

BPCO

Bloquer
l'inflammation
pour mieux respirer

Le tabagisme et la pollution emportent déjà trop de vies, notamment en causant des maladies respiratoires comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Alors que le futur ne paraît que plus sombre, une nouvelle stratégie thérapeutique qui cible le système immunitaire apporte une lueur d'espoir.

Bien que peu connue du grand public, la BPCO touche aujourd'hui trois à cinq millions de personnes en France. Causant près de 16 000 décès chaque année dans le pays, cette maladie chronique respiratoire pourrait devenir la troisième cause de mortalité dans le monde d'ici 2030 d'après l'Organisation mondiale de la santé, si rien n'est fait. Véritable enjeu de santé publique, la BPCO est principalement provoquée par l'inhalation de microparticules et d'agents irritants liés aux fumées de cigarette et à la pollution atmosphérique. Ces particules, une fois dans le poumon, provoquent une inflammation en activant le système immunitaire, comme le ferait n'importe quel corps étranger. Les globules blancs qui arrivent sur site se mettent en position de combat, et plus particulièrement les neutrophiles, les défenses de première ligne, peu spécifiques et chargés d'ingérer et de détruire les particules ou microorganismes toxiques et d'amplifier la



Scanner hélicoïdal 3D des poumons d'un fumeur montrant une forme de BPCO

© FangSU/Phant

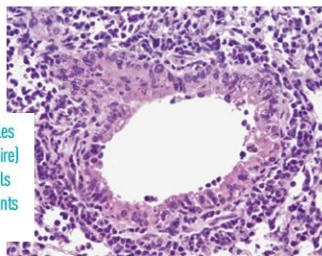
réponse immunitaire. Prêts à attaquer, ces derniers sécrètent dans le milieu extracellulaire pulmonaire des protéases à sérine. Ces armes de guerre sont des enzymes capables de couper les protéines en morceaux et de détruire ainsi des microbes envahissants. Mais en l'absence d'adversaires, ces enzymes de dégradation se retournent contre les tissus pulmonaires et finissent par causer une insuffisance respiratoire évolutive et irréversible.

Une maladie inflammatoire chronique

Brice Korkmaz, chercheur Inserm au Centre d'étude des pathologies respiratoires (CEPR) à Tours, travaille depuis plus de 20 ans sur ces protéases à sérine produites par les neutrophiles. « *Ce sont des molécules très dangereuses, qui sont capables de couper beaucoup de protéines*, souligne-t-il. *Fort heureusement, en temps normal, notre organisme possède des inhibiteurs naturels qui peuvent les contenir en cas de besoin.* » En général, l'inflammation est un processus bénéfique qui protège l'organisme. Mais

chez les patients atteints de BPCO, les mécanismes de contrôle inflammatoire sont dépassés, et les enzymes de dégradation débridées. L'inflammation prend alors le dessus. Et malheureusement, les solutions thérapeutiques pour lutter contre cette menace ne sont que partielles. Le traitement habituel se focalise sur l'amélioration des fonctions respiratoires – quand c'est possible – mais surtout tente de limiter le risque de survenue de poussées d'exacerbation et l'évolution inéluctable vers l'insuffisance respiratoire chronique et aiguë. Hormis l'arrêt du tabagisme, l'éviction des toxiques respiratoires, et la prescription de bronchodilatateurs et d'anti-inflammatoires sont généralement préconisés pour essayer de réduire l'inflammation. Cependant, une nouvelle stratégie anti-inflammatoire proposée par le chercheur tourangeau pourrait rééquilibrer la situation.

Chargés de lutter contre les pathogènes, les neutrophiles (ici visibles sur une coupe de tissu pulmonaire inflammatoire) peuvent aussi favoriser les infections pulmonaires lorsqu'ils sont présents en grand nombre dans les poumons de patients atteints de BPCO.



© Inserm/0110

Brice Korkmaz : unité 1100 Inserm/Université François-Rabelais de Tours

B. Korkmaz et al. *Pharmacol Ther.*, 26 mai 2018 ; doi : 10.1016/j.pharmthera.2018.05.011

La réponse lui vint en étudiant des enfants qui souffrent d'une maladie génétique extrêmement rare, le syndrome de Papillon-Lefèvre (SPL), et semblent immunisés contre la BPCO.

La cathepsine C, une cible thérapeutique de choix

Sans une molécule particulière, la cathepsine C, qui contrôle et active les protéases à sérine pro-inflammatoires du neutrophile, les patients sont en effet protégés contre de nombreuses maladies. Brice Korkmaz eut donc l'idée de mimer ce syndrome avec des inhibiteurs chimiques qui ciblent la cathepsine C et la bloquent. Les résultats ne se firent pas attendre. Chez l'animal, des médicaments capables d'inactiver la cathepsine C et d'imiter le SPL protègent également contre les inflammations neutrophiliques. Une première dans la littérature scientifique qui rend possible l'élimination presque complète des protéases neutrophiliques en utilisant un inhibiteur chimique.

« Nous avons démontré la faisabilité de cette nouvelle stratégie thérapeutique, précise Brice Korkmaz. Et aujourd'hui des collaborateurs américains du laboratoire biopharmaceutique Insmed poussent l'étude plus loin en effectuant des tests chez l'humain. » Après des résultats très prometteurs suite à un essai clinique de phase 2¹², un inhibiteur à la cathepsine C est entré en phase 3¹³ contre une pathologie pulmonaire rare, la maladie de la vasodilatation des bronches, semblable à la BPCO. « Les études cliniques coûtent extrêmement cher, commente Brice Korkmaz. Les collègues américains ont donc d'abord

commencé par tester cette stratégie dans une maladie rare puisque le recrutement de patients est plus simple et moins cher. Il faut y aller étape par étape mais, au vu des résultats chez l'animal, il est très probable qu'on ait des effets semblables contre la BPCO. »

Les résultats sont attendus en 2021, et si tout se passe bien une mise sur le marché est prévue dans les cinq prochaines années. Brice Korkmaz est assez confiant. La BPCO pourrait devenir un problème de moins : « Je suis assez optimiste. Si on peut mimer à 100 % ce qui se passe chez les enfants SPL, comme c'est le cas chez l'animal, nous pourrions contrôler l'inflammation et la progression de la BPCO. » Et pas seulement...

Une thérapie contre plusieurs syndromes inflammatoires

La cathepsine C joue en effet un rôle important dans un bon nombre de pathologies qui impliquent les protéases neutrophiliques. C'est le cas de la mucoviscidose ou des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la granulomatose avec polyangéite (anciennement « maladie de Wegener »), la maladie de Crohn, ou le psoriasis. Des

tests précliniques sont déjà en cours pour voir si l'inhibiteur de la cathepsine C serait efficace. Car c'est toujours le même principe pathologique : un recrutement important

de neutrophiles produit des protéases pro-inflammatoires à l'origine des symptômes. Et on cherche à cibler la cathepsine C pour contrôler l'inflammation.

Ce qui rappelle d'ailleurs certains symptômes du Covid-19. Après une infection primaire des voies respiratoires, le nouveau coronavirus enclenche la phase la plus dangereuse d'hyper-inflammation avec le recrutement des globules blancs, neutrophiles macrophages¹⁴ et monocytes¹⁵, en grandes quantités au niveau des alvéoles. Les protéases des neutrophiles jouent alors un rôle important dans des lésions des alvéoles. « Très rapidement, la nécessité d'éliminer les protéases des neutrophiles parut évidente chez le patient atteint du Covid-19 », ajoute Brice Korkmaz. Une étude écossaise, Stop Covid-19, teste en ce moment cette stratégie thérapeutique pour empêcher la progression de la maladie en forme sévère.

Il ne s'agit donc pas uniquement de se concentrer sur l'effet de la thérapie sur une pathologie unique mais plutôt de voir un mécanisme pathologique commun à beaucoup de maladies. Et au centre, les protéases pro-inflammatoires des neutrophiles. « On s'est intéressé d'abord à la BPCO parce que beaucoup de gens en meurent dans le monde et que le CEPR dans lequel je travaille se consacre aux maladies respiratoires. Mais le potentiel thérapeutique des inhibiteurs chimiques à la cathepsine C ne se limite pas à une unique pathologie, voire aux seules maladies respiratoires. La pertinence de cette nouvelle thérapie anti-inflammatoire est beaucoup plus importante et pourrait prendre de l'ampleur dans les années à venir », conclut Brice Korkmaz.

Mia Rozenbaum

« Si on peut mimer à 100 % ce qui se passe chez les enfants SPL, comme chez l'animal, nous pourrions contrôler l'inflammation et la progression de la BPCO »

¹² **Essai clinique de phase 2.** Réalisé sur 100 à 300 volontaires malades, ce type d'essai a pour objectif de déterminer la dose minimale efficace de produit et d'éventuels effets inattendus.

¹³ **Essai clinique de phase 3.** Étape finale avant la mise sur le marché d'un médicament, ce type d'essai permet de comparer l'efficacité du produit à un placebo ou à un traitement de référence, sur des centaines à des milliers de patients.

¹⁴ **Macrophage.** Cellule du système immunitaire chargée d'absorber et de digérer les corps étrangers

¹⁵ **Monocyte.** Type de globule blanc précurseur du macrophage et capable de capturer, d'ingérer et de détruire des particules ou des microorganismes

