

Bâle, le 6 novembre 2006

Maladies auto-immunes et polyarthrite rhumatoïde

Diagnostic précoce et nouvelles options thérapeutiques efficaces pour les patients

- Plus de 60 maladies auto-immunes différentes affectent actuellement des millions de personnes dans le monde.
- La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une des maladies auto-immunes les plus fréquentes puisqu'elle touche plus de 21 millions de personnes dans le monde.
- 30 à 40 % des patients atteints de PR n'obtiennent pas un contrôle satisfaisant avec les biothérapies actuelles ou ne tolèrent pas ces traitements. 60 à 80 % des patients atteints de PR n'obtiennent pas un contrôle des principaux signes et symptômes.
- Le groupe Roche a investi dans un vaste portefeuille et pipeline de maladies auto-immunes aux composantes cliniquement différenciées.
- Deux molécules, chefs de file, (MabThera/Rituxan déjà sur le marché, Actemra en phase III) ayant des mécanismes d'action innovants offrent des bénéfices à des patients qui ne répondent pas de manière satisfaisante aux options thérapeutiques actuelles ou pour lesquels ces traitements peuvent être un premier choix optimal à l'avenir.
- MabThera/Rituxan est le premier et le seul traitement agissant sélectivement sur les lymphocytes B dans la PR et assure un succès thérapeutique à long terme.
- Actemra a démontré sa supériorité par rapport aux traitements anti-inflammatoires de fond (DMARD) et a amélioré de façon significative la douleur et les autres symptômes dans des études japonaises évaluant la monothérapie.

Maladies auto-immunes – Des maladies plus fréquentes qu'on ne le pense

Quand le système immunitaire vise les propres tissus de l'organisme au lieu des substances étrangères telles que des bactéries ou des virus, le résultat est une maladie auto-immune. Cinq à huit pour cent de la population sont atteints de maladies auto-immunes et il en existe plus de 60 types différents. Parmi celles-ci, on compte la granulomatose de Wegener, la sclérose en plaques (SEP), le diabète de type 1, le lupus érythémateux disséminé (LED), l'arthrite chronique juvénile et la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les maladies auto-immunes peuvent présenter un large spectre de gravité, affecter n'importe quel système organique et finalement conduire au décès du patient. La plupart des maladies auto-immunes affectent les femmes plus que les hommes et peuvent se manifester à n'importe quel âge. De nombreuses maladies auto-immunes présentent des mécanismes pathologiques similaires, mais la cause primaire reste inconnue et il n'existe pas de guérison.

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une des formes les plus fréquentes de maladie auto-immune puisqu'elle affecte plus de 21 millions de personnes dans le monde. Elle se caractérise par une inflammation de la membrane tapissant les articulations, ce qui provoque une perte du cartilage articulaire et une destruction osseuse dont la symptomatologie clinique se traduit par un mauvais alignement des surfaces articulaires, une douleur, une rougeur, une raideur, un gonflement articulaire. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, ceci peut finalement aboutir à une destruction irréversible de l'articulation et à un handicap physique.

Les personnes atteintes de PR commencent par souffrir d'une lésion articulaire progressive, permanente, à un stade précoce de la maladie et celle-ci est souvent associée à l'atteinte de multiples autres articulations qui enflent, deviennent chaudes et sensibles. Dans les deux premières années qui suivent le diagnostic de PR, des signes radiographiques de lésion articulaire peuvent être découverts chez 70 % des patients et, dans un délai de 10 ans, 50 à 80 % présentent des difficultés croissantes à travailler et à effectuer les tâches de la vie quotidienne.

Diagnostic de la PR

Le diagnostic de la PR est un défi car la maladie peut commencer progressivement par des symptômes discrets. D'après la Classification de l'*American College of Rheumatology* (Critères ACR révisés de 1987), les symptômes sont les suivants: raideur matinale, arthrite touchant plus de 3 articulations définies, arthrite des articulations de la main et des doigts, arthrite symétrique, nodules rhumatoïdes, facteur rhumatoïde et anomalies radiographiques. Le diagnostic de PR est finalement établi lorsqu'au moins 4 des 7 critères sont remplis sur une période de 6 semaines.

En plus des symptômes cliniques, il existe également un certain nombre d'examen cliniques disponibles pour aider au diagnostic de la PR ainsi que pour suivre la progression de la maladie. Ces examens sont les suivants:

- protéine C-réactive (PCR), un marqueur général de l'inflammation dans l'organisme
- facteur rhumatoïde (FR).

Rôle des marqueurs biologiques

La détection de la maladie aussi tôt que possible - avant même l'apparition des symptômes - pourrait aider le médecin à intervenir à un stade plus précoce, et à prévenir les lésions et les handicaps. De nouveaux marqueurs diagnostiques pourraient donc améliorer les méthodes diagnostiques de la PR.

Les chercheurs de Roche Centralized Diagnostics, à Penzberg en Allemagne, ont évalué 54 marqueurs et, à cet effet, ont utilisé des échantillons recueillis dans 6 centres européens. Ils ont ainsi identifié des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) comme marqueur biologique supérieur pour détecter une PR le plus tôt possible; ces anticorps ont des caractéristiques de performance exceptionnelles comme une sensibilité supérieure à 75 % et une spécificité supérieure à 95 %.

Les anti-CCP ont été brevetés par Roche et sont actuellement en développement pour un test diagnostique réalisé sous le système Elecsys® existant et bien établi, qui est utilisé dans des laboratoires du monde entier.

Traitement de la PR

Un certain nombre de traitements est actuellement disponible pour aider les patients atteints de PR. Certains agissent sur les symptômes et d'autres modifient le cours de la maladie. Ces traitements sont les suivants:

- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): ils réduisent la douleur, le gonflement articulaire et un peu l'inflammation
- glucocorticoïdes (corticoïdes): ils ont un effet anti-inflammatoire
- traitements anti-inflammatoires de fond (DMARD): ils soulagent les symptômes, suppriment l'inflammation et aident à contrôler la PR en retardant la progression de la maladie
- agents biologiques: médicaments obtenus par génie génétique qui ciblent des médiateurs spécifiques du système immunitaire appelés cytokines ou des cellules spécifiques impliquées dans l'inflammation et le mécanisme d'auto-immunité. Comme les DMARD classiques, ces médicaments, utilisés en monothérapie ou en association avec le méthotrexate, sont souvent plus efficaces que la plupart des autres DMARD pour contrôler la PR et retarder la progression de la maladie.

Le rôle des lymphocytes B dans la PR

Les lymphocytes font partie des principales cellules qui contrôlent la réponse immunitaire dans notre organisme. Ils reconnaissent normalement les substances «étrangères» et les distinguent des propres

composants de l'organisme. En revanche, dans la PR, le système immunitaire agit anormalement en provoquant une attaque des tissus sains normaux.

Il existe deux principaux types de lymphocytes:

les lymphocytes B dont les fonctions principales sont les suivantes:

- produire des anticorps (immunoglobulines)
- se transformer en plasmocytes qui produisent des quantités importantes d'anticorps
- produire des cytokines
- présenter les antigènes aux lymphocytes T

les lymphocytes T dont les fonctions principales sont les suivantes:

- aider les lymphocytes B à produire des anticorps
- reconnaître et détruire les cellules infectées par des virus
- activer d'autres cellules du système immunitaire en produisant des cytokines
- contrôler l'importance et la qualité de la réponse immunitaire

Au cours des 20 dernières années, les traitements de la PR ont été plus centrés sur les lymphocytes T et certains de leurs produits spécifiques, les cytokines. De nouvelles preuves ont démontré que les lymphocytes B et leurs produits jouent plusieurs rôles essentiels dans la PR; ceux-ci auraient besoin d'être abordés au cours du développement de mesures thérapeutiques efficaces. Les lymphocytes B jouent un rôle capital dans la cascade des événements inflammatoires qui aboutissent finalement à l'altération de l'os et du cartilage au niveau des articulations, une caractéristique de la PR.

Ciblage des lymphocytes B: MabThera /Rituxan

MabThera/Rituxan, un anticorps monoclonal, est le premier et le seul traitement de la PR à cibler les lymphocytes B. En se fixant spécifiquement sur l'antigène CD20, une molécule située à la surface des lymphocytes B, cet anticorps rompt la cascade inflammatoire qui provoque les symptômes de la maladie.

Les lymphocytes B qui sont fixés par MabThera/Rituxan recrutent les défenses naturelles de l'organisme, qui éliminent ensuite ces lymphocytes B. Une fois que les lymphocytes B sont supprimés, ils ne sont plus capables de produire des anticorps qui attaquent les propres tissus de l'organisme, ni de favoriser l'inflammation.

Puisque ni les cellules souches (les précurseurs cellulaires des lymphocytes B) ni les plasmocytes (un lymphocyte B plus différencié qui est capable de produire de grandes quantités du même anticorps) ne sont affectés par MabThera/Rituxan, la population des lymphocytes B est en fin de compte restaurée à partir des cellules souches et les taux normaux d'anticorps protecteurs (immunoglobulines) sont préservés. Le système immunitaire reste donc intact.

Le ciblage sélectif des lymphocytes B offre une alternative thérapeutique efficace aux patients qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui ne tolèrent pas le traitement par anti-TNF (TNF pour Tumor Necrosis Factor).

Ciblage d'un médiateur de l'inflammation: Actemra

Actemra est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque les récepteurs de l'interleukine-6 et qui empêche ainsi la liaison de l'interleukine-6 à ses récepteurs. Actemra inhibe par conséquent un important médiateur impliqué dans les processus inflammatoires associés à la PR. Ce composé est en train d'être co-développé à l'échelle mondiale avec Chugai, membre du groupe Roche. Des études de phase III menées par Chugai au Japon pour évaluer Actemra en monothérapie ont montré qu'Actemra était supérieur aux traitements anti-inflammatoires de fond (DMARD) classiques pour réduire les signes et symptômes de la PR, et qu'il était capable de réduire significativement l'importance de la destruction articulaire. Une étude de phase III de grande échelle évaluant Actemra dans la polyarthrite rhumatoïde est actuellement en cours hors du Japon. Cette étude portera sur plus de 4000 patients que l'on prévoit d'enrôler dans 41 pays. Actemra est un anticorps anti-récepteur IL-6, premier de sa catégorie, dont le mécanisme d'action innovant peut offrir une option thérapeutique nouvelle et efficace pour le traitement de la PR.

D'autres produits forment un riche pipeline de nouveaux médicaments

Roche a de nombreuses autres substances en phase précoce d'études cliniques (phase 1 et phase 2). Ces substances étoffent encore davantage le pipeline de nouveaux médicaments de Roche dans cet important groupe de pathologies.

Ocrélizumab (R1594)

Le R1594 est un anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé qui cible également les lymphocytes B mais qui se caractérise par une moindre immunogénicité et une tolérance potentiellement plus élevée. Cette substance entrera en phase III pour le traitement de la PR au début de 2007. De plus, l'ocrélizumab offre également un traitement potentiel pour d'autres maladies auto-immunes invalidantes comme le lupus érythémateux disséminé (LED) et la sclérose en plaques (SEP).

R1503

Cette substance est actuellement en phase II. Elle inhibe sélectivement une protéine appelée p38 MAP Kinase, qui régule la production de cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale, l'interleukine-1 (IL-1) et IL-6. L'inhibition de la p38 MAP Kinase réduit la production de ces cytokines qui sont les principaux médiateurs du processus inflammatoire.

Tous les noms de marque utilisés ou mentionnés dans cet article sont protégés par la loi.