

Nouveautés dans la prise en charge du lupus

RÉSUMÉ : L'hydroxychloroquine reste le traitement de base du lupus. Ses effets bénéfiques au cours de la grossesse sont confirmés et les modalités de la surveillance ophtalmologique ont été précisées récemment. Les biothérapies ciblées sur le lymphocyte B n'ont pas supplanté les immunosuppresseurs classiques, mais le belimumab a obtenu l'autorisation de mise sur le marché au cours du lupus actif en dehors des atteintes rénales ou neurologiques. Le rituximab garde sa place au cours des cytopénies ou de certaines atteintes rénales réfractaires, et de nouveaux anticorps monoclonaux comme l'epratuzumab font espérer de nouvelles avancées. La prise en charge doit également intégrer la prévention du risque cardiovasculaire et la prévention des infections. L'adhésion au traitement est essentielle et peut être améliorée par l'éducation thérapeutique.



→ N. LIMAL
Service de Médecine interne,
CHU Henri-Mondor, CRÉTEIL.

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, chronique, de présentation polymorphe mais potentiellement grave. À la différence des vascularites à ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) et des rhumatismes inflammatoires dont la prise en charge a été révolutionnée par les biothérapies, le traitement du lupus repose toujours essentiellement sur des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs anciens (hydroxychloroquine, corticothérapie, cyclophosphamide...). Cependant, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue par le belimumab et l'efficacité rapportée du rituximab dans certaines indications apportent des possibilités thérapeutiques supplémentaires.

Malgré l'amélioration du pronostic, la mortalité reste plus importante chez les patients atteints de LES comparativement à la population générale, avec une forte proportion de décès en rapport avec des complications cardiovasculaires et infectieuses. La prise en charge du lupus doit donc également intégrer la prévention du risque cardiovasculaire et la prévention des infections.

Les traitements

1. L'hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine (Plaquenil) à la dose habituelle de 400 mg par jour permet de limiter les poussées de lupus systémique. Elle doit être poursuivie au cours de la grossesse pour prévenir les poussées de la maladie. Il a également été montré une diminution du risque de survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire congénital chez les patientes porteuses d'anticorps anti-SSA traitées par Plaquenil pendant la grossesse [1]. L'étude prospective multicentrique française PLUS, même si elle a montré un risque de poussée du lupus inversement corrélé au taux sanguin du Plaquenil, n'a pas permis de démontrer l'intérêt d'adapter le dosage du Plaquenil à son taux sanguin [2].

En raison de sa demi-vie longue, le dosage sanguin de l'hydroxychloroquine est un bon marqueur de l'observance au traitement et doit donc également être utilisé afin d'éviter une escalade thérapeutique superflue chez des patients non compliants.

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

Le principal effet indésirable du Plaquenil est la toxicité rétinienne, qui est corrélée à la dose cumulée. Les recommandations récentes proposent de réaliser *un examen ophtalmologique initial à la recherche d'une contre-indication rétinienne au Plaquenil puis un examen ophtalmologique annuel à partir de 5 ans de traitement* comprenant, en plus de l'examen du fond d'œil, un champ visuel automatisé, plus un examen parmi les trois suivant : électrorétinogramme multifocal, tomographie par cohérence optique (OCT) ou clichés en autofluorescence du fond d'œil. L'examen systématique de la vision des couleurs n'est plus recommandé. En cas de facteur de risque de rétinopathie (patient âgé, insuffisance hépatique ou rénale), de pathologie rétinienne ou maculaire préexistante ou de dose journalière élevée (supérieure à 6,5 mg/kg d'hydroxychloroquine), la surveillance ophtalmologique sera rapprochée [3].

2. Les immunosuppresseurs

Ils restent les traitements de référence des atteintes viscérales, associés à la corticothérapie.

Le **méthotrexate** est indiqué pour les atteintes articulaires cortico-dépendantes, par voie orale ou sous-cutanée.

L'**azathioprine** est utilisé en relais du cyclophosphamide au cours des atteintes neurologiques, supplanté par le Cellcept au cours du traitement d'entretien des atteintes rénales. Il reste une alternative en cas de contre-indication au Cellcept ou au cours de la grossesse, où il est le seul immunosuppresseur toléré.

Le **mycophénolate mofétil** est une alternative au cyclophosphamide en traitement d'attaque des atteintes rénales prolifératives (classes III et IV de l'OMS) à la dose de 3 g/jour (2 g/jour chez les Asiatiques). Il a montré sa

supériorité sur l'azathioprine au cours du traitement d'entretien des atteintes rénales prolifératives [4]. Il est également recommandé pour le traitement des glomérulopathies extramembraneuses (classe V de l'OMS).

Le **cyclophosphamide** reste le traitement de référence des atteintes sévères du lupus, notamment rénales ou neuropsychiatriques.

Les **inhibiteurs de calcineurine**, en particulier le tacrolimus, ont été utilisés avec succès, en association aux autres immunosuppresseurs, au cours d'atteintes rénales réfractaires.

3. Les biothérapies

• Le rituximab

L'efficacité du rituximab a été rapportée au cours du lupus, bien que les grandes études randomisées EXPLORER et LUNAR ne soient pas parvenues à le confirmer. Cependant, dans ces études, le rituximab et le placebo étaient associés au traitement standard, notamment la corticothérapie, et aucune étude randomisée n'a comparé le rituximab à un traitement de référence. De nombreuses études observationnelles rapportent une efficacité du rituximab probablement surestimée par un biais de publication, mais qui est bien documentée au cours des atteintes rénales réfractaires [5] et des cytopénies auto-immunes.

Au cours des thrombopénies ou des anémies hémolytiques auto-immunes, le rituximab apparaît comme le traitement de première intention en cas de corticodépendance [6]. Il peut être administré à la dose utilisée dans la polyarthrite rhumatoïde, de 1 000 mg à J1 et J15 [7]. Il n'y a cependant pas d'AMM pour ce traitement. Les vaccinations contre le pneumocoque, le méningocoque et l'*Hæmophilus* sont préconisées avant de débiter le traitement,

(idéalement au moins 15 jours avant), d'autant plus que, dans ces indications, en cas d'échec du traitement médical, une splénectomie sera discutée.

Le rituximab pourrait également permettre une épargne cortisonique, comme le suggère cette étude observationnelle prospective : 50 patients consécutifs avec glomérulonéphrite de classe III, IV ou V ont été traités par rituximab 1 000 mg à J1 et J15, bolus de méthylprednisolone 500 mg à J1 et J15 + mycophénolate mofétil *sans corticothérapie orale*. À 37 semaines, une réponse complète était obtenue chez 72 % des patients et une réponse partielle chez 18 % [8]. Ces résultats encourageants devront être confirmés par une étude randomisée.

• Le belimumab

BlyS (*B lymphocyte stimulator*, également appelée BAFF) est une cytokine qui intervient dans l'homéostasie du lymphocyte B, avec un rôle de régulation de la survie du lymphocyte B et de la tolérance au soi. Les souris transgéniques qui expriment BlyS constitutivement développent un syndrome lupique associé à des anticorps antinucléaires. Chez les patients lupiques, l'activité de la maladie est corrélée au taux de BlyS [9].

Le belimumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre la protéine BlyS soluble qui a montré son efficacité dans deux études randomisées en double aveugle de phase III. Les deux études ont comparé deux doses de belimumab (1 mg/kg et 10 mg/kg) au placebo chez des patients ayant un lupus actif (SELENA-SLEDAI > 6) pendant 48 et 72 semaines : études BLISS-52 [10] et BLISS-76 [11]. Les patients avec atteinte neuropsychiatrique et atteinte rénale étaient exclus.

Le critère de jugement principal était un critère composite, le *SLE Responder Index* (SRI). Cet index mesure l'activité

de la maladie à l'aide de trois paramètres: l'index d'activité de la maladie (SLEDAI, *systemic lupus erythematosus disease activity index*), composé de critères cliniques et biologiques; le BILAG (*British isles lupus assessment group index*), score clinique d'activité par organe; et le PGA (*physician global assessment*), qui tient compte de l'impression générale du médecin traitant.

Les traitements ont été administrés tous les 28 jours jusqu'à 48 semaines (BLISS-52) et jusqu'à 72 semaines (BLISS-76).

Le pourcentage de répondeurs SRI à 52 semaines a été plus élevé avec le belimumab 10 mg/kg qu'avec le placebo:

- étude BLISS-52: 57,6 % vs 43,6 %, soit une différence de 14,03 % (p = 0,0006);
- étude BLISS-76: 43,2 % vs 33,8 %, soit une différence de 9,41 % (p = 0,0207);
- analyse combinée des 2 études: 50,6 % vs 38,8 %, soit une différence de 11,8 % (p < 0,0001).

Dans l'étude BLISS-76, le bénéfice du traitement n'était plus significatif à 76 semaines comparativement au placebo.

Les critères associés à une meilleure réponse étaient un score de SELENA-SLEDAI supérieur ou égal à 10, un taux de C3/C4 bas et des anticorps anti-DNA élevés.

La tolérance du traitement était bonne, il n'y a pas eu plus d'infections chez

les patients traités par belimumab. Les réactions d'hypersensibilité ont nécessité un arrêt du traitement chez 1 % des patients traités (0,3 % dans le groupe placebo).

Le belimumab s'administre en perfusion intraveineuse d'une heure à S0, S2, S4, puis toutes les 4 semaines. Selon l'AMM, il est indiqué en association au traitement habituel chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'autoanticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natifs et d'un complément bas) malgré un traitement standard, en l'absence d'atteinte rénale ou neurologique sévère. En pratique, ce traitement semble réservé aux lupus articulaires restant corticodépendants malgré un traitement immunosuppresseur de première intention. Des études sont en cours pour évaluer son intérêt dans d'autres indications, notamment au cours des atteintes rénales.

● **L'epratuzumab**

CD22 est exprimé à la surface des lymphocytes B matures avant leur différenciation en plasmocytes. L'epratuzumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé qui reconnaît le CD22, entraînant une inhibition des lymphocytes B actifs et une diminution de 30 à 45 % des lymphocytes B circulants. Il est en cours d'évaluation, avec des premiers résultats prometteurs en termes d'efficacité et de tolérance [12].

La prévention du risque cardiovasculaire

Il existe au cours du lupus systémique une augmentation du risque cardiovasculaire, indépendamment de l'existence d'un syndrome des antiphospholipides, responsable d'une morbi-mortalité importante, avec notamment un risque d'infarctus du myocarde multiplié par 2 à 10 et un risque d'accident vasculaire cérébral multiplié par 7,9.

Ceci a conduit à l'élaboration de recommandations par le groupe FLEUR (France lupus érythémateux systémique réseau) et les centres de référence et de compétence des lupus et syndromes des antiphospholipides [13]. Il est notamment recommandé de considérer le lupus comme un facteur de risque supplémentaire pour le calcul de l'objectif de LDL-cholestérol et la prescription de statine en prévention primaire. En prévention secondaire, un objectif de LDL-cholestérol inférieur à 0,7 g/L est recommandé. La prescription d'aspirine à faible dose peut être proposée en prévention primaire chez les patients porteurs d'une biologie antiphospholipide positive (anticardiolipide et/ou anticoagulant circulant confirmé à 12 semaines) et chez les patients à haut risque d'événement cardiovasculaire fatal > 5 % à 10 ans selon la table SCORE (recommandations de bon usage des antiplaquettaires, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2012) (**tableau I**).

Évaluation au moins annuelle des facteurs de risque modifiables		
Objectifs lipidiques	Prévention primaire	Cible de LDL-cholestérol selon le nombre de facteurs de risque (âge, tabac, antécédents familiaux, diabète, HDL < 0,40 g/L) + 1 (lupus) (- 1 si HDL > 0,60 g/L)
	Prévention secondaire	LDL-cholestérol < 0,7 g/L
Prévention primaire par aspirine	En présence d'un anticoagulant circulant lupique et/ou d'un anticorps anticardiolipine persistant à titre modéré à élevé et/ou si risque d'événement cardiovasculaire fatal > 5 % à 10 ans	

TABLEAU I : Objectifs recommandés au cours du lupus systémique et indications de la prophylaxie primaire par aspirine.

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

POINTS FORTS

- ➔ L'hydroxychloroquine reste le traitement de base du lupus. Son dosage sanguin permet d'évaluer l'observance thérapeutique.
- ➔ Les biothérapies ciblées sur le lymphocyte B n'ont pas encore supplanté les immunosuppresseurs classiques :
 - l'efficacité du rituximab n'a pas été démontrée dans les études randomisées, même s'il garde un intérêt dans certaines indications ;
 - le belimumab a obtenu une AMM au cours du lupus actif après échec d'un premier traitement immunosuppresseur, mais son coût élevé et l'absence d'évaluation au cours des atteintes rénales et neuropsychiatriques limitent ses indications ;
 - l'epratuzumab, qui cible le CD22, montre des résultats encourageants dans les premières études, mais est encore en phase d'évaluation.
- ➔ L'amélioration de la morbi-mortalité passe par une prise en charge du risque cardiovasculaire en considérant le lupus comme un facteur de risque à part entière.
- ➔ L'immunosuppression induite par les traitements doit être prise en compte en sensibilisant les patients au risque infectieux, par le suivi des recommandations vaccinales et par la prescription d'une antibioprofylaxie de la pneumocystose selon le degré d'immunodépression.

La prévention du risque infectieux

Elle repose sur une prescription de corticoïdes et d'immunosuppresseurs adaptée à l'activité du lupus. Une prophylaxie de la pneumocystose par Bactrim doit être envisagée chez les patients sous immunosuppresseur. Un traitement éradicateur de l'anguillulose par ivermectine est indiqué chez les patients ayant séjourné en zone d'endémie traités par corticoïdes.

Le calendrier vaccinal doit être respecté en suivant les recommandations récentes (**tableau II**).

Conclusion

La prise en charge du lupus repose toujours sur des mesures préventives (protection solaire, éviction des estrogènes) et l'hydroxychloroquine, associés à la corticothérapie et aux traitements immunosuppresseurs en fonction de la sévérité de la maladie. La prise en charge au long cours ne doit pas négliger la prévention cardiovasculaire et la limitation des risques infectieux, qui sont des éléments du pronostic. L'apport des biothérapies ciblées sur le lymphocyte B reste pour le moment relativement modeste, mais des traitements prometteurs sont en cours d'évaluation, comme l'epratuzumab, anticorps monoclonal anti-CD22. L'utilisation de traitements nouveaux, gratifiante pour le médecin et source d'espoir pour le patient, ne doit pas faire oublier l'importance de l'adhésion au traitement, qui doit être régulièrement réévaluée et optimisée dans le cadre de l'éducation thérapeutique.

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale
Patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • BCG • Fièvre jaune¹ • Grippe vivant atténué • ROR¹ • Varicelle¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Pneumocoque² 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche • <i>Hæmophilus influenzae</i> b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus

TABLEAU II : Tableau récapitulatif des recommandations vaccinales spécifiques chez les personnes immunodéprimées [14].

¹ Chez les patients traités par corticothérapie à une posologie ≤ 10 mg/j d'équivalent prednisone et ne recevant pas de traitement immunosuppresseur et/ou de biothérapie, la vaccination par un vaccin vivant peut être réalisée. Pour des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent prednisone, la vaccination reste possible seulement si la corticothérapie est prescrite depuis moins de 2 semaines (sauf pour les bolus de corticoïdes, qui contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les 3 mois qui suivent).

² Le Haut Conseil de la santé publique recommande, pour la vaccination antipneumococcique chez le patient immunodéprimé, une dose de vaccin non conjugué Prevenar 13 suivie 8 semaines plus tard d'une dose de vaccin non conjugué Pnemo 23 [15].

Bibliographie

1. IZMIRLY PM, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, PISONI CN *et al.* Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*, 2012;126:76-82.

2. COSTEDOAT-CHALUMEAU N, GALICIER L, AUMAÎTRE O *et al.* Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1786-1792.
3. MARMOR MF, KELLNER U, LAI TY *et al.* Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*, 2011;118:415-422.
4. 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.
5. GUNNARSSON I, JONSDOTTIR T. Rituximab treatment in lupus nephritis--where do we stand? *Lupus*, 2013;22:381-389.
6. DIERICKX D, DELANNOY A, SAJA K *et al.* Anti-CD20 monoclonal antibodies and their use in adult autoimmune disorders. *Am J Hematol*, 2011;86:278-291.
7. MAHEVAS M, EBBO M, AUDIA S *et al.* Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*, 2013;88:858-861.
8. CONDON MB, ASHBY D, PEPPER RJ *et al.* Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1280-1286.
9. PETRI M, STOHL W, CHATHAM W *et al.* Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2008;58:2453-2459.
10. 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.
11. NAVARRA SV, GUZMÁN RM, GALLACHER AE *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2011;377:721-731.
12. WALLACE DJ, KALUNIAN K, PETRI MA *et al.* Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:183-190.
13. ARNAUD L, MATHIAN A, ADOUE D *et al.* Dépistage et prise en charge du risque cardiovasculaire au cours du lupus systémique : élaboration de recommandations pour la pratique clinique, à partir d'une analyse de la littérature et de l'avis d'experts. 3^{es} Journées françaises du lupus systémique. Paris, 12 et 13 septembre 2013.
14. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2013 du ministère des Affaires sociales et de la Santé selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_detaille_2013_ministere_Affaires_sociales_et_Sante-.pdf [page consultée le 18 avril 2014].
15. Haut Conseil de la santé publique. AVIS relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. HSCP, 25 avril 2013. Disponible sur https://www.mesvaccins.net/textes/20130425-Avis_pneumo.pdf [page consultée le 18 avril 2014].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.