essais de phase III avec l'arzoixifène. En septembre 2008, les résultats de l'étude de prévention de phase III "FOUNDATIONS" ont été présentés pour la première fois à l'ASBMR. Le troisième essai, l'étude "GENERATIONS", est une étude de 5 ans, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant les effets de l'arzoixifène sur l'incidence des fractures vertébrales et sur l'incidence du cancer invasif du sein chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose ou une faible densité osseuse. Les résultats sont attendus à fin 2009.

D'après un communiqué de presse de Lilly

La Société Nationale Française de Médecine Interne et Genzyme reconduisent la Bourse de Recherche sur les Maladies Rares

Cette Bourse, d'un montant de 10 000 € répartie sur deux ans soit 20 000 €, reconduite pour la 3^{ème} année, s'adresse aux internes ou chefs de clinique-assistants et membres de la SNFMI. Toutes les informations et les modalités de dépôt de candidature sont disponibles sur le site de la SNFMI : <http://www.snfmi.org> ou sur le site de Genzyme France : <http://www.genzyme.fr>.

Au titre de l'année 2008, la Bourse de recherche « SNFMI / Genzyme - Maladies Rares » a récompensé le Dr JM. Michot de Paris pour son projet « déficit immunitaire commun variable : étude des mutants de TAC1 et de CD19 ». La bourse été remise lors du 58^{ème} Congrès de la SNFMI, le 11 décembre 2008 à Bordeaux.

D'après un communiqué de presse de Genzyme

Rhumatismes Inflammatoires Chroniques : l'indispensable synergie MG/Rhumatologues, de l'apport de « Agir Tôt » au Programme PRISME Evolution

Présent depuis plus de 10 ans en rhumatologie, Wyeth poursuit son engagement pour améliorer la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde avec le programme de FMC « Agir Tôt » en partenariat avec l'UNAFORMEC « Rhône-Alpes ». Ce projet qui vise à favoriser un dépistage précoce met l'accent sur l'indispensable coopération entre MG et spécialiste.

Il a déjà permis de former 1 056 MG au diagnostic précoce de la PR et de dépister 1 116 patients qui ont été adressés aux rhumatologues pour arthrite débutante dont 689 adressés avec forte suspicion de PR.

« Dans la PR, en traitant suffisamment tôt et de manière efficace par les anti-TNF α , on peut maintenant obtenir une rémission dans près de 50 % des cas. Les biothérapies ont aussi bouleversé le contrôle de la SA et avec les traitements actuels on peut espérer rendre le patient asymptomatique afin qu'il puisse continuer à mener une vie normale », a souligné le Dr P. Hilliquin.

Le Programme PRISME évolue depuis 2003. En médecine générale, mais aussi lors de réunions auprès des infirmières, et bien sûr auprès des rhumatologues, où PRISME Evolution se décline sur des modes complémentaires : Rencontres Nationales, mais aussi Rencontres Régionales et Net meetings.

D'après une conférence de presse de Wyeth

Ostéoformation : nouvelles voies de signalisation, débouchés thérapeutiques potentiels

PIERRE MARIE

INSERM U 606 et Université Paris Diderot, Hôpital Lariboisière, Paris

Les pertes osseuses d'origine métabolique ou oncologique proviennent d'un déséquilibre entre les activités de résorption et de formation osseuse. Les cliniciens disposent depuis longtemps de molécules capables de freiner la résorption osseuse. Cependant, peu de molécules à effet essentiellement ostéoformateur sont actuellement disponibles. Il est donc devenu essentiel de développer de nouvelles molécules capables de stimuler l'ostéoformation. Les mécanismes régulateurs de l'ostéoformation sont complexes⁽¹⁾, ce qui complique la recherche de voies thérapeutiques potentielles. Deux approches méthodologiques distinctes ont cependant permis d'identifier 3 nouveaux axes thérapeutiques. Une 1^{ère} approche, très pragmatique, s'est basé sur les effets stimulateurs de la parathormone (PTH) sur l'ostéoformation. La 2^{ème} a consisté à déterminer les mécanismes ostéoformateurs impliqués dans certaines ostéocondensations d'origine génétique. Ces 2 approches ont conduit à identifier plusieurs voies de signalisation favorisant l'ostéoformation chez l'homme, ce qui ouvre des perspectives thérapeutiques potentielles. Cette synthèse décrit les nouvelles voies de signalisation ayant des débouchés thérapeutiques potentiels pour favoriser l'ostéoformation dans l'ostéoporose.

● ● ● ● ● La parathormone : une hormone à effet anabolique

On sait depuis longtemps que la PTH a des effets stimulateurs sur le remodelage osseux. Cependant, des données déjà anciennes ont également mis en évidence un effet anabolique de la PTH lorsqu'elle est administrée de façon intermittente^(2, 3). Des études cliniques plus récentes ont permis de confirmer que l'administration intermittente du fragment actif de la PTH (1-34) ou de la PTH entière (1-84) augmente la masse osseuse trabéculaire chez la femme ostéoporotique^(4, 5). Cet effet positif est dû à une augmentation de la formation osseuse⁽⁶⁾. Des études histomorphométriques ont montré que la PTH (1-34) augmente la connectivité des travées osseuses, en partie par un phénomène de tunnelisation des travées pré-existantes. Au niveau de l'os cortical, l'administration intermittente de PTH induit un épaississement cortical à certains sites, en lien avec une augmentation de la formation endocorticale⁽⁶⁾. Cet effet bénéfique sur la microarchitecture osseuse est responsable de l'efficacité anti-fracturaire de la PTH dans l'ostéoporose post-ménopausique, offrant ainsi une nouvelle approche thérapeutique chez les patientes ayant une ostéoporose sévère.

■ Effets cellulaires de la PTH

Les mécanismes cellulaires impliqués dans les effets anaboliques de la PTH sont maintenant mieux connus⁽⁷⁾. Ainsi, la PTH augmente la prolifération des précurseurs ostéoblastiques et le nombre d'ostéoblastes. Elle pourrait également stimuler la différenciation ostéoblastique des cellules bordant le tissu osseux, favorisant ainsi un processus de modelage, indépendant du remodelage classique⁽⁶⁾. La différenciation vers la voie ostéoblastique induite par la PTH est associée à une diminution de la différenciation adipocytaire des précurseurs ostéogéniques. Enfin, la PTH induit également la survie de l'ostéoblaste⁽⁸⁾.

Ces 3 mécanismes induisent une augmentation importante du nombre d'ostéoblastes actifs, ce qui conduit à une activité de formation osseuse supérieure à celle de la résorption osseuse.

■ Voies de signalisation anaboliques de la PTH

Les voies de signalisation anaboliques de la PTH ont été identifiées⁽⁸⁾. La liaison de la PTH à son récepteur (PTHr) permet l'activation de la protéine Gs qui active l'adénylate cyclase et la protéine kinase A (PKA), et des protéines Gq et G11 qui activent la phospholipase C (PLC) et la PKC. La PKA est la voie principale impliquée dans l'effet

stimulateur de la PTH sur les ostéoblastes. La PKA phosphoryle les facteurs de transcription Runx2 et CREB, ce qui induit l'expression de nombreux gènes ostéoblastiques. La PTH active aussi la voie ERK via l'activation de la PKA et de la PKC, et la voie p38 MAPK via la PKA, favorisant ainsi la différenciation ostéoblastique. Enfin, la PTH module la voie de survie PI3K (Figure 1). Ces voies de signalisation conduisent à la modulation de gènes cibles. Ainsi, la PTH stimule la prolifération des précurseurs ostéoblastiques en induisant l'expression de c-fos et la cycline D1. De plus, elle favorise la différenciation des ostéoblastes via l'expression de Runx2 et l'inhibition de sa dégradation par le protéasome. Par ailleurs, la PTH stimule l'ostéof ormation via l'expression par les ostéoblastes de facteurs de croissance locaux comme l'insulin-like growth factor, le Transforming Growth Factor- β ou le Fibroblast Growth Factor 2. Enfin, la PTH diminue l'expression de la sclérostine par les ostéocytes, ce qui contribue à augmenter l'ostéogénèse⁽⁶⁾. La multiplicité de ces mécanismes induits par la PTH sur la formation osseuse conduit à une forte augmentation de la formation osseuse et à l'amélioration de la microarchitecture de l'os trabéculaire et à l'effet anti-fracturaire chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. (Figure 1).

● ● ● ● ● La voie Wnt/ β -caténine : un puissant activateur de l'ostéof ormation

La voie de signalisation Wnt/ β -caténine joue un rôle essentiel dans le contrôle de la formation osseuse. Cette voie est complexe et étroitement régulée⁽¹⁰⁾. Les protéines Wnt se lient à un récepteur transmembranaire (Frizzled) et un co-récepteur (LRP5 ou LRP6). La liaison de Wnt à ces récepteurs induit le

recrutement d'un complexe formé des protéines Axine, Frat-1 et Dishevelled qui se sépare d'APC, permettant l'inhibition de la GSK3, ce qui inhibe la phosphorylation de la β -caténine, son accumulation dans le cytoplasme et sa translocation dans le noyau où elle interagit avec le facteur de transcription TCF/LEF qui se lie et active le promoteur des gènes cibles. En l'absence de Wnt, la β -caténine est dégradée par le protéasome. La voie Wnt est régulée négativement par plusieurs antagonistes. L'interaction de LRP5 avec des protéines membranaires tels que Dkk1 ou Kremen empêche sa liaison avec Wnt et induit sa dégradation (Figure 2). Le système inclut d'autres antagonistes extracellulaires tels que FRP et WIF-1, qui se lient à Wnt, ou la sclérostine qui se lie à LRP5/6 et inhibe la voie Wnt (Figure 2).

■ La voie Wnt contrôle la masse osseuse

Le rôle de la voie canonique Wnt dans le contrôle de la masse osseuse a été mis en évidence chez l'homme^(11, 12). Des mutations inactivatrices de LRP5 sont associées à une perte osseuse, alors que des mutations activatrices qui réduisent l'association avec l'inhibiteur DKK-1 induisent un gain de masse osseuse.

Plusieurs modèles animaux ont permis de confirmer le rôle essentiel des protéines Wnt et de leurs partenaires dans le contrôle de l'ostéof ormation et de la masse osseuse⁽¹³⁾. Chez la souris, l'invalidation de LRP5 réduit la prolifération des précurseurs ostéoblastiques et la masse osseuse. Au contraire, la surexpression d'une mutation activatrice (G17V) de LRP5 dans les ostéoblastes augmente l'activité et la durée de vie des ostéoblastes et la masse osseuse chez la souris. De même, la suppression de DKK1, inhibiteur de la voie Wnt, augmente l'ostéogénèse et la masse osseuse, alors que sa surexpression induit une

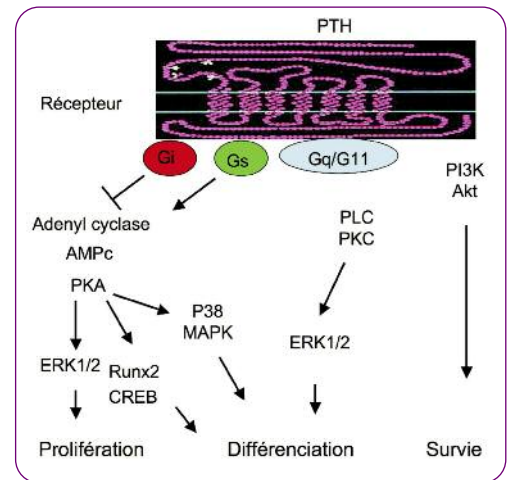


Figure 1 : Voies de signalisation induites par la PTH et favorisant la prolifération, la différenciation et la survie des ostéoblastes.

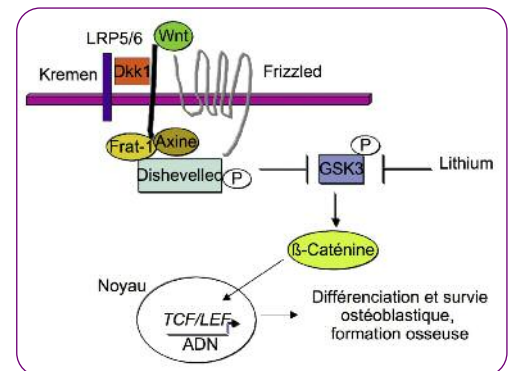


Figure 2 : Voie canonique Wnt/ β -caténine impliquée dans la formation osseuse et sa régulation par le lithium.

perte osseuse. Par contre, la surexpression de la β -caténine chez la souris n'a pas d'effet sur les ostéoblastes alors que son invalidation induit une perte osseuse par une augmentation du nombre d'ostéoclastes⁽¹³⁾. Des données récentes suggèrent qu'une atténuation de la voie Wnt/ β -caténine pourrait contribuer à la perte osseuse due au vieillissement chez la souris⁽¹⁴⁾. Enfin, des données expérimentales ont montré que la voie Wnt/LRP5 est impliquée dans l'activation de l'ostéogénèse par les forces mécaniques⁽¹⁵⁾, ce qui souligne l'importance de cette voie dans le contrôle de l'ostéof ormation physiologique.

Ainsi, la voie Wnt est une voie régulatrice importante de l'ostéof ormation et de la masse osseuse, mais sa régulation est complexe et fait appel à de multiples protéines dont le rôle n'est pas entièrement connu.

■ Effets cellulaires de la voie Wnt

Les effets cellulaires de la voie Wnt sur les ostéoblastes sont maintenant mieux connus⁽¹⁰⁾. La voie canonique Wnt/ β -caténine augmente la prolifération et la différenciation des cellules mésenchymateuses vers la voie ostéoblastique,

et diminue leur différenciation adipocytaire, ce qui favorise l'ostéogénèse. L'effet positif de la voie Wnt sur la différenciation ostéoblastique implique l'augmentation de Runx2, Osterix et Dlx5, alors que l'effet inhibiteur sur la différenciation adipocytaire implique une réduction des facteurs de transcription C/EBP α et de PPAR γ .

La voie Wnt contrôle aussi la durée de vie des ostéoblastes et des ostéocytes. Ainsi, l'activation de la voie Wnt/ β -caténine ou l'inactivation de Sfrp1, antagoniste de LRP5, augmente la durée de vie des ostéoblastes via la voie canonique et les voies non canoniques Src, Erk1/2 et PI3K.

La voie Wnt régule encore l'ostéof ormation en activant l'expression de plusieurs facteurs anaboliques tels que Wnt3a et la BMP-2 (Figure 2).

■ La voie Wnt : une cible thérapeutique

L'importance de la voie Wnt dans le contrôle de l'ostéof ormation en fait une cible thérapeutique potentielle pour favoriser l'ostéogénèse. Ainsi, l'administration de lithium, un inhibiteur non spécifique de la GSK3, chez la souris rendue ostéopénique par inactivation de LRP5, permet d'activer la différenciation des précurseurs ostéoblastiques et de restaurer la masse osseuse. Il en va de même chez la souris ostéopénique agée⁽¹⁶⁾.

Des inhibiteurs pharmacologiques plus sélectifs de la GSK3 sont également capables de favoriser l'ostéof ormation et de prévenir la perte osseuse chez le rat ostéopénique ovariectomisé⁽¹⁷⁾.

Si cette approche thérapeutique semble prometteuse, elle reste difficile à utiliser du fait que plusieurs types de cancers sont associés à une activation excessive de la voie Wnt. Les recherches actuelles portent donc plutôt sur le développement d'inhibiteurs des antagonistes naturels de la voie Wnt tels que Frizzled, DKK1 ou la sclérostine. Ces recherches pourraient conduire à de nouveaux outils thérapeutiques capables de promouvoir

l'ostéof ormation osseuse sans trop activer la voie de signalisation Wnt.

● ● ● ● ● La sclérostine

■ La sclérostine contrôle négativement l'ostéof ormation

Des travaux génétiques montrant que la perte de fonction de la sclérostine, produit du gène SOST, engendre la sclérostose et la maladie de van Buchem caractérisées par une augmentation de la masse osseuse ont révélé que la sclérostine, produite par les ostéocytes, contrôle négativement l'ostéogénèse^(18,19). Ceci a été confirmé chez la souris où la surexpression de la sclérostine induit une perte osseuse due à une diminution de l'activité des ostéoblastes⁽²⁰⁾. La sclérostine pourrait jouer un rôle régulateur physiologique de la masse osseuse car les forces mécaniques qui augmentent la formation osseuse inhibent son expression. Ainsi, cette protéine est un régulateur important de l'ostéof ormation chez l'homme.

■ La sclérostine: une cible thérapeutique potentielle

Les mécanismes d'action de la sclérostine sont partiellement connus. Cette protéine agit comme un antagoniste des BMP mais ne bloque pas directement la voie canonique Smad-dépendante⁽²¹⁾. En effet, il a été montré que la sclérostine se lie aux co-récepteurs de la voie Wnt (LRP5/6) et antagonise l'induction de la voie Wnt⁽²²⁾ (Figure 3). Ceci révèle l'existence d'interactions entre plusieurs voies de signalisation anaboliques.

La découverte que la sclérostine est un régulateur négatif important de l'ostéof ormation chez l'homme permet d'envisager de cibler cette protéine pour favoriser l'ostéof ormation. Ainsi, l'uti-

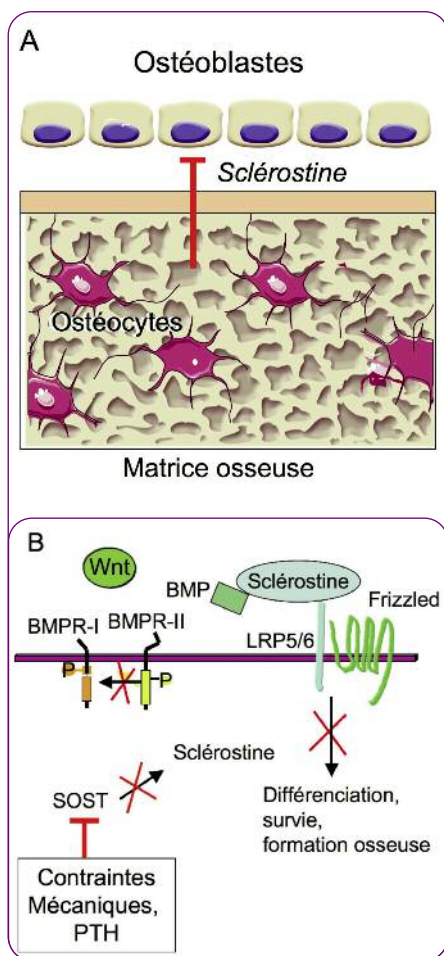


Figure 3 :

A : Effet inhibiteur de la sclérostine produite par les ostéocytes sur l'ostéof ormation.

B : Régulation de la sclérostine dans les ostéocytes et mécanismes d'action de la sclérostine sur la formation osseuse.

lisation d'anticorps anti-sclérostine pourrait conduire à favoriser l'ostéof ormation. Les recherches en cours permettront de déterminer si la sclérostine est une cible thérapeutique prometteuse dans le traitement des pertes osseuses.



Conclusions : ce qu'il faut retenir

Les recherches fondamentales, cliniques et génétiques ont mis en

évidence les effets régulateurs de plusieurs molécules sur l'ostéof ormation. Ainsi, les voies de signalisation de la PTH, de la voie Wnt et de la sclérostine régulent le nombre, la différenciation et la durée de vie de l'ostéoblaste, et jouent ainsi un rôle important dans le contrôle de la masse osseuse. Ces nouvelles données peuvent servir de base pour développer de nouvelles approches thérapeutiques en pathologie osseuse.

Ainsi, l'identification des effets anaboliques de la PTH a conduit à une utilisation thérapeutique immédiate dans le traitement de l'ostéoporose.

L'utilisation d'antagonistes de la voie Wnt pourrait permettre de promouvoir la formation osseuse. Enfin, le développement d'antagonistes de la sclérostine semble une voie thérapeutique prometteuse pour favoriser l'ostéof ormation. Les recherches fondamentales et cliniques à venir permettront de déterminer si cette voie a un potentiel thérapeutique réel en pathologie ostéo-articulaire. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Marie PJ. Différenciation, fonction et régulation de l'ostéoblaste. *Médecine/Science* 2001 ; 12 : 1252-125.
2. Tam CS, Heersche JN, Murray TM, et coll. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action : differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology* 1982 ; 110 : 506-12.
3. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, et coll. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis : a multicentre trial. *Br Med J* 1980 ; 280 : 1340-4.
4. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et coll. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1434-41.
5. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et coll. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007 ; 146 : 326-39.
6. Compston JE. Skeletal actions of intermittent parathyroid hormone : effects on bone remodelling and structure. *Bone* 2007 ; 40 (6) : 1447-52.
7. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone* 2007 ; 40 (6) : 1434-46.
8. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, et coll. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999 ; 104 (4) : 439-46.
9. Bellido T, Ali AA, Gubrij I, et coll. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes : a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 2005 ; 146 (11) : 4577-83.
10. Bodine PV, Komm BS. Wnt signaling and osteoblastogenesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006 ; 7 (1-2) : 33-9.
11. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006 ; 116 (5) : 1202-9.
12. Baron R, Rawadi G, Roman-Roman S. Wnt signaling : a key regulator of bone mass. *Curr Top Dev Biol* 2006 ; 76 : 103-27.
13. Glass DA 2nd, Karsenty G. In vivo analysis of Wnt signaling in bone. *Endocrinology* 2007 ; 148 (6) : 2630-4.
14. Manolagas SC, Almeida M. Gone with the Wnts : beta-catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. *Mol Endocrinol* 2007 ; 21 (11) : 2605-14.
15. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008 ; 42 (4) : 606-15.
16. Clément-Lacroix P, Ai M, Morvan F, et coll. Lrp5-independent activation of Wnt signaling by lithium chloride increases bone formation and bone mass in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 (48) : 17406-11.
17. Kulkarni NH, Onyia JE, Zeng Q, et coll. Orally bioavailable GSK-3alpha/beta dual inhibitor increases markers of cellular differentiation in vitro and bone mass in vivo. *J Bone Miner Res* 2005 ; 21 (6) : 910-20.
18. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, et coll. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J* 2005 ; 19 (13) : 1842-4.
19. Balemans W, Ebeling M, Patel N, et coll. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 (5) : 537-43.
20. Li X, Ominsky MS, Niu QT et coll. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008 ; 23 (6) : 860-9.
21. van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et coll. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 2004 ; 199 (6) : 805-14.
22. Li X, Zhang Y, Kang H, et coll. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005 ; 280 (20) : 19883-7.