

Ciblage thérapeutique des voies de signalisation intra cellulaire dans la polyarthrite rhumatoïde

D. Wendling

Service de Rhumatologie, CHU

EA 3186, Université de Franche-Comté

Besançon

Les voies de signalisation intra cellulaire sont impliquées dans les différentes étapes de l'inflammation et de la destruction articulaire de la PR. Ces voies peuvent être bloquées par des inhibiteurs spécifiques, déjà utilisés dans le traitement des affections néoplasiques. Ce ciblage pourrait représenter une nouvelle option thérapeutique dans la PR.

Les voies de signalisation intracellulaire permettent la transmission et la modulation d'un signal, de la membrane cellulaire au noyau. Le signal est déclenché le plus souvent par la fixation d'un peptide (une cytokine par exemple) sur un récepteur membranaire. Le signal chemine dans la cellule par une succession d'étapes d'activation sous forme de phosphorylations induites par des kinases, ou d'inhibition sous l'effet de phosphatases. Ces voies sont interconnectées, avec une redondance, elles sont également globalement ubiquitaires, identiques dans la majorité des cellules ; l'activation d'une même voie de signalisation aboutira à des effets différents selon la différenciation de la cellule en cause. Ces voies sont activées par des cytokines, mais également par d'autres facteurs tels des protéines virales ou bactériennes, la chaleur, les rayons UV, les hormones. Différentes voies sont impliquées dans l'inflammation et la polyarthrite rhumatoïde : JAK-STAT, Map-kinase, NF-kappaB, Syk-kinase.

Les voies de signalisation peuvent être bloquées en interférant avec la phosphorylation par blocage des kinases. Plusieurs études randomisées et contrôlées ont été récemment rapportées, avec d'emblée des limites :

- il s'agit de résultats à court terme (24 semaines), ce qui limite la portée des conclusions, il n'y a pas de données structurales et un recul supérieur est nécessaire en terme d'évaluation de tolérance ;
- les résultats sont variables, avec globalement la moitié d'études positives. La variabilité du résultat semble liée à la cible inhibée : en effet, il semble que MAP kinase ne représente pas un bon candidat, les différents inhibiteurs utilisés n'étant, en terme de réponse ACR, pas supérieur au placebo ou inférieur au methotrexate, alors que les inhibiteurs de JAK ou de SYK démontrent des résultats préliminaires intéressants sur le plan de l'efficacité.
- L'autre limite est la tolérance de ces traitements. Les troubles digestifs principalement, mais également les céphalées, la possibilité de neutropénies, d'élévation des chiffres de créatinine, sont signalés plus fréquemment dans les groupes traités par rapport au placebo

Les intérêts de ces inhibiteurs justifient la poursuite des études : ce sont des molécules de petite taille, composés biochimiques, de coût de production a priori plus faible que les biothérapies, moins immunogènes que ces derniers, et administrés par voie orale.