



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Mise au point

## Immunomodulation thérapeutique au cours des vascularites systémiques : état des lieux<sup>☆</sup>

Xavier Puéchal\*, Loïc Guillevin

Centre de référence des maladies systémiques auto-immunes rares, vascularites et sclérodermies systémiques, université Paris Descartes, hôpital Cochin, AP-HP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 23 octobre 2012

Disponible sur Internet le 11 décembre 2012

Mots clés :

Vascularites  
 Thérapeutique  
 Immuno-modulation  
 Biomédicaments  
 Anticorps monoclonaux  
 Anti-cytokines  
 Rituximab  
 Anti-TNF  
 Traitements expérimentaux

### RÉSUMÉ

Cette mise au point résume les principales données actuelles sur l'immunomodulation thérapeutique au cours des vascularites systémiques et les développements thérapeutiques en cours et à venir. Au cours des vascularites associées aux ANCA, le rituximab est validé comme traitement d'induction où il représente une alternative au cyclophosphamide sans dispenser d'un traitement d'entretien. L'intérêt du rituximab en traitement d'entretien vient aussi d'être établi. Les immunoglobulines peuvent être utiles comme traitement adjuvant, notamment en cas d'immunodépression sévère. Les échanges plasmatiques sont indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère et peut-être en cas d'hémorragie alvéolaire. Le mepolizumab donne des résultats préliminaires intéressants au cours de la GEPa (Churg-Strauss). Le rituximab peut être proposé dans les vascularites cryoglobulinémiques associées au VHC, en cas d'échec du traitement antiviral ou de forme sévère. Dans les formes réfractaires, l'administration de très faibles doses d'interleukine-2 pourrait avoir un intérêt. Le rituximab peut aussi être administré dans les cryoglobulinémies mixtes essentielles, lorsqu'un traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur ne permet pas de contrôler la vascularite. Dans la périartérite noueuse liée au VHB, l'association d'une brève corticothérapie, d'échanges plasmatiques et d'un traitement antiviral donne d'excellents résultats thérapeutiques. Les immunoglobulines intraveineuses sont indiquées dans la maladie de Kawasaki où elles diminuent l'incidence des anévrismes coronariens. Plusieurs études prospectives contrôlées sont actuellement en cours avec le tocilizumab dans la maladie de Horton. Au cours des vascularites systémiques associées à la polyarthrite rhumatoïde, le rituximab donne des résultats intéressants. Du fait du rôle néphritogène des anticorps anti-MBG, le traitement du syndrome de Goodpasture inclut la réalisation d'échanges plasmatiques.

© 2012 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Le développement de l'immunomodulation thérapeutique dans les maladies systémiques auto-immunes permet de mieux comprendre ces affections complexes en analysant des interventions sur des cibles plus ou moins spécifiques. L'immunomodulation offre de nouvelles opportunités thérapeutiques qui diffèrent selon la maladie considérée. Cette mise au point au cours des vascularites systémiques synthétise les principales cibles et biomédicaments, les principes d'administration ainsi que les développements thérapeutiques en cours et à venir.

Une recherche bibliographique a été réalisée par Medline de 1992 à 2012, en croisant les mots clés suivants : vasculitis, systemic vasculitis, ANCA associated vasculitis, necrotizing vasculitis,

Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa, Churg Strauss syndrome, giant cell arteritis, Takayasu, anti glomerular basement membrane disease, Goodpasture syndrome, anti-TNF, infliximab, adalimumab, etanercept, rituximab, abatacept, tocilizumab, interleukin antagonist, mepolizumab, anti lymphocyte therapy, alemtuzumab, monoclonal antibodies, anti cytokine, biotherapy, immunotherapy, intravenous gammaglobulin, plasmapheresis. Un ajout manuel a été réalisé en considérant les références de ces articles. Les résumés ont ensuite été analysés et les articles ont été sélectionnés pour ne garder que les articles de plus fort niveau de preuve pour chacune des vascularites considérées. Le niveau de preuve des études publiées était attribué de façon décroissante aux méta-analyses, aux études randomisées contrôlées en double insu, aux études randomisées contrôlées ouvertes, aux études contrôlées non randomisées, aux études de cohortes, aux séries de cas. Les recommandations françaises et internationales portant sur ces maladies ont été également recherchées et incluses dans cet état des lieux.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.10.023>.

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [xavier.puechal@cch.aphp.fr](mailto:xavier.puechal@cch.aphp.fr) (X. Puéchal).

## 1. Les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires

### 1.1. Granulomatose avec polyangéite (de Wegener)

#### 1.1.1. Principes du traitement

Les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) comprennent la granulomatose avec polyangéite (de Wegener) (GPA), la micropolyangéite (MPA), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPEA) (Churg-Strauss) et la glomérulonéphrite nécrosante à croissants [1]. Le traitement d'induction de la GPA a pour objectif la mise en rémission [2]. Il comprend une corticothérapie et un immunosuppresseur. Un traitement d'entretien est alors débuté pour maintenir cette rémission.

#### 1.1.2. Le rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20, récepteur présent à la surface des lymphocytes B matures, mais absent des précurseurs des lymphocytes B et des plasmocytes. Le rituximab agit en détruisant sa cible qu'est le lymphocyte B d'où la déplétion B qui survient dans la très grande majorité des cas.

Au cours des vascularites associées aux ANCA, les arguments pour utiliser une thérapie ciblant les lymphocytes B sont nombreux [3,4]. Les taux de BAFF (B-cell activating factor) et l'activation des lymphocytes B corrélaient avec l'activité de la maladie. Des lymphocytes B mémoires auto-réactifs avec affinité pour l'antigène PR3 des ANCA et sécrétant des auto-anticorps se trouvent au sein des granulomes. Les ANCA sont impliqués à plusieurs niveaux dans la pathogénie de ces vascularites. Une étude récente vient de montrer qu'ils stimulaient les neutrophiles pour relarguer du BAFF qui pourrait ainsi pérenniser la production d'ANCA en augmentant la survie des lymphocytes B auto-réactifs [5].

Le rituximab a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis en avril 2011, en association aux corticoïdes, pour le traitement de la GPA et de la MPA de l'adulte. L'examen du dossier d'extension d'AMM européenne est en cours. Le rituximab est validé comme traitement d'induction de ces vascularites où il représente une alternative au cyclophosphamide. Une étude contrôlée, menée par le Groupe français d'étude des vascularites (GFEV), vient de confirmer également son intérêt en traitement d'entretien [6].

Dans les études ouvertes, une rémission complète a été rapportée chez plus de 75 % des patients [7,8]. Deux études randomisées contrôlées ont comparé le rituximab au cyclophosphamide, en traitement d'induction, associé à une corticothérapie. Le taux de mise en rémission complète n'a pas été différent entre les deux médicaments avec un profil de tolérance comparable à court terme [3,4]. En cas de rechute après un traitement préalable par le cyclophosphamide, le rituximab a été associé à un meilleur taux de mise en rémission [4]. Après obtention d'une rémission par le rituximab, un traitement d'entretien est nécessaire [9]. L'analyse isolée de la repopulation des cellules B ou de la réascension des ANCA ne permet pas de définir le meilleur moment pour envisager un retraitement par le rituximab mais l'association des deux marqueurs pourrait être utile, à titre individuel, pour envisager un éventuel retraitement [10]. Une étude randomisée contrôlée a débuté, sous l'égide du GFEV, pour confirmer cette hypothèse (<http://www.vascularites.org/protocoles/mainristan-2/>).

Le rituximab expose à des effets indésirables, surtout infectieux. Quelques cas de leucoencéphalopathie multifocale (LEMP) ont été rapportés chez des patients atteints de vascularite, traités ou non par rituximab [11,12]. Cette infection à virus JC est favorisée par l'intensité de l'immunosuppression. Le rituximab pourrait entraîner une susceptibilité particulière à cette infection [11]. Une grande

prudence dans la prescription du rituximab est nécessaire après exposition aux alkylants ou en cas de lymphopénie CD4 inférieure à 200/mm<sup>3</sup> [8]. Il n'y a pas de risque néoplasique documenté avec ce traitement qui est efficace dans différentes hémopathies lymphoïdes B. Le rituximab peut induire des réactions lors de la perfusion et des symptômes de type maladie sérique peuvent survenir à distance. Des neutropénies ou des vascularites induites ont été décrites.

Si l'arrivée des anti-CD20 ouvre une nouvelle voie thérapeutique au cours des vascularites associées aux ANCA, leur utilisation devra être confortée par des études à moyen et long terme pour mieux cerner leur efficacité, leur tolérance mais aussi leur impact médico-économique au cours de ces affections chroniques et volontiers récidivantes.

#### 1.1.3. L'infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé spécifiquement contre le TNF $\alpha$ . Il y a des arguments pour cibler le TNF $\alpha$  au cours de la GPA [13–15]. Dans un modèle murin, le TNF est nécessaire pour produire une réponse inflammatoire. L'ARNm du TNF est uprégulé dans les cellules mononucléées des patients atteints de GPA. Le TNF $\alpha$  favorise la translocation de l'antigène PR3, normalement intracytoplasmique, à la membrane du polynucléaire, lui permettant ainsi de devenir disponible pour la fixation aux ANCA. Du TNF $\alpha$  est produit in situ dans les sites extravasculaires atteints par la GPA.

L'infliximab a parfois été utilisé en traitement d'attaque bref de GPA réfractaires, sans immunosuppresseur associé. Une rémission a été obtenue à court terme dans plus de 80 % des cas dans les études ouvertes ayant inclus au total une quarantaine de patients atteints de GPA en échec thérapeutique [13–15]. Une étude pilote française a randomisé le rituximab ou l'infliximab dans des GPA rebelles à plusieurs lignes d'immunosuppression [16]. Quelques réponses ont été obtenues sous infliximab mais avec une tendance sur le long terme en faveur du rituximab qui supprime ce biomédicament actuellement.

#### 1.1.4. L'éta nercept

L'éta nercept est un récepteur soluble du TNF $\alpha$ . La seule étude randomisée contrôlée a comparé l'éta nercept et un placebo, en plus du traitement conventionnel chez des patients atteints de GPA [17]. Aucun bénéfice n'a été obtenu sous éta nercept, comme traitement de maintenance, ni peut-être d'induction. En association avec le cyclophosphamide, les patients ayant reçu l'éta nercept ont développé davantage de néoplasies solides que ceux ayant reçu le placebo. Ce traitement ne doit donc pas être administré dans les vascularites associées aux ANCA.

#### 1.1.5. Les immunoglobulines intraveineuses

Plusieurs mécanismes d'action des immunoglobulines sont décrits, comme la neutralisation des anticorps circulants, la modulation de la cascade du complément, le contrôle de l'activation des lymphocytes B, des sous populations de lymphocytes T, de la fonction des cellules dendritiques, de l'activité des cellules granulocytaires et des cellules NK. Ces mécanismes sont peut-être intriqués. L'effet thérapeutique dépend de leur fragment constant (Fc) et de sa sialylation.

Au cours des vascularites associées aux ANCA, les résultats des études ouvertes et d'une étude contrôlée sont encourageants [18,19]. Les immunoglobulines ont été essentiellement employées chez les patients en rechute ou non traités. Des rechutes peuvent survenir à l'arrêt des perfusions limitant l'intérêt de cette thérapeutique, qui est dans l'ensemble bien tolérée. Elle peut être utile pour passer un cap chez certains patients avec vascularite active et sévère immunodépression. Un dossier de demande d'extension

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387701>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387701>

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