

Maladies auto-immunes et systémiques

Autoimmune systemic diseases

Corinne Miceli-Richard*



Étude d'efficacité de l'abatacept dans le traitement des néphropathies lupiques

(R. Furie, 2469)

Cette étude randomisée contre placebo (1:1:1) visait à évaluer l'efficacité de l'abatacept (ABA) dans les néphropathies rénales de classe III ou IV. Deux dosages étaient évalués pour l'ABA : soit 30 mg/kg jusqu'à J57, puis relais à 10 mg/kg mensuels jusqu'à la fin de l'étude, soit 10 mg/kg mensuels, du début à la fin de l'étude. Tous les patients randomisés avaient un traitement par mycophénolate mofétil (MMF) entre 1,5 g/j et 3 g/j et une corticothérapie par prednisone jusqu'à 60 mg/j selon l'atteinte clinique, avec une décroissance à la discrétion de l'investigateur en fonction de la réponse clinique. Le recours à des "pulses" de méthylprednisolone était autorisé si nécessaire. Les critères d'inclusion étaient une néphropathie de classe III ou IV, un ratio protéinurie/créatininémie supérieur à 50 mg/mmol

avec une anomalie du sédiment urinaire (hématurie, leucocyturie). Étaient exclus de cette étude les patients ayant une créatininémie supérieure à 3 mg/dl ou une altération rapide de la fonction rénale (augmentation supérieure à 1 mg/dl sur le premier mois). Les patients ayant une atteinte neurologique centrale sévère étaient également exclus de l'étude. Le critère de jugement principal portait sur différents paramètres rénaux, dont le débit de filtration glomérulaire, le ratio protéinurie/créatininémie, le sédiment urinaire, l'ensemble de ces paramètres attendus améliorés devant être stables sur 1 mois. La courbe d'obtention d'une réponse rénale complète dans les 3 groupes traités est représentée sur la *figure 1*. Le critère de jugement principal est obtenu de façon similaire dans les 3 groupes, l'ABA ne démontrant pas de supériorité par rapport au placebo dans cette étude. Quelques paramètres biologiques étaient améliorés dans les groupes ABA : variation des anti-ADN et des fractions C3/C4, réduction du rapport protéinurie/créatininémie. Il est à noter une augmentation des infections herpétiques dans les 2 groupes ABA contre aucune dans le groupe placebo. Le principal défaut de cette étude est d'avoir évalué l'ABA chez des patients prenant tous du MMF et des corticoïdes, ce qui est déjà un traitement très efficace dans les atteintes rénales. Ainsi, il a été difficile de démontrer un bénéfice surajouté pour l'ABA. Il s'agit malheureusement d'un problème récurrent dans l'évaluation de l'efficacité de nouvelles biothérapies dans les néphropathies lupiques.

* Service de rhumatologie, hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

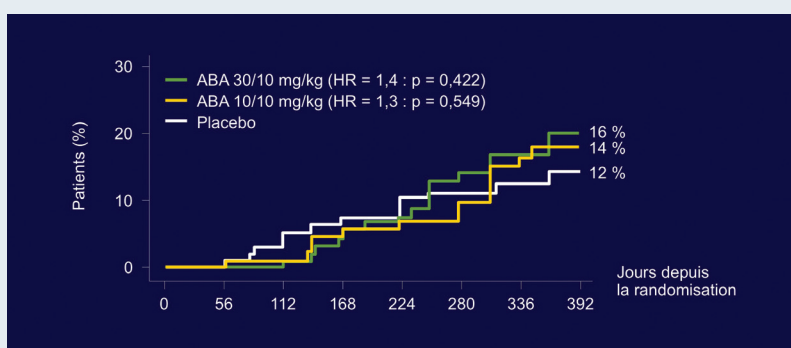


Figure 1. Abatacept dans le traitement des néphropathies lupiques : pourcentage de patients répondant au critère principal de jugement.

Interféron alpha kinoïde dans le lupus (F.A. Houssiau, 2470)

L'utilisation des kinoïdes repose sur le principe de l'induction d'une vaccination contre une cytokine

Points forts⁺⁺

- » Pas d'efficacité démontrée de l'abatacept contre placebo dans le traitement des néphropathies lupiques.
- » Des résultats préliminaires encourageants pour le traitement du lupus par kinoïde d'interféron alpha.
- » Démonstration *in vivo* de l'effet immunorégulateur de la supplémentation en vitamine D au cours du lupus.
- » Profils d'efficacité et de tolérance toujours comparables à 18 mois entre rituximab et cyclophosphamide/azathioprine après 18 mois de traitement dans les vascularites à ANCA.
- » Pas d'intérêt démontré de l'adalimumab à visée d'épargne cortisonique dans le traitement d'induction d'une maladie de Horton.

Mots-clés

Kinoïde d'interféron alpha
Vitamine 25(OH)D3
Vascularites à ANCA
Maladie de Horton

Highlights

- » *Lack of significant efficacy of abatacept versus placebo for the treatment of lupus nephritis.*
- » *Preliminary results suggest that IFN alpha kinoid could be a promising treatment in lupus.*
- » *In vivo demonstration of the immunoregulatory effect of 25-OH D3 supplementation in lupus.*
- » *Similar efficacy and tolerance profiles between rituximab and cyclophosphamide/azathioprine after a 18 months period of treatment in ANCA positive vasculitis.*
- » *No significant efficacy of adalimumab as corticosteroid sparing agent in the induction treatment of Horton vasculitis.*

Keywords

IFN alpha kinoïde
25-OH-D3 vitamine
ANCA vasculitis
Horton vasculitis

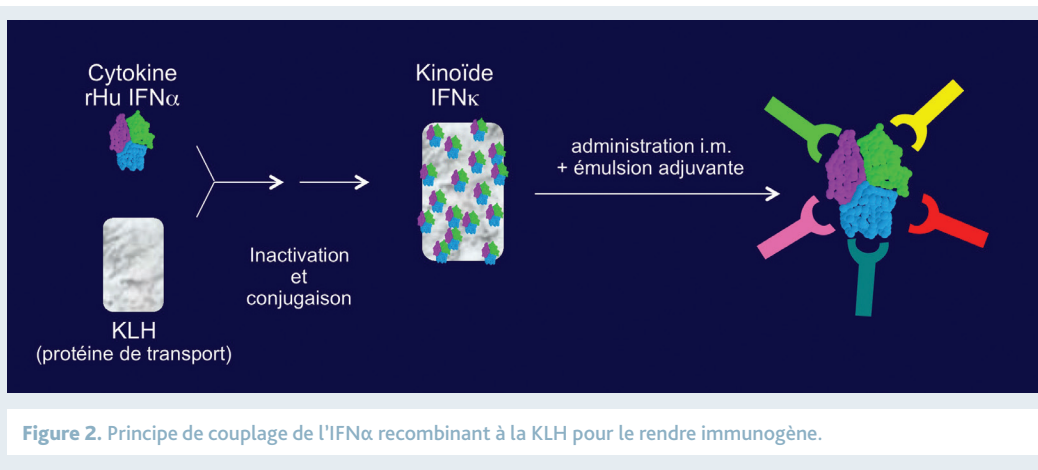


Figure 2. Principe de couplage de l'IFNα recombinant à la KLH pour le rendre immunogène.

donnée. En effet, une immunisation naturelle contre des cytokines du soi n'existe pas spontanément. On rend donc cette cytokine immunogène en la couplant à une grosse protéine de transport, la KLH (*Keyhole Limpet Haemocyanin*) [figure 2]. Il s'agit d'un complexe protéique de plusieurs sous-unités glycosylées et chargées en oxygène. Cette grosse protéine est extraite d'un gastropode des eaux chaudes de Californie. Les caractéristiques d'une vaccination anti-interféron α (IFNα) avec ce procédé sont que la réponse immunitaire est polyclonale et se développe vis-à-vis des 13 IFNα de l'homme, sans réactivité croisée (*cross-reactivity*) vers l'IFNβ ou l'IFNγ.

Cette étude de phase I-II contre placebo visait à évaluer la tolérance, l'efficacité clinique et biologique et la capacité de neutralisation de l'IFNα de cette approche thérapeutique. Une escalade de dose était effectuée par paliers successifs en fonction de la tolérance des injections au palier précédent. Une injection intramusculaire était effectuée à J0, J7 et J28 puis, pour 50 % des patients, une quatrième injection était réalisée à S12 : 28 patients ont été inclus dans cette étude. Ils devaient avoir des facteurs antinucléaires ou anti-ADN positifs, avec une corticothérapie inférieure à 20 mg par jour. La tolérance du traitement était bonne en dehors de réactions inflammatoires au point d'injection. Aucune infection sévère ou infection virale n'a été identifiée. Une rechute de lupus a été provoquée par l'interruption brutale de la corticothérapie et

n'est donc pas imputable au traitement à l'essai. L'efficacité biologique du kinoïde a été étudiée par une analyse transcriptomique sur PBMC (cellules mononucléées du sang périphérique) de façon comparative entre l'inclusion et la fin du traitement. À l'inclusion, on observait 2 groupes de patients : ceux avec une signature IFNα (groupe avec des anti-ADN plus élevés et des fractions du complément plus basses) et un groupe sans signature IFN. La signature IFN est réprimée sous traitement par le kinoïde d'IFNα, pour ceux qui en avait une à l'inclusion. On note l'apparition d'une immunisation anti-IFN dans 100 % des cas. Le kinoïde d'IFNα a donc un bon profil de tolérance et une efficacité biologique. L'efficacité clinique du traitement sera à évaluer sur des études de phase III.

Conséquences cliniques, biologiques et immunologiques de la correction d'une carence en vitamine D dans le lupus (M. Petri, 596, et B. Terrier, 577)

Il a été démontré *in vitro* que la vitamine D avait un rôle immunomodulateur sur les lymphocytes T régulateurs et sur les T *helper* 17 (Th17). L'objectif de cette étude était d'identifier des patients carencés en vitamine D (dosage inférieur à 30 ng/ml), de corriger la carence et d'étudier les conséquences cliniques,

biologiques et immunologiques de cette correction. Il s'agissait d'une population de patients avec une faible activité (SELENA-SLEDAI moyen à 2). Vingt patients carencés ont été identifiés et supplémentés par 100 000 UI par semaine pendant 4 semaines, puis par 100 000 UI par mois pendant 6 mois. On observe sur la *figure 3* que la supplémentation est efficace sur le dosage sérique de vitamine D à 2 mois, mais qu'elle tend rapidement à rejoindre la barre des 30 ng/ml à 6 mois. La supplémentation en vitamine D n'a pas modifié significativement l'activité du lupus mesuré par le SELENA-SLEDAI, mais on parlait d'une population à faible activité sur le SLEDAI. La fraction C3 du complément n'a pas été modifiée significativement par le traitement, mais le taux d'anti-ADN a diminué significativement à 2 mois et à 6 mois. L'effet de la correction d'une carence en vitamine D a été analysé sur le plan immunologique en étudiant l'expansion ou la restriction des populations cellulaires jouant un rôle capital dans le contrôle du lupus : lymphocytes Th1, T régulateurs et Th17, lymphocytes B mémoires. Il a été observé une augmentation des populations de lymphocytes T régulateurs et une diminution des lymphocytes Th1, Th17 et B mémoires, ce qui, théoriquement, correspond à un profil immunorégulateur favorable dans le lupus.

Le béliumab dans le traitement des néphropathies lupiques : analyse post hoc des études BLISS-52 et BLISS-76 à 52 semaines (M.A. Dooley 2472)

Les essais randomisés BLISS-52 et BLISS-76 n'étaient pas conçus pour étudier l'effet du béliumab dans

les atteintes rénales sévères puisque ce paramètre était un critère d'exclusion. Cependant, 15 à 16 % des patients présentaient une atteinte rénale modérée à l'inclusion. Les auteurs ont donc souhaité analyser l'effet du béliumab sur ces atteintes.

Cette étude est purement exploratoire et aucune conclusion ferme ne peut être déduite de ces observations. Les auteurs relèvent une réduction des rechutes rénales dans les 2 groupes de traitement (béliumab 1 mg et 10 mg) par rapport au placebo. De la même façon, ils observent une augmentation du pourcentage de rémissions rénales, une réduction de la protéinurie si elle était supérieure à 0,5 g/24 h à l'inclusion et une augmentation du pourcentage de patients avec négativation des anti-ADN ou augmentation du taux de C3/C4 par rapport au groupe placebo. Ces données, bien que modestes, inciteront peut-être à effectuer une étude de phase III du béliumab dans les néphropathies lupiques.

Les données de tolérance à 6 ans du béliumab

(J.T. Merrill, 584)

Cette étude a regroupé tous les patients des essais randomisés visant à évaluer l'efficacité du béliumab au cours du lupus. Les données à 6 ans regroupent plus de 1 500 patients-années et montrent des profils de tolérance stables dans le temps avec un nombre d'infections sévères oscillant entre 2,8 et 5,3, valeurs comparables à celles observées avec d'autres biothérapies (*tableau*). Les 5 décès observés sont de causes variées : suicide, insuffisance cardiaque ou infection. Ces données sont rassurantes pour l'utilisation proche que nous en ferons dans le lupus.

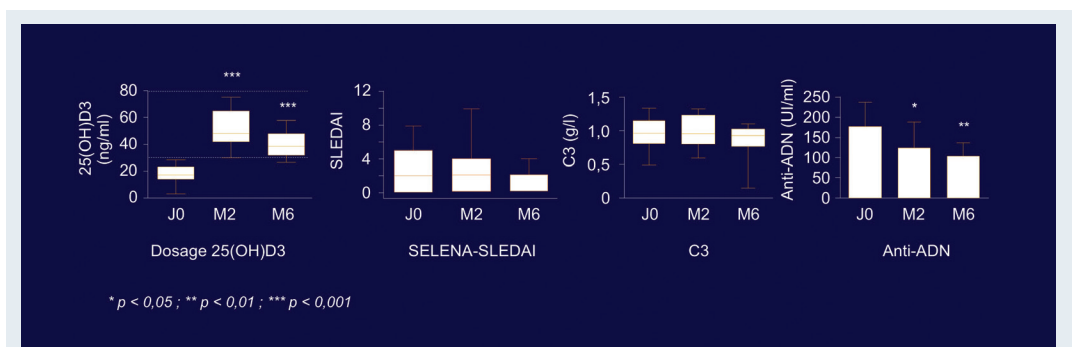


Figure 3. Effets cliniques et biologiques d'une supplémentation en 25(OH)D3 de patients carencés.

Tableau. Données de tolérance du bélimumab avec 6 ans de recul.

Intervalle de temps	1 (0-1 an)	2 (1-2 ans)	3 (2-3 ans)	4 (3-4 ans)	5 (4-5 ans)	6 (5-6 ans)
Patients, n (patients-années)	336 (320,1)	339 (299,1)	274 (258,1)	248 (234,2)	223 (215,8)	208 (171,9)
Effets indésirables	326 (101,8)	322 (107,7)	260 (100,8)	237 (101,2)	211 (97,8)	167 (97,2)
Effets indésirables graves	55 (17,2)	52 (17,4)	49 (19,0)	31 (13,2)	41 (19,0)	25 (14,5)
Infections	254 (79,4)	237 (79,2)	192 (74,4)	181 (77,3)	145 (67,2)	104 (60,5)
Infections sévères	17 (5,3)	14 (4,7)	8 (3,1)	8 (3,4)	6 (2,8)	7 (4,1)
Tumeurs	0	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (1,4)	2 (1,2)
Mortalité	3 (0,8)	0	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0

Intérêt du rituximab dans le traitement des vascularites à ANCA : données de tolérance et d'efficacité à 18 mois

(J.H. Stone, 2432)

L'étude RAVE, présentée en 2009 et publiée en 2010, visait à démontrer la non-infériorité du rituximab (RTX) par rapport à une combinaison cyclophosphamide (CYC) pendant 6 mois + relais par azathioprine (AZA). Il s'agissait de vascularites à ANCA (BVAS [Birmingham Vasculitis Activity Score] > 3 – BVAS moyen = 8) avec 34 % de vascularites MPO+ et 66 % de vascularites PR3+. Les profils de tolérance et d'efficacité à long terme (18 mois) ont été présentés cette année. La rémission était définie par un BVAS à 0 et une rémission complète par un BVAS à 0 et l'arrêt de la corticothérapie. L'étude ne montre pas de différence d'efficacité entre les 2 groupes jusqu'à 18 mois de suivi. Les patients à risque de rechute avaient les caractéristiques suivantes : maladie réfractaire à l'inclusion, sans atteinte rénale, anti-PR3+, polyangéite granulomateuse. Les profils de tolérance étaient comparables dans les 2 groupes. Ni le taux des ANCA ni celui des lymphocytes B n'étaient prédictifs de rechute pris isolément, mais l'association ANCA négatifs et lymphocytes B bas persistants était peu associée aux rechutes. La déplétion B était profonde avec les 2 types de traitement, mais plus durable sous CYC-AZA. Cette étude suggère que 4 cycles de RTX (4 x 375 mg/m²) ont la même efficacité à long terme que 6 mois de CYC relayés par 12 mois d'AZA. La tolérance des 2 groupes de traitement était comparable.

Place de l'adalimumab dans le traitement de la maladie de Horton : étude HECTOR

(X. Mariette, 1508)

Cette étude avait pour objectif de démontrer un intérêt des anti-TNF en traitement d'induction d'une maladie de Horton à visée d'épargne cortisonique. Les critères d'exclusion étaient : un cancer dans les 5 dernières années, des infections récidivantes et une tuberculose latente (intradermoréaction [IDR] ou tests sériques). Ainsi, 70 patients ont été inclus dans cette étude et randomisés entre le bras adalimumab (ADA) [n = 34] ou le bras placebo (n = 36). Tous les patients recevaient une corticothérapie orale et devaient respecter un protocole de décroissance préétabli en fonction de la réponse clinique et des valeurs de la CRP. En cas de non-réponse à ces 2 critères, les patients revenaient au palier précédent de corticoïdes. Le groupe verum avait 6 injections d'ADA à 15 jours d'intervalle, soit un traitement d'induction de 10 semaines. On considérait l'objectif principal de l'étude comme atteint si les patients étaient en rémission clinique et à 0,1 mg/kg/j de prednisone ou moins au jour de l'évaluation (28 semaines) ; 47,1 % des patients du groupe ADA ont atteint le critère principal contre 47,2 % dans le groupe placebo, soit une différence bien sûr non significative. La tolérance du traitement n'était pas en défaveur du groupe ADA. Cette étude ne permet pas de démontrer l'intérêt de l'ADA dans le traitement de la maladie de Horton en termes d'épargne cortisonique.

Syndromes associés aux IgG4 : présentation clinique et intérêt du rituximab dans la prise en charge thérapeutique

(A. Khosroshahi, 1713 et 1740)

Les syndromes associés aux immunoglobulines G4 (IgG4) sont aussi nommés MOLPS (*MultiOrgan LymphoProliferative Syndrome*). Ce groupe d'affections partage des caractéristiques histologiques communes des organes atteints et une augmentation du taux sérique des IgG4. De nombreux organes ou tissus peuvent être atteints : les glandes salivaires (diagnostic différentiel du syndrome de Sjögren mais moins de syndromes secs, moins d'arthrites, moins d'autoanticorps SSA, SSB ou de facteur rhumatoïde, une plus grande prévalence chez l'homme [environ 60 %]), des pseudotumeurs (orbite, seins, thyroïde, hypophyse, etc.), aorte, poumons, prostate, foie, pancréatite, ganglions, pachyméningite. Le diagnostic repose sur l'association d'une augmentation des IgG4 sériques (> 135 mg/l) et sur la présence d'un infiltrat plasmocytaire IgG4+ (IgG4+/IgG+ > 50 %) associé à de la fibrose ou à de la sclérose. Une des atteintes décrite au cours de l'ACR 2011 a été la fibrose rétropéritonéale. Les auteurs ont choisi ici une valeur seuil de l'infiltrat histologique plasmocytaire IgG4+ de 30 % (au lieu de 50 % dans la description princeps). Parmi 19 cas de fibrose dite idiopathique, les auteurs ont identifié 12 cas de fibrose rétropéritonéale liée au MOLPS. Ces atteintes étaient fréquemment associées à une fibrose périaortique (83 %) par rapport aux formes réellement idiopathiques (23 %).

Le traitement des atteintes du MOLPS repose essentiellement sur la corticothérapie, parfois associée à des immunosuppresseurs (IS) classiques, dont l'efficacité est modeste. Cette équipe a étudié l'efficacité d'un traitement par RTX (1000 mg à J1 et à J15) chez 10 patients. L'efficacité du traitement était jugée sur l'évolution clinique, sur l'imagerie selon les organes atteints, sur le dosage des IgG4, la diminution de la corticothérapie et le sevrage en IS. Les patients présentaient des atteintes polymorphes : pancréas, voies biliaires, aorte, glandes salivaires ou lacrimales, ganglions, thyroïde, rétropéritoine. Le RTX a été efficace dans les 10 cas, avec un arrêt de la corticothérapie et des IS ainsi qu'une diminution des IgG4. Quatre patients ont été retraités au sixième mois pour réascension des IgG4 ou récurrence clinique. À 21 mois en moyenne (10-32 mois), 9 patients sur 10 avaient normalisé le taux d'IgG4. Le RTX semble

être une option thérapeutique efficace dans le traitement du MOLPS, les IgG4 sériques étant bien corrélées à l'évolution clinique.

Mécanismes profibrosants dans la sclérodémie : de nouvelles pistes thérapeutiques ? (C. Dees, 2427, et A. Akhmetshina, 2535)

► Les phénomènes de fibrose au cours de la sclérodémie se caractérisent par une activation fibroblastique excessive conduisant à un excès de synthèse de la matrice extracellulaire. Une augmentation de l'activation de JAK2 est observée dans la peau de patients sclérodermiques. La stimulation de fibroblastes normaux par le TGFβ augmente la phosphorylation de JAK2 et conduit à un excès de synthèse de collagène. La préincubation de fibroblastes normaux par un inhibiteur de JAK2 (TG101209) prévient les phénomènes de fibrose induits par le TGFβ. L'effet antifibrosant de TG101209 a été confirmé dans 2 modèles animaux de fibrose cutanée (induction par la bléomycine et souris *tight skin 1*). L'inhibiteur de JAK2 (TG101209) pourrait être une approche thérapeutique prometteuse dans les lésions fibrosantes de la sclérodémie.

► La voie Wnt est activée au cours de la sclérodémie avec une accumulation de β-caténine, facteur de transcription qui, après activation, va transloquer dans le noyau pour activer la synthèse de gènes cibles. Le TGFβ est capable d'activer la voie Wnt par une inhibition de DKK-1, un puissant inhibiteur de la voie Wnt. L'activation de la voie Wnt conduit à des phénomènes de fibrose (synthèse de collagène) sur des cultures de fibroblastes. L'expression de DKK-1 est diminuée dans la peau de patients sclérodermiques par rapport à un sujet sain. Une surexpression de DKK-1 est capable de bloquer l'effet fibrosant induit par le TGFβ.

Intérêt de l'échographie articulaire dans la sclérodémie (M. Elhai, 1718)

L'évaluation des lésions tendineuses et synoviales est difficile dans la sclérodémie en raison de l'atteinte cutanée sclérodermique. L'intérêt de l'échographie articulaire dans la sclérodémie n'a jamais été évalué. Cette étude recherchait en écho-

graphie la présence de synovites, de ténosynovites, d'acro-ostéolyse, de calcinose et de troubles de la microvascularisation. Les résultats de l'échographie étaient comparés à l'examen clinique et aux données de l'imagerie standard des mains et poignets. Cinquante-deux patients consécutifs ont été analysés. Il s'agissait, dans 40 % des cas, de formes cutanées diffuses. L'âge moyen des patients était de 56,3 ans (\pm 14,1 ans) ; 75 % étaient des femmes. La durée moyenne d'évolution de la sclérodémie était de 8,6 ans. Les synovites et les ténosynovites étaient plus fréquemment détectées en échographie (46 % et 27 % respectivement) qu'à l'examen clinique (15 % et 6 % respectivement). Le handicap n'était pas associé à la présence de synovites ou de ténosynovites. Une CRP élevée était associée à la présence de lésions inflammatoires en doppler puissance ($p = 0,04$). En revanche, comme attendu, l'échographie n'avait pas d'intérêt pour les lésions de calcinose ou d'acro-ostéolyse bien visualisées en radiographie standard. L'échographie articulaire est donc plus sensible que l'examen clinique pour la détection de synovites et de ténosynovites au cours de la sclérodémie.

Traitement des atteintes articulaires dans la sclérodémie

(M. Meunier, 1462)

Cette étude pilote visait à évaluer l'efficacité du tocilizumab (TCZ) [8 mg/kg/mois] et de l'ABA (10 mg/kg/mois) dans le traitement des atteintes articulaires synoviales de la sclérodémie. Ainsi, 18 patients ont été traités par TCZ ($n = 14$) et par ABA ($n = 4$). Les patients sclérodermiques avaient une forme cutanée diffuse dans 46 % des cas, mais 4 patients (22 %) avaient des anti-CCP suggérant des formes cliniques de chevauchement avec une polyarthrite rhumatoïde. Les 2 traitements ont montré une efficacité significative sur le nombre de synovites et la diminution du DAS28. Aucune efficacité n'était observée sur le score de Rodnan ou sur le *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). Cette étude pilote suggère que le TCZ et l'ABA pourraient être efficaces dans le traitement des synovites au cours de la sclérodémie avec la réserve que certains de ces patients avaient probablement une connectivite de chevauchement avec la polyarthrite rhumatoïde. Une confirmation sur des cohortes de plus larges effectifs semble nécessaire. ■