

# LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE: ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE 2021

## SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: TREATMENT UPTODATE

Zakarya Bensaoula, MH.Bestaoui, A.Lounici  
Service de médecine interne, CHU Tidjani Damerdji Tlemcen



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Éditorial

## Treize raisons pour ne pas cibler le lymphocyte B dans le traitement du lupus érythémateux systémique

*Thirteen reasons why B cell may not be the best therapeutic target in systemic lupus erythematosus*

LY. Chiche



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Mise au point

## Les traitements du lupus systémique : retour vers le futur<sup>☆</sup>

Renaud Felten<sup>a,b,c,\*</sup>, Florence Scher<sup>d</sup>, Jean Sibilia<sup>a,b,e</sup>, François Chasset<sup>f,g</sup>,  
Laurent Arnaud<sup>a,b,e</sup>

# Axes de prise en charge LES

---

- PEC des poussées
- Risque Infectieux/Cardiovasculaire/Osseux
- Fertilité/Grossesse/Contraception
- PEC psychologique

# Principes TRT

## →RHD

- Arrêt du tabac
- Photoprotection
- Régime alimentaire adéquat, Activité physique
- Hygiène de vie

## →TRT de fond

- LES=Mld Chronique= Poussées/Rémissions
- →TRT de Fond=HCQ pour tous les LES

# Chronologie du développement des médicaments dans le LES

- **1950** Prix Nobel de médecine pour l'utilisation thérapeutique des **glucocorticoïdes** dans les maladies **inflammatoires**
- **1953** Première utilisation de la **chloroquine** dans le traitement du **LES**
- 1954 Dubois rapporte l'efficacité du **cyclophosphamide** dans le LES [6]
- **1956** Premières séries portant sur l'utilisation de l'**hydroxychloroquine** dans le **LES**
- **1967** Première utilisation **du méthotrexate, de l'azathioprine et du tacrolimus** dans le **LES**
- **1981** Première utilisation de la **cyclosporine** dans le **LES**
- **1992** Essai du **NIH** évaluant l'efficacité du **cyclophosphamide IV** dans la néphropathie lupique sévère
- **2000** Première utilisation du **mycophénolate mofétil** dans le LES
- **2001** Première utilisation du **rituximab** dans le LES
- **2002** Essai **Euro-lupus** évaluant l'efficacité de doses réduites de **cyclophosphamide IV** dans la néphropathie lupique
- 2011 Autorisation du **bélimumab** par la FDA & EMA

## Echec de la biothérapie

- 2012 **Échec** de l'essai LUNAR portant sur l'utilisation du **rituximab**
- 2016 **Échec** des études ILLUMINATE-1 & 2 sur le **tabalumab** (AntiBLYS)
- 2017 **Échec** de l'essai EMBODY sur l'**épratuzumab** (AntiCD22)
- 2018 **74 thérapies ciblées** en développement clinique dans l'arsenal thérapeutique du LES

# Lymphocyte B: Mauvaise cible thérapeutique!

- Les plasmocytes, producteurs des auto-anticorps, n'expriment pas le **CD20**, cible du **rituximab**
- Les essais **EXPLORER** et **LUNAR** évaluant le **Rituximab** sont négatifs
- L'augmentation de **BlyS** post-rituximab n'a pas d'effet clinique dans d'autres pathologies
- Les essais évaluant l'**Epratuzumab**, un **anti-CD22** sont également négatifs

- La thérapie ciblée au cours du LES n'a pas fait sa preuve d'efficacité in vivo et pour les formes sévères (Rén/Neur)
- L'**infiximab** n'a fait l'objet que de petites études ouvertes améliorant la fonction rénale pour des temps prolongés suite à une cure d'induction courte, alors que l'atteinte articulaire répond à une prise continue difficile à gérer en raison d'effets secondaires sérieux.
- L'**abatacept**, contrairement aux espérances provenant de son efficacité chez l'animal, n'a pas montré d'efficacité dans une étude randomisée et contrôlée.
- Contrairement à dix ans d'expériences en études ouvertes, le **rituximab** ne confirme pas son efficacité dans deux études randomisées et contrôlées.
- L'**épratuzumab** les études randomisées et contrôlées ont dû être arrêtées par manque de médicament. La phase IIb EMBLEM confirme une efficacité dans le lupus non rénal.
- Enfin, le **bélimumab** confirme son efficacité pour la posologie haute de 10 mg/kg dans deux études

# Glucocorticoïdes

- Les glucocorticoïdes ont révolutionné le traitement de l'inflammation dans les années 1950.
- Ils suppriment la production des cytokines pro-inflammatoires et inhibent le recrutement des leucocytes en réduisant la perméabilité membranaire des cellules endothéliales et l'expression des molécules d'adhésion.
- **Les GC constituent le pilier du traitement du LES**

# APS

l'hydroxychloroquine (HCQ) est la clef de voûte du traitement du LES. La chloroquine (CQ) est principalement utilisée en cas d'intolérance à l'HCQ ou d'inefficacité.

L'HCQ et la chloroquine ont de multiples effets sur le système immunitaire, notamment l'augmentation du pH intralysosomal dans les cellules présentatrices d'antigène.

Ils se sont également montrés bénéfiques pour réduire les lésions organiques

**HCQ pour tous LES!**

# Méthotrexate

- Le **méthotrexate** est un agent anti-métabolique inhibant la dihydrofolate réductase jouant un rôle important dans la synthèse des nucléotides pyrimidiques.
- Il induit l'**apoptose** des cellules de l'inflammation.
- Le premier essai clinique contrôlé, mené en 1999 dans le LES, a montré qu'une dose de MTX de 15 à 20 mg/semaine pendant 6 mois permettait d'améliorer les manifestations articulaires et cutanées, tout en ayant un rôle d'épargne cortisonique.

# Azathioprine

- L'azathioprine est un antimétabolite, interférant avec la biosynthèse et le métabolisme des purines.
- La première utilisation de l'AZA dans le traitement du LES date de 1967.
- L'utilisation de l'AZA chez des patients souffrant de lupus neuropsychiatrique et d'insuffisance rénale sévère a permis de diminuer leur taux d'hospitalisation et d'en améliorer la survie.
- En pratique courante, l'AZA est principalement utilisée comme traitement immunosuppresseur adjuvant mais également à visée d'épargne cortisonique.
- Par ailleurs, l'utilisation de l'AZA au cours de la grossesse est autorisée et ne présente aucun risque tératogène.

# Cyclophosphamide

- Le **CYC** a un impact significatif sur le pronostic de la maladie, plus particulièrement en cas de manifestations sévères telles que la néphrite lupique ou l'atteinte du système nerveux central (SNC) néphrite lupique.
- Le schéma thérapeutique du **NIH** consistait en une dose de 500–1000 mg/m<sup>2</sup> de CYC IV administrée mensuellement pendant 6 mois et ensuite trimestriellement pendant au moins 12 mois.
- La principale limite de l'utilisation du protocole NIH dans la néphrite lupique réside dans les effets indésirables observés, tels que les infections, les toxicités ovariennes et urinaires, la leucopénie et un risque élevé de tumeur maligne.
- L'utilisation du protocole **Euro-Lupus**, qui prévoyait l'administration d'une dose fixe de 500mg de CYC IV tous les 15 jours pendant 3 mois. Ce protocole a permis de modifier le schéma thérapeutique conventionnel en diminuant la dose d'exposition au CYC.

# Mycophenolate mofétil

- Il empêche l'adhésion intercellulaire des lymphocytes et des monocytes aux cellules endothéliales et peut bloquer le recrutement des leucocytes sur les sites inflammatoires.
- En 2009, l'efficacité du MMF comme traitement d'induction et d'entretien dans la néphrite lupique a été établie.

# Rituximab

- Anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'antigène CD20.
- Le CD20 est largement exprimé sur les lymphocytes B, du stade pré-B au stade du lymphocyte B mature.
- Le rituximab est apparu efficace dans les formes aiguës et sub-aiguës du LEC réfractaire.

# Bélimumab

- Patients LES: Surexpression du BLyS (B Lymph Stimu)
- Bélimumab: Ac monoclonal anti BAAF (Fact act Lymph B, BLyS, TNF)
- La déplétion des lymphocytes B naïfs et activés
- Efficacité à réduire l'activité du LES et à retarder les poussées lupiques

# Abatacept

- L'**abatacept** est une protéine de fusion formée de **CTLA4** et d'une portion d'immunoglobuline (**CTLA4-Ig**) capable de se fixer sur **CD80/86** et d'empêcher ainsi l'interaction activatrice CD80/86-CD28.
- La conséquence en est un blocage de l'activation lymphocytaire T.
- La molécule a démontré son efficacité dans des modèles **animaux** de **néphropathie lupique**.

# Infliximab

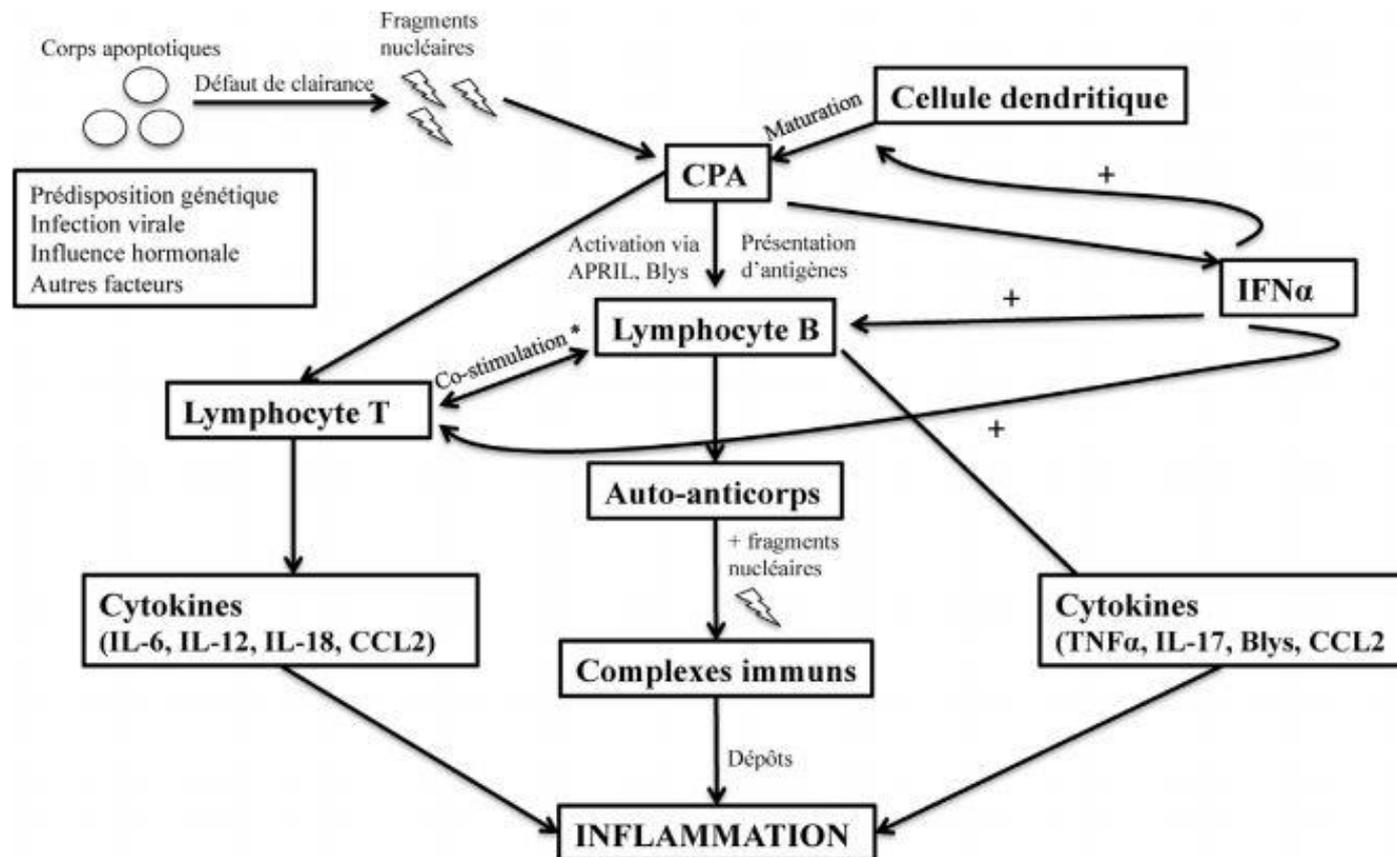
- **Amélioration** durable de la fonction **rénale**
- La prévalence des LED cliniques induits est mal connue et avoisinerait **0,2%**.
- Ces anticorps sont majoritairement des **IgM**, à courte demi-vie et probablement non pathogènes.
- La première utilisation des traitements biologiques ciblés dans le LED a été l'anticorps anti-TNF $\alpha$ , infliximab, pour traiter des patients présentant une néphrite lupique en 2004.

# Lupus Induit par les AntiTNF $\alpha$

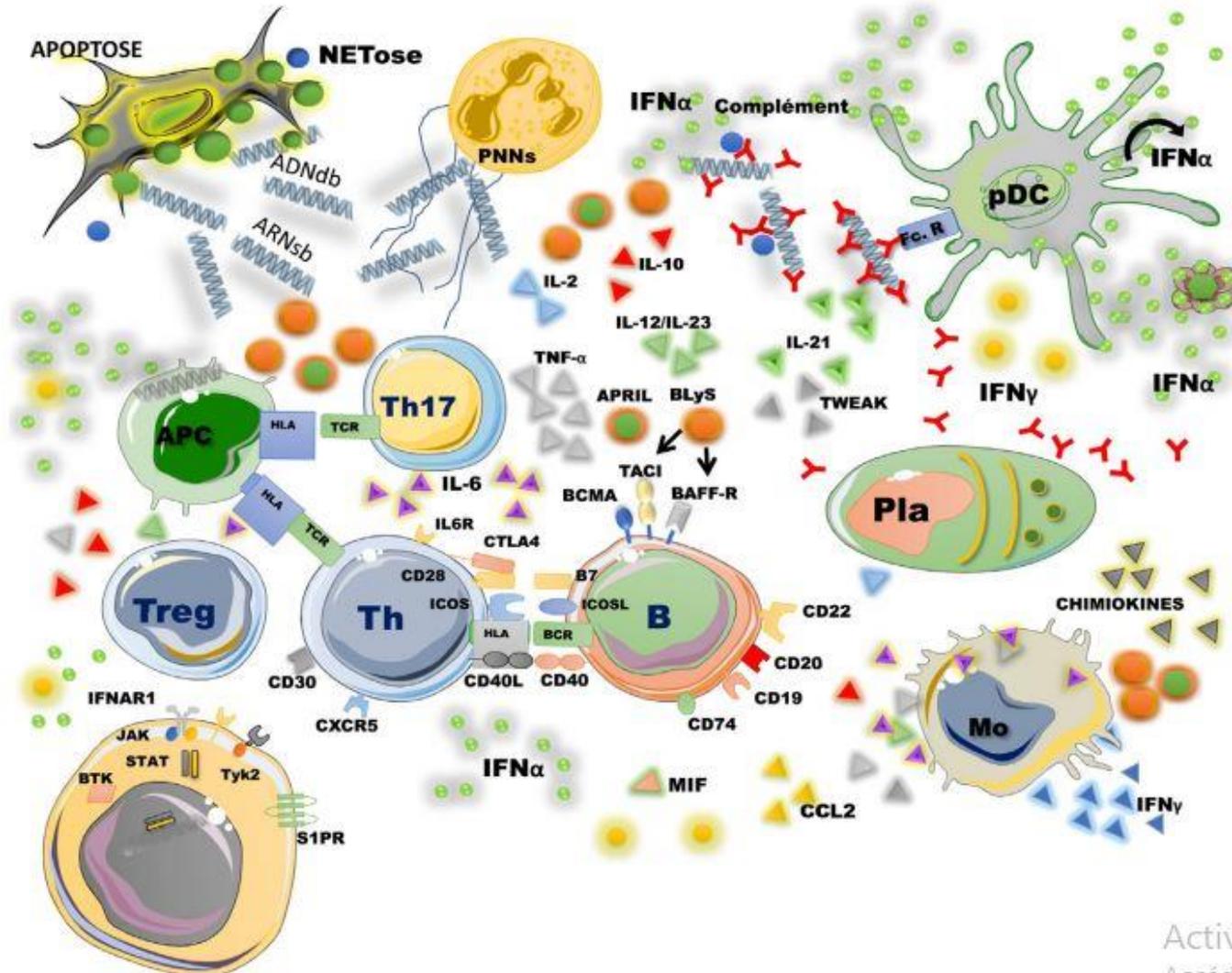
- Le profil des lupus induits par anti-TNF $\alpha$  est radicalement différent du LED médicamenteux classique : **Augmentation** des atteintes **cutanées**, **neurologiques** et **rénales**, moindre présence des anticorps antihistones (47% vs 95%) et présence plus fréquente des anticorps **anti-ADN double brin** (90% vs 1%).

# Physiopathologie du LES

V. Jadot et al. / *Néphrologie & Thérapeutique* 14 (2018) 1-12



# Cibles thérapeutiques LES

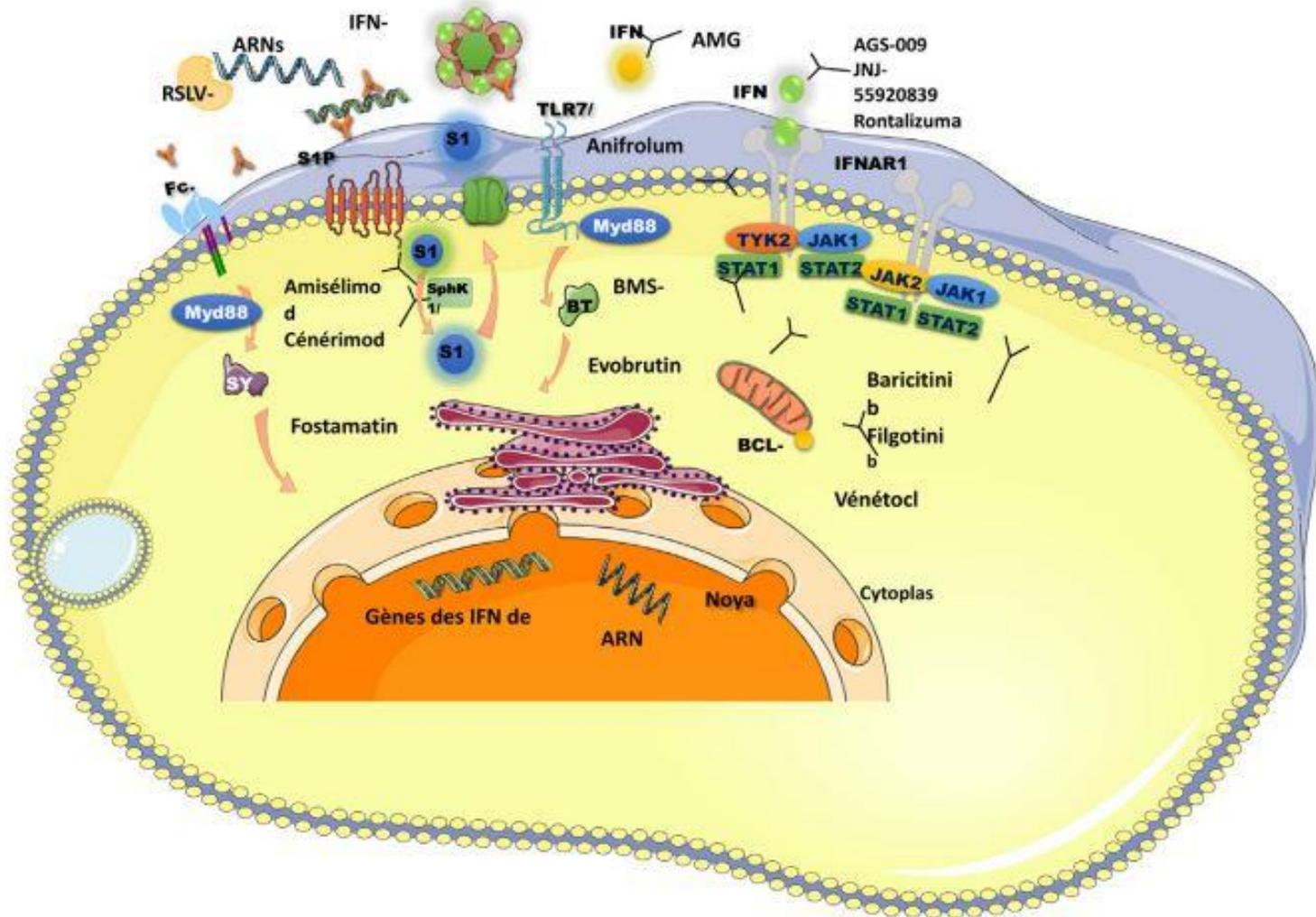


# Nouvelles stratégies thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques en développement dans le LES ciblent les cytokines pro-inflammatoires et leurs récepteurs (Les anti-TNF ont obtenu des résultats contradictoires : l'**étanercept** + dans la néphrite lupique, **Infliximab** l'Anti TNF le plus inducteurs du Lup Ind), les lymphocytes, les voies de signalisation intracellulaires (JAK **Tofacitinib** II et **Baricitinib** II → Résolution des arthrites)

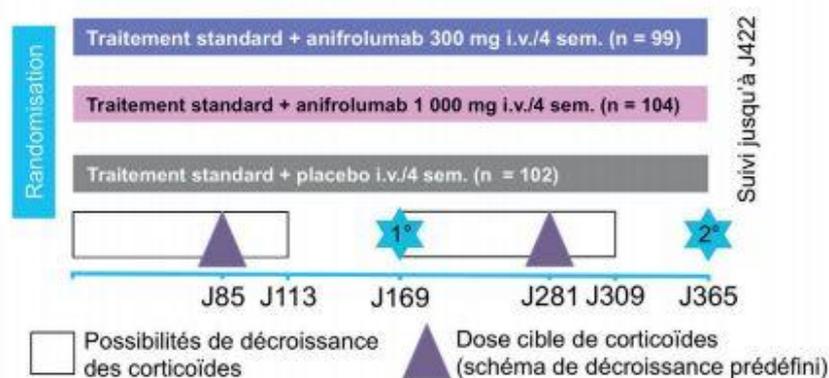
les molécules de costimulation des lymphocytes T/B (**Abatacept**: CTLA4-Ig), les interférons et les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC)

# Voie des INF (Immunité Innée)



# Nouveautés TRT

- **Anifrolumab** → Le nouveau champion des anti-interférons (Antirécepteur de l'interféron de type 1, pas uniquement l'INF  $\alpha$ , ce qui diffère des autres études qui ciblaient que l'inf  $\alpha$  et qui ont toutes échouées)
- Etude de phase III
- Limites: LES sans Att rénale ou neurologique sévère



# Néphropathie lupique: Essais récents positifs

- **Voclosporine** (Inhi Calcineurine) ds NL III, IV et V
- **Obinutuzumab** (AntiCD20) ds NL III et IV
- **Belimumab** (Anti BLyS) ds NL III, IV +/- V

# Traitement du LES par la Biothérapie

- Dans le lupus rénal, l'**infliximab** a montré une amélioration durable de la fonction rénale suite à une cure d'induction courte, alors que l'**abatacept** n'a pas montré d'efficacité dans une étude randomisée et contrôlée.
- Dans le lupus rénal et non rénal, le **rituximab** ne confirme **pas son efficacité** dans deux études randomisées et contrôlées.
- Dans le lupus non rénal, l'**épratuzumab** confirme une efficacité dans une phase IIb et le **bélimumab** confirme une efficacité pour la posologie haute de 10 mg/kg dans deux études comprenant un très grand nombre de patients.

# Conclusion

- On fondait de gros espoirs sur les traitements **biologiques** pour **révolutionner** le traitement du lupus érythémateux disséminé
- > Dans le **lupus rénal**, l'efficacité de l'infliximab n'est démontrée que dans de petites études ouvertes, alors que l'abatacept ne démontre pas d'efficacité dans une étude randomisée et contrôlée
- > Dans le **lupus non rénal**, le rituximab ne confirme pas d'efficacité dans deux études randomisées et contrôlées, à l'inverse de l'épratuzumab et du **bélimumab**
- > Les **échecs** pourraient être liés à une métrologie imprécise, à l'hétérogénéité du lupus ou encore à l'utilisation trop large de la corticothérapie
- > De nouvelles études sont nécessaires

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**

