



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE



Hôpitaux
Universitaires
Genève

Un médicament prometteur contre une maladie orpheline

Des chercheurs de l'UNIGE
et des HUG,
avec AB2 Bio Ltd.,
une startup de la Health
Valley lémanique,
ont obtenu des résultats très
encourageants lors de l'essai
d'un médicament visant
à bloquer l'action
non désirée d'un facteur
inflammatoire. Un espoir
pour les patients atteints
de certaines maladies

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 19 février 2018

ATTENTION: sous embargo jusqu'au 22 février 2018, 9h heure locale

La maladie de Still est une maladie orpheline grave se manifestant par de fortes fièvres, des atteintes cutanées et articulaires pouvant aller jusqu'à la paralysie, ou des atteintes à d'autres organes comme le foie ou la rate. Elle est due à une dérégulation du système immunitaire déclenchant une réaction inflammatoire aiguë. Sous l'égide de l'Université de Genève (UNIGE) et des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), une équipe internationale a testé avec succès une molécule inhibitrice de l'interleukine-18, une protéine impliquée dans la réponse immunitaire. Ces résultats encourageants en termes de sécurité et d'efficacité ouvrent la voie à un nouveau traitement, non seulement de la maladie de Still, mais aussi d'autres maladies orphelines inflammatoires. Un bébé a récemment pu être sauvé par l'administration expérimentale de dernier recours de ce médicament. Une étude à lire dans la revue spécialisée *Annals of the Rheumatic Diseases*.

Sous sa forme adulte, la maladie de Still affecte environ 1 personne sur 100 000 chaque année, sa forme infantile étant dix fois plus fréquente. Cette affection rare peut prendre différentes formes : monocyclique, polycyclique ou encore chronique, menant à des atteintes de plusieurs organes pouvant menacer la qualité de vie, voire la vie, des personnes concernées. Si on en ignore encore la cause, des facteurs génétiques ont été identifiés dans des syndromes similaires. Cem Gabay, professeur à la Faculté de médecine de l'UNIGE et chef du service de rhumatologie des HUG, est l'un des spécialistes mondiaux de ces maladies complexes et fait partie d'un consortium européen dont l'objectif est de mieux comprendre les causes et la pathologie de ces maladies inflammatoires.

Un dysfonctionnement du système immunitaire

Les cytokines sont des petites protéines impliquées dans la communication entre les cellules et dont le rôle dans le déclenchement de certaines maladies commence à être élucidé. L'une d'entre elles, l'interleukine-18 (IL-18), est spécialisée dans la réponse immunitaire et inflammatoire. «Récemment, nous avons pu démontrer le rôle clé d'IL-18 dans la maladie de Still,» indique le professeur Gabay. En effet, les patients présentent un taux très élevé de cette protéine, en corrélation avec les phases aiguës de la maladie, et ce taux fluctue en fonction de l'activité inflammatoire propre à cette maladie. «Notre idée était donc d'en bloquer l'action néfaste. Il faut également savoir que les traitements actuellement proposés aux patients sont très empiriques et qu'il s'agissait pour nous de pouvoir enfin leur proposer un traitement validé et sûr», précise-t-il.

Si IL-18 est utile pour défendre l'organisme contre des pathogènes externes, une surabondance de cette protéine conduit à une suractivation délétère du système immunitaire, et donc aux symptômes variés que présentent les patients. Il existe cependant un inhibiteur que nous produisons naturellement («IL-18 binding protein»), dont la fonction est de



Cem Gabay, professeur à la Faculté de médecine de l'UNIGE et chef du service de rhumatologie des HUG.

Illustrations haute définition

se lier à IL-18 pour former un complexe inactif. Mais les personnes souffrant de la maladie de Still produisent cependant plus d'IL-18 que d'inhibiteurs, ce qui déclenche leurs symptômes.

Réutiliser une molécule existante

Il y a quelques années, une firme pharmaceutique a développé une forme injectable de l'inhibiteur d'IL-18, dans l'idée de proposer des thérapies contre la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis. Les essais se sont révélés peu concluants et la formule abandonnée. «Nous avons alors racheté les droits de ce médicament et lancé une collaboration avec le professeur Gabay afin d'évaluer sa fiabilité et son efficacité dans le cadre d'un essai clinique,» explique Andrew Sleight, CEO d'AB2 Bio Ltd, la startup lémanique détentrice de la licence mondiale de ce médicament.

L'objectif principal de cette étude était de vérifier la sécurité du médicament et son efficacité sur les manifestations cliniques de la maladie. Vingt-trois patients souffrant notamment de formes de la maladie particulièrement réfractaires aux traitements habituels ont été enrôlés, divisés en deux groupes : l'un recevant 80 mg, l'autre 160 mg sous forme de trois injections sous-cutanées par semaine pendant 12 semaines. Le professeur Gabay en résume les résultats : «Nous avons tout d'abord été rassuré par le profil de sécurité : il n'y a eu que très peu d'effets secondaires sérieux, dont un seul possiblement lié au médicament lui-même. De plus, 50% des patients dans les deux groupes de traitement ont présenté une réponse positive au médicament après 3 semaines de traitement, et ont vu leurs symptômes régresser pendant l'ensemble des 12 semaines de suivi. Ces premiers résultats sont très encourageants et nous permettent d'envisager un essai de phase 3 pour mieux évaluer l'efficacité du médicament.» En effet, les chercheurs en sont actuellement à la phase 2, qui vise à s'assurer de la sécurité du produit et à déterminer la dose optimale. La phase 3, prochaine étape envisagée par l'équipe du professeur Gabay, en collaboration avec AB2 Bio Ltd, visera à valider l'efficacité proprement dite du médicament.

D'autres maladies orphelines pourraient être soignées

Des patients souffrant d'autres maladies orphelines associées à une dysrégulation de la production d'IL-18 et de son inhibiteur, pour lesquelles il n'existe pas de protocole de traitement efficace, pourraient également bénéficier de ces résultats. En 2015, la vie d'une petite fille de trois mois a d'ailleurs pu être sauvée. Le professeur Gabay relate avec enthousiasme: «Cette enfant, qui vit aux Etats-Unis, était atteinte d'une maladie orpheline inflammatoire qui résistait à tous les traitements ; en soins intensifs, elle allait mourir. Alertés par nos collègues américains, nous avons travaillé avec AB2 Bio Ltd pour déterminer la dose à lui administrer. La Food and Drug Administration a octroyé l'autorisation d'utiliser ce médicament dans une tentative ultime de juguler la maladie. Elle a rapidement répondu au traitement ; aujourd'hui, à trois ans, elle va bien et peut mener une vie normale sous traitement par l'inhibiteur de l'IL-18. Un espoir pour d'autres patients!»

UNIVERSITÉ DE GENÈVE **Service de communication**

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch

contact

Cem Gabay

+41 22 372 35 01

Cem.Gabay@hcuge.ch

DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212608