

## COMMUNICATION

### **Interleukine 17 et l'inflammation chronique : de la découverte au ciblage thérapeutique**

MOTS-CLÉS : CYTOKINES. INFLAMMATION. IMMUNITÉ. INTERLEUKINES. BIOTHÉRAPIE

#### *Interleukin 17 and chronic inflammation: From its discovery to clinical targeting*

KEY-WORDS: CYTOKINES. INFLAMMATION. IMMUNITY. INTERLEUKINS. BIOLOGICAL THERAPY

Pierre MIOSSEC \*

**L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

#### RÉSUMÉ

*L'Interleukine 17 (IL-17) est une cytokine récemment décrite qui joue un rôle important dans l'inflammation et qui participe aux défenses contre les infections bactériennes extracellulaires et fongiques. Elle contribue à la chronicité de maladies inflammatoires et auto-immunes, ce qui fait de l'IL-17 une nouvelle cible thérapeutique. Cette revue décrit d'abord la structure de la famille de l'IL-17, son récepteur et les cellules productrices d'IL-17. Ensuite sont abordées les fonctions biologiques de l'IL-17 dans la défense contre les infections et son rôle dans l'inflammation chronique. Enfin, sont détaillés les inhibiteurs thérapeutiques de l'IL-17 et de son récepteur. Les résultats des essais cliniques ont déjà permis l'enregistrement de l'inhibition de l'IL-17 dans le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique et de la spondylarthrite ankylosante. D'autres indications avec d'autres molécules sont en cours de développement.*

---

\* Département d'immunologie et de rhumatologie, et Laboratoire Immunogénomique et inflammation EA 4130, Université de Lyon, Lyon, France.

*Tirés à part* : Professeur Pierre Miossec, Unité d'immunologie clinique, Département d'immunologie et de rhumatologie, hôpital Édouard Herriot, 69437 Lyon cedex 03, France ;  
e-mail : pierre.miossec@univ-lyon1.fr

Article reçu le 31 janvier 2016, accepté le 15 février 2016

## SUMMARY

*Interleukin 17 (IL-17) is a recently described cytokine, which plays an important role in inflammation and in the defense against extracellular bacterial and fungal infections. It contributes to the chronicity of inflammatory and autoimmune diseases, which makes IL-17 a new therapeutic target. This review first describes the structure of the IL-17 family, its receptor and the IL-17-producing cells. Then are discussed the biological functions of IL-17 in defense against infections and its role in chronic inflammation. Finally, are detailed the therapeutic inhibitors of IL-17 and of its receptor. The results of clinical trials have already allowed the registration of the inhibition of IL-17 in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. Other indications with other molecules are being developed.*

L'interleukine 17 (IL-17) est une cytokine pro-inflammatoire de découverte relativement récente [1]. Ce sujet est un excellent exemple de recherche translationnelle, allant de la découverte de l'IL-17 et des cellules Th17 à la mise sur le marché de nouveaux traitements [2]. Elle intervient dans de nombreuses maladies inflammatoires : psoriasis, rhumatisme psoriasique, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante. Elle joue aussi un rôle clé dans la défense de l'hôte contre les infections bactériennes extracellulaires et fongiques (Figure 1).

Cette revue fera le point sur la structure de l'IL-17, les cellules productrices d'IL-17, les fonctions clés de l'IL-17 et le ciblage thérapeutique de l'IL-17 et de son récepteur (IL-17R).

## Découverte de l'IL-17 et de ses récepteurs

### *Famille de l'IL-17*

La découverte de l'IL-17 date de la mise en évidence en 1993 du CTLA8 et renommé IL-17 en 1995 [3]. La première activité biologique de l'IL-17 humaine a été mise en évidence en 1996 en montrant la production de d'IL-6 et IL-8 par des synoviocytes de malades atteints de polyarthrite rhumatoïde en réponse à l'IL-17 [4]. Ceci indiquait le lien entre l'IL-17 et l'inflammation, par l'IL-6, et l'activation des polynucléaires neutrophiles par l'IL-8 [5].

Les six membres de la famille de l'IL-17, de l'IL-17A, la première décrite, à l'IL-17F (Figure 2) ont été mis ensuite identifiés. Les plus proches en terme de structure sont l'IL-17A et l'IL-17F avec une homologie de 50 %. Ils sont sécrétés sous la forme d'homodimères IL-17 A et IL-17F, et d'hétérodimères IL-17A/F [6]. Leurs activités sont très proches, l'IL-17 A étant la plus puissante. Il faut mettre à part l'IL-17E, aussi nommée IL-25, qui a la plus faible homologie et un rôle régulateur de la fonction IL-17, par compétition au niveau du récepteur.

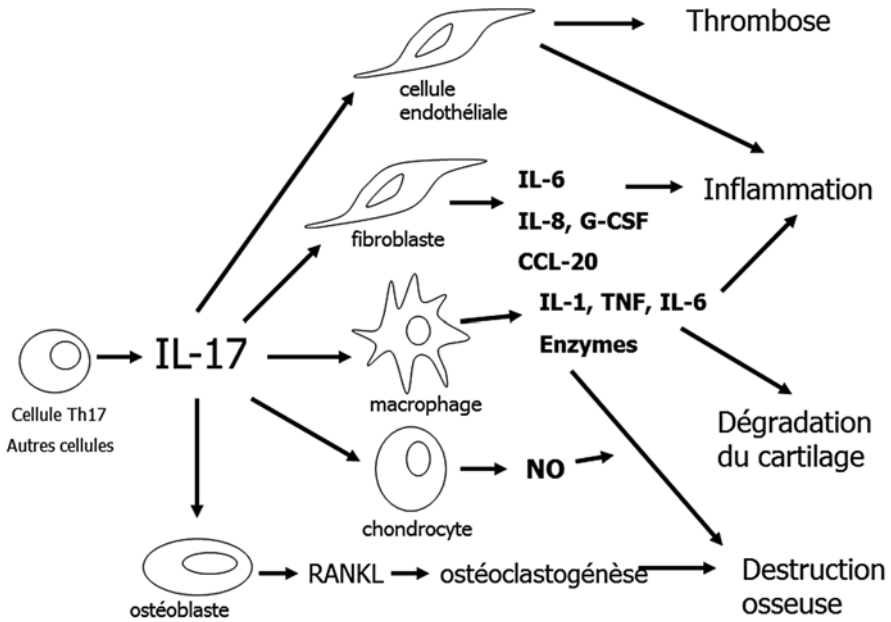


FIG. 1. — Effets inflammatoires de l'IL-17

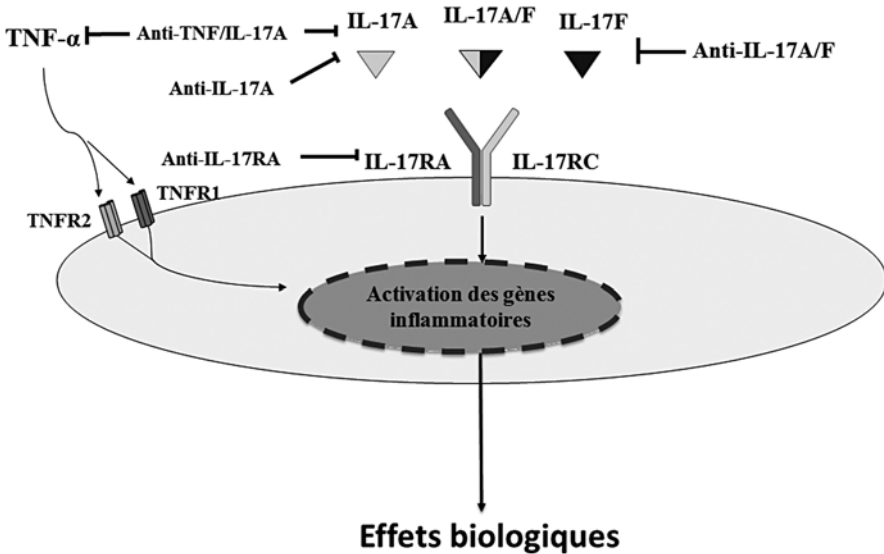


FIG. 2. — Ciblage thérapeutique de l'IL-17 et de son récepteur

### ***Famille des récepteurs de l'IL-17***

L'IL-17R a été identifiée en 1995 comme un nouveau type de récepteur de cytokines [7]. (Figure 2). L'IL-17A, IL-17F et IL-17A/F se lient au même récepteur formé de deux sous-unités IL-17RA et IL-17RC [6]. L'IL-17RA est aussi une sous-unité du récepteur de l'IL-25, composé de l'IL-17RA et de l'IL-17RB. Ceci est important pour le ciblage de l'IL-17RA, qui va donc bloquer les voies pro-inflammatoires médiées par les IL-17A, F et A / F, mais aussi la réponse anti-inflammatoire médiée par l'IL-25 (Figure 1).

### **Cellules productrices d'IL-17**

#### ***Lymphocytes T auxiliaires Th17***

Il aura fallu 10 ans pour identifier la source cellulaire de l'IL-17. Cependant dès 1999, des travaux sur des clones T issus d'articulations de polyarthrite rhumatoïde indiquaient que l'IL-17 était produite par une sous-population de lymphocytes T [8]. C'est en 2005 qu'a été isolée chez la souris une sous-population Th17, bien distincte des cellules Th1 et Th2 [9].

La différenciation des cellules Th17 est initiée en présence de Transforming Growth Factor (TGF- $\beta$ ) et des cytokines inflammatoires IL-1 et IL-6, qui induisent le facteur de transcription ROR $\gamma$ t (RORc chez l'homme) spécifique de la voie Th17. Puis une amplification induit l'expression d'IL-23R et une dernière étape de stabilisation par l'IL-23. Les principales cytokines produites par des cellules Th17 humaines sont les IL-17A, IL-17F, IL-21 et IL-22.

La différenciation des cellules Th17 est liée à celle des lymphocytes T régulateurs (Treg), qui ont des effets opposés sur l'immunité, L'équilibre Th17/Treg est essentiel pour maintenir l'homéostasie immunitaire. Au cours de l'inflammation, les cellules Treg sont déficitaires [10].

#### ***Autres sources d'IL-17***

De multiples cellules ont la capacité de produire l'IL-17 et contrôlent la réponse immédiate au stress local. Cette liste comprend les cellules T CD8<sup>+</sup>,  $\gamma\delta$ , iNKT, NK, les lymphocytes T inducteurs tissulaires (LTi) et les cellules lymphoïdes innées du groupe 3 (ILC3).

### **Biologie de l'IL-17**

#### ***IL-17 et défense anti-infectieuse***

L'IL-17 protège contre les infections bactériennes extracellulaires et fongiques, au niveau de l'épithélium et des muqueuses. Pour les contrôler, IL-17 favorise la

granulopoïèse, la neutrophilie en augmentant la production de G-CSF et la migration en réponse aux chemokines des neutrophiles, comme l'IL-8 [5]. L'IL-17 induit la production de CCL20 qui est une chémokine pour les cellules dendritiques et les lymphocytes Th17. CCL20 attire les cellules Th17 en se liant à CCR6, le récepteur de CCL20, qui est un marqueur des cellules Th17 [11] (Figure 1).

Les travaux chez la souris ont montré le rôle central de l'IL-17 et des cellules Th17 dans le contrôle des infections à bactéries extracellulaires, en particulier à staphylocoque doré et à *Klebsiella*, et aussi les infections fongiques [12, 13]. Inversement les souris déficientes en IL-17 et/ou en IL-17RA ont une susceptibilité accrue à ces infections [12, 13].

Chez l'homme, ce phénotype est reproduit chez des patients atteints de déficit immunitaire touchant la voie IL-17. Ainsi le syndrome hyper-IgE, s'accompagne d'une réduction du nombre des cellules Th17 et d'un défaut de production de l'IL-17, avec survenue d'infections sévères à *S. aureus* et *c. albicans* [14]. Il y a de plus une hyper-activation Th2 d'où l'hyper IgE.

### **IL-17 et inflammation**

L'IL-17A et IL-17F agissent sur de multiples cellules isolées chez l'homme et la souris, telles que les cellules endothéliales, macrophages, fibroblastes, ostéoblastes et chondrocytes. Ceci entraîne une augmentation de production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF, G-CSF) [1]. Sur les cellules mésenchymateuses de la synoviale, de la peau, on observe une production de chemokines responsables du recrutement de neutrophiles (IL-8), lymphocytes Th17 (CCL20) [4, 15, 16]. Cette production prolongée de médiateurs inflammatoires par les cellules Th17 contribue à la chronicité de l'inflammation. L'IL-17 entraîne la destruction du cartilage par stimulation d'enzymes de dégradation et de l'os par activation des ostéoclastes [17].

Dans ces effets, l'IL-17 seule est relativement peu active, mais agit en synergie avec d'autres cytokines comme le TNF $\alpha$  [18]. Ainsi l'association d'inhibiteurs de l'IL-17 et du TNF $\alpha$  est plus efficace que les monothérapies sur des cultures d'explants de membrane synoviale et d'os de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [17]. Ces interactions synergiques entre IL-17 et TNF $\alpha$  justifient le ciblage simultané de l'IL-17 et du TNF $\alpha$  par un seul ou 2 inhibiteurs, avec un intérêt potentiel chez les patients non ou peu répondeurs aux anti-TNF $\alpha$  [2].

À côté de ces effets locaux l'IL-17 a aussi des effets systémiques. Sur les cellules endothéliales, en particulier en association au TNF $\alpha$ , l'IL-17 induit l'expression des facteurs de procoagulation, favorise la thrombose et inhibe la régulation par les facteurs endothéliaux anticoagulants [19]. Ces effets rendent compte de l'augmentation du risque cardio-vasculaire associée aux maladies inflammatoires.

### **Rôle de l'IL-17 dans les maladies inflammatoires**

L'IL-17 a donc deux contributions opposées : son excès peut entraîner des maladies inflammatoires chroniques, et son déficit altère le contrôle des infections. Dans le cadre du ciblage thérapeutique, le rôle dans l'inflammation devient un bénéfice thérapeutique alors que le rôle dans les infections expose à des effets indésirables, en particulier infectieux.

La liste des maladies candidates au ciblage de l'IL-17 reprend en partie celle où l'inhibition du TNF est déjà en place. Les principales maladies cibles sont des maladies cutanées comme le psoriasis, des maladies rhumatismales, comme le rhumatisme psoriasique, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante. Ajoutons aussi des maladies neurologiques comme la sclérose en plaques et des maladies intestinales inflammatoires comme la maladie de Crohn.

### **Outils de ciblage de la voie de l'IL-17**

Il existe deux stratégies de ciblage de l'IL-17, soit par action directe sur l'IL-17A, l'IL-17F ou de l'IL-17RA, soit indirecte, en agissant sur la différenciation des cellules Th17.

#### ***Ciblage de l'IL-17A, l'IL-17F et l'IL-17RA***

Les deux premiers anticorps monoclonaux anti IL-17 testés ont été le secukinumab (Consentyx<sup>TM</sup>), un anticorps monoclonal humain anti-IL-17A et l'ixekizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-IL-17A (tableau 1). D'autres anticorps sont en cours de développement. Du fait du rôle complémentaire de l'IL-17F dans l'inflammation, des biomolécules ciblant les structures communes de l'IL-17A et l'IL-17F sont en cours d'investigation, dont le nanobody ALX-0761 et l'anticorps monoclonal bimekizumab.

Pour cibler le récepteur de l'IL-17, l'anticorps monoclonal humain brodalumab inhibe sélectivement la signalisation par la chaîne IL-17RA du récepteur IL-17. Cet anticorps inhibe donc l'IL-17A et l'IL-17F mais aussi l'IL-25 (Figure 2).

Sur la base des interactions synergiques entre TNF $\alpha$  et IL-17, des anticorps bispécifiques reconnaissant par un site anticorps le TNF $\alpha$  et par l'autre l'IL-17 sont aussi en développement.

#### ***Ciblage indirect de la voie de l'IL-17***

On peut aussi agir en amont sur la différenciation des cellules Th17. L'inhibition de l'IL-23 repose sur des anticorps monoclonaux comme le tildrakizumab et le guselkumab [20]. Ces anticorps vont réduire la production des cytokines IL-17A, IL-17F, et aussi IL-21 et IL-22. Le même effet sera obtenu par le ciblage de ROR $\gamma$ t le facteur

de transcription de la voie Th17. Plusieurs petites molécules sont un stade précoce du développement.

### **Résultats cliniques des inhibiteurs de l'IL-17A et de l'IL-17RA**

Les résultats cliniques de l'inhibition de l'IL-17A et de l'IL-17RA ont été obtenus avec les trois anticorps monoclonaux dans les maladies citées plus haut.

Ils ont été spectaculaires dans le psoriasis. Pour la première fois, il a été possible d'obtenir une disparition complète des lésions cutanées [21, 22]. Grâce à ces résultats, la FDA et l'EMA ont approuvé le secukinumab en janvier 2015 pour le traitement du psoriasis modéré ou sévère. Les résultats obtenus dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique ont permis l'enregistrement du secukinumab par l'EMA en novembre 2015 et par la FDA en janvier 2016 [23, 24]. Les dossiers d'enregistrement sont en cours pour les autres anticorps.

À côté de ces trois indications majeures, les résultats positifs dans la polyarthrite rhumatoïde avec le secukinumab et ixekizumab ont montré un degré élevé d'hétérogénéité, avec une meilleure réponse liée aux marqueurs génétiques et aux niveaux de facteur rhumatoïde [25]. En revanche, aucune réponse n'a été observée avec brodalumab [26]. Il est possible que contrairement aux anticorps anti-IL-17, il entraîne une inhibition de l'IL-25.

Des résultats intéressants ont été obtenus dans la sclérose en plaques avec le secukinumab. Par contre dans la maladie de Crohn, les trois inhibiteurs ont non seulement été inefficaces mais ont même entraîné une reprise d'activité chez certains malades. D'autres maladies sont en cours d'exploration mais les informations sont encore insuffisantes.

### ***Tolérance et effets indésirables***

Comme prévu par le rôle de l'IL-17 sur la défense de l'hôte et les neutrophiles, il a été observé plus d'infections, y compris à *Candida* [22, 27]. Cependant, ces infections étaient moins sévères qu'en cas d'anomalies génétiques de la voie de l'IL-17 [33]. On n'a pas observé de cas de réactivation de la tuberculose, comme au cours de l'inhibition du TNF. Des idées suicidaires ont été observées avec le brodalumab dans le psoriasis. Cet effet indésirable inattendu n'a pas été décrit avec les anticorps inhibiteurs de l'IL-17A.

### **Conclusion**

L'inhibition de l'IL-17 a et d'IL-17RA a déjà permis une amélioration majeure dans le psoriasis atteignant un niveau de réponse encore jamais obtenu. Les résultats sont importants dans pour le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante où les inhibiteurs du TNF étaient le seul choix. D'autres options sont maintenant en

cours d'évaluation comme les anticorps bispécifiques anti-IL-17A et IL-17F et ceux anti-TNF $\alpha$  et IL-17A, intéressants en cas d'absence ou perte de réponse aux anti-TNF $\alpha$ . Il faut ajouter les molécules ciblant les cellules Th17 et leur différenciation. Ces réalisations sont impressionnantes pour une molécule découverte en 1995 et identifiée comme une cible thérapeutique en 1999.

## RÉFÉRENCES

- [1] Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888-98.
- [2] Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:763-76.
- [3] Rouvier E, Luciani MF, Mattéi MG, Denizot F, Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md: 1950). 1993;150:5445-56.
- [4] Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol*. 1998;161:409-14.
- [5] Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*. 1996;183:2593-603.
- [6] Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9:556-67.
- [7] Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau A-M, Painter SL, Comeau MR, et al. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity*. 1995;3:811-21.
- [8] Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *J Immunol*. 1999;162:1246-51.
- [9] Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:652-7.
- [10] Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13:668-77.
- [11] Chabaud M, Page G, Miossec P. Enhancing effect of IL-1, IL-17, and TNF-alpha on macrophage inflammatory protein-3alpha production in rheumatoid arthritis: regulation by soluble receptors and Th2 cytokines. *J Immunol*. 2001;167:6015-20.
- [12] Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, Kadoki M, Nambu A, Komiya Y, et al. Differential Roles of Interleukin-17A and -17F in Host Defense against Mucocutaneous Bacterial Infection and Allergic Responses. *Immunity*. 2009;30:108-19.
- [13] Cho JS, Pietras EM, Garcia NC, Ramos RI, Farzam DM, Monroe HR, et al. IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010;120:1762-73.
- [14] de Beaucoudrey L, Puel A, Filipe-Santos O, Cobat A, Ghandil P, Chrabieh M, et al. Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J Exp Med*. 2008;205:1543-50.



- [15] Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, et al. Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.* 1999;42:963-70.
- [16] Shahrara S, Pickens SR, Mandelin AM, Karpus WJ, Huang Q, Kolls JK, et al. IL-17-mediated monocyte migration occurs partially through CC chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1 induction. *Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950).* 2010;184:4479-87.
- [17] Chabaud M, Miossec P. The combination of tumor necrosis factor alpha blockade with interleukin-1 and interleukin-17 blockade is more effective for controlling synovial inflammation and bone resorption in an ex vivo model. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1293-303.
- [18] Zrioual S, Ecochard R, Tournadre A, Lenief V, Cazalis M-A, Miossec P. Genome-Wide Comparison between IL-17A- and IL-17F-Induced Effects in Human Rheumatoid Arthritis Synovocytes. *The Journal of Immunology.* 2009;182:3112-20.
- [19] Hot A, Lenief V, Miossec P. Combination of IL-17 and TNFalpha induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:768-76.
- [20] Bartlett HS, Million RP. Targeting the IL-17-T(H)17 pathway. *Nat Rev Drug Discov.* 2015; 14:11-2.
- [21] Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373:1318-28.
- [22] Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386:541-51.
- [23] Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373:1329-39.
- [24] Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2013;382:1705-13.
- [25] Burmester GR, Durez P, Shestakova G, Genovese MC, Schulze-Koops H, Li Y, et al. Association of HLA-DRB1 alleles with clinical responses to the anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:49-55.
- [26] Pavelka K, Chon Y, Newmark R, Lin SL, Baumgartner S, Erond N. (2015) A study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of brodalumab in subjects with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *J Rheumatol.* 2015;42:912-19.
- [27] Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-38.

## DISCUSSION

**M. André KAHAN**

*La régulation de l'interleukine 17 est complexe: quelle est votre opinion sur les conclusions de l'article récent sur l'interleukine 7 dans les cellules MAIT (ARD on line 10 mai 2016) ?*

Ce travail confirme l'importance de l'inflammation locale des muqueuses dans l'amplification de la réponse Th17. Ces réactions résultent du rôle des cytokines, comme l'IL-6

ou l'IL-7, produites par les cellules de soutien de l'intestin. Cette réaction locale est importante pour la protection locale et explique au moins en partie les conséquences négatives de l'inhibition de l'IL-17 au cours de la maladie de Crohn.

*Les anticorps anti-interleukine 17 ont obtenu l'AMM dans la spondyloarthrite axiale, caractérisée par des constructions osseuses (syndesmophytes), ainsi que dans le rhumatisme psoriasique (caractérisé aussi, dans sa forme périphérique, par des érosions osseuses, comme dans la polyarthrite rhumatoïde): comment pourriez-vous expliquer ces éventuelles actions sur la structure osseuse si elles étaient confirmées?*

Nous avons particulièrement étudié les différences entre la destruction osseuse typique de la polyarthrite et du rhumatisme psoriasique, et la construction osseuse ectopique représentée par les syndesmophytes de la spondylarthrite. Nous avons ainsi publié plusieurs papiers très récents sur cette question (*Front Immunol. 2014 ; Front Immunol. 2015 ; Bone 2016*). Au cours des maladies destructrices, il y existe une interaction cellulaire entre les ostéoblastes et les ostéoclastes. Cette interaction entraîne une activation des ostéoclastes avec destruction osseuse et défaut de réparation par inhibition des fonctions des ostéoblastes. De manière opposée et un peu surprenante, les syndesmophytes résultent de l'ossification des cellules mésenchymateuses des ligaments et des tendons. Dans ce cas particulier, les ostéoclastes ne sont pas présents. Sur des ostéoblastes isolés, l'IL-17 surtout en présence du TNF induit cette fois une minéralisation osseuse. Le gène de communication entre ostéoblastes et ostéoclastes est *Schnurri3*, dont l'expression est augmentée de manière synergique en présence de TNF et d'IL-17. Ces résultats sont importants et les travaux cliniques actuels confirment l'inhibition de la synthèse d'os ectopique en réponse aux inhibiteurs de l'IL-17. Cet effet n'avait pas été directement démontré avec l'inhibition du TNF.

### **M. Gérard MILHAUD**

*IL17 intervient-il dans l'arthrose ? Si oui, quelles déductions thérapeutiques peut-on en tirer ?*

L'arthrose au moins dans certaines formes et lors des poussées s'accompagne d'une réaction inflammatoire. Cette réaction inflammatoire reste en moyenne cependant inférieure à celle notée au cours de la polyarthrite rhumatoïde. L'IL-17 en particulier en association avec d'autres cytokines de l'inflammation a des effets destructeurs sur le cartilage, et son ciblage pourrait être intéressant dans certaines formes d'arthrose.

### **M. Pierre BÉGUÉ**

*Les nouveaux médicaments efficaces sur le psoriasis appartiennent à la catégorie des anticorps anti IL17. Sont-ils aujourd'hui disponibles ?*

Au cours du psoriasis, l'inhibition de l'IL-17 permet d'obtenir des résultats cliniques impressionnants. Pour la première fois, il est possible d'obtenir une disparition totale de toutes les lésions cutanées. Après l'approbation européenne en janvier 2015, la mise sur le marché français est en attente de la fixation du prix et devrait intervenir d'ici quelques mois.