

Nouvelles cibles thérapeutiques dans les spondyloarthrites : quelles limites (ou jusqu'où ne pas aller trop loin...)?

New therapeutic targets in spondyloarthritis: what are the limits?



Pr Daniel Wendling



Professeur de rhumatologie,
chef du service de rhumatologie,
CHRU de Besançon et EA 4266 EPILAB,
université de Franche-Comté, Besançon.

L'arsenal thérapeutique de la spondyloarthrite s'est significativement étoffé ces dernières années, tant pour les formes axiales que pour les formes périphériques, en grande partie grâce aux développements des connaissances immunopathologiques, permettant ainsi l'utilisation de thérapeutiques ciblées (*tableau*). Cela a été le cas pour les agents anti-TNF, qui, depuis plus de 15 ans, ont montré leur intérêt et ont transformé la prise en charge et le devenir des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, ou encore de formes périphériques et axiales non radiographiques de spondyloarthrite. Il est cependant apparu, au fil de leur utilisation, que l'action des anti-TNF pouvait être différente sur certaines manifestations extra-articulaires (absence d'efficacité du récepteur soluble sur l'inflammation digestive, moindre efficacité sur les uvéites) et responsable d'effets dits "paradoxaux" (survenue ou aggravation sous anti-TNF de manifestations habituellement améliorées par ce traitement, alors même que la maladie rhumatologique ayant motivé la prescription de l'anti-TNF est contrôlée par ce dernier).

Les arguments en faveur de l'implication de l'axe IL-23/Th17 dans les différentes formes de spondyloarthrite ont ouvert la voie au développement de biomédicaments ciblant ces 2 cytokines. Ainsi, il existe dès à présent des AMM pour des anti-IL-17A dans le rhumatisme psoriasique (et le psoriasis cutané) (sécukinumab, ixékizumab) et dans la spondylarthrite ankylosante (sécukinumab), avec développements dans d'autres indications (les formes non radiographiques, en particulier) et avec d'autres anti-IL-17 (bimékizumab, anti-IL-17A et IL-17F). Il en est de même pour le ciblage de l'IL-23. Cette cytokine est constituée de 2 sous-unités : une sous-unité P40, commune avec l'IL-12, et une sous-unité P19, propre à l'IL-23. On peut ainsi cibler l'IL-23 avec un anticorps anti-P40 (ustékinumab) ou avec des anticorps anti-P19 (guselkumab, risankizumab). Ces approches ont montré leur efficacité dans le psoriasis et

Tableau. Nouvelles cibles, nouvelles options potentielles dans le traitement de la spondyloarthrite axiale (au-delà des anti-TNF).

IL-12/23

- P40 ustékinumab ^{a,b,c} : AMM pour le psoriasis et le rhumatisme psoriasique ; pas d'effet axial

IL-23

- P19 guselkumab ^{a,b,c} : rhumatisme psoriasique
- P19 risankizumab ^{a,b} : essai randomisé contrôlé négatif dans la spondylarthrite ankylosante

IL-17

- Sécukinumab (anti-IL-17A) : AMM pour le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante
- Ixékizumab (anti-IL-17A) : AMM pour le psoriasis et le rhumatisme psoriasique
- Bimékizumab ^a (anti-IL-17A et F)

Inhibiteurs de JAK

- Tofacitinib : AMM pour la PR, le rhumatisme psoriasique, la rectocolite hémorragique
- Filgotinib ^{a,b}
- Upadacitinib ^{a,b}

a. Développement en cours dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique.

b. Développement en cours dans les MICI.

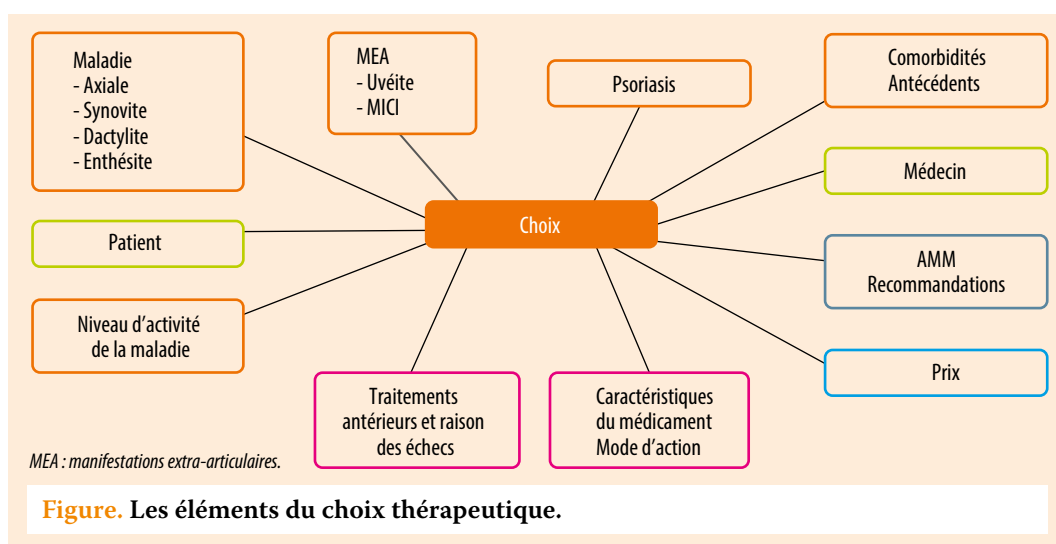
c. Indication dans le psoriasis.

le rhumatisme psoriasique (certains ont d'ailleurs obtenu une AMM dans ces indications), avec des évaluations en cours dans les MICI. Cependant, le ciblage de l'IL-23, que ce soit avec l'anti-P40 ou l'anti-P19, n'a pas permis de montrer une amélioration significative en cas d'expression axiale de la maladie (spondylarthrite ankylosante), et les développements sont interrompus dans cette indication. Cette inefficacité va dans le même sens que l'échec des anti-IL-6R dans la spondylarthrite ankylosante. L'IL-23 agit en synergie avec l'IL-6 et le TGFβ pour la polarisation des cellules T naïves en Th17.

Une différence d'effet est également observée entre anti-IL-17 et anti-IL-23 concernant l'atteinte inflammatoire digestive : efficacité partielle des anti-IL-23, absence d'efficacité de l'anti-IL-17.

Cette absence d'homogénéité de la réponse thérapeutique sur les différents aspects de la maladie en fonction de la cible d'inhibition ne remet pas forcément en cause l'unité conceptuelle des spondyloarthrites et des manifestations extra-articulaires qui leur sont associées, mais illustre les limites de l'extrapolation de connaissances physiopathologiques à des stratégies thérapeutiques. Pour l'IL-23 et l'IL-17, différentes hypothèses peuvent être proposées, soulevant une réflexion sur des alternatives des voies d'inflammation (en particulier des populations cellulaires) en fonction du phénotype des patients.

Les inhibiteurs de JAK représentent une nouvelle classe thérapeutique, qui rassemble un grand nombre de molécules susceptibles d'être utiles dans de multiples maladies inflammatoires, en particulier celles du spectre des spondyloarthrites (psoriasis, entérocopathies inflammatoires). Des résultats intéressants sont disponibles dans le rhumatisme psoriasique (tofacitinib, filgotinib), et les 1^{ers} résultats dans la spondylarthrite ankylosante ont été présentés (tofacitinib, filgotinib). Un développement est prévu dans ces 2 indications avec l'upadacitinib. Avec cette classe thérapeutique également les résultats semblent influencés par la présentation phénotypique, plus marqués sur l'atteinte articulaire que cutanée, et sur l'atteinte périphérique que sur l'atteinte axiale sur les 1^{ers} éléments. Cela méritera d'être confirmé ultérieurement.



D. Wendling déclare avoir des liens d'intérêts avec :
 - interventions ponctuelles : AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche Chugai, Amgen, Nordic Pharma, UCB, SOBI, Sanofi Aventis, Novartis, Janssen, Celgene, Hospira, Lilly, Sandoz, Grünenthal ;
 - intérêts indirects : AbbVie, Pfizer, Roche Chugai, MSD, UCB Pharma, Mylan ;
 - intérêts financiers : aucun ;
 - liens durables ou permanents : aucun.

Conclusion

Il est intéressant pour le praticien de multiplier les cibles et, ainsi, d'élargir l'éventail thérapeutique du champ des spondyloarthrites. Dans le même temps, cette multiplicité permet de développer une stratégie thérapeutique plus personnalisée (figure) avec des différences à prendre en compte dans le choix des traitements et elle souligne l'importance de raisonner en termes de phénotypes cliniques de la maladie.