

Biologiques et lupus érythémateux systémique: nouveautés et perspectives

Dre AURÉLIE CLOTTU^a, Dre ALICE HORISBERGER^a et Dr DENIS COMTE^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 684-9

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune complexe, dont le traitement reste un challenge. Les progrès récents sur les connaissances de l'immunopathologie du LES ont permis d'évaluer la place de nouveaux traitements biologiques dans des études cliniques. Celles-ci concernent les anticorps monoclonaux antilymphocytes B, les inhibiteurs de l'interféron et des Janus kinases, ou encore les traitements par administration de cytokines, comme l'interleukine 2. Des études de phase 3 récentes ont évalué la place du béliumab dans le traitement de la néphrite lupique et l'utilité du blocage de l'interféron par l'anifrolumab dans le traitement du LES modéré à sévère. Plusieurs études cliniques en cours pourraient révolutionner la prise en charge des patients atteints d'un LES dans les années à venir.

Biologics and systemic lupus erythematosus: new insights and perspectives

Systemic lupus erythematosus is a complex autoimmune disease that remains challenging to treat. Recent advances in the understanding of the pathogenesis of SLE pave the way for the evaluation of biologic medicine. The most promising therapeutic targets in SLE are those that interfere with B cells count or normal function, interferon inhibitors, JAK inhibitors and biologicals that alter the cytokines imbalance that characterizes SLE. Recent phase 3 clinical trials have evaluated the role of belimumab in lupus nephritis and the usefulness of anifrolumab in the treatment of moderate to severe SLE. Many more trials are currently underway and may improve the level of care of patients with SLE in the near future.

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune complexe qui peut affecter n'importe quel organe et provoquer des manifestations cliniques et biologiques très variées.¹ De nouveaux critères de classification ont été établis en 2019 par les sociétés de rhumatologie américaines et européennes (ACR/EULAR) et présentent une meilleure sensibilité et spécificité globalement par rapport aux classifications antérieures.² En pratique, le diagnostic reste difficile et repose sur une évaluation globale du patient intégrant des données cliniques actuelles, des antécédents personnels et familiaux ainsi que des marqueurs biologiques d'autoimmunité.³ Une fois le diagnostic posé, le traitement s'articule en deux phases: l'induction d'une rémission et le traitement de maintien (tableau 1). Le traitement de la phase aiguë dépend du degré d'activité de la maladie et des organes atteints. Le traitement

de fond dépendra davantage du contexte du patient (âge, désir de grossesse, tolérance des effets secondaires).⁴ Les immunosuppresseurs classiques ainsi que les glucocorticoïdes présentent des effets indésirables significatifs, associés à leur spectre d'action non sélectif. Ces dernières années, les connaissances de la physiopathologie du LES ont considérablement progressé et des traitements biologiques ciblant spécifiquement différents mécanismes cellulaires et inflammatoires sont venus enrichir l'arsenal thérapeutique (figure 1). Cet article fait le point sur différents traitements novateurs.

BASES DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE

Le LES est une maladie d'origine multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux (infectieux, alimentaires, microbiote, entre autres). Les méca-

TABLEAU 1

Algorithme thérapeutique du LES en fonction du degré d'activité de la maladie

Le dosage des glucocorticoïdes indiqué correspond aux doses de prednisone ou équivalentes.

AZA: azathioprine; GC: glucocorticoïde; LES: lupus érythémateux systémique; MMF: mycophénolate mofétil; MTX: méthotrexate.

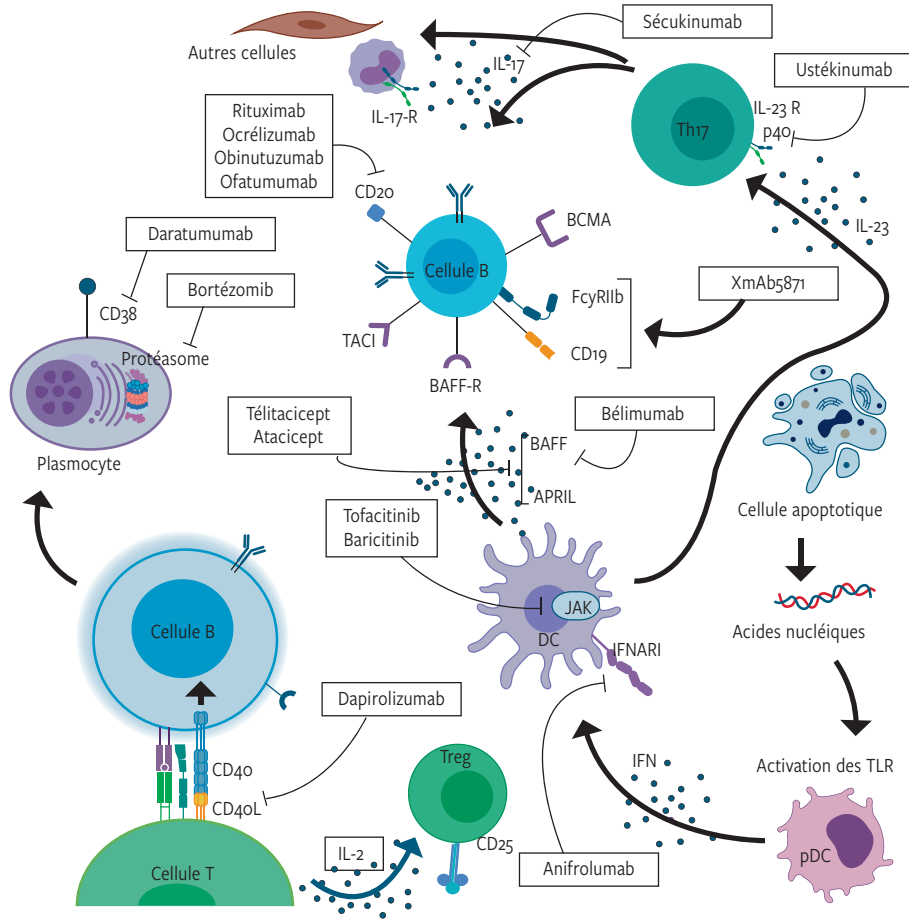
	LES peu sévère	LES modéré	LES sévère
	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Rash malaire • Alopecie • Aphose • Myalgie • Thrombopénie non sévère 	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Rash cutané > 10% de la surface corporelle ou vasculite cutanée • Atteinte rénale non sévère • Sérosite non sévère 	<ul style="list-style-type: none"> • Rash cutané sévère • Sérosite sévère • Atteinte neurologique • Atteinte rénale • Myosite • Thrombopénie sévère
Traitement d'induction	GC topique ou per os < 20 mg/j	GC < 0,5 mg/kg/j AZA, MTX	GC IV ou PO ≥ 0,5 mg/kg/j MMF, cyclophosphamide, AZA
Traitement de maintenance	Antimalarique (hydroxychloroquine 5 mg/kg) GC à faible dose ≤ 7,5 mg/j		
	MTX, AZA	MTX, MMF, AZA Béliumab IV ou SC	Rituximab
Mesures additionnelles	Protection solaire, activité physique, contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire, arrêt du tabagisme, vaccination, prise en charge ostéopénie/ostéoporose, soutien psychologique et des troubles du sommeil		

(Adapté des réf. 28,29).

^aService d'immunologie et allergie, CHUV, 1011 Lausanne
aurelie.clottu@chuv.ch | alice.horisberger@chuv.ch | denis.comte@chuv.ch

FIG 1 Principales cibles thérapeutiques et traitements biologiques spécifiques

APRIL: A Proliferation-Inducing Ligand; BAFF: B Cell Activating Factor; BAFF-R: récepteur du BAFF; BCMA: B Cell Maturation Antigen; CD40L: ligand du CD40; DC: cellule dendritique; IFN: interféron; IL-17-R: récepteur de l'interleukine 17; IL-23-R: récepteur de l'interleukine 23; pDC: cellule dendritique plasmacytoïde; TACI: Transmembrane Activator and Calcium-Modulator and Cyclophilin Ligand Interactor; TLR: Toll Like Receptor; Treg: cellule T régulatrice.



(Créée avec BioRender.com).

nismes qui sous-tendent sa pathogénie sont encore incomplètement élucidés. À l'heure actuelle, les principales hypothèses impliquent: des déficits dans l'élimination des cellules apoptotiques et l'exposition d'antigènes nucléaires, une activation des cellules dendritiques plasmacytoïdes et une dysrégulation des interférons (IFN), une diminution des acteurs d'autorégulation et une activation des lymphocytes T et B autoréactifs aboutissant à la production d'autoanticorps (tels que les antiADN double brin) et de complexes immuns. Ces anomalies favorisent l'apparition d'un état pro-inflammatoire aboutissant à divers dommages tissulaires.⁵ Les nombreux acteurs cellulaires et protéiques impliqués sont des cibles thérapeutiques actuelles ou potentielles.

MÉCANISMES IMPLIQUÉS ET TRAITEMENTS CIBLÉS Lymphocytes B et plasmocytes

Le LES implique la genèse d'autoanticorps par des lymphocytes B autoréactifs dirigés contre des antigènes du soi (principalement antigènes nucléaires) et de complexes immuns qui vont se déposer dans les tissus et entraîner l'activation du complément, puis déclencher une réponse inflammatoire.

Les complexes immuns se déposent préférentiellement dans la synovie ou les petits vaisseaux et capillaires, avec pour manifestation des arthrites, éruptions cutanées, vasculites ou glomérulonéphrites.⁶

Déplétion des lymphocytes B: les anti-CD20

Une stratégie pour agir sur la production d'autoanticorps consiste à éliminer les lymphocytes B. Les principaux agents disponibles sont des anticorps monoclonaux anti-CD20 tels le rituximab, l'obinutuzumab, l'ocrélizumab ou l'ofatumumab.

Le rituximab, un anticorps chimérique qui provoque une déplétion des lymphocytes B, est le plus étudié dans le traitement du LES, avec des résultats partagés. Des études longitudinales, des registres et des méta-analyses ont montré des réponses partielles, voire complètes, dans des cas de LES réfractaire avec atteinte rénale.⁷⁻¹⁰ Cependant, ces données encourageantes n'ont pas pu être corroborées par les grands essais cliniques qui ont suivi, EXPLORER (2010) et LUNAR (2012). Ces deux essais respectivement de phases 2 et 3 et de phase 3 randomisés contre placebo ont pour l'un étudié la réponse clinique et l'autre la réponse rénale chez des patients recevant le traitement immunosuppresseur standard.

Une limitation fréquemment évoquée des études EXPLORER et LUNAR est liée à leur design. Les patients inclus dans ces études étaient traités par des doses élevées de glucocorticoïdes, ce qui a pu limiter la détection d'un effet lié au rituximab. À l'heure actuelle, le rituximab ne fait pas partie des traitements approuvés du LES. Néanmoins, il peut constituer une option thérapeutique chez les patients qui ne répondent pas ou qui présentent des contre-indications aux immunosuppresseurs de premier choix.

L'obinutuzumab, un anticorps humanisé, montre une cytotoxicité contre les lymphocytes B 2 fois plus importante que celle du rituximab *in vitro*.¹¹ Plusieurs études sont en cours dans le LES, qui comprennent entre autres l'étude de phase 2 randomisée contre placebo NOBILITY (NCT02550652). Lancée en 2015, celle-ci évalue la réponse à l'obinutuzumab des patients avec néphrite lupique sous mycophénolate mofétil (MMF). Le critère de jugement primaire est une réponse rénale complète. REGENCY (NCT04221477), lancée en 2020, est une étude de phase 3 randomisée et en double aveugle, incluant des patients avec néphrite lupique sévère, avec un design particulier, prévoyant que les 2 groupes reçoivent l'obinutuzumab mais le groupe 2 reçoit un placebo à la semaine 50 uniquement. OBILUP (NCT04702256), qui vient d'être lancée en 2021, est une étude de non-infériorité, cherchant à démontrer l'équivalence d'un régime associant MMF et glucocorticoïdes à un traitement d'obinutuzumab et MMF sans stéroïdes.

L'ocrelizumab, un anticorps anti-CD20 humanisé, est utilisé pour traiter la forme progressive de la sclérose en plaques.¹² Une étude de 2013, randomisée et en double aveugle, incluant 378 patients avec néphrite lupique, n'a pas montré de résultats significatifs dans le LES. En revanche, les patients sous ocrelizumab présentaient une diminution des anticorps anti-ADN double brin (anti-dsDNA) et une normalisation du complément par rapport au groupe contrôle. Deux études randomisées sont en cours: l'étude contrôlée par placebo BEGIN (NCT00539838), qui évalue l'association d'ocrelizumab en plus du traitement standard chez des patients avec LES modéré à sévère mais sans atteinte rénale sévère, et l'étude BELONG, débutée en 2008 et récemment terminée, qui a évalué la réponse à l'ocrelizumab dans la néphrite lupique.

L'ofatumumab, un autre anticorps anti-CD20 humanisé, n'a actuellement pas fait l'objet d'étude clinique randomisée dans le LES. Une série de cas mentionne une bonne tolérance chez des patients allergiques au rituximab.¹³

En résumé, même si la déplétion des lymphocytes par des anticorps monoclonaux anti-B est fréquemment reconnue comme favorable dans la prise en charge des patients atteints d'un LES, notamment en cas d'atteinte hématologique ou rénale, les études contrôlées de phase 3 qui démontrent un effet positif de ces médicaments se font encore attendre.

Inhibition des lymphocytes B: anti-BAFF et APRIL, anti-CD19/FcγRIIb

Les lymphocytes B, pendant leur développement, ont besoin de signaux de survie, pourvus entre autres par des cytokines telles que B Lymphocyte Survival (BlyS, aussi appelée BAFF pour B Cell Activating Factor), un membre de la famille du TNF agissant par trois récepteurs: Transmembrane Activator and Calcium-Modulator and Cyclophilin Ligand Interactor

(TACI), BAFF-R et B Cell Maturation Antigen (BCMA). A Proliferation-Inducing Ligand (APRIL)¹⁴ est une autre cytokine, similaire à BAFF, qui lie également le récepteur TACI.

Le bélimumab est un anticorps monoclonal humain IgG1 liant BAFF et inhibant son activité. Deux études de phase 3 sorties en 2011, BLISS-52 et BLISS-76, ont montré une diminution significative du score d'activité du lupus (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index: SRI).^{15,16} Devant le succès de ces études de phase 3, les premières à montrer des résultats positifs dans le LES depuis plus de 30 ans, un nouvel essai randomisé et contrôlé a montré l'efficacité du bélimumab administré par voie sous-cutanée.¹⁷ En 2020, un essai randomisé et contrôlé a montré un bénéfice du bélimumab sur l'atteinte rénale comparé au placebo lorsqu'il est ajouté au traitement immunosuppresseur standard (et en particulier lorsqu'il est ajouté au MMF),¹⁸ ouvrant la perspective de son utilisation comme traitement additionnel pour les patients avec néphrite lupique.

D'autres molécules visant la voie BAFF/TACI, comme le télitacécept ou l'ataccept, qui consistent en des protéines de fusion TACI-Ig, permettent d'inhiber la signalisation médiée non seulement par BAFF mais aussi par APRIL.¹¹⁻¹⁹ Une étude de phase 2 (NCT02885610) a montré une diminution de l'activité de la maladie pour le télitacécept.¹¹ Enfin, mentionnons le XmAb5871, un anticorps ciblant conjointement le CD19 et FcγRIIb. Ce récepteur exerce un rétro-feedback négatif sur la production d'anticorps. Au contraire des anti-CD20, cet anticorps n'a pas d'effet déplétant sur les cellules B. Une étude clinique randomisée en double aveugle devrait être publiée prochainement (NCT02725515).

Anti-plasmocytes

D'autres anticorps monoclonaux ciblent directement les plasmocytes. Le daratumumab, un anti-CD38 (marqueur exprimé en particulier par les plasmocytes), et le bortézomib, un inhibiteur du protéasome, sont 2 médicaments utilisés en oncologie pour le traitement du myélome multiple. En 2020, 2 patients avec LES sévère et réfractaire aux autres traitements ont été traités par du daratumumab avec succès, mais des études cliniques contrôlées manquent.²⁰ Pour le bortézomib, une série de 12 cas de LES a montré un bénéfice au moins partiel chez > 80% des patients.²¹ Un essai clinique monocentrique ouvert (TAVAB, NCT02102594) est en cours. Cet essai interventionnel a inclus un petit collectif de patients avec myasthénie grave, polyarthrite rhumatoïde ou LES, avec pour critère principal l'obtention d'une baisse des anticorps spécifiques. L'usage de médicaments antiplasmocytes dans le traitement du LES sévère peut se justifier, mais doit être soigneusement pondéré avec les potentiels effets secondaires en lien avec ces molécules.

Interférons de type I

Une «signature IFN» caractérise la majorité des patients atteints de LES. Elle se traduit par une augmentation de la sécrétion des IFN de type I et par une expression prédominante des gènes régulés par les IFN. L'anifrolumab, un anticorps monoclonal humain liant la sous-unité 1 du récepteur des IFN de type I (IFN α 1), a récemment montré un bénéfice dans 2 études randomisées contrôlées, TULIP-1 (phase 2) et

TULIP-2 (phase 3). Les patients inclus souffraient de lupus modéré à sévère, sans néphrite lupique active sévère ni lupus neuropsychiatrique. TULIP-1 n'a pas atteint son critère de jugement primaire (diminution significative du score SRI) mais a montré un bénéfice dans les critères de jugement secondaires (diminution du besoin en glucocorticoïdes, réduction du score clinique d'activité). Par la suite, TULIP-2, dont le critère de jugement primaire était la diminution du score d'activité (British Isles Lupus Assessment Group Based Composite Lupus Assessment: BICLA), s'est révélée positive.²² Au vu de ces résultats encourageants, l'approbation de l'anifrolumab pour le LES sans atteinte rénale devrait être accordée en Suisse et en Europe dans les 2 ans à venir. De plus, 7 études sont en cours pour évaluer le bénéfice de l'anifrolumab chez les patients avec néphrite lupique notamment.

Inhibiteurs de Janus kinase

Les inhibiteurs de Janus kinase (JAK), tels le tofacitinib ou le baricitinib, sont évoqués pour le traitement du LES. Ces molécules, couramment utilisées pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, permettent de bloquer la signalisation cellulaire de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IFN, interleukine 6 (IL-6), etc.). Un essai clinique randomisé, publié en 2018, a montré un bénéfice du baricitinib sur les symptômes cutanés et articulaires du LES. Deux études ouvertes sont en cours avec le tofacitinib, l'une pour le LES et le lupus discoïde (NCT03159936), et l'autre chez des patients souffrant d'un LES avec atteinte cutanée (NCT03288324). Un essai de phase 2 chez les patients avec néphropathie lupique de classe extramembraneuse montre une amélioration de la protéinurie sous filgotinib. Cependant, les collectifs sont très réduits (9 patients).²³ La mécanistique en jeu est intéressante, mais les études contrôlées manquent encore pour valider l'utilisation des inhibiteurs de JAK dans le LES.

Cytokines et lymphocytes T

Il existe un déséquilibre entre les populations lymphocytaires T effectrices (notamment les lymphocytes T auxiliaires (Th)₁ et Th₁₇) et régulatrices. Les lymphocytes T régulateurs (Treg) représentent une population cellulaire essentielle pour la tolérance immunitaire, et sont déficitaires dans le LES.²⁴ Ces cellules sont très sensibles et dépendantes de l'IL-2 pour leur expansion et leur survie. Afin de les cibler spécifiquement, l'administration de dose faible d'IL-2 (*low dose* IL-2) est indiquée, par opposition à des doses plus importantes qui pourraient également activer les lymphocytes T effecteurs et péjorer les dégâts d'organes. Récemment, une étude de phase 2 a montré un bénéfice partiel du traitement par *low-dose* IL-2 sur l'index d'activité SRI.²⁵ Le traitement par IL-2 pourrait devenir une option dans les années à venir pour les patients avec LES sévère résistant aux traitements standards.

À l'inverse des Treg, les lymphocytes Th₁₇ sont augmentés dans le LES et produisent de l'IL-17 de façon accrue. Cette cytokine est impliquée dans l'entretien de l'inflammation et les dégâts tissulaires.²⁶ Le sécukinumab est un anticorps anti-IL-17, utilisé dans le traitement des spondylarthropathies. Il est actuellement en cours d'étude de phase 3 (SELUNE, NCT04181762) comme traitement additionnel dans la néphrite lupique. L'ustékinumab, un anticorps monoclonal ciblant la

sous-unité p40 commune aux cytokines IL-23 et IL-12, va influencer le développement et la persistance des réponses Th₁ et Th₁₇. Les indications actuellement reconnues pour ce traitement sont la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Une étude de phase 2 chez les patients souffrant d'un LES, sans atteinte neurologique ou rénale sévère, a montré un bénéfice global sur l'activité de la maladie.²⁷ Ce bénéfice n'a toutefois pas pu être confirmé dans une étude de phase 3, qui a été interrompue précocement au vu des résultats négatifs (LOTUS, NCT02349061).

Anti-CD40 ligand

CD40 est un récepteur exprimé notamment à la surface des lymphocytes B. L'interaction avec son ligand CD40L, exprimé principalement par les lymphocytes T, est nécessaire pour permettre une activation stable et la production d'anticorps. Interférer avec le système CD40/CD40L permet donc de diminuer l'aide apportée aux lymphocytes B. Le dapirolizumab est un fragment d'anticorps qui cible le CD40L et inhibe son interaction avec CD40. Deux études de phase 2 sont en cours, la première (NCT02804763) est une étude en double aveugle contrôlée par placebo qui évalue l'efficacité et la sécurité du dapirolizumab chez les patients avec un LES modéré à sévère. Une autre étude (NCT04294667), en phase de recrutement, examine la réponse au dapirolizumab comme traitement d'appoint chez les patients avec un LES modéré à sévère, en excluant ceux qui présentent une atteinte rénale sévère.

CONCLUSION

Ces dernières années, les essais cliniques évaluant l'utilité des médicaments biologiques dans le traitement du LES se sont multipliés. Parmi les progrès thérapeutiques majeurs apparus, l'arrivée du bélimumab en 2011 représente une avancée significative. D'abord disponible sous forme intraveineuse, ce médicament est actuellement fréquemment administré par voie sous-cutanée par le patient lui-même à domicile. De plus, dès 2020, son indication a été étendue comme traitement additionnel à la thérapie standard dans la prise en charge de la néphrite lupique. Par ailleurs, l'anifrolumab, qui cible les IFN de type I en bloquant leur récepteur, devrait être approuvé prochainement.

Les études en cours offrent des perspectives réjouissantes, en proposant des traitements ciblés et potentiellement moins toxiques que les immunosuppresseurs standards. On notera néanmoins la difficulté d'obtenir des résultats positifs au-delà d'études de phase 2. Cet écueil est en lien avec l'hétérogénéité des patients atteints d'un LES et le design des études. Les récents progrès en matière de compréhension de la physiopathologie du LES permettront certainement d'identifier des phénotypes cliniques et moléculaires, qui favoriseront l'administration de thérapies biologiques individualisées.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les traitements biologiques sont de plus en plus étudiés dans le lupus érythémateux systémique (LES)
- La plupart sont à un stade d'étude de phase 2 mais pourraient entrer dans l'arsenal thérapeutique ces prochaines années
- Le seul traitement biologique actuellement approuvé pour le LES est le bélimumab, qui peut s'administrer par voie sous-cutanée chez les patients avec un LES modéré à sévère. Récemment, il a été évalué comme traitement additionnel de la néphrite lupique
- L'anifrolumab, qui inhibe le récepteur aux interférons de type I, pourrait être approuvé prochainement pour le traitement du lupus modéré à sévère

1 Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The Global Burden of SLE: Prevalence, Health Disparities and Socioeconomic Impact. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:605-20. DOI : 10.1038/nrrheum.2016.137 [published Online First: 2016/08/26].

2 *Johnson SR, Brinks R, Costenbader KH, et al. Performance of the 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus in Early Disease, Across Sexes and Ethnicities. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1333-9. DOI : 10.1136/annrheumdis-2020-217162 [published Online First: 2020/08/21].

3 Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsiaris G, Boumpas DT. Update on the Diagnosis and Management of Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021;80:14-25. DOI : 10.1136/annrheumdis-2020-218272 [published Online First: 2020/10/15].

4 **Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management Strategies and Future Directions for Systemic Lupus Erythematosus in Adults. *Lancet* 2019;393:2332-43. DOI : 10.1016/S0140-6736(19)30237-5 [published Online First: 2019/06/11].

5 Tsokos GC. Autoimmunity and Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Nat Immunol* 2020;21:605-14. DOI : 10.1038/s41590-020-0677-6.

6 *Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New Insights into the Immunopathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:716-30. DOI : 10.1038/nrrheum.2016.186 [published Online First: 2016/11/23].

7 Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB,

Smith KGC, Jayne DW. Long-Term Efficacy and Safety of Rituximab in Refractory and Relapsing Systemic Lupus Erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3586-92. DOI : 10.1093/ndt/gfq256 [published Online First: 2010/05/15].

8 Fernández-Nebro A, de la Fuente JL, Carreño L, et al. Multicenter Longitudinal Study of B-Lymphocyte Depletion in Refractory Systemic Lupus Erythematosus: the LESIMAB Study. *Lupus* 2012;21:1063-76. DOI : 10.1177/0961203312446627 [published Online First: 2012/07/13].

9 Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: a Systematic Review of Off-Label Use in 188 Cases. *Lupus* 2009;18:767-76. DOI : 10.1177/0961203309106174 [published Online First: 2009/07/07].

10 Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A, Anders HJ. Beyond the LUNAR Trial. Efficacy of Rituximab in Refractory Lupus Nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:106-11. DOI : 10.1093/ndt/gfs285 [published Online First: 2012/07/06].

11 *Allen ME, Rus V, Szeto GL. Leveraging Heterogeneity in Systemic Lupus Erythematosus for New Therapies. *Trends Mol Med* 2021;27:152-71. DOI : 10.1016/j.molmed.2020.09.009 [published Online First: 2020/10/14].

12 Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:209-20. DOI : 10.1056/NEJMoa1606468 [published

Online First: 2016/12/22].

13 Masoud S, McAdoo SP, Bedi R, Cairns TD, Lightstone L. Ofatumumab for B Cell Depletion in Patients with Systemic Lupus Erythematosus who Are Allergic to Rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1156-61. DOI : 10.1093/rheumatology/key042 [published Online First: 2018/03/22].

14 Mackay F, Browning JL. BAFF: a Fundamental Survival Factor for B Cells. *Nat Rev Immunol* 2002;2:465-75. DOI : 10.1038/nri844 [published Online First: 2002/07/03].

15 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;63:3918-30. DOI : 10.1002/art.30613 [published Online First: 2011/12/01].

16 Navarra SV, Guzman 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;377:721-31. DOI : 10.1016/S0140-6736(10)61354-2 [published Online First: 2011/02/08].

17 Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: a Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1016-27. DOI : 10.1002/art.40049 [published Online First: 2017/01/25].

18 Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117-28. DOI : 10.1056/NEJMoa2001180 [published Online First: 2020/09/17].

19 Vukelic M, Li Y, Kyttaris VC. Novel Treatments in Lupus. *Front Immunol* 2018;9:2658. DOI : 10.3389/fimmu.2018.02658 [published Online First: 2018/12/14].

20 Ostendorf L, Burns M, Durek P, et al. Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2020;383:1149-55. DOI : 10.1056/NEJMoa2023325 [published Online First: 2020/09/17].

21 Segarra A, Arredondo KV, Jaramillo J, et al. Efficacy and Safety of Bortezomib in Refractory Lupus Nephritis: a Single-Center Experience. *Lupus* 2020;29:118-25. DOI : 10.1177/0961203319896018 [published

Online First: 2019/12/24].

22 Morand EF, Furie RA. Anifrolumab in Systemic Lupus Erythematosus. *Reply. N Engl J Med* 2020;382:1666. DOI : 10.1056/NEJMc2002191 [published Online First: 2020/04/23].

23 Baker M, Chaichian Y, Genovese M, et al. Phase II, Randomised, Double-Blind, Multicentre Study Evaluating the Safety and Efficacy of Filgotinib and Lanraplenib in Patients with Lupus Membranous Nephropathy. *RMD Open* 2020;6:e001490. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001490 [published Online First: 2021/01/01].

24 Mizui M, Tsokos GC. Targeting Regulatory T Cells to Treat Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* 2018;9:786. DOI : 10.3389/fimmu.2018.00786 [published Online First: 2018/05/15].

25 He J, Zhang R, Shao M, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose IL-2 in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:141-9. DOI : 10.1136/annrheumdis-2019-215396 [published Online First: 2019/09/21].

26 Koga T, Ichinose K, Kawakami A, Tsokos GC. The Role of IL-17 in Systemic Lupus Erythematosus and Its Potential as a Therapeutic Target. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:629-37. DOI : 10.1080/1744666X.2019.1593141 [published Online First: 2019/03/16].

27 Van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab, an IL-12 and IL-23 Inhibitor, in Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Multicentre, Double-Blind, Phase 2, Randomised, Controlled Study. *Lancet* 2018;392:1330-9.

28 Dörner T, Furie R. Novel Paradigms in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet* 2019;393:2344-58. DOI : 10.1016/S0140-6736(19)30546-X [published Online First: 2019/06/11].

29 Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-45. DOI : 10.1136/annrheumdis-2019-215089 [published Online First: 2019/03/31].

* à lire
** à lire absolument