

Congrès de 2015 de la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR)

Inhibiteurs de l'interleukine-6 : amélioration de la sélectivité biologique dans la maîtrise de la polyarthrite rhumatoïde

Rome - Si l'on en juge par les données présentées au congrès de l'EULAR de cette année, le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) devrait faire un bond en avant grâce à une nouvelle vague d'agents biologiques dirigés contre l'interleukine-6 (IL-6). L'IL-6 pourrait être une cible biologique plus logique que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), puisqu'elle interviendrait plus tôt dans le processus physiopathologique de la PR, participerait plus directement à la transmission des signaux de douleur et aurait un lien étroit avec les processus moléculaires majeurs incriminés dans la destruction articulaire. Plusieurs inhibiteurs de l'IL-6 de nouvelle génération en sont aux dernières étapes des essais cliniques et font preuve d'une activité prometteuse alliée à une tolérabilité acceptable. Ces nouveaux agents pourraient poursuivre sur la lancée des générations d'agents biologiques qui les ont précédés en matière d'efficacité.

Tabler sur les agents biologiques

Les données présentées au congrès de 2015 de l'EULAR révèlent que les efforts déployés pour amplifier les bienfaits des agents biologiques dans la maîtrise de la polyarthrite rhumatoïde (PR) sont essentiellement concentrés sur l'inhibition de l'activité de l'IL-6. Bien que les agents biologiques actuellement offerts soient très efficaces chez beaucoup de patients, il demeure qu'un bon nombre d'entre eux ont besoin de nouvelles options thérapeutiques parce qu'ils ne réussissent pas à obtenir une maîtrise durable de leur maladie ou à la conserver avec les agents de première génération.

Selon le Dr Ernest Choy, professeur de rhumatologie à l'Institut d'infectiologie et d'immunologie de Cardiff, au Royaume-Uni, l'IL-6, une cytokine pro-inflammatoire, joue un rôle plus important que le TNF- α dans les processus pathologiques à l'origine de la PR. En fait, l'IL-6, qui est l'une des cytokines les plus abondamment exprimées dans la synovie des patients atteints de PR, intervient de plus près dans l'évolution de la phase inflammatoire vers la chronicité et dans la régulation positive des enzymes protéolytiques responsables de la destruction articulaire.

De l'avis du Dr Cem Gabay, professeur au Service de rhumatologie des Hôpitaux universitaires de Genève, en Suisse, l'IL-6 est une cible qui séduit depuis longtemps, mais l'intérêt des chercheurs pour cette cytokine s'est intensifié lorsqu'ils ont constaté qu'elle peut assurer la médiation de l'inflammation par l'intermédiaire des récepteurs membranaires classiques (IL-6R) et de la transsignalisation médiée par les récepteurs de l'IL-6 solubles (sIL-6R). Le lien étroit entre l'IL-6 et le

nombre d'articulations atteintes et d'autres signes témoignant d'une activité pathologique dans des modèles expérimentaux est imputé au rôle essentiel de la transsignalisation médiée par les sIL-6R dans l'évolution de la PR.

Toujours selon le Dr Gabay, un programme d'essais d'envergure reposant sur l'inhibition de l'IL-6 comme angle de traitement de la PR attire de plus en plus d'attention sur cette méthode. Les nouveaux agents s'inscrivent dans des stratégies apparentées à celle du tocilizumab, le premier agent de cette classe

TABLEAU 1 | Agents ciblés actuellement offerts ou en cours de développement pour le traitement de la PR : inhibition de la voie de signalisation de l'IL-6

Agent*	Cible	i.v. ou s.-c.	Situation quant à l'homologation ou phase de développement
Tocilizumab (AcM humanisé)	IL-6R	i.v., s.-c.	Homologué chez les patients atteints de : • PR modérée ou grave ayant réagi de façon insatisfaisante au traitement de fond • PR grave et évolutive n'ayant jamais été traitée par le MTX
Sarilumab (AcM humain)	IL-6R	s.-c.	Essai de Phase III terminé; d'autres sont en cours
Sirukumab (AcM humain)	IL-6	s.-c.	Essais de Phase III en cours
Clazakizumab (AcM humanisé)	IL-6	s.-c.	Essai de Phase IIb terminé; un autre est en cours
Olokizumab (AcM humanisé)	IL-6	s.-c.	Essai de Phase IIb terminé
ALX-0061 (nanocorps)	IL-6R	i.v.,	Essai de Phase IIb en cours de recrutement

* Les agents ciblant l'IL-6 ou les IL-6R ont été sélectionnés aux fins de présentation en fonction de la disponibilité de données issues d'essais de Phases II ou III menés chez des patients atteints de PR.
AcM = anticorps monoclonal; i.v. = voie intraveineuse; MTX = méthotrexate; s.-c. = voie sous-cutanée

D'après FERRACCIOLI, G., C. Gabay, S. McMahon et B. Combe (juin 2015). « The Science of IL-6 Pain and its Impact on the Rheumatoid Arthritis Patient », dans GABAY, C., *What scientists have discovered about IL-6 and what clinicians need to know*. Symposium tenu dans le cadre du congrès de 2015 de l'EULAR qui a eu lieu à Rome, en Italie.

thérapeutique qui ait fait ses preuves contre cette cible (Tableau 1).

Essai MOBILITY : résultats obtenus à la 52^e semaine

Les données collectées à la 52^e semaine de l'essai multinational MOBILITY portant sur le sarilumab, l'un de ces inhibiteurs de l'IL-6, ont été présentées lors du congrès de 2015 de l'EULAR. Parmi les observations les plus intéressantes, notons que la plupart des mesures de l'activité pathologique ont révélé que la maladie était aussi bien maîtrisée, voire encore mieux, après une année de traitement qu'au bout de 24 semaines. Cette maîtrise prolongée de la maladie confirme l'intérêt clinique du traitement et l'importance de l'IL-6 comme cible thérapeutique.

Les chercheurs ont analysé les données recueillies chez les 1197 sujets atteints d'une forme modérée ou grave de PR retenus au début de l'essai MOBILITY, qui avaient été répartis aléatoirement en trois groupes égaux : 1) injections d'un placebo par voie sous-cutanée (s.-c.), toutes les 2 semaines + méthotrexate (MTX); 2) sarilumab à 150 mg par voie s.-c., toutes les 2 semaines + MTX; ou 3) sarilumab à 200 mg par voie s.-c., toutes les 2 semaines. De toutes les séries de données colligées à la 52^e semaine de l'essai MOBILITY dont il a été question au congrès de l'EULAR et qui rendaient compte, entre autres, de l'innocuité des traitements et de la qualité de vie des sujets, les plus remarquables ont été celles qui témoignaient de la maîtrise soutenue de la maladie et de l'activité du traitement chez les sujets atteints d'une forme grave de la maladie au moment de leur recrutement.

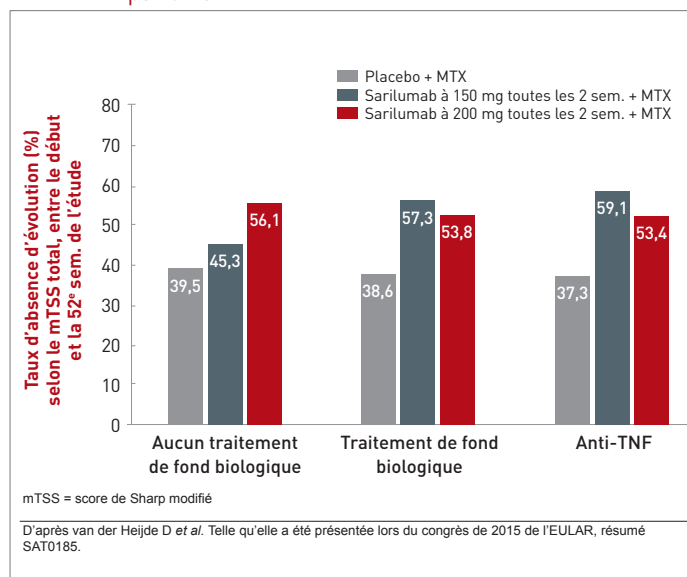
Dans l'ensemble, la proportion de sujets ayant obtenu une amélioration de 20, de 50 ou de 70 % de leur état [critères de l'American College of Rheumatology (ACR20, ACR50 et ACR70)] depuis le début de l'essai était similaire ou avait légèrement augmenté entre la 24^e et la 52^e semaine, peu importe la dose de sarilumab utilisée. Chez les sujets atteints d'une forme grave de la maladie, soit 82 % des patients recrutés, l'amélioration relative des mesures de l'activité pathologique était généralement plus marquée que celle observée chez les patients aux prises avec une forme modérée de la maladie. Aucune hausse du risque relatif d'effets indésirables n'a pour autant été enregistrée, même à la dose la plus élevée.

« Les effets indésirables, graves ou non, étaient plus fréquents que chez les témoins, mais ils ont été similaires chez les sujets atteints d'une maladie modérée ou grave traitée par le sarilumab », a affirmé le chercheur principal chargé de cette analyse, le Dr Mark C. Genovese, coprésident de la Division de l'immunologie et de la rhumatologie, du

Centre médical de l'Université de Stanford, en Californie. Selon le Dr Genovese, hormis les réactions au point d'injection, l'effet indésirable observé le plus souvent chez les patients traités par le sarilumab était l'infection. Cela dit, les chercheurs n'ont établi aucune corrélation entre le risque d'infection et la durée du traitement.

L'aptitude relative des inhibiteurs ciblant expressément l'IL-6 pour prévenir la détérioration graduelle des articulations associée à la PR fait l'objet de recherches intensives. Une analyse des clichés radiographiques de l'essai MOBILITY réalisée a posteriori a donné des résultats encourageants (Figure 1). Que les agents biologiques remplissent la promesse de maîtriser les symptômes de la maladie, c'est certes important, mais la préservation de l'intégrité des articulations pourrait bien être le critère ultime confirmant l'efficacité d'un traitement.

FIGURE 1 Absence d'évolution de la maladie selon le mTSS total chez les patients ayant déjà reçu ou non un traitement de fond biologique ou ayant déjà été traités par un anti-TNF



Conclusion

Diverses données probantes portent à croire que l'inhibition de l'IL-6 est une avenue plus prometteuse et plus indiquée que le TNF- α pour maîtriser la PR et possiblement d'autres arthropathies inflammatoires. Que le nombre croissant d'inhibiteurs de l'IL-6 prouve cette théorie ou non, le pourcentage considérable de patients qui ne parviennent pas à maîtriser correctement leur maladie au moyen des options thérapeutiques actuelles justifie que l'on veuille enrichir l'arsenal thérapeutique avec des traitements à l'efficacité éprouvée. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2015. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}