Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2434052 A1 2002/08/01

(21) 2 434 052

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2002/01/23
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2002/08/01
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2003/07/08
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2002/000271
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2002/058681
(30) Priorité/Priority: 2001/01/23 (09/768,816) US

(51) Cl.Int.^{7}/Int.Cl.^{7} A61K 31/122, A61K 31/216, A61K 31/192, A61P 19/00, A61P 37/00, A61P 29/00

(71) Demandeur/Applicant:
NEGMA-LERADS, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
CHARBIT, SUZY, FR;
SCHUTZE, FRANCOIS, FR;
TACCOEN, ALAIN, FR;
PROVVEDINI, DIEGO, FR;
PELLETIER, JEAN-PIERRE, CA

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : USE OF RHEIN FOR PREPARING A MEDICINE FOR TREATING A HIGH LEVEL OF IL-1
(54) Title: UTILISATION D'UNE RHEINE POUR LA PREPARATION D'UN MEDICAMENT POUR LE TRAITEMENT D'UN TAUX ELEVE D'IL-1

(57) Abrégé/Abstract:
L'invention concerne l'utilisation de la rhéine et de dérivés de rhéine en thérapeutique.La rhéine et des dérivés de rhéine sont utilisés en thérapeutique humaine ou vétérinaire pour le traitement de patients souffrant de maladies inflammatoires et auto-immunes dans lesquelles les cytokines inflammatoires (IL-1 et TNF) sont présentes ô des teneurs anormalement élevées.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

VERSION CORRIGÉE

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
1 août 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/058681 A3

(51) Classification internationale des brevets[7] :
A61K 31/122, 31/192, 31/216, A61P 19/00, 29/00, 37/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/00271

(22) Date de dépôt international :
23 janvier 2002 (23.01.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
09/768,816 23 janvier 2001 (23.01.2001) US

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **NEGMA-LERADS** [FR/FR]; Avenue de l'Europe, Immeuble Strasbourg, F-78117 TOUSSUS LE NOBLE (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **CHARBIT, Suzy** [FR/FR]; 10, rue Floris Osmond, F-94000 CRETEIL (FR). **SCHUTZE, François** [FR/FR]; 4, rue Charles Baudelaire, F-78860 SAINT-NOM-LA-BRETECHE (FR). **TACCOEN, Alain** [FR/FR]; 9, avenue de Villiers, F-78150 LE CHESNAY (FR). **PELLETIER, Jean-Pierre** [CA/CA]; 229, rue du Jura, SAINT-LAMBERT, Québec J4S 1G4 (CA). **PROVVEDINI, Diego** [IT/FR]; 55, rue Jacques Kellner, F-78380 BOUGIVAL (FR).

(74) Mandataires : **L'HELGOUALCH, Jean** etc.; Cabinet Sueur & L'Helgoualch, 109, boulevard Haussmann, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés *(national)* : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MA, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, US, VN, ZA.

(84) États désignés *(régional)* : brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 19 décembre 2002

(48) Date de publication de la présente version corrigée:
6 mars 2003

(15) Renseignements relatifs à la correction:
voir la Gazette du PCT n° 10/2003 du 6 mars 2003, Section II

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

WO 02/058681 A3

(54) Title: USE OF RHEIN FOR PREPARING A MEDICINE FOR TREATING A HIGH LEVEL OF IL-1

(54) Titre : UTILISATION D'UNE RHÉINE POUR LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT POUR LE TRAITEMENT D'UN TAUX ÉLEVÉ D'IL-1.

(57) Abstract: The invention concerns the use of rhein and rhein derivatives in therapeutics. Rhein and rhein derivatives are used in human and veterinary therapeutics for treating patients suffering from inflammatory and autoimmune diseases wherein the inflammatory cytokines (IL-1 and TNF) are present at abnormally high rates.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation de la rhéine et de dérivés de rhéine en thérapeutique.La rhéine et des dérivés de rhéine sont utilisés en thérapeutique humaine ou vétérinaire pour le traitement de patients souffrant de maladies inflammatoires et auto-immunes dans lesquelles les cytokines inflammatoires (IL-1 et TNF) sont présentes ô des teneurs anormalement élevées.

UTILISATION D'UNE RHEINE POUR LA PREPARATION D'UN MEDICAMENT POUR LE TRAITEMENT D'UN TAUX ELEVE D'IL-1.

La présente invention concerne le traitement des affections se caractérisant par un taux anormalement élevé d'interleukine-1 (IL-1), et plus particulièrement l'utilisation d'une rhéine ou d'un dérivé de rhéine pour la préparation d'un médicament pour le traitement de telles affections. La présente invention concerne aussi l'utilisation d'une rhéine ou d'un dérivé de rhéine pour la préparation d'un médicament pour le traitement d'affections dans lesquelles des cytokines inflammatoires telles que l'interleukine-1 (IL-1) et/ou le facteur de nécrose tumorale (TNF-α) sont présents. Plus particulièrement, l'invention concerne l'utilisation de la rhéine et de la diacerhéine, et de leurs dérivés, qui sont relativement peu toxiques, mais sont efficaces par voie orale et peuvent être administrés pendant des périodes de temps prolongées avec la posologie requise, sans entraîner d'effet secondaire, pour le traitement de telles affections.

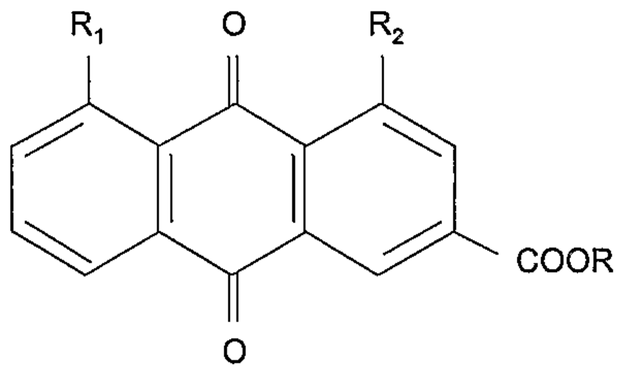
La présente invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation de rhéine, et de dérivés de rhéine, en particulier la diacérhéine, pour la préparation d'un médicament administrable en quantité efficace pour le traitement de conditions pathologiques caractérisées par un taux anormalement élevé d'IL-1 et/ou de TNF-α, telles que l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis arthritique, la maladie de Wegener, la granulomatose, l'asthme, l'emphysème pulmonaire, la maladie de Paget, l'ostéoporose, les métastases osseuses et l'athérosclérose. L'invention s'étend aussi à l'utilisation de rhéine, et de dérivés de rhéine, en particulier la diacérhéine, pour la préparation d'un médicament pour le traitement de certains troubles associés au processus de formation et de développement de divers types de cellules sanguines et d'autres éléments formés par les tissus hématopoïétiques, tels que myélomes et leucémie myéloïde.

Les maladies et conditions pathologiques considérées ici et susceptibles d'être traitées efficacement par une rhéine ou la diacerhéine correspondent d'une manière générale aux maladies inflammatoires et auto-immunes.

La demande internationale PCT/FR01/02876 au nom de la demanderesse, décrit l'utilisation d'une rhéine et de la diacerhéine comme principe actif isolé ou en combinaison avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), pour la préparation d'un médicament pour la prévention de la dégradation du cartilage articulaire. Plus particulièrement, cette demande antérieure enseigne que, malgré les incertitudes existantes quant aux causes de l'arthrose, tant le déclenchement que la progression de la maladie impliquent des facteurs mécaniques et des facteurs biologiques qui ont pour conséquence une dégradation progressive de la matrice cartilagineuse, s'accompagnant d'ostéophytose, de sclérose de l'os sous-chondral et d'altérations du tissu synovial à des degrés divers. L'arthrose affecte tous les composants de l'articulation, y compris l'os, les muscles, les tendons, la capsule fibreuse, la membrane synoviale et le cartilage articulaire. On suppose que la dégradation du cartilage provient d'un déséquilibre entre des processus catabolique et anabolique contrôlés par les chondrocytes. Les chondrocytes, de même que les synoviocytes, maintiennent l'homéostasie du cartilage et sont activés pour augmenter la dégradation de la matrice cartilagineuse par des cytokines inflammatoires comme l'Interleukine-1 (IL-1) et le facteur α de nécrose tumorale (TNF-α), qui proviennent de cellules mononucléaires et de macrophages. Les chondrocytes de patients arthrosiques présentent un nombre plus important de récepteurs IL-1 que les cellules d'individus sains.

Comme précédemment indiqué, la demande internationale PCT/FR01/02876 mentionnée ci-dessus concerne le traitement préventif de la dégradation du cartilage articulaire par administration de rhéine, et plus particulièrement de

diacerhéine, qui est un dérivé anthraquinonique à activité anti-inflammatoire et analgésique représenté par la formule générale suivante :



dans laquelle R est un atome d'hydrogène, et R_1 et R_2 représentent un groupe acétoxy. Lorsque R_1 et R_2 représente un groupe hydroxy et R un atome d'hydrogène, la formule générale ci-dessus correspond à la rhéine.

Au cours de leurs travaux sur l'utilisation de la diacerhéine dans le traitement de la dégradation du cartilage, les inventeurs ont trouvé que le mécanisme d'action de la diacerhéine diffère de celui d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'arthrose, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les corticostéroïdes. Ils ont pu le démontrer par plusieurs études in vitro et sur un modèle animal de l'arthrose. En particulier, ils ont mis en évidence que ni la diacerhéine ni la rhéine n'inhibent la biosynthèse des prostaglandines. En fait, aucun effet inhibiteur n'a été relevé sur la phospholipase, la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase. Ce mécanisme d'action unique de la diacerhéine et de la rhéine explique probablement, au moins en partie, son efficacité dans le traitement symptomatique de l'arthrose. De plus, l'absence d'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines par la diacerhéine est supposée expliquer son profil de très grande sécurité gastrique tout au long du traitement de l'arthrose.

L'administration de la diacerhéine et de la rhéine dans le cadre d'un traitement de l'arthrose se justifiait par le mécanisme d'action unique de ce principe actif qui non

seulement agit sur les symptômes de la maladie, entraînant une amélioration à court terme de la situation du patient en traitant la douleur et les troubles fonctionnels, mais aussi en ciblant les pathologies sous-jacentes, entraînant un effet bénéfique à long terme. De manière spécifique, en utilisant le protocole de traitement prescrit, on a constaté que la diacerhéine a un effet significatif sur la dégradation du cartilage et possède notamment une action de limitation de la dégradation du cartilage, et par conséquent permet de traiter l'évolution de la maladie ainsi que ses symptômes.

En raison de l'efficacité du mécanisme d'action de la diacerhéine comme inhibiteur d'IL-1 en relation avec la dégradation du cartilage dans l'arthrose, les inventeurs ont pensé à tester l'utilisation de la rhéine et de la diacerhéine dans le traitement des maladies inflammatoires et auto-immunes y compris, sans que cette liste soit limitative, l'insuffisance cardiaque chronique, le psoriasis arthritique, la maladie de Wegener, la granulomatose, l'endométriose, l'asthme, la maladie de Paget, l'ostéoporose, les métastases osseuses, l'athérosclérose et les troubles hématopoïétiques tels que myélome et leucémie myéloïde.

Les cytokines et les lymphokines ont un effet de médiation sur les interactions complexes impliquées dans les réponses immunes tumorales et cellulaires, et participent à l'inflammation et à la fonction de régulation locale, un exemple notable étant l'action pyrogène de l'IL-1, qui est entraînée par la formation de prostaglandines. Parmi les cytokines, plusieurs apparaissent jouer un rôle essentiel dans la mise en œuvre du processus inflammatoire, en particulier l'interleukine-1 (IL-1) et le facteur de nécrose tumorale (TNF). Tout à la fois IL-1 et TNF dérivent de cellules mononucléaires et de macrophages, ainsi que d'autres types de cellules, et il induisent l'expression de nombreux gènes pour promouvoir la synthèse d'un grand nombre de protéines qui contribuent à l'inflammation. IL-1 et TNF sont considérés

comme les principaux médiateurs des réponses biologiques aux lipopolysaccharides bactériens (endotoxines) et bien d'autres facteurs infectieux. IL-1 et TNF agissent de concert l'un avec l'autre et avec des facteurs de croissance (comme le facteur de stimulation de colonie granulocyte / macrophage, GM-CSF) et d'autres cytokines telles que IL-8 et les cytokines chimiotactiques apparentées (chemokines) qui peuvent promouvoir l'infiltration et l'activation neutrophile.

IL-1 comprend deux polypeptides distincts, à savoir IL-1α et IL-1β, qui se lient au même récepteur et produisent des réponses biologiques similaires. Les taux plasmatiques d'IL-1 sont augmentés chez les patients présentant certains processus d'inflammation, par exemple l'arthrite rhumatoïde. IL-1 peut se lier à deux types de récepteurs, un récepteur IL-1 de type 1 de 80 kDa, et un récepteur IL-1 de type 2 de 68 kDa, qui sont présents sur différents types de cellules.

TNF, originellement dénommé "cachectie", en raison de sa capacité à provoquer un syndrome d'anéantissement, est constitué par deux protéines étroitement apparentées, TNF mature (TNFα) et lymphotoxine (TNFβ), qui sont toutes deux reconnues par le même récepteur cellulaire de surface. Il existe deux types de récepteurs de TNF, un récepteur de type 1 de 75 kDa et un récepteur de type 2 de 55 kDa.

IL-1 et TNF provoquent de nombreuses réponses inflammatoires identiques, comprenant l'apparition de fièvre, de sommeil et d'anorexie ; la mobilisation et l'activation de leucocytes nucléaires polymorphes; l'induction d'enzymes cyclo-oxygénase et lipo-oxygénase ; l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion cellulaire ; l'activation des cellules B, des cellules T et des cellules tueuses naturelles ; et la stimulation de la production d'autres cytokines. D'autres actions de ces agents sont susceptibles de contribuer à la fibrose et la dégénération tissulaire de la phase proliférative chronique de l'inflammation, la stimulation de la prolifération des fibroblastes, l'induction

de collagénase et l'activation de facteurs de transcription tels que NFkB et AP-1.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont efficaces pour procurer un soulagement du symptôme que l'on traite en ce qui concerne l'inflammation et les maladies auto-immunes des types indiqués plus haut, mais tous les agents disponibles sont associés à une toxicité parfois élevée. Ces agents se sont avérés très utiles pour le traitement d'inflammations aiguës et limitées. Toutefois, leur capacité à modifier la progression de la maladie dans le cas de l'établissement d'une inflammation chronique n'a pas été démontrée et reste un sujet de controverses.

Les dernières avancées dans la compréhension de la pathobiologie du processus inflammatoire ont suggéré plusieurs nouvelles approches pour la mise au point de médicaments destinés à bloquer ce processus. Ces médicaments comprennent (1) des inhibiteurs de cytokine, (2) des inhibiteurs de molécules d'adhésion cellulaire, (3) des inhibiteurs de phospholipase A_2, (4) des inhibiteurs de récepteurs de lipo-oxygénase et de leucotriènes, (5) des inhibiteurs isoformes spécifiques de cyclo-oxygénase, et aujourd'hui (6) la diacerhéine.

Avant la mise au point de la présente invention, la diacérhéine et la rhéine n'étaient pas utilisées pour modifier la production ou l'action de cytokines "pro-inflammatoires" telles que IL-1, TNF, IL-6 et quelques autres.

Un objet de la présente invention est précisément de mettre à disposition l'utilisation de diacerhéine et de rhéine pour la préparation d'un médicament pour le traitement de patients souffrant de maladies inflammatoires et auto-immunes dans lesquelles les cytokines inflammatoires, telles que l'interleukine-1 (Il-1) et le facteur de nécrose tumorale α (TNFα), sont présentes à une teneur anormalement élevée, de telle sorte qu'une telle administration ait un effet de

limitation, d'interruption, de rémission ou de guérison de leur maladie.

La surproduction ou la production continue d'IL-1 et de TNF conduit à une dégradation des fonctions hôtes normales. La réduction de la synthèse d'IL-1 et de TNF ou de leurs effets est un objectif majeur de la présente invention, notamment pour procurer une thérapie pour les nombreuses maladies dans lesquelles cette condition existe. Les agents permettant de réduire la synthèse et/ou de bloquer les effets de IL-1 et de TNF proposés par la présente invention sont la rhéine et la diacerhéine. La capacité de ces agents à bloquer les effets des cytokines permet de diminuer la sévérité des maladies dans lesquelles existe une production élevée de cytokines (IL-1 et TNF), en particulier les maladies inflammatoires et auto-immunes, et dans lesquelles la production de cytokine provient de cellules néoplasiques et leucémiques.

Conformément à la présente invention, on a constaté que l'administration de diacerhéine ou de rhéine possède une effet inhibiteur sur les niveaux de IL-1 et TNF-α chez des sujets dans un état pathologique où les niveaux de IL-1 et TNF-α sont anormalement élevés ou augmentés.

Les états pathologiques caractérisés par des niveaux de IL-1 et TNF-α anormalement élevés comprennent :

1) une activation anormales de lymphocytes B et T, une neutrophilie, une infiltration des tissus neutrophiles, ainsi qu'une expression augmentée du récepteur et du gène de la lymphokine :

les syndromes myéloprolifératifs : leucémies, lymphomes, myélomes et autres ;

2) activation des cellules endothéliales :

la pathologie de la microcirculation : thrombose, athéro-sclérose, artérite de Horton et autres ;

3) dégranulation eosinophile :

les réactions hyperimmunes : allergies, asthme et autres ;

4) expression augmentée de l'adhérence des molécules : cirrhose alcoolique, hépatite B chronique ;

5) expression du gène de la cyclo-oxygénase : arthrite rhumatoïde ;

6) synthèse de la collagénase et de collagènes : les maladies héréditaires, congénitales et acquises du collagène ;

7) activation des ostéoblastes : les maladies du squelette, l'ostéoporose, la maladie de Paget, l'arthrose et autres ;

8) maladie inflammatoire des intestins : la maladie de Crown ;

9) désordres hématopoïétiques : myélomes, leucémie myéloïdes et autres ;

10) syndrome respiratoire aigu : asthme, emphysème pulmonaire et autres.

La méthode de traitement de l'invention est avantageusement utilisée pour traiter des maladies telles que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite rhumatoïde juvénile, l'insuffisance cardiaque chronique, l'arthrite psoriatique, le psoriasis, l'arthrose, la maladie de Wegener, la granulomatose, l'endométriose, les métastases osseuses, l'athérosclérose, l'asthme, la fibrose pulmonaire, la maladie de Paget, l'ostéoporose, les myélomes et les leucémies myéloïdes. On a constaté que l'administration de quantités efficaces de diacerhéine ou de rhéine permet de réduire les signes et les symptômes de ces états, et, de manière plus significative encore, retarde les dommages structuraux et ceux affectant d'autres tissus, ainsi que les anomalies chez des patients, et inhibe la progression de la maladie.

Suivant une forme avantageuse de mise en oeuvre de l'invention, la diacerhéine ou la rhéine sont associées à un ou plusieurs inhibiteurs ou antagonistes de THFα ou d'interleukine-1 (IL-1). Plus particulièrement, la présente invention s'étend aussi aux associations de rhéine ou de diacerhéine et

d'antagonistes de récepteurs d'IL-1 comme l'anakinra (Kineret®) ou des inhibiteurs d'IL-1, et par exemple un anticorps tel que l'infliximab (Remicade®), ou encore le leflunomide, ou l'etanercept (Enbrel®).

La diacerhéine et la rhéine sont des composés connus qui peuvent être préparés par les procédés décrits dans les brevets EP 801639 et EP 909268. Ces procédés consistent, par exemple, à effectuer une réaction de Diels-Alder sur une naphtoquinone telle que la juglone au moyen d'un diène acyclique pour obtenir une tétrahydroanthraquinone qui peut être aisément transformée en rhéine et diacerhéine après déprotection oxydante. On peut aussi les préparer par d'autres méthodes connues, et par exemple à partir de produits d'extraction d'aloes ou de feuille de séné, tels que des sennosides, ou par acétylation de barbaloïne suivie d'une oxydation par l'oxyde de chrome.

La diacerhéine obtenue par l'un ou l'autre de ces procédés peut être purifiée si nécessaire pour parvenir à un produit répondant parfaitement aux normes pharmaceutiques et offrant toutes les garanties voulues. Par exemple, on peut utiliser le procédé de purification décrit dans le brevet EP 754173, suivant lequel on prépare un sel soluble de diacerhéine par action de triéthylamine et d'acétate de potassium, puis on effectue une hydrolyse en milieu faiblement acide.

En ce qui concerne les doses utilisées, la posologie est généralement comprise entre 25 mg et 500 mg par jour, en fonction de divers facteurs tels que le type de maladie, l'état du patient, etc, mais n'est pas dépendante du poids du patient, tout au moins chez l'adulte.

Il n'est pas approprié d'utiliser la diacerhéine en solution aqueuse car elle n'est pas suffisamment stable dans l'eau. La diacerhéine est pratiquement insoluble dans l'eau et dans les alcools, et ce défaut de solubilité doit être pris en considération pour le choix du mode d'administration. De

préférence, la diacerhéine est administrée par voie orale sous les formes solides conventionnelles.

La composition pharmaceutique solide peut être une forme d'administration pharmaceutique qui peut contenir de manière appropriée entre 10 mg et 300 mg, de préférence entre 25 mg et 100 mg de diacerhéine ou de rhéine. La forme pharmaceutique utilisée peut être un comprimé, une pilule, une gélule ou une capsule. Les capsules peuvent être des capsules dures ou des capsules molles de gélatine. Ces compositions sont préparées suivant les techniques classiques bien connues dans le domaine pharmaceutique et par exemple on peut se référer à Remington's Pharmaceutical Science (18ème édition, 1990).

La composition pharmaceutique peut contenir des supports, charges et excipients, et par exemple du lactose, du mannitol, du sucrose, du sulfate de calcium, du phosphate de calcium et de la cellulose microcristalline ; des liants telle qu'une gomme de tragacanthe, une gomme d'acacia, l'amidon et la méthylcellulose ; des désintégrants tels que l'amidon de maïs et l'acide alginique ; des lubrifiants tels que l'acide stéarique, les stéarates et le talc.

Une forme d'administration par voie orale particulièrement préférée est celle décrite dans le brevet EP 862423 décrivant des capsules ou gélules où la diacerhéine est mélangée à un support huileux liquide, un homogénéisant et un surfactif non ionique, permettant d'obtenir une bonne biodisponibilité. Ces compositions peuvent être avantageusement introduites dans des gélules ou capsules de gélatine à raison de 20 mg à 200 mg environ, et de préférence environ 50 mg comme dose unitaire de principe actif. Une autre forme utilisable dans la présente invention, décrite dans le brevet US 6124358, est préparée par comicronisation de la rhéine ou de la diacerhéine avec un lauryl sulfate, par exemple le lauryl sulfate de sodium, la composition comicronisée étant à son tour formulée suivant les formes usuelles de la technique pharmaceutique.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de la rhéine ou de la diacerhéine pour la préparation d'un médicament pour le traitement d'états pathologiques se caractérisant par un taux anormalement élevé d'interleukine-1 (IL-1) et/ou de facteur de nécrose tumorale α (TNFα).

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'état pathologique est celui d'une maladie inflammatoire ou auto-immune.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'état pathologique est celui d'une maladie choisie parmi l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite rhumatoïde juvénile, l'insuffisance cardiaque chronique, l'arthrite psoriatique, le psoriasis, l'arthrose, la maladie de Wegener, la granulomatose, l'endométriose, les métastases osseuses, l'athérosclérose, l'asthme, la fibrose pulmonaire, la maladie de Paget, l'ostéoporose, les myélomes et les leucémies myéloïdes.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le médicament est la diacerhéine.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la dose journalière est comprise entre 25 mg et 500 mg de diacerhéine ou de rhéine.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la diacerhéine ou la rhéine est sous forme de dose unitaire comprise entre 10 mg et 300 mg.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que la dose unitaire contient environ 50 mg de diacerhéine.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament est sous forme de capsule ou gélule.

9. Utilisation de la diacerhéine et/ou de la rhéine pour la préparation d'un médicament pour le traitement d'états pathologiques se caractérisant par un taux anormalement élevé d'interleukine-1 (IL-1) et/ou de facteur de nécrose tumorale α (TNFα) en modifiant la production ou l'action de cytokines pro-inflammatoires incluant lesdits interleukine-1 (IL-1) et/ou facteur de nécrose tumorale α (TNFα).

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le médicament est la diacerhéine.

11. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'état pathologique est celui de l'arthrite rhumatoïde.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la diacerhéine ou la rhéine sont associées à un ou plusieurs inhibiteurs ou antagonistes de THFα ou d'interleukine-1 (IL-1).