

REVUES GÉNÉRALES Thérapeutique

Lupus érythémateux systémique et biothérapies

RÉSUMÉ : Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, mais les premiers résultats des études évaluant ces biothérapies dans le lupus érythémateux systémique sont plutôt décevants. Le rituximab et l'abatacept n'ont pas démontré leur efficacité dans des études randomisées. Le rituximab fait malgré tout l'objet d'un protocole thérapeutique temporaire renouvelé en juillet 2010. Le belimumab est la première biothérapie ayant démontré sa supériorité par rapport au placebo chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique sans atteinte rénale.

Des résultats sont attendus pour l'atacept. Les anti-TNF et le tocilizumab pourraient apporter un bénéfice chez certains patients lupiques. D'autres molécules candidates vont être évaluées dans les années à venir : anti-interféron- α et anti-interféron- γ , anti-CD28, anti-IL10 et monoclonaux dirigés contre le complexe d'attaque membranaire.



→ E. HACHULLA

Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes et Maladies Systémiques Rares,
Service de Médecine Interne,
Hôpital Claude Huriez, CHU, LILLE.

La meilleure connaissance physiopathologique de la maladie lupique, l'identification de critères d'évolutivité de la maladie, l'avènement des corticoïdes et l'utilisation des immunosuppresseurs ont considérablement modifié le pronostic du

lupus érythémateux systémique (LES) ces 50 dernières années.

En effet, la survie à 5 ans qui était inférieure à 50 % en 1955 est actuellement supérieure à 90 %. En Europe, le taux de survie à 10 ans est de l'ordre

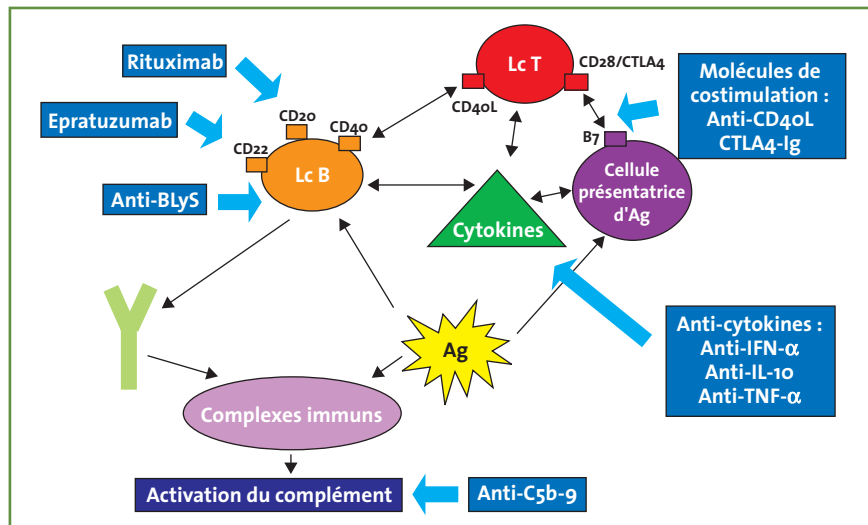


FIG. 1: Les différentes cibles possibles des biothérapies dans le lupus érythémateux systémique d'après Karim M.Y., schéma légèrement modifié [1].

de 94 % en l'absence de néphropathie et de 88 % en cas d'atteinte rénale. Le taux de décès reste néanmoins 4 fois supérieur à celui de la population générale de même âge.

Les deux principales causes de décès dans les 5 premières années d'évolution du lupus restent les atteintes rénales et les infections. Après 5 ans d'évolution, les deux principales causes sont les atteintes vasculaires (infarctus cérébral et du myocarde) et les complications infectieuses. La prise de conscience depuis quelques années de ces risques infectieux et vasculaires nous amène aujourd'hui à modifier nos comportements en évaluant mieux le rapport risque/bénéfice des traitements choisis et en prenant en compte les facteurs de risque cardiovasculaires associés. L'ère nouvelle des biothérapies dans le LES (*fig. 1*) débute tout juste.

Biothérapies ciblant les lymphocytes B

Le rôle majeur du lymphocyte B (LcB) dans de nombreuses pathologies auto-immunes est à l'origine du développement de nouvelles molécules ciblant la fonction du lymphocyte B. Le rôle du LcB ne se limite pas à la production d'auto-anticorps, il est aussi capable de présenter l'antigène par l'intermédiaire des immunoglobulines membranaires et les molécules HLA. Le LcB peut aussi produire des cytokines et moduler le répertoire T. L'activation du LcB autoréactif est la conséquence d'une rupture de la tolérance. Certaines molécules provoquent l'apoptose du LcB, d'autres agissent directement sur certaines molécules de survie.

1. Le rituximab

C'est un anticorps monoclonal chimérique dont la cible est le récepteur

CD20 des LcB. L'étude EXPLORER évaluant le rituximab *versus* un placebo chez des patients lupiques sans atteinte rénale, d'activité modérée à sévère, vient d'être publiée [2]. Tous les patients avaient un BILAG A ou un BILAG B dans au moins deux organes malgré un traitement associant corticoïdes et au moins une ligne d'immunosuppresseurs.

La prednisone était initialement prescrite à la dose de 0,5 à 1 mg/j afin de traiter la poussée de la maladie avant d'être progressivement diminuée. A 52 semaines, l'étude est négative sur l'objectif principal et négative sur les différents objectifs secondaires.

Il est pourtant intéressant de noter que l'objectif principal a été atteint dans le sous-groupe afro-américain et chez les Hispaniques qui sont considérés comme ayant habituellement une maladie plus fréquemment réfractaire. Les patients qui étaient sous méthotrexate à l'entrée dans l'étude ont tiré bénéfice du rituximab sur le score BILAG. La tolérance du rituximab a été bonne sans augmentation significative des complications infectieuses chez les patients par ailleurs sous corticoïdes et immunosuppresseurs.

Si le rituximab dans cette étude ne fait pas mieux que le placebo, il n'est pas exclu qu'il puisse remplacer le traitement conventionnel corticoïde et immunosuppresseur comme cela vient d'être montré dans l'étude rituximab en première ligne *versus* cyclophosphamide dans les vascularites à ANCA [3].

Les résultats présentés tout récemment de l'étude randomisée faite dans la néphropathie lupique proliférative de classe III ou IV (étude LUNAR) avec le rituximab *versus* placebo sont aussi négatifs [4]. Tous les patients ont reçu le traitement de référence associant corticothérapie

et mycophénolate mofétil. La dose quotidienne moyenne de MMF était de $2,4 \pm 0,63$ g dans le bras placebo et $2,7 \pm 0,41$ g dans le bras rituximab. Malgré une déplétion lymphocytaire B complète chez tous les patients du bras rituximab, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux bras. C'est probablement les fortes doses de corticoïdes et le traitement immunosuppresseur concomitant qui ont masqué le bénéfice potentiel de la molécule.

Ramos-Casals *et al.* [5] ont fait une revue systématique de la littérature des cas publiés entre janvier 2002 et décembre 2007 des patients lupiques âgés de plus de 18 ans traités par rituximab. Ainsi, 35 articles ont été sélectionnés rassemblant 9 études et 26 séries ou cas cliniques. 188 patients lupiques traités par rituximab ont été identifiés. Du fait de l'hétérogénéité de la définition de la réponse au traitement, il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives d'études rétrospectives et non contrôlées. Cependant, dans la plupart de ces publications, la réponse clinique était définie comme la disparition des symptômes qui avaient motivé l'utilisation du rituximab ou l'amélioration significative d'une ou plus des manifestations systémiques du lupus. En utilisant ces critères, on peut considérer que 171 sur les 188 cas rapportés (91 %) avaient une évolution clinique favorable qui peut varier en fonction du type d'atteinte d'organe ou du type du symptôme. Il semble y avoir une meilleure réponse thérapeutique lorsque le rituximab est associé au cyclophosphamide (98 % vs 82 %, $p < 0,001$). D'autre part, l'adjonction de cyclophosphamide pourrait réduire le risque de survenue d'anticorps antichimériques humains (HACA). Il semble aussi que les patients traités par 4 perfusions de

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

375 mg/m² aient une meilleure réponse que ceux ayant reçu 1 g en 2 fois, espacées de 15 jours (94 % vs 83 %, $p = 0,048$).

Si peu d'effets indésirables graves ont été rapportés avec le rituximab, selon les dernières données disponibles, 126 cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) suspectée ou confirmée ont été rapportés dans le monde chez des patients traités par rituximab, sur environ 1 910 000 patients exposés au produit depuis sa commercialisation. Il s'agit le plus souvent de cas survenus chez des patients ayant une hémopathie maligne, mais 7 cas de LEMP ont été rapportés chez des patients traités pour une pathologie auto-immune systémique : polyarthrite rhumatoïde ($n = 3$), LES ($n = 2$), vascularite ($n = 1$) et dermatomyosite ($n = 1$). Quatre cas supplémentaires ont été rapportés dans une indication hématologique (anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique idiopathique). La prescription du rituximab doit donc tenir compte de ce risque évalué à 0,0066 %.

En définitive, au vu des essais EXPLORER et LUNAR, il n'est pas recommandé d'utiliser le rituximab en première ligne chez les patients ayant un lupus modérément évolutif. Sur la base de l'analyse de ces cas, les indications du rituximab dans le LES reposent uniquement sur avis d'experts. S'il existe en France un protocole thérapeutique temporaire (PTT) permettant l'utilisation du rituximab dans le lupus systémique réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques (PTT renouvelé en juillet 2010), il n'y a pas, à ce jour, de recommandation internationale plaçant le rituximab dans la stratégie thérapeutique du lupus, et il persiste de nombreuses interrogations concernant ses modalités exactes d'utilisation.

2. L'epratuzumab

L'epratuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD22 en cours de développement dans le lupus. Son mode d'action n'est pas bien connu. Cette molécule ne provoque pas de déplétion lymphocytaire B complète et, en principe, ne modifie pas le taux d'IgG.

Une première étude ouverte pilote vient d'être rapportée [6]. Il s'agit des résultats couplés de 2 études randomisées ($n = 90$). L'epratuzumab apparaît bien toléré avec des effets indésirables comparables au groupe placebo, notamment en termes d'infections graves. L'epratuzumab semble efficace dans les atteintes non rénales et non neurologiques du lupus. La dose optimale est de 360 mg/m². Une étude de phase II est nécessaire afin de confirmer l'intérêt de cette molécule.

Biothérapies ciblant les lymphocytes T

L'abatacept est un modulateur sélectif de la co-stimulation des lymphocytes T. C'est une protéine de fusion soluble constituée du domaine extracellulaire du CTLA-4 humain lié au fragment Fc modifié d'une l'IgG1 humaine (CTLA4-Ig). L'abatacept est aujourd'hui approuvé dans la polyarthrite rhumatoïde.

Merrill *et al.* [7] ont rapporté récemment les résultats d'une étude de phase II ayant évalué l'abatacept dans le lupus en poussée (atteinte articulaire, sèches ou lupus discoïde). La randomisation se faisait sur un mode 2 : 1 abatacept 10 mg/kg versus placebo ($n = 118$). En traitement d'attaque, tous les patients recevaient 30 mg/j de prednisone pendant 1 mois avant une décroissance progressive. L'objectif princi-

pal non atteint dans le groupe abatacept était la proportion de patients à 1 an ayant fait une nouvelle poussée (BILAG A ou B). Une analyse *post-hoc* a cependant montré que dans le sous-groupe des patients avec atteintes articulaires, la proportion de nouvelles poussées dans l'année était de 57,1 % dans le groupe abatacept versus 84,4 % dans le groupe placebo. Les auteurs concluent que bien que l'abatacept n'ait pas démontré son efficacité sur l'objectif primaire de cette étude, il y a une tendance au bénéfice de la molécule dans les formes articulaires. L'abatacept ne fait pas l'objet d'un PTT dans le LES.

Biothérapies ciblant les molécules de survie du lymphocyte B

1. BLyS

BLyS (*B lymphocyte stimulator*) est une protéine de 285 acides aminés, membre de la superfamille des récepteurs du TNF. Il est synonyme de BAFF (*B-cell-activating factor belonging to the TNF family*). C'est une molécule clé dans la survie des cellules lymphocytaires B qui peut se fixer sur 3 récepteurs membranaires différents (TACI, BCMA et BAFF-R/B lymphocyte stimulator receptor 3 [BR-3]) du lymphocyte B. BLyS inhibe l'apoptose des lymphocytes B et stimule la différenciation de ces cellules en cellules plasmocytaires productrices d'immunoglobulines. BLyS est surexprimé chez les patients lupiques et dans d'autres maladies auto-immunes. Les taux de BLyS et de son ARN messager sont corrélés avec les variations d'activité du lupus et du titre des anticorps anti-ADN.

2. Le belimumab

Le belimumab est un anticorps monoclonal totalement humanisé IgG1

lambda qui se fixe sur BlyS soluble et inhibe ainsi son activité biologique. Une étude de phase II a montré des résultats encourageants [8].

Deux études de phase III viennent de confirmer le bénéfice de cette molécule dans le lupus systémique actif et "séropositif" sans atteinte rénale. La première présentée à l'ACR 2009 (BLISS-52) a rassemblé 865 patients lupiques avec anticorps antinucléaires à titre $\geq 1/80$ et/ou des anti-ADN natifs double brin à taux ≥ 30 UI/mL et un score de SELENA/SLEDAI ≥ 6 (avec un traitement stable depuis au moins 30 j) (Navarra S, ACR 2009). Ces patients ont été randomisés pour recevoir le belimumab à la dose de 1 ou 10 mg/kg ou un placebo sur une période de 52 semaines en association aux traitements de référence habituellement utilisés dans le lupus systémique en poussée. Les patients recevaient une perfusion aux jours 0, 14, 28 et tous les 28 j pendant 48 semaines. L'objectif principal était le nombre de répondeurs à la semaine 52 sur le critère composite SRI (SLE Responder Index): amélioration du SELENA/SLEDAI d'au moins 4 points, absence de nouveau BILAG A ou de deux nouveaux BILAG B et pas plus de 0,3 point d'aggravation sur l'échelle d'évaluation globale du clinicien *versus* baseline. L'âge moyen des patients était de 35,5 ans, il y avait 94,9 % de femmes, 26,5 % étaient Caucasiens, 37,8 % Asiatiques et 32,3 % Américains. La durée moyenne d'évolution du lupus était de 5,3 ans. 69,4 % des patients étaient sous prednisone à la dose d'au moins 7,5 mg/j. 42,2 % étaient sous immunosuppresseurs. Le taux de réponse était significativement meilleur dans les bras belimumab: 51,4 % dans le bras 1 mg/kg ($p = 0,013$), 57,6 % dans le bras 6 mg ($p = 0,0006$) contre 43 % dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu plus d'infections sévères dans les groupes belimumab que dans le groupe placebo.

BLISS-76 est la 2^e étude randomisée de phase III présentée à l'EULAR en 2010 (von Vollenhoven RF, EULAR 2010). Cette étude a rassemblé 819 patients lupiques avec anticorps antinucléaires à titre $\geq 1/80$ et/ou anti-DNA natifs > 30 UI/mL et un score de SELENA/SLEDAI ≥ 6 et un traitement stable depuis au moins 30 jours. La randomisation s'est faite selon 3 bras: 1 bras belimumab 1 mg/kg IV, 1 bras belimumab 10 mg/kg IV et 1 bras placebo. Les patients recevaient une perfusion à J0, J14, J28 et tous les 28 jours pendant 72 semaines. Dans tous les cas, les patients recevaient le traitement conventionnel. Le critère d'efficacité était aussi le SLE Responder Index. Le taux de réponse était significativement meilleur dans le bras belimumab 10 mg/kg: 43 % contre 34 % dans le groupe placebo ($p = 0,021$). La tolérance du belimumab a été excellente: 5 % d'infections sérieuses dans le groupe placebo, 6 % dans le groupe belimumab 1 mg et 7 % dans le groupe belimumab 10 mg.

En conclusion, le bénéfice du belimumab comme traitement de fond du lupus se confirme permettant un meilleur contrôle de la maladie. Ces deux études permettent d'espérer sa mise sur le marché au cours de l'année 2011.

3. L'atacept

L'atacept est une protéine de fusion associant un résidu du récepteur TACI et la fraction Fc d'une immunoglobuline. Cette molécule est capable de neutraliser BlyS (ou BAFF) mais également APRIL. BAFF est exprimé par les monocytes, macrophages et cellules dendritiques notamment. Cette protéine transmembranaire est clivée par une protéase libérant une forme soluble. BAFF peut se fixer sur 3 récepteurs membranaires du lymphocyte B: BAFF récepteurs, TACI et BCMA (*B cell maturation antigen*).

BAFF récepteur est le récepteur qui influence la différenciation et la survie du lymphocyte B. TACI est un récepteur inhibiteur des lymphocytes B. APRIL, qui a une homologie avec BAFF, est exprimé par des cellules mononucléées phagocytaires de nombreux organes, mais peut aussi être exprimé de façon aberrante par les lymphocytes B tumoraux. L'atacept est une molécule qui va favoriser l'apoptose des lymphocytes B réactifs et va aider à restaurer la fonction T régulatrice.

L'atacept a confirmé dans une étude de phase Ib sa bonne tolérance [9]. On observe une diminution du taux de CD19 après 1 mois de traitement jusqu'à -50 % environ du taux initial. Il existe aussi une diminution du taux d'immunoglobulines G, A et M dose-dépendante. Ce traitement prometteur dans le lupus fait actuellement l'objet d'une étude de phase II/III dont les inclusions sont terminées et les résultats attendus pour 2011.

Biothérapies ciblant les cytokines

1. TNF et infliximab

Dans certains modèles murins, le TNF semble être un médiateur pro-inflammatoire. Bien que les anti-TNF peuvent induire l'apparition d'anti-ADN, les premières utilisations d'anti-TNF dans le lupus ne sont pas accompagnées de poussée de la maladie alors que le titre des anticorps augmente habituellement transitoirement.

Aringer *et al.* [10] ont récemment rapporté les données de 6 patients traités au cours d'une phase pilote ouverte auxquels ils ont rajouté 7 nouveaux patients. Sur les 9 patients avec lupus rénal, 6 ont eu une réponse prolongée après 4 perfusions d'infliximab en com-

REVUES GÉNÉRALES

Thérapeutique

POINTS FORTS

- ➔ Le rituximab n'a pas démontré son efficacité dans deux essais randomisés dans le lupus érythémateux systémique avec ou sans atteinte rénale.
- ➔ Le rituximab pourrait trouver son indication dans les formes de lupus résistantes à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs. Le rituximab fait actuellement l'objet en France d'un protocole thérapeutique temporaire permettant son utilisation dans cette indication.
- ➔ Le belimumab apparaît comme un traitement de fond prometteur. Il a démontré son efficacité dans le lupus actif avec anticorps nucléaire dans deux essais randomisés. Les résultats sont attendus au cours de l'année 2011.
- ➔ Le bénéfice de l'infliximab et du tocilizumab doit être évalué dans des essais randomisés avant qu'ils puissent être utilisés dans la vraie vie.

binasion avec l'azathioprine pour une période supérieure à 5 ans. Les 5 patients avec arthrite étaient répondeurs, mais cette réponse ne durait guère plus de 2 mois après la dernière perfusion. Un autre patient a eu une amélioration durable dans le cadre d'une atteinte pulmonaire interstitielle. Aucun symptôme évoquant un lupus induit n'a été rapporté chez les patients, ni aucune poussée favorisée par la prise du médicament. La tolérance globale était bonne, un patient a développé une thrombose veineuse profonde et plusieurs épisodes infectieux.

Il pourrait y avoir une place de l'infliximab dans le traitement du lupus rénal qui reste à évaluer par une étude randomisée.

2. IL6 et tocilizumab

L'IL6 est l'une des multiples cytokines impliquées dans le lupus érythémateux systémique (LES). Dans le modèle murin du lupus, on trouve une élévation des taux sériques d'IL6 et une expression anormale de son récepteur. Chez l'Homme, certaines études ont retrouvé une élévation des taux d'IL6 corrélée à l'activité de la maladie et au titre des anti-ADN.

Sur ce rationnel, Illei *et al.* [11] ont mené une étude ouverte de phase I avec le tocilizumab (anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6) chez 16 patients lupiques avec une activité légère à modérée. Le tocilizumab a été administré en intraveineux tous les 15 jours pendant 12 semaines à des doses allant de 4 à 8 mg/kg. Sous traitement, il a été observé une amélioration du score SELENA-SLEDAI d'au moins 4 points chez 8 des 15 patients évaluable avec une disparition de tous les symptômes articulaires chez 4 des 7 qui en souffraient. Il a aussi été noté une diminution du titre des anticorps anti-ADN. Le traitement a été bien toléré. Il a été retrouvé une diminution du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles de 38 % à 56 % selon les doses employées, mais sans épisodes infectieux associés à la neutropénie.

Le tocilizumab pourrait être une alternative thérapeutique intéressante dans le LES, mais son bénéfice doit être confirmé dans une étude randomisée.

Conclusion

Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge de la polyarthrite rhu-

matoïde, mais pour l'instant n'ont pas révolutionné la prise en charge du LES. Les molécules ciblant le LcB sont sans doute de bonnes candidates mais les bonnes indications restent à confirmer (formes résistantes ou en remplacement des immunosuppresseurs ?). Le LcB semble être une bonne cible, mais les essais randomisés sont à ce jour décevants, sans doute du fait du design des études et du choix du critère principal.

Les anti-Blys et anti-Blys/APRIL sont prometteurs et pourraient se positionner comme d'authentiques DMARDs. Les anti-cytokines (anti-TNF et anti-IL6) devraient faire l'objet d'essais randomisés avant leur utilisation en pratique courante. D'autres molécules candidates vont être évaluées dans les années à venir : anti-interféron- α et anti-interféron- γ , anti-CD28, anti-IL10 et monoclonaux dirigés contre le complexe d'attaque membranaire. Tous les espoirs sont permis !

Bibliographie

1. KARIM MY, PISONI CN, KHAMASHTA MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus – what's hot and what's not! *Rheumatology*, 2009; 48: 332-341.
2. MERRILL JT, NEUWELT CM, WALLACE DJ *et al.* Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus. Evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*, 2010; 62: 222-233.
3. STONE JH, MERKEL PA, SEO P *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: a randomized controlled trial (RAVE). *Arthritis Rheum*, 2009; 60 Suppl. 10: 550.
4. FURIE R, LOONEY RJ, ROVIN B *et al.* Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN): results from the randomized, double-blind phase III LUNAR Study. *Arthritis Rheum*, 2009; 60 Suppl. 10: 1 149.
5. RAMOS-CASALS M, SOTO MJ, CUADRADO MJ *et al.* Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*, 2009; 18: 767-776.

6. PETRI M, BARRY A, KELLEY L *et al.* Randomized controlled trials of epratuzumab (Anti CD22 MAB targeting B cells) reveal clinically meaningful reductions in corticosteroid (CS) use with favorable safety profile in moderate and severe flaring SLE patients. *Annals Rheum Dis*, 2008; 67 Suppl. 2; 53.
7. MERRILL JT, BURGOS-VARGAS R, WESTHOVENS R *et al.* The efficacy and safety of abatacept in SLE: results of a 12-month exploratory study. *Arthritis Rheum*, 2008; 58: S1088.
8. WALLACE DJ, STOHL W, FURIE RA *et al.* A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2009; 61: 1168-1178.
9. DALL'ERA M, CHAKRAVARTY E, WALLACE D *et al.* Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. *Arthritis Rheum*, 2007; 56: 4142-4150.
10. ARINGER M, HOUSSIAU F, GORDON C *et al.* Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology*, 2009; 48: 1451-1454.
11. ILLEI GG, SHIROTA Y, YARBORO CH *et al.* Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*, 2010; 62: 542-552.

L'auteur a déclaré être consultant pour Roche et GSK.