



Allergo-immunologie

1. Nouveaux concepts de traitement du lupus érythémateux disséminé

Rev Med Suisse 2007; 3: 98-102

F. Spertini

Pr François Spertini
Service d'immunologie et d'allergie
CHUV, 1011 Lausanne
Francois.spertini@chuv.ch

New concepts for the therapy of systemic lupus erythematosus

Immediate, short- and long-term adverse events of classical immunosuppressor drugs strongly stimulate novel, but less toxic approaches. Combined or sequential use of cyclophosphamide, mycophénolate mofétil and/or azathioprine should improve clinical tolerance and avoid severe adverse events (infections, infertility, amenorrhea), regularly associated to long term therapies with classical immunosuppressive schemes. Among novel developments based on biologicals, the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab (anti-B cells) appears encouraging in open studies, in association or not with cyclophosphamide, and is generally well tolerated. Further information is expected from the inhibitor of T cell/B cell co-stimulation CTLA4-Ig, or from strategies aiming to inhibit key cytokines in SLE pathogenesis such as interferon-alpha, IL-1 or IL-6.

Les effets secondaires des immunosuppresseurs classiques stimulent une intense recherche de nouvelles approches moins à risque. Leur utilisation combinée et/ou séquentielle devrait permettre d'éviter un certain nombre d'effets secondaires sévères (infections, stérilité, aménorrhée), tels qu'on les retrouve dans les schémas immunosuppresseurs classiques. Parmi les nouvelles thérapies dites biologiques, l'inhibiteur des cellules B rituximab (anti-CD20) s'avère prometteur dans des études ouvertes en association ou non au cyclophosphamide, tout en assurant une bonne tolérance clinique. On attend des données plus élaborées des inhibiteurs de la costimulation entre cellules T, cellules B et cellules présentatrices d'antigènes comme la molécule de fusion CTLA4-Ig, ou de stratégies visant à inhiber l'interféron α , l'IL-1 ou l'IL-6.

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est un syndrome hétérogène qu'il est improbable de voir expliqué par une série unique et homogène de mécanismes pathogènes, et en conséquence improbable de voir traité selon une ligne unique de recommandations. Le défaut d'élimination de débris apoptotiques et de complexes immuns d'une part, et d'autre part une altération du contrôle régulateur de la réponse immune incluant à la fois une altération de la sélection négative, un défaut de la suppression par les lymphocytes T CD4⁺CD25⁺, voire une insuffisance du réseau idiotypique, sont au cœur des dysfonctions immunitaires aboutissant au LED (figure 1).¹ Ces atteintes fonctionnelles sont en partie contrôlées par une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux, divers dérèglements du système neuro-endocrinien et l'influence des hormones sexuelles. Au centre du dysfonctionnement immunitaire, la cellule B, par la production des autoanticorps et son activité costimulatrice des cellules T, joue un rôle clé. Elle contribue à un excès de production de cytokines proinflammatoires, de complexes immuns pathogènes par leur capacité à lier et à activer le complément, et finalement à induire une lésion tissulaire (néphrite lupique notamment). Chacun des points clés de cette cascade pathogène allant de l'activation des cellules B autoréactives, l'interaction costimulatrice des cellules B et des cellules T, l'excès de production de cytokines proinflammatoires et la formation des complexes immuns sont autant d'éléments susceptibles d'être des cibles d'une action thérapeutique (figure 1) et ont fait l'objet à divers titres d'investigations cliniques préliminaires ou plus avancées qui seront brièvement revues ici.

VARIATION DES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES CLASSIQUES IMMUNOSUPPESSEURS

Depuis de nombreuses années, le cyclophosphamide tient une place de choix dans le traitement des glomérulonéphrites lupiques sévères (classes III et IV de l'OMS). Le schéma thérapeutique classique consiste en l'administration orale (2-2,5 mg/kg) ou intraveineuse de cyclophosphamide (à raison de 750 à 1000 mg/m²) durant six mois, puis tous les trois mois, jusqu'à concurrence de deux ans.^{2,3} Les

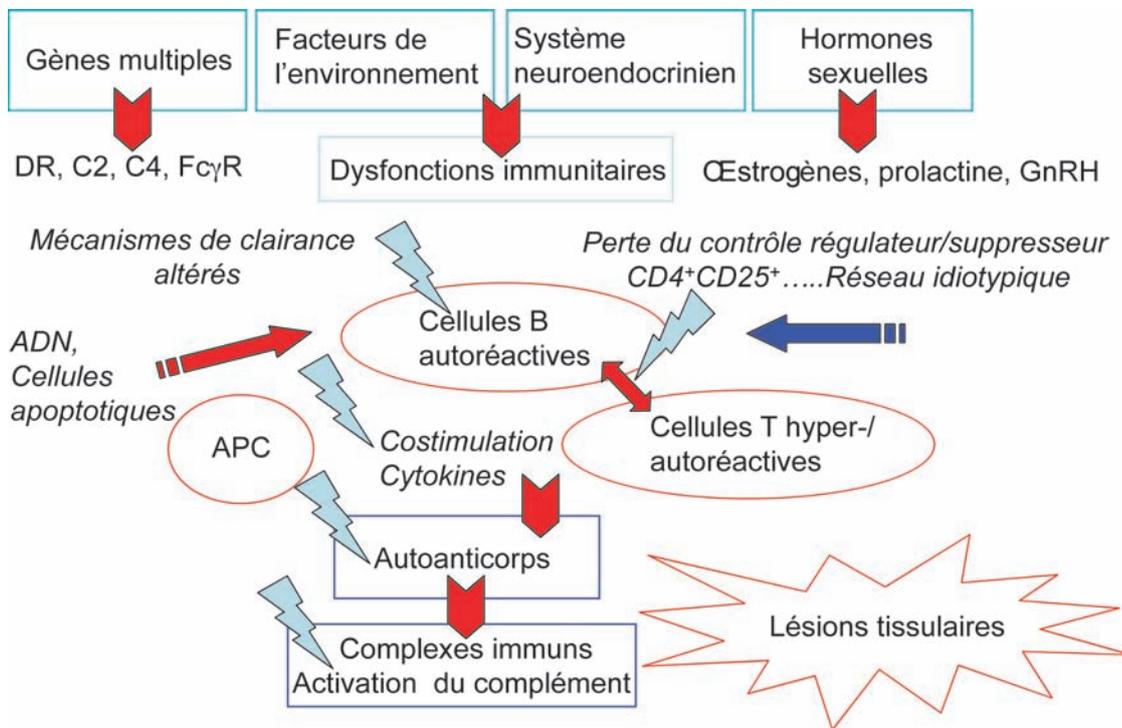


Figure 1. Résumé schématique des mécanismes pathogènes du LED et les points d'impact thérapeutique possibles (flèches bleues)

effets secondaires liés au cyclophosphamide ont suscité diverses tentatives visant à diminuer à la fois la durée du traitement et la dose cumulée du médicament, ceci dans l'idée de diminuer les risques d'infertilité chez la patiente jeune, les risques infectieux (en particulier chez les personnes âgées de plus de 60 ans) et les effets secondaires à plus long terme, dont les tumeurs vésicales et les syndromes lymphoprolifératifs. Dans la néphrite lupique de classe IV, c'est le mycophénolate mofétil qui a reçu le plus d'attention.⁴ Un groupe de patients avec une néphrite lupique de classe IV recevait, durant douze mois, le mycophénolate mofétil (2 g/j) associé à la prednisolone, alors qu'un autre groupe recevait six mois de cyclophosphamide suivis par six mois d'azathioprine associée à la prednisolone. Ces deux bras thérapeutiques conduisaient à un taux de rémissions et à une fréquence de rechutes similaires. Sur le plan des effets secondaires, le bras «mycophénolate mofétil» était comparable au bras «cyclophosphamide» quant à la fréquence des infections, alors que les patients sous cyclophosphamide présentaient plus fréquemment des aménorrhées et des leucopénies. Plus récemment, l'étude de Contreras et coll.⁵ visait à induire une rémission par le cyclophosphamide intraveineux perfusé durant sept mois à raison de 750 mg par m² à un rythme mensuel chez des patients avec néphrite lupique de classes II, IV et Vb. Après cette période, le traitement des patients était divisé en trois bras, l'un incluant l'azathioprine, l'autre le mycophénolate mofétil et le troisième le cyclophosphamide intraveineux (à raison d'une administration tous les trois mois) prescrits d'un à trois ans. Pour ce qui était de la

probabilité de survie, le bras comprenant l'administration de l'azathioprine après sept mois de cyclophosphamide intraveineux était significativement meilleur que la poursuite du cyclophosphamide, et comparable au bras incluant le mycophénolate mofétil. Sur le plan de la fréquence des rechutes, le mycophénolate mofétil était supérieur au cyclophosphamide intraveineux et comparable au bras incluant l'azathioprine. En outre, une autre étude⁵ comparait le mycophénolate mofétil administré pendant 24 semaines à raison d'un à trois grammes par jour au traitement classique intraveineux mensuel de cyclophosphamide 500 à 1000 mg/m². Le mycophénolate mofétil était plus efficace que le cyclophosphamide intraveineux par sa capacité d'induire une rémission de la néphrite lupique et présentait un profil de tolérance clinique plus favorable. Enfin, l'étude EuroLupus,⁶ dans l'idée d'une épargne de la dose cumulée de cyclophosphamide, comparait chez 90 patients avec une néphrite lupique proliférative de classe IV, un traitement de cyclophosphamide intraveineux à haute dose (750 à 1000 mg/m²) administré une fois par mois durant six mois et suivi par deux administrations à trois mois d'intervalle, à un traitement de cyclophosphamide intraveineux à dose limitée, consistant en six perfusions de 500 mg chacune à intervalle de quinze jours. Chacun de ces deux bras était suivi d'un traitement d'azathioprine durant 30 mois. L'analyse à 41 mois ne démontrait pas de différence d'efficacité entre les deux régimes tant du point de vue des rémissions que de la fréquence des rechutes.

On peut conclure globalement de ces nouvelles approches qu'un allègement de l'immunosuppression chez les



patients lupiques avec atteinte rénale sévère est possible, incluant l'induction d'une rémission par le mycophénolate mofétil en première intention, ou par une relativement courte période, d'en général six mois, de cyclophosphamide. Une fois la rémission obtenue, le traitement peut se poursuivre soit par l'azathioprine, soit par le mycophénolate mofétil. Dans un certain nombre de cas, – on pense en particulier aux jeunes patientes –, l'administration en première intention de mycophénolate mofétil paraît raisonnable.

THÉRAPIES VISANT LE COMPARTIMENT CELLULAIRE B

Comme relevé plus haut dans le schéma de la pathogénie du LED (figure 1), l'activation du répertoire B par divers autoantigènes, et l'activation subséquente des cellules dendritiques et des lymphocytes T jouent un rôle clé dans la dysrégulation immunitaire du LED. Un certain nombre d'anticorps dirigés contre des molécules de surface des lymphocytes B ont été récemment synthétisés avec l'idée de bloquer l'activité B. Ces anticorps reconnaissent la molécule CD20 (rituximab, MabThera®, Roche) ou pour d'autres en développement la molécule CD22 (épratuzumab). Le rituximab développe son effet inhibiteur par divers biais conduisant à l'induction d'une apoptose des lymphocytes B via une cytotoxicité dépendante du complément et de l'anticorps. L'inhibition s'exerce sur les cellules B du stade pré-B au stade mature, mais ne touche pas les plasmocytes. Cet anticorps chimérique anti-CD20 a été déjà largement utilisé dans les lymphomes B où son utilisation s'est révélée bien tolérée d'une manière générale. Il s'est d'autre part montré utile dans le traitement d'autres pathologies dans des études ouvertes impliquant des patients atteints de polyneuropathies associées aux IgM, de cryoglobulinémie associée à l'hépatite C, de purpura thrombotique idiopathique, d'anémies hémolytiques auto-immunes et de polyarthrite rhumatoïde.⁷ Pour ce qui concerne le LED, dans une première étude de phase I/II, Looney et coll. en 2004 comparaient divers protocoles de traitement par le rituximab dans un schéma d'escalade de doses, incluant une dose unique faible de 100 mg/m², une dose unique intermédiaire de 375 mg/m² et quatre perfusions de 375 mg/m² (haute dose) administrées à une semaine d'intervalle.⁸ Dans cette étude ouverte, on constatait un rapport quantitatif évident entre la qualité de la déplétion lymphocytaire B et la dose administrée. D'autre part, le risque d'induire des anticorps humains contre le monoclonal chimérique était d'autant plus bas que la dose était plus élevée. L'activité lupique était la mieux contrôlée chez les patients dont les lymphocytes B avaient été complètement éliminés (proche de 0% de lymphocytes B CD19⁺) et qui voyaient par ailleurs leur score d'activité lupique significativement amélioré par rapport aux patients non répondeurs. Chez quelques patients, le rituximab conduisait à l'amélioration spectaculaire de l'inflammation glomérulaire incluant des évolutions d'une classe IV de l'OMS vers des altérations bénignes de la membrane basale une année après l'administration du rituximab. Le médicament était bien toléré chez la plupart des patients qui ne présentaient aucun effet secondaire sévère. Une déplétion cellulaire B profonde était observée chez

la majorité des patients (11 sur 17), et se marquait par une déplétion des lymphocytes B CD19⁺ à moins de 5 cellules/μl. On ne constatait pas de modification significative du titre des anticorps anti-ADNds et du taux du complément à court terme. Suite à cette première étude, une étude longitudinale incluait 24 patients présentant une néphrite lupique résistante à un traitement immunosuppresseur conventionnel.⁹ Dix-huit des 24 patients recevaient une dose maximale de rituximab de 2x1000 mg à deux semaines d'intervalle en combinaison avec le cyclophosphamide intraveineux et les stéroïdes. On constatait dans le groupe traité par le rituximab une amélioration significative de l'activité lupique, une baisse du rapport protéine/créatinine urinaire, une élévation du taux de C3 et une baisse significative des anticorps anti-ADNds sériques. Sous cette thérapie, 23 des 24 patients développaient une déplétion marquée des cellules B dans un intervalle de trois à huit mois. Les effets secondaires incluaient une réaction lors de la perfusion, une pancardite et un sepsis dont il n'était pas clair qu'ils aient été, avec assurance, associés à la thérapie. Treize patients, après 3 à 51 mois de suivi, restaient hors traitement immunosuppresseur, ce qui correspond à un taux de rémissions d'environ 50%. Alors que le titre des anticorps anti-ADNds s'était abaissé, les titres protecteurs contre des antigènes vaccinaux tels que ceux de la toxine tétanique et du pneumocoque restaient relativement insensibles à la déplétion lymphocytaire B, de même que le titre des anticorps anti-Sm, anti-RNP et anti-SSA. Il était particulièrement intéressant de constater que les patients traités par le rituximab voyaient le taux de leurs lymphocytes T fraîchement activés CD69⁺ CD40L⁺ s'abaisser de manière significative et s'associer à la fois à une rémission complète et à une déplétion lymphocytaire B complète.¹⁰ Ceci laisse donc penser qu'un des mécanismes essentiels du rituximab est de bloquer la costimulation entre lymphocytes B et T, et donc le rôle des lymphocytes B comme présentateurs d'antigènes (d'autoantigènes). Les autres anticorps dirigés contre les lymphocytes B, notamment contre la molécule CD22, sont en phase préliminaire d'essais cliniques et paraissent, chez la majorité des patients, conduire à une amélioration du niveau d'activité du LED.¹¹

D'autres approches sont en cours de développement, mais paraissent d'emblée moins prometteuses que les anticorps anticellules B (anti-CD20). Elles concernent en particulier le tolérogène LJP 394, un tétramère d'oligonucléotides capable de lier les anticorps anti-ADNds à la surface du lymphocyte B et d'induire une apoptose des cellules B spécifiques anti-ADNds. Dans des modèles murins de LED (souris BXSB), un traitement par le tolérogène LJP 394 diminuait les taux d'anticorps anti-ADNds et la protéinurie, et améliorait la survie. Chez des patients avec LED actif, les taux circulants d'anti-ADNds étaient aussi abaissés de manière significative (jusqu'à 50%). Des études de phase II/III indiquaient une amélioration de la qualité de vie et une réduction de la fréquence des rechutes de néphrite.^{12,13} L'acceptabilité des conclusions de ces deux dernières études reste néanmoins discutée, et la FDA américaine a récemment demandé la mise sur pied d'études complémentaires.¹⁴



INHIBITION DE LA COSTIMULATION T/B

D'autres stratégies ont visé à inhiber la capacité des cellules B (et des cellules dendritiques) à être costimulées par les cellules T et vice versa. L'inhibition de l'interaction de CD40 (sur les lymphocytes B) avec son ligand CD40L sur les lymphocytes T avait soulevé passablement d'espoir sur la base des études chez la souris qui montraient une prévention ou un retardement de l'induction de la néphrite lupique. Malheureusement, chez les patients lupiques, si l'on observait une amélioration du score d'activité de la maladie et une amélioration de l'hématurie, plusieurs études devaient rapporter des événements thromboemboliques graves dont des cas d'infarctus du myocarde.¹⁵ D'où l'abandon de la suite du programme de développement de cette molécule. Parmi les molécules en devenir, un inhibiteur de la costimulation médiée par CD28 (sur les lymphocytes T), la molécule de fusion CTLA4-Ig (abatacept) s'était avérée capable de retarder la progression de la néphrite lupique dans les modèles murins, ainsi que d'inhiber la sécrétion de cytokines proinflammatoires (IL-2, IL-4, IL-10).¹⁶ Des études sont en cours chez l'homme. Des résultats encourageants ont déjà été obtenus dans la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.

ANTICYTOKINES ET INHIBITEURS DU COMPLÉMENT

Les cytokines TH2, dont l'IL-10, jouent un rôle crucial dans la pathogénie du LED. L'IL-10 active les cellules B et la production d'autoanticorps, et ses taux sont corrélés avec l'activité de la maladie. Diverses manifestations lupiques ont pu être largement atténuées par l'administration d'un anticorps monoclonal anti-IL-10 chez six patients, incluant l'amélioration des sérosites, des atteintes articulaires, des manifestations rénales et cutanées.¹⁷ Alors que les cytokines de type TH2 sont plutôt considérées comme délétères dans le LED, une cytokine de type TH1 comme le TNF- α est apparue protectrice dans plusieurs études chez la souris, en retardant la progression de la néphrite. Chez l'homme, les taux circulants de TNF- α sont corrélés avec l'activité de la maladie, avec le degré de sévérité de la lésion glomérulaire et l'expression rénale des récepteurs au TNF- α . Malgré tout, le TNF- α semble pouvoir jouer un rôle ambivalent, puisque son injection dans l'évolution du modèle murin NZB/NZW accélère au contraire le développement de la néphrite. L'anticorps monoclonal anti-TNF- α infliximab a été injecté chez six patients lupiques modérément actifs

dont quatre avec néphrite dans une étude ouverte.¹⁸ On observait une amélioration de la protéinurie, une diminution des taux d'autoanticorps anti-ADNs et une normalisation des taux de compléments. Sur le plan des effets secondaires, chez quatre patients, les anticorps antiphospholipides augmentaient sans toutefois induire de phénomènes thrombotiques. Cette étude reste malgré tout préliminaire et demande à être confirmée. D'autres antagonistes de cytokines sont en voie d'investigations, incluant l'anti-interféron- α , les antagonistes du récepteur à l'IL-1 ou à l'IL-6, les antagonistes de l'IL-15 et de l'IL-18.

Les antagonistes du complément, en particulier les anticorps anti-C5a, ont permis d'améliorer la survie de la souris lupique NZB/NZW et de retarder le développement de la néphrite et sa sévérité.¹⁹ Des études cliniques dans le LED sont en cours et ont démontré à ce jour une bonne tolérance de l'anticorps ainsi qu'une amélioration du score d'activité lupique des patients traités.

CONCLUSION

L'utilisation unique, combinée et/ou séquentielle du cyclophosphamide, du mycophénolate mofétil et/ou de l'azathioprine devrait permettre une meilleure tolérance clinique et éviter un certain nombre d'effets secondaires sévères à moyen terme (infections, stérilité, aménorrhée), tels qu'on les retrouve dans les schémas immunosuppresseurs classiques, tout en obtenant des résultats comparables ou même supérieurs. Parmi les nouvelles thérapies dites biologiques, l'inhibiteur des cellules B rituximab (anti-CD20) s'avère prometteur dans des études ouvertes en association ou non avec le cyclophosphamide, tout en assurant une bonne tolérance clinique. On attend des données plus élaborées sur les inhibiteurs de la costimulation T/B/ cellules présentatrices d'antigènes comme la molécule de fusion CTLA4-Ig, ou de stratégies visant à inhiber l'interféron α , l'IL-1 ou l'IL-6. Il est possible que malgré leur coût, certaines de ces approches biologiques, par leur capacité à induire une rémission de longue durée alliée à une faible toxicité comme cela semble le cas pour l'anti-CD20 rituximab, puissent conduire à une réduction globale du coût de la prise en charge du patient lupique. L'usage des agents biologiques pourrait ainsi conduire à une modification significative de la stratégie thérapeutique traditionnelle chez les patients lupiques, comme cela l'a été dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn pour l'anti-TNF- α . ■

Bibliographie

- 1 * Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003;56:481-90.
- 2 Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945-50.
- 3 McCune WJ, Golbus J, Zeldes W, et al. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988;318:1423-31.
- 4 ** Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of myco-

- phenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1156-62.
- 5 ** Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28.
- 6 Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: Lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-40.
- 7 Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, et al. Sero-

- logic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2146-54.
- 8 * Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: A phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004;50:2580-9.
- 9 * Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1542-5.



- 10** Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: An open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:501-13.
- 11** Dornier T, Kaufmann J, Wegener WA, et al. Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R74.
- 12** Alarcon-Segovia D, Tumlin JA, Furie RA, et al. LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2003;48:442-54.
- 13** Strand V, Aranow C, Cardiel MH, et al. Improvement in health-related quality of life in systemic lupus erythematosus patients enrolled in a randomized clinical trial comparing LJP 394 treatment with placebo. *Lupus* 2003;12:677-86.
- 14** Couzin J. Drug development. Lupus drug company asks FDA for second chance. *Science* 2005;307:835.
- 15** Boumpas DT, Furie R, Manzi S, et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:719-27.
- 16** Davidson A, Diamond B, Wofsy D, Daikh D. Block and tackle: CTLA4lg takes on lupus. *Lupus* 2005;14:197-203.
- 17** Llorente L, Richaud-Patin Y, Garcia-Padilla C, et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:1790-800.
- 18** * Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: An open-label study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3161-9.
- 19** Wang Y, Hu Q, Madri JA, et al. Amelioration of lupus-like autoimmune disease in NZB/WF1 mice after treatment with a blocking monoclonal antibody specific for complement component C5. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:8563-8.
- * à lire
** à lire **absolument**