



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Éditorial

Immunomodulation thérapeutique dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)[☆]



I N F O A R T I C L E

Mots clés :

Immunomodulation thérapeutique
Vascularite
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
Biomédicaments
Rituximab

Les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) incluent la granulomatose avec polyangéite (GPA, anciennement Wegener), la polyangéite microscopique (MPA) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPEA, anciennement Churg-Strauss) [1]. La GPEA présente des manifestations distinctives, représentées essentiellement par un asthme, une fréquente atteinte rhino-sinusienne, une éosinophilie, une infiltration tissulaire composée d'éosinophiles et une vascularite nécrosante granulomateuse [2–4]. Depuis 4 décennies, une immunosuppression conventionnelle par corticoïdes et immunosuppresseurs classiques représentait le traitement standard de la GPA et de la MPA pour obtenir une rémission et son maintien. Ce traitement a transformé l'évolution de ces affections mettant en jeu le pronostic vital en l'absence de thérapeutique à une forte probabilité de contrôle de la maladie avec des rémissions temporaires. Cependant, la plupart des patients présente des rechutes itératives conduisant à des séquelles et nécessitant la reprise des thérapeutiques. Les effets secondaires cumulatifs des médicaments immunosuppresseurs et des corticoïdes restent ainsi une des causes majeures de morbidité sur le long terme, de séquelles et de décès.

L'apparition de thérapeutiques immunomodulatrices dans les maladies auto-immunes a permis un nouvel éclairage sur ces affections complexes [5]. Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 qui déplete les lymphocytes B sanguins, a montré qu'il n'était pas inférieur au traitement classique par cyclophosphamide pour induire une rémission chez les patients atteints de GPA ou MPA sévères, avec un profil de tolérance acceptable, conduisant à son enregistrement par la FDA, puis l'EMA comme traitement d'induction chez ces patients [6–8]. De plus, l'essai MAINRITSAN

conduit par le Groupe français d'étude des vascularites (GFEV) a démontré que l'administration tous les 6 mois pendant 18 mois de 500 mg de rituximab était significativement plus efficace que le traitement classique de maintien de la rémission par l'azathioprine, avec un profil de tolérance comparable [9]. De tels protocoles d'immunomodulation thérapeutique ont bouleversé le traitement d'induction, notamment des formes en rechute, mais surtout le traitement d'entretien de ces vascularites.

Les patients avec GPEA étaient exclus de ces études pivot car cette vascularite est plus rare et les ANCA moins souvent présents que dans les autres vascularites associées aux ANCA. Dans une analyse à long terme d'essais randomisés du GFEV ayant inclus 118 patients avec GPEA, nous avons rapporté que seulement 29% des patients connaissaient une rémission prolongée et que les rechutes survenaient chez plus de 40% d'entre eux, à l'origine d'une forte morbidité cumulative et de séquelles [3]. De plus, la plupart de ces patients ne pouvaient pas être sevrés de corticoïdes en raison de leur asthme et des manifestations persistantes rhino-sinusiennes, même après l'obtention d'une rémission de la vascularite. Il reste donc à améliorer l'évolution à long terme de ces patients.

Dans *Joint Bone Spine*, Novikov et al. décrivent leur expérience d'utilisation du rituximab, en dehors de l'autorisation de mise sur le marché, dans une étude ouverte de 6 patients atteints de GPEA, dont 5 en rechute de leur vascularite [10]. Une rémission complète à 6 mois est obtenue chez 4 patients, avec un profil de tolérance globalement acceptable mais des effets indésirables sévères chez 3 d'entre eux. Les patients ont reçu différents schémas de traitement d'induction par le rituximab, en lien avec la nature rétrospective de cette étude, et l'un d'eux a aussi reçu du rituximab en traitement de maintien de la rémission. Ces auteurs méritent d'être félicités pour leur travail novateur et leur évaluation thérapeutique au cours de cette affection rare.

Des progrès ont été réalisés dans l'évaluation de l'activité de la vascularite et des manifestations rhino-sinusiennes de la GPEA. Novikov et al. ont utilisé les recommandations de l'EULAR pour la définition de la rémission qui inclut une posologie de prednisone $\leq 7,5$ mg/jour [11]. Il est maintenant admis que les manifestations ORL et/ou les poussées d'asthme ne reflètent pas forcément l'activité de la vascularite [2,3]. La Task Force d'étude de la GPEA a récemment proposé que la définition de la rémission de la GPEA n'inclue pas le contrôle de l'asthme et/ou des manifestations ORL [12]. Ces manifestations doivent être suivies de façon séparée et leur analyse doit être présentée à côté de l'évaluation de l'activité de la vascularite.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.05.007>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le doi ci-dessus.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2015.10.001>

1169-8330/© 2015 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

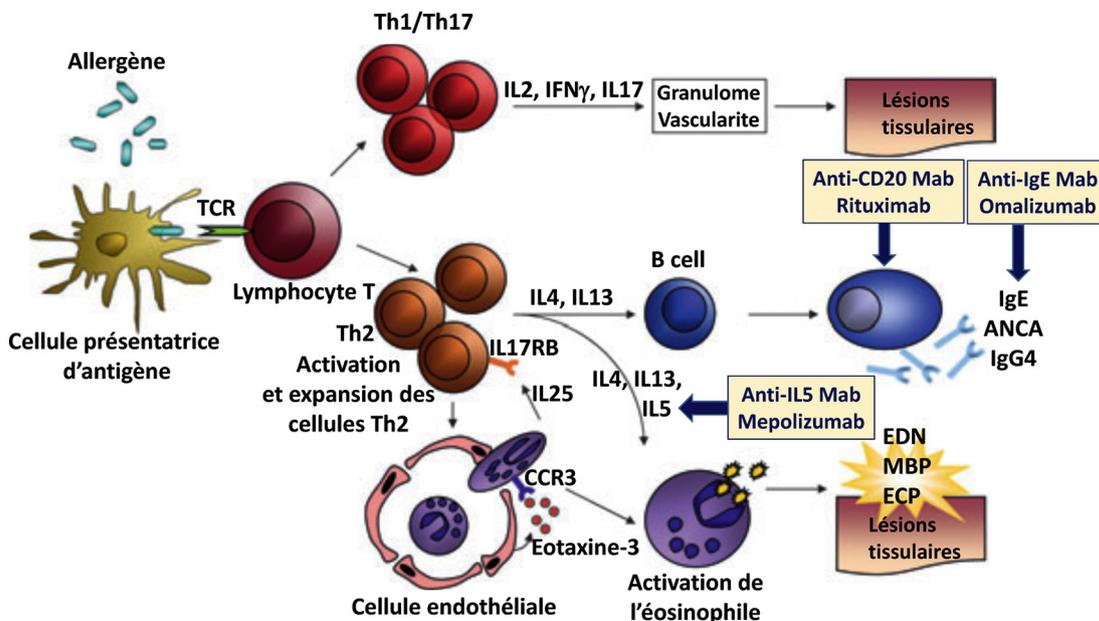


Fig. 1. Pathogénie de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite et cibles thérapeutiques, adapté de [13]. Des allergènes encore non identifiés induisent une réponse immunitaire adaptative. Les cellules T sécrètent des cytokines Th1 (IFN- γ), Th17 (IL-17) et Th2 (IL-4, IL-13, IL-5) et activent les éosinophiles. La forte réponse immunitaire Th2 précipite une activation des cellules B, aboutissant à une synthèse d'IgE, d'ANCA d'IgG4. L'augmentation de l'expression et la sécrétion d'éotaxine-3 guide les éosinophiles vers l'endothélium et les tissus. En plus, les cellules mononucléées périphériques sécrètent de forte quantité d'IL-5, qui induit l'activation des éosinophiles et leur adhésion à l'endothélium. Les éosinophiles induisent un cercle vicieux en sécrétant de l'IL-25 qui active encore davantage les cellules T. La dégranulation locale des éosinophiles activés et le largage de médiateurs causent des dégâts tissulaires, de la nécrose et de la fibrose des tissus et vaisseaux. TCR : T-cell receptor ; ANCA : anti-neutrophil cytoplasmic antibody ; EDN : eosinophil-derived neurotoxin ; MBP : major basic protein ; ECP : eosinophilic cationic protein ; IFN : interferon ; IL-5 : interleukin-5.

La GEPA est classiquement une affection Th2 avec une activation et une déviation de la balance des lymphocytes T (Fig. 1) [13]. Les lymphocytes T de patients avec GEPA peuvent produire de grande quantité de cytokines Th2 comme l'interleukine (IL)-4 et l'IL-13 [14]. L'IL-5 est aussi fortement activée lors des phases d'activité de la GEPA et est particulièrement utile pour l'activation, la maturation et la survie des éosinophiles. Cependant, le phénotype clinique ne peut être uniquement expliqué par une réponse Th2 exagérée. [4]. Les lymphocytes Th1 et Th17 sont aussi impliqués et sécrètent de forte quantité d'IL-17A dans les phases tardives de la maladie [4,14]. De plus, les arguments s'accroissent pour attribuer un rôle aux lymphocytes B et à la réponse humorale comme facteur contribuant à la pathogénie de la GEPA. Des taux élevés de cellules B activées et de B mémoires sont trouvés en phase active [15]. Des anticorps de fluorescence périmucléaire et de spécificité anti-myéloperoxydase (MPO) sont présents chez 40% des patients avant traitement [2]. Les patients avec des poussées de GEPA ont souvent des taux élevés d'IgE sériques et des complexes immuns contenant des IgE [16], confortant l'hypothèse pathogénique d'une vascularite à complexes immuns induite par un allergène. Des taux élevés d'IgG4 sont aussi fréquemment retrouvés et la commutation vers la production d'IgG4 est liée au milieu inflammatoire ambiant conditionnant la maturation des cellules B, et particulièrement à la présence de cytokines Th2 comme l'IL4, IL5 and IL13 [17]. De plus, des cas cliniques récemment publiés et de courtes séries rétrospectives [18–24] ont indiqué que le rituximab pouvait aussi être efficace pour induire une rémission chez des patients avec GEPA réfractaire ou en rechute, en accord avec les résultats obtenus par Novikov et al. [10]. Une synthèse des cas publiés de GEPA traitée par le rituximab est présentée dans le Tableau 1. Un travail récent a compilé les données de 73 patients avec GEPA qui avaient reçu du rituximab, essentiellement pour une maladie réfractaire ou en rechute [25]. Une efficacité du traitement d'induction par le rituximab a été observée dans la vaste majorité des observations et sur une large variété de manifestations de la maladie. La plus grande série rapportée à ce jour comporte 41 patients avec

GEPA qui ont reçu du rituximab dans 4 centres experts de prise en charge des vascularites, essentiellement pour une maladie réfractaire ou une rechute [24]. Les patients ayant des ANCA ont connu un plus fort taux de mise en rémission à 12 mois : 80% (12/15) pour ceux qui avaient des ANCA versus 36% (8/21) pour ceux qui n'avaient pas d'ANCA détectables. En revanche, Thiel et al. ont rapporté que le rituximab semblait efficace et relativement bien toléré chez 9 patients, tant chez les patients ayant des ANCA que chez ceux qui n'en avaient pas [23], comme aussi mentionné par Novikov et al. [10]. Des études prospectives comprenant un effectif plus important devront clarifier ce point.

Dans l'étude de Muhammad et al., le type et la vitesse de réponse ne différaient pas selon le protocole d'administration du rituximab (375 mg/m² pendant 4 semaines consécutives ou 2 injections de 1 g à 15 jours d'intervalle), comme cela avait déjà été montré dans une étude rétrospective comprenant des patients avec vascularite associée aux ANCA, dont 5 avaient une GEPA [26].

En plus des complications infectieuses qui peuvent être sévères chez ces patients immunodéprimés recevant déjà des corticoïdes, les autres effets indésirables ont comporté des réactions suite aux injections chez deux patients, dont l'un a dû être intubé pour une aggravation de l'asthme [24]. Un bronchospasme sévère avait déjà été décrit dans les 15 premières minutes de la perfusion chez deux patients ayant une GEPA [20].

À côté de l'utilisation du rituximab comme traitement d'induction, un petit nombre de patients avec GEPA ont aussi reçu ce biomédicament en traitement de maintien de la rémission pour prévenir les rechutes. Dans une étude, un traitement d'entretien par le rituximab a été administré chez trois patients, en association avec un traitement immunosuppresseur classique et a conduit à une rémission persistante avec un suivi médian de 3 ans [23].

Les mécanismes par lesquels un thérapeutique anti-CD20 pourrait être efficace dans la GEPA restent obscurs. Il a été émis l'hypothèse que les lymphocytes B activés pourraient contribuer aux lésions tissulaires, en tant que cellules présentatrices d'antigène, régulant le développement des cellules T

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387270>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387270>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)