

L'ANNÉE RHUMATOLOGIQUE

Maladies auto-immunes systémiques et vascularites : quoi de neuf ?



→ E. HACHULLA

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

Les maladies systémiques et les vascularites constituent un groupe de maladies large associant les connectivites, les vascularites nécrosantes, les artérites inflammatoires mais aussi les maladies auto-inflammatoires et les maladies de surcharge comme l'amylose. Les articles sélectionnés dans cette revue de la littérature internationale entre juillet 2011 et juillet 2012 concernent des points qui intéresseront la pratique quotidienne dans les domaines suivants : lupus systémique, syndrome de Sjögren primitif, vascularites systémiques, myopathies inflammatoires et sclérodémie systémique.

Lupus systémique

1. Azathioprine ou mycophénolate mofétil pour maintenir la rémission de la néphropathie lupique ?

L'azathioprine (AZA) utilisée en relais du cyclophosphamide (CYC) a longtemps été considérée comme le schéma thérapeutique le plus adapté pour le traitement des néphropathies lupiques prolifératives de classes III, IV ou V avec prolifération. Le mycophénolate mofétil (MMF) constitue une alternative dans le traitement d'attaque puisqu'il s'est avéré non inférieur au CYC pour la mise en rémission.

La question se pose aujourd'hui du relais immunosuppresseur proposé aux patients après mise en rémission. Dooley *et al.* [1] rapportent les données d'un essai randomisé, double aveugle, double placebo ayant inclus 227 patients ayant une néphropathie lupique mise en rémission pour recevoir soit du MMF à la dose de 2 g/j (n = 116) ou de l'AZA à la dose de 2 mg/kg/j (n = 111). A 36 mois, le MMF s'est avéré supérieur à l'AZA pour le maintien de la rémission : le *hazard ratio* pour l'échec de traitement est égal à 0,44 (IC 95 % = 0,15 – 0,77 ; p = 0,03).

En termes de tolérance, il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes, notamment pour ce qui concerne les effets indésirables graves infectieux.

En conclusion, le MMF a démontré une supériorité à l'AZA pour le main-

tien de la rémission des néphropathies lupiques.

2. Rituximab et néphropathie lupique : résultats d'un essai randomisé

L'étude LUNAR a évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi du RTX dans le cadre d'un essai randomisé de phase III, double aveugle versus placebo chez des patients atteints de néphropathie lupique traités concomitamment par corticoïdes et MMF [2]. Tous les patients avaient une néphropathie proliférative de classe III ou IV ± V avec prolifération. En traitement d'induction, tous les patients recevaient des bolus de 1 g de méthylprednisolone 3 jours de suite, puis relais prednisone 0,75 mg/kg (maximum : 60 mg) jusqu'à J16 avec diminution progressive pour atteindre une posologie ≤ 10 mg/j à la semaine 16. Était associé le MMF à la dose optimale de 3 g/j pendant au moins 52 semaines. Tous les patients étaient randomisés pour recevoir sur un mode 1/1 soit un placebo, soit le RTX à la dose de 1 g à J1, J15, J168 et J182. Les IEC et les ARA2 pouvaient être utilisés, mais devaient être introduits au moins 10 jours avant la randomisation.

L'objectif principal était la réponse rénale définie comme complète, partielle, ou pas de réponse à la semaine 52. Les critères pour la rémission rénale complète étaient : taux de créatinine normal s'il était normal en base, ou taux de créatinine ≤ 115 % de la valeur de base si le taux était normal en base ;

MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTÉMIQUES ET VASCULARITES

sédiments urinaires inactifs (moins de 5 globules rouges par champ et pas de cylindre); et ratio protéinurie/créatininurie $< 0,5$. La réponse était considérée comme partielle dans les cas suivants : taux de créatinine ≤ 115 % de la valeur de base ; nombre de globules rouges par champ ≤ 50 % du taux en base et pas de cylindre ; et au moins 50 % de diminution du rapport protéinurie/créatininurie jusqu'à une valeur < 1 si ce rapport était en base $\leq 3,0$, ou $\leq 3,0$ si ce rapport était en base $> 3,0$.

Avec ces critères stricts et ce traitement optimal, il n'a pas été montré de différence significative entre le bras RTX et le bras placebo. S'il y avait une tendance à un meilleur taux de réponse chez les patients noirs (70 % vs 45 %), la différence n'était pas significative.

La tolérance du RTX en association au MMF dans la population étudiée a été bonne avec un taux d'infections sévères de 16,4 % dans le groupe RTX versus 21,1 % dans le groupe placebo.

Il est intéressant de noter que la déplétion lymphocytaire B était habituellement obtenue dès J15 et que la reconstitution lymphocytaire ne se faisait que progressivement après le 300^e jour du protocole. L'étude LUNAR n'a donc pas démontré la supériorité du RTX versus placebo dans le cadre d'un schéma thérapeutique associant corticoïdes à fortes doses et MMF à fortes doses dans le traitement de la néphropathie lupique proliférative.

3. Rituximab et néphropathie lupique : les raisons d'un échec

L'étude LUNAR présentée ci-dessus était une étude de supériorité qui visait un bénéfice de 20 % sur la rémission rénale complète et 5 % sur la rémission rénale partielle. Cet essai qui visait à évaluer le taux de rémission complète et partielle à la semaine 52 est négatif. Les raisons en sont multiples [3] :

>>> Au total, 144 patients ont été randomisés, 72 dans chaque bras, ce qui était insuffisant pour démontrer une différence entre les 2 groupes.

>>> Le critère de rémission rénale complète était dur, basé sur un taux bas de protéinurie, un taux normal de créatinine et une normalité du sédiment urinaire.

>>> Tous les patients dans cette étude recevaient le traitement standard retenu comme efficace associant corticoïdes à fortes doses avec bolus de méthylprednisolone et relais 0,75 mg/kg de prednisone + MMF à dose progressive jusqu'à 3 g/j.

>>> L'évaluation à 52 semaines était peut-être trop précoce ; en effet, à cette date, il y avait une différence de 10 % entre les bras concernant la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50 % de la protéinurie par rapport à la valeur de base alors que cette différence augmentait jusqu'à 17 % à la semaine 78 ($p = 0,04$). Un suivi à 2 ans aurait été plus judicieux.

>>> Si les patients ayant une rémission rénale partielle avaient pu avoir une biopsie rénale à la semaine 52, il n'est pas impossible que le nombre de rémissions rénales complètes aurait été supérieur dans le groupe RTX.

>>> Alors qu'il était recommandé de baisser les doses de corticoïdes en dessous de 10 mg de prednisone à la semaine 16, la dose moyenne prise entre les semaines 16 et 52 était inférieure dans le groupe RTX (10,9 mg versus 12,8 mg dans le bras placebo, $p = 0,05$).

Les résultats publiés de l'étude LUNAR n'annoncent cependant vraisemblablement pas la fin de l'utilisation du RTX dans le lupus. En effet, il faudra se souvenir que dans le groupe RTX il y avait moins de patients ayant eu recours au cyclophosphamide du fait de l'aggravation de la maladie et que plus de patients ont atteint un score BILAG

C rénal, et cela était maintenu jusqu'à la semaine 78. De nouvelles stratégies d'utilisation du RTX devront être développées au cours du lupus.

4. Belimumab : résultats de la 2^e étude de phase III

Une première étude de phase III a démontré l'intérêt du belimumab dans le traitement des poussées de LES, hors atteinte rénale et neurologique grave. Cette étude, BLISS 52, avait été faite en Asie, en Amérique du Sud et en Europe de l'Est.

Les résultats présentés par Furie *et al.* [4] sont ceux de l'étude BLISS 76 réalisée en Amérique du Nord et en Europe. Les patients étaient traités jusqu'à la semaine 52 avec une évaluation finale à la semaine 76, mais l'objectif principal était à la semaine 52. Au total, 819 patients lupiques avec anticorps antinucléaires positifs ou anti-DNA natifs positifs ont été randomisés dans cette étude contrôlée versus placebo. Les patients en poussée de néphropathie lupique et les patients ayant une atteinte du système nerveux central ont été exclus de l'étude. La randomisation s'est faite selon 3 bras : 1 : 1, 1 pour recevoir du belimumab 1 mg/kg ou 10 mg/kg ou un placebo en intraveineux à J0, 14, 28 et tous les 28 jours pendant 72 semaines. L'objectif principal était le "SLE responder index" (SRI) défini comme une diminution du SELENA/SLEDAI score de 4 points ou plus, aucun nouveau BILAG A ou pas plus d'un nouveau BILAG B et pas d'aggravation de l'EVA de plus de 0,3 point sur une échelle de 0 à 3 faite par le médecin. A l'entrée dans l'étude, leur posologie devait être stable depuis au moins 30 jours avant la première administration du médicament étudié. Les patients devaient aussi être stables en termes de corticoïdes depuis au moins 30 jours avant la première administration du médicament étudié. Quarante-quatre pour cent à 48 % d'entre eux, en fonction des groupes, étaient à l'entrée dans l'étude à une posologie de

prednisone > 7,5 mg/jour. A partir de la randomisation, les doses de corticoïdes pouvaient être augmentées à la dose souhaitée par le clinicien jusqu'à la semaine 24. Ensuite, jusqu'à la semaine 44, les doses devaient revenir à 25 % de la dose prise en base ou 5 mg/j. Entre les semaines 44 et 52, il n'était pas possible d'augmenter les doses de corticoïdes au-delà de la dose prise en base. Dans le cas contraire, le patient sortait du protocole considéré comme en échec. A la semaine 52, le bélimumab 10 mg/kg démontrait sa supériorité par rapport au placebo (43,2 % répondeurs SRI versus 33,5 % dans le groupe placebo, $p = 0,017$). La durée de la réponse SRI était aussi meilleure dans le groupe bélimumab 10 mg/kg dans les 1 à 6 mois qui précédaient la semaine 52 et dans les 1 à 6 mois qui suivaient la semaine 52. La tolérance du médicament était assez comparable à celle du placebo, notamment pour les effets infectieux graves (2,6 % dans le groupe bélimumab 10 mg/kg versus 4 % dans le groupe placebo). Une seule infection opportuniste est survenue dans l'étude, chez un patient du groupe bélimumab 10 mg/kg.

En conclusion, il s'agit du 2^e large essai international de phase III démontrant le bénéfice du bélimumab prescrit en sus du traitement conventionnel chez des patients lupiques en poussée, hors poussée rénale et neurologique centrale.

Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif

1. Vers de nouveaux critères internationaux de classification ?

Un groupe international dénommé SICCA (pour *Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance*) vient de proposer de nouveaux critères de classification du syndrome de Sjögren [5]. Ces critères ont été approuvés par l'ACR. Ils sont basés uniquement sur des tests objectifs (**tableau I**).

Il est possible de classer un patient comme syndrome de Sjögren s'il remplit au moins 2 des critères objectifs suivants :

1/Présence d'anticorps anti-SSA/Ro et/ou anti-SSB/La ou positivité du facteur rhumatoïde et anticorps antinucléaires $\geq 1/320$

2/BGSA montrant un focus score $\geq 1/4$ mm² *

3/Kératoconjonctivite sèche avec score oculaire ≥ 3 (à condition que le patient ne soit pas en cours de traitement quotidien par collyre pour glaucome, qu'il n'ait pas eu de chirurgie de la cornée ou de chirurgie des paupières dans les 5 années précédentes) **

Avant de retenir le diagnostic, il faut avoir au préalable éliminé toutes les situations suivantes :

- Antécédents d'irradiation céphalique ou cervicale
- Infection par le virus de l'hépatite C
- Syndrome d'immunodéficience acquise
- Sarcoidose
- Amylose
- Réaction du greffon contre l'hôte
- Pathologies associées aux IgG 4

TABLEAU I : Critères de classification du syndrome de Sjögren. * sur la base de la définition histologique habituelle. ** sur la base des scores oculaires utilisés antérieurement

Le test de Schirmer n'a pas été retenu dans les critères de classification (≤ 5 mm en 5 min), du fait de sa faible sensibilité (42,7 % alors que sa spécificité était de 75,1 %).

Vascularites systémiques

1. Traitement des vascularites cryoglobulinémiques sévères par rituximab : résultats d'une étude randomisée

De Vita *et al.* [6] rapportent les résultats d'un essai randomisé visant à évaluer le bénéfice du RTX dans les vascularites cryoglobulinémiques sévères. 59 patients ont été recrutés pour cette étude. Ils avaient soit des ulcères cutanés, soit une atteinte glomérulaire, soit une neuropathie périphérique réfractaire. Pour les patients qui avaient une infection par le virus de l'hépatite C (53/57), 28 étaient en échec du traitement antiviral et 25 n'avaient pas d'indication à un traitement antiviral. Les patients étaient randomisés pour recevoir 2 perfusions de 1 g de RTX + un traitement corticoïde

avec diminution progressive des doses quand cela était possible avec une 2^e cure de RTX en cas de rechute. Les patients qui n'étaient pas dans le groupe RTX ont été traités par glucocorticoïdes, azathioprine, cyclophosphamide ou plasmaphèreses. En cas de non-réponse, ces patients pouvaient être switchés dans le groupe RTX. L'objectif principal était évalué à 12 mois et correspondait au nombre de patients qui étaient dans leur bras thérapeutique initial (survie sous traitement initial). L'objectif principal était ainsi atteint par 64,3 % des patients du groupe RTX versus 3,5 % des patients du groupe traitements conventionnels ($p < 0,0001$). Le score d'activité BVAS chez les patients du groupe RTX passait de $11,9 \pm 5,4$ en base à $7,1 \pm 5,7$ à M2 ($p < 0,001$) et $4,4 \pm 4,6$ à M24 ($p < 0,0001$). La durée médiane de réponse sous RTX était de 18 mois. Globalement, le RTX a été bien toléré ; 6 décès sont survenus (1 dans le groupe non RTX, 2 dans le groupe RTX et 3 dans le groupe switch vers le RTX) : 3 sont décédés d'accidents cardiovasculaires aigus, 2 de complications systémiques avec décompensation cirrhotique et 1 de pneumonie

MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTÉMIQUES ET VASCULARITES

compliquée d'hémorragie alvéolaire. Il y a eu 4 épisodes infectieux sérieux avec 2 pneumonies (1 dans le groupe non RTX et 1 dans le groupe switch vers le groupe RTX) et 2 infections urinaires compliquées (1 dans le groupe RTX et 1 dans le groupe switch vers le groupe RTX).

Les auteurs concluent que le RTX en monothérapie constitue une très bonne option pour le traitement des vascularites cryoglobulinémiques réfractaires aux traitements conventionnels.

Myopathies inflammatoires

1. Données du registre AIR

Environ 30 à 50 % des patients atteints de myopathie inflammatoire ont une résistance, une intolérance aux corticoïdes ou une corticodépendance. Dans ce cadre, différents immunosuppresseurs sont habituellement utilisés comme le méthotrexate, l'azathioprine, le léflunomide, la ciclosporine, le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil, les IgIV et les anti-TNF α . Il y a jusqu'à ce jour très peu de données publiées concernant l'intérêt du RTX. Couderc *et al.* [7] ont collecté les données de 30 patients inclus dans le registre français AIR. Il s'agissait de 21 femmes et de 9 hommes, l'âge moyen était de 52,5 ans, la durée d'évolution moyenne de la maladie était de 6,1 ans. Tous les patients avaient reçu au préalable au moins une ligne d'immunosuppresseur. 25 patients ont reçu le RTX sous la forme d'une cure de 1 g répétée à 15 j d'intervalle et les 5 autres ont reçu 4 perfusions espacées d'une semaine à la dose de 375 mg/m². Le RTX était associé à un immunosuppresseur chez 21 patients. 28 patients recevaient une corticothérapie concomitante à une dose moyenne de 21,2 mg/jour. Le suivi moyen était de 17,2 mois. Au cours du suivi, 7 épisodes infectieux sont survenus, 1 a été considéré comme grave et aussi sérieux (pyélonéphrite).

Le RTX a été considéré comme bénéfique chez 16 des 30 patients. La durée d'efficacité était de 15,5 mois. Parmi les 20 patients qui avaient un taux de CPK > 2 fois la normale, 11 (55 %) les ont normalisés. La corticothérapie a pu être diminuée chez 15 patients et arrêtée chez 4 autres. Les doses moyennes de corticoïdes ont pu être réduites de 21,2 à 9,9 mg/jour. Le testing musculaire n'était réalisé que chez 5 patients.

Les auteurs concluent que le RTX est globalement bien toléré chez les patients atteints de myopathie inflammatoire, qu'ils reçoivent ou non un traitement immunosuppresseur concomitant. La principale limite de cette étude est l'absence de réalisation systématique de la force musculaire chez tous les patients.

2. Dermatomyosite et cancer : valeur prédictive des auto-anticorps anti-p155

Il a récemment été rapporté que la présence d'anticorps dirigés contre une protéine 155 Kd ou un doublet 155/140 Kd considéré comme le même anticorps était associée à la présence d'un cancer chez des patients atteints de dermatomyosite (DM). Trallero-Araguas *et al.* [8] ont réalisé une méta-analyse de la littérature concernant l'association anti-p155 et cancer au cours des dermatomyosites. Six études rassemblant 312 cas de DM de l'adulte ont été sélectionnées. La sensibilité pour le diagnostic de cancer associé était de 78 % (IC 95 % = 45 - 94 %) avec une spécificité de 89 % (IC 95 % = 82 - 93 %). La présence d'anticorps anti-p155 multiplie le risque associé de cancer par plus de 27 (27,26 ; IC 95 % = 6,59 - 112,82). Le rapport de vraisemblance pour un test positif et négatif était respectivement de 6,79 (IC 95 % = 4,11 - 11,23) et 0,25 (0,08-0,76). En considérant comme probabilité la prévalence des anti-p155 à 17 %, la présence d'anti-p155 s'accompagne d'une valeur prédictive positive de 58 % et d'une valeur prédictive négative de 95 %.

Les auteurs concluent que la présence d'anticorps anti-p155 est utile pour le diagnostic de cancer associé aux myopathies inflammatoires et doit être utilisée en pratique.

Sclérodémie systémique

1. Hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodémie systémique : 60 % de survie à 3 ans

Durant la période d'août 2005 à juillet 2007, les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) idiopathique ou HTAP associée à la sclérodémie systémique (SclS) ont été inclus à partir de 60 sites américains et suivis pendant 3 ans. Au total, 279 patients avec HTAP idiopathique et 228 patients avec HTAP associée à la Scl ont été inclus au cours de la période de l'étude présentée par Clements *et al.* [9]. Alors que les paramètres hémodynamiques étaient significativement plus sévères dans le groupe HTAP idiopathique comparativement aux patients sclérodermiques (pression artérielle pulmonaire moyenne = 49 versus 40 mmHg; résistance vasculaire pulmonaire = 10 versus 7 unités Wood), la survie était moins bonne à 3 ans chez les patients sclérodermiques : 60 % vs 77 %, $p < 0,0001$. Au moment du diagnostic d'HTAP, 57,6 % des patients sclérodermiques et 46,3 % des patients avec HTAP idiopathique étaient en dyspnée de classe fonctionnelle III ou IV. Les patients sclérodermiques étaient plus âgés au moment du diagnostic d'HTAP (57 vs 53 ans en moyenne). Les patients sclérodermiques avaient aussi au diagnostic une DLCO inférieure (43 vs 63 % de la valeur prédite). Il est intéressant de noter qu'au moment du diagnostic d'HTAP 51,2 % des patients idiopathiques et 34,5 % des patients HTAP avec Scl avaient un taux de BNP normal inférieur à 140 pg/mL.

Malgré les traitements modernes, le pronostic d'HTAP associée à la SclS (qui

touche environ 8 à 10 % des patients) reste mauvais avec une survie moindre que dans l'HTAP idiopathique.

2. HTAP associée à la sclérodermie systémique : dépister tôt pour améliorer la survie

L'HTAP complique environ 10 % des SclS. L'HTAP touche les formes diffuses et les formes limitées, précocement ou tardivement dans l'évolution de la maladie. La survie à 3 ans n'est que de l'ordre de 60 % avec les traitements modernes que nous avons à disposition. Au cours des années 2002 et 2003 a été réalisée en France une étude de dépistage de l'HTAP dans une cohorte de 599 patients atteints de SclS. Tous les patients ont eu un suivi d'environ 3 ans. Au cours de ces 3 ans, les patients avaient un dépistage systématique régulier de l'HTAP. Ainsi, 16 nouveaux diagnostics ont pu être portés par cette procédure de dépistage [10]. Sur la même durée, 16 nouveaux diagnostics d'HTAP ont été portés en dehors de la procédure de dépistage sur la base d'apparition de nouveaux symptômes, essentiellement la dyspnée à l'effort qui s'aggravait. Tous les patients, qu'ils soient dépistés ou diagnostiqués à l'occasion de nouveaux symptômes, ont eu accès à l'ensemble des traitements disponibles actuellement, les antago-

nistes des récepteurs de l'endothéline, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type III et les prostacyclines. La survie de la cohorte dépistée à 1, 3, 5 et 8 ans était respectivement de 100 %, 81 %, 73 % et 64 %, alors que cette survie n'était que de 75 %, 31 %, 25 % et 17 % à 1, 3, 5 et 8 ans dans la cohorte diagnostiquée selon l'aggravation des symptômes. Même s'il existe un biais d'avance au diagnostic et probablement un biais lié au dépistage de formes moins sévères ou moins évolutives, nous avons actuellement des données pour penser que dépister tôt et traiter tôt ces patients permet authentiquement d'influer sur l'histoire naturelle de l'HTAP.

Bibliographie

1. DOOLEY MA, JAYNE D, GINZLER EM *et al.* Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med*, 2011; 365: 1886-1895.
2. ROVIN BH, FURIE R, LATINIS K *et al.* Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 1215-1226.
3. LIGHTSTONE L. The landscape after LUNAR: rituximab's crater-filled path. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 962-965.
4. FURIE R, PETRI M, ZAMANI O *et al.* A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits B Lymphocyte Stimulator, in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3918-3930.
5. SHIBOSKI SC, SACK KE, SHIBOSKI SC *et al.* A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012; 64: 475-487.
6. DE VITA S, QUARTUCCIO L, ISOLA M *et al.* A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 843-853.
7. COUDERC M, GOTTENBERG JE, MARIETTE X *et al.* Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry. *Rheumatology (Oxford)*, 2011; 50: 2283-2289.
8. TRALLERO-ARAGUAS E, RODRIGO-PENDAS JA, SELVA-O'CALLAGHAN A *et al.* Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 523-532.
9. CLEMENTS PJ, TAN M, McLAUGHLIN VV *et al.* The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 249-252.
10. HUMBERT M, YAICI A, DE GROOTE P *et al.* Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3522-3530.

Conflits d'intérêts: L'auteur a déclaré avoir reçu des honoraires des laboratoires Roche, GSK, Actelion et Pfizer.