

REVUE DE PRESSE

Aux confins de la dermatologie



→ PH. BERBIS

Service de Dermatologie, Hôpital Nord, MARSEILLE.

Rituximab : de nouvelles indications potentielles

Rappelons que l'indication du rituximab (anti-CD20) est le traitement des lymphomes B, et que cette molécule a fait la preuve de son efficacité dans le traitement des formes sévères de pemphigus.

1. Rituximab et sclérodémie

MCQUEEN FM, SOLANKI K. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: should we be using it today? *Rheumatology* (Oxford), 2015; 54:757-767.

Aucun traitement de fond n'est aujourd'hui encore reconnu comme efficace dans la sclérodémie systémique. Une étude observationnelle européenne cas-témoin a suggéré que le rituximab pourrait réduire la progression de l'atteinte cutanée, de la fibrose pulmonaire, particulièrement dans un sous-groupe de patients présentant une sclérodémie cutanée diffuse récente. Ces données sont bien sûr préliminaires – des travaux complémentaires sont nécessaires – mais elles laissent l'espoir d'un traitement possible. Ces résultats semblent indiquer par ailleurs que l'immunité humorale pourrait jouer un rôle dans le déterminisme des lésions au cours de la sclérodémie.

2. Rituximab (anti-CD20) dans le traitement des vasculites ANCA positives sévères

KALLENBERG CG, HAUSER T. B-cell therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*, 2015; 30:i119-i122.

Le traitement de référence des vasculites ANCA positives sévères repose, en induction, sur l'association corticoïdes-cyclophosphamide suivi d'un traitement d'entretien par azathioprine. Ce traitement est grevé d'effets secondaires, sources de morbi-mortalité. Par ailleurs, les récurrences ne sont pas rares. Le rituximab est non inférieur (et même supérieur dans les

formes récidivantes) au protocole classique, avec une tolérance acceptable. Le rituximab, en entretien tous les 6 mois, serait même supérieur à l'azathioprine dans la prévention des récurrences. La tolérance au long cours, notamment hématologique, reste cependant à définir dans cette indication. De plus, des études randomisées prospectives sont nécessaires pour confirmer cet intérêt potentiel.

Maladie de Still de l'adulte : des progrès thérapeutiques

1. Traitement de la maladie de Still de l'adulte (MSA)

JAMILLOUX Y, GERFAUD-VALENTIN M, HENRY T *et al.* Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag*, 2014;11:33-43.

La MSA est une maladie auto-inflammatoire caractérisée cliniquement comme la forme plus fréquente de l'enfant par la triade fièvre, arthrites, rash saumoné. La physiopathologie est obscure, cependant le rôle central du système immunitaire inné est fortement suspecté, plus particulièrement les cytokines suivantes : IL1, IL18, IL6, TNF α .

Le traitement est mal codifié, et il existe peu d'études contrôlées. Les AINS sont peu efficaces. Les corticoïdes sont le traitement de première ligne (0,5 mg à 1 mg/kg/j). Le méthotrexate (7,5 à 20 mg/semaine) est l'immunosuppresseur de première ligne en tant qu'épargne corticoïde. La ciclosporine, l'hydroxychloroquine et l'azathioprine sont peu efficaces. Les immunoglobulines intraveineuses ont donné des résultats variables, de même que les anti-TNF (intérêt dans les formes articulaires).

Dans les formes sévères, les anti-IL1 (anakinra, canakinumab, riloncept) sont efficaces, particulièrement sur les symptômes systémiques. Le tocilizumab (anticorps monoclonal humanisé antirécepteur à l'IL6) a donné récemment des résultats positifs dans les formes réfractaires, avec des effets plus rémanents.

2. Tocilizumab et maladie de Still réfractaire de l'adulte

ORTIZ-SANJUÁN F, BLANCO R, CALVO-RIO V *et al.* Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:1659-1665.

Les auteurs rapportent les résultats d'une étude préliminaire ayant eu pour but d'évaluer le tocilizumab (anticorps monoclonal humanisé antirécepteur à l'IL6) dans la prise en charge de la maladie de Still de l'adulte réfractaire aux corticoïdes, plus au moins à un immunosuppresseur classique. Le tocilizumab a

REVUE DE PRESSE

Aux confins de la dermatologie

été prescrit à la posologie de 4 à 8 mg/kg toutes les 4 semaines. L'amélioration a été rapide et prolongée.

Après 1 an, l'incidence des douleurs articulaires a diminué, passant de 97 % à 32 % des cas. L'incidence des manifestations cutanées et de la fièvre a également diminué, passant de 58 % à 5,1 %. L'incidence des adénopathies passait de 24 % à 0 % avec parallèlement une amélioration spectaculaire des paramètres biologiques. Le tocilizumab a permis de réduire significativement la dose quotidienne de corticoïdes. Au terme d'un suivi de 19 mois, seuls 2 patients ont dû arrêter le tocilizumab en raison d'effets secondaires.

Vasculites des gros vaisseaux : des avancées

1. Tocilizumab et traitement de la maladie de Horton (MH)

LORICERA J, BLANCO R, HERNÁNDEZ JL *et al.* Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2014 Dec 27. [Epub ahead of print]

Dans cette étude multicentrique, les patients présentant une MH soit corticorésistante, soit cortico-intolérante, ont été traités en traitement adjuvant à la corticothérapie par tocilizumab 8 mg/kg toutes les 4 semaines. L'efficacité a été rapide, tant au plan clinique que biologique, permettant une diminution possible de la corticothérapie sans rechute.

La tolérance a en revanche été moyenne, avec notamment des neutropénies sévères, des pneumopathies, des infections à CMV, une endocardite fatale. Le rapport efficacité/tolérance reste donc à définir dans cette indication concernant des sujets généralement âgés.

2. Génétique de l'artérite de Takayasu (AT) : un élément pronostique ?

MATSUMURA T, AMIYA E, TAMURA N *et al.* A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B region can be a genetic marker of disease severity. *Heart Vessels*, 2015 Mar 18. [Epub ahead of print]

L'AT est une vascularite des gros vaisseaux d'étiologie inconnue. L'analyse du génome de 167 patients atteints d'AT comparés à 663 sujets contrôles a montré l'importance chez les patients atteints d'AT des régions chromosomiques suivantes : région IL12B du chromosome 5, région MLX du chromosome 17 et région HLA-B. L'existence de l'allèle rs68716261 de la région IL12B expose à des formes plus sévères (âge de début inférieur à 20 ans, corticorésistance, formes récidivantes). Les patients présentant cet allèle devront donc faire l'objet d'une surveillance plus étroite.

Vasculites à ANCA

Intérêt du compte plaquettaire dans le suivi des vasculites ANCA positives

WILLEKE P, KÜMPERS P, SCHLÜTER B *et al.* Platelet counts as a biomarker in ANCA-associated vasculitis. *Scand J Rheumatol*, 2015 Mar 6:1-7. [Epub ahead of print]

Dans cette étude, le taux sanguin de plaquettes est significativement supérieur chez les patients en poussée par comparaison avec ceux en rémission, avec une corrélation significative entre le degré de sévérité de la poussée et l'élévation du taux plaquettaire. En cas d'infection intercurrente, à l'inverse, le taux plaquettaire diminue significativement. Ce paramètre biologique pourrait donc être intéressant, face à un tableau fébrile, pour une orientation préliminaire entre une complication infectieuse et une poussée évolutive, les prises en charge étant opposées. Le taux plaquettaire ne se substitue naturellement pas aux examens complémentaires plus spécifiques mais il peut apporter, selon le sens où il est modifié, une indication utile.

Imagerie des connectivites : des progrès

TEP-scanner et connectivites

YAMASHITA H, KUBOTA K, MIMORI A. Clinical value of whole-body PET/CT in patients with active rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*, 2014;16:423.

La fixation du FDG (fluorodéoxyglucose) n'est pas limitée aux cellules cancéreuses. Au cours des pathologies inflammatoires, on note une fixation du traceur par les macrophages impliqués dans la formation d'un tissu de granulation. Le TEP-scanner pourrait donc avoir un intérêt, à l'instar de ce qui est établi dans les vascularites, dans le diagnostic et le suivi sous traitement de certaines connectivites.

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, une hyperfixation est observée au niveau des articulations touchées. La densité de la fixation est corrélée avec l'intensité clinique mesurée par les scores de sévérité. Dans certaines études, la sensibilité diagnostique est de 90 % et la spécificité excellente. Certaines études ont montré l'intérêt du TEP-scanner dans le dépistage de lésions infracliniques chez des patients apparemment en rémission. Cette évolutivité infraclinique serait fréquente. Plus récemment le TEP-IRM est plus précis anatomiquement et moins irradiant. L'évolution des zones hyperfixantes sous traitement, notamment par biothérapies, sera intéressante à étudier.

Dans la spondylarthrite ankylosante, l'intérêt du TEP-scanner dans la détection des enthésites (hyperfixation au niveau de l'enthèse) a été démontré. Le TEP-scanner semble être intéressant dans le diagnostic des formes atypiques et débutantes au cours desquelles l'IRM n'est pas toujours contributive. Le TEP-scanner tend à supplanter la scintigraphie. Certaines études ont établi la corrélation entre l'amélioration sous traitement et la diminution de l'intensité de fixation au niveau des enthèses. Le TEP-scanner pourrait être discriminant entre spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique. Dans la spondylarthrite ankylosante, la fixation est asymétrique avec une fixation tendineuse et musculaire para-articulaire intense, alors que dans le rhumatisme psoriasique la fixation est articulaire et symétrique avec une fixation des parties molles adjacentes.

Dans la maladie de Wegener, le TEP-scanner a montré sa supériorité par rapport au scanner pour le dépistage et la localisation avant biopsie des atteintes pulmonaires. Le dépistage d'autres lésions est moins performant (gros vaisseaux, rate). Quelques travaux ont montré une corrélation entre l'efficacité du traitement et la diminution de l'intensité de la fixation.

Lupus systémique et dermatomyosite : des perspectives de nouveaux traitements

1. Modulation des topoisomérases : une nouvelle piste dans le traitement du lupus érythémateux ?

• FRESE-SCHAPER M, KEIL A, STEINER SK *et al.* Low-dose irinotecan improves advanced lupus nephritis in mice potentially by changing DNA relaxation and anti-double-stranded DNA binding. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:2259-2269.

• KEIL A, FRESE-SCHAPER M, STEINER SK *et al.* The topoisomerase I inhibitor irinotecan and the tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitor furamide synergistically suppress murine lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*, 2015 Mar 16. [Epub ahead of print]

Le traitement du lupus systémique sévère est parfois difficile par la résistance aux traitements classiques (corticoïdes et immunosuppresseurs).

La relaxation de l'ADN sous l'effet de la topoisomérase de type 1 augmente sa sensibilité à l'action des anticorps anti-ADN responsables du lupus systémique. La modulation de cette relaxation peut constituer une piste intéressante dans le traitement du lupus érythémateux. L'irinotécan diminue cette relaxation en stabilisant le complexe ADN topoisomérase. Sur un modèle murin de lupus érythémateux présentant une néphrite lupique sévère, un traitement par de faibles doses d'irinotécan (à des posologies plus de 50 fois inférieures à celles utilisées en chimiothérapie chez l'homme) a entraîné

une amélioration significative de la néphrite et de la survie de ces souris. L'activité lymphocytaire B n'était cependant pas affectée. L'association irinotécan-furamide augmente l'efficacité dans ce modèle de lupus murin. Les taux d'anticorps anti-ADN restent cependant inchangés.

2. Inhibiteurs du protéasome : de nouvelles molécules dans le traitement du lupus systémique ?

ALEXANDER T, SARFERT R, KLOTSCHKE J *et al.* The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2015 Feb 20. [Epub ahead of print]

L'inhibiteur du protéasome, le bortézomib, agit sur le lymphocyte B en bloquant la voie anti-apoptotique NF- κ B. Cette molécule a une action ciblée sur le plasmocyte, et est efficace dans le traitement du myélome. Sur un modèle de lupus murin, le bortézomib réduit l'intensité de la néphropathie lupique et allonge la survie. D'autres inhibiteurs des protéasomes (delanzomib, carfilzomib) réduisent le taux d'anticorps anti-ADN circulants sur un modèle de lupus murin.

3. Intérêt du tacrolimus dans le traitement de la dermatomyosite

YOKOYAMA Y, FURUTA S, IKEDA K *et al.* Corticosteroid-sparing effect of tacrolimus in the initial treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Mod Rheumatol*, 2015 Apr 30 [Epub ahead of print]

Les corticoïdes sont efficaces dans le traitement des dermatomyosites et des polymyosites, mais ils entraînent des effets myopathiques qui aggravent le tableau et le rendent plus complexe.

Le tacrolimus est un immunosuppresseur. Les auteurs rapportent les résultats d'une étude rétrospective qui a comparé, sur une période de suivi de 36 mois, 19 patients traités par corticoïdes seuls (1 mg/kg/j) et 23 patients traités par l'association corticoïdes à plus faible dose (0,8 mg/kg/j) plus tacrolimus. Une rémission a été obtenue chez tous les patients. Cependant, la durée d'hospitalisation était significativement plus courte dans le groupe corticoïdes-tacrolimus. De plus, la survie sans récurrence et sans infection était supérieure dans ce groupe par rapport au groupe corticoïdes seuls. Le tacrolimus pourrait ainsi avoir un effet d'épargne cortisonique et, dans cette série, a amélioré la qualité des résultats. Ces données doivent être confirmées par des études prospectives randomisées.

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