



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Perspectives de traitement par biomédicaments dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)



Biologic treatment prospects in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)

Xavier Puéchal ^{a,*,b}
^a Centre de référence pour les maladies systémiques auto-immunes rares, service de médecine interne, hôpital Cochin, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

^b Inserm U1016, institut Cochin, université Paris Descartes, 75014 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 21 mars 2017

Disponible sur Internet le 31 mars 2017

Mots clés :

Médicaments biologiques

Biomédicaments

Vascularite associée aux ANCA

Granulomatose éosinophilique avec

polyangéite

Rituximab

Mépilizumab

RÉSUMÉ

Après les rhumatismes inflammatoires chroniques, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA, Churg-Strauss) illustre parfaitement le bouleversement qui est en train de s'opérer avec l'avènement des biomédicaments dans la prise en charge des vascularites nécrosantes associées aux ANCA. Pour améliorer la prise en charge des patients, ces médicaments biologiques devront montrer qu'ils permettent des rémissions prolongées, une épargne cortisonique, une réduction de la toxicité médicamenteuse et des séquelles cumulatives, une amélioration de la qualité de vie des patients avec un impact médico-économique acceptable. L'utilisation du rituximab dans le traitement de la GEPA reste actuellement non validée mais de larges essais thérapeutiques sont en cours en France, en traitement d'induction mais aussi de maintien de la rémission. Ils sont rendus possibles grâce à l'émergence de définition consensuelle de critères d'évaluation de cette vascularite et la structuration de réseaux d'investigateurs comme celui du Groupe français d'étude des vascularites (GFEV). L'interleukine-5 est une autre cible thérapeutique prometteuse au cours de la GEPA, dont le blocage fait l'objet d'un essai thérapeutique international avec le mépolizumab en traitement d'entretien, après son autorisation de mise sur le marché dans l'asthme éosinophilique. Les résultats préliminaires de cette étude sont encourageants. D'autres essais thérapeutiques testeront de nouvelles cibles dans cette maladie rare, comme l'interleukine-4 et -13. Gageons que cette nouvelle ère des médicaments biologiques au cours de la GEPA permette de voir émerger de nouvelles thérapeutiques qui amélioreront la qualité de vie des patients.

© 2017 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

After the inflammatory rheumatic diseases, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss) perfectly illustrates the breakthrough of the advent of biologics in the management of ANCA-associated vasculitides. To improve the management of patients, biologics will have to demonstrate that they allow sustained remission, steroid sparing, and reduction of side effects and accrual damage, improvement of the quality of life of patients with an acceptable medico-economic ratio. Anti-CD20 rituximab treatment of EGPA remains at present not validated but large randomized trials are ongoing in France, both as induction and maintenance therapy. They are made possible thanks to the emergence of consensual definition of assessment criteria for this vasculitis and the structuring of investigators' networks such as the French Vasculitis Study Group (FVSG). Interleukine-5 is another promising therapeutic target in EGPA, the blocking of which is the objective of an international pivotal mepolizumab trial, after its marketing authorization in eosinophilic asthma. Preliminary results are encouraging as

Keywords:

Biological response modifiers

Biologics

ANCA-associated vasculitis

Eosinophilic granulomatosis with

polyangiitis

Rituximab

Mepolizumab

* Correspondance.

Adresse e-mail : xavier.puechal@aphp.fr

maintenance therapy. Further trials will evaluate other targets in this rare disease, such as interleukin-4 and -13. Let us hope that this new era of biological response modifiers for EGPA allow the emergence of new therapies, which will improve patients' quality of life.

© 2017 Société Française de Rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) incluent la granulomatose avec polyangéite (GPA, Wegener), la polyangéite microscopique (PAM) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA, Churg-Strauss) [1]. Depuis 4 décennies, une immunosuppression conventionnelle par corticoïdes, et parfois immunosuppresseurs classiques, représentait le traitement d'induction standard de ces vascularites pour obtenir une rémission et éventuellement le traitement d'entretien pour éviter une rechute. 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.

1. Particularités de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite

La GEPA présente des manifestations distinctives, essentiellement un asthme, une fréquente atteinte rhinosinusienne, une éosinophilie, une infiltration tissulaire composée d'éosinophiles et une vascularite nécrosante granulomateuse [2–4]. La rareté de la maladie et les difficultés de définir un critère d'évaluation optimal expliquent que seuls deux essais contrôlés aient été réalisés et publiés à ce jour chez des patients présentant spécifiquement cette vascularite, avec une immunosuppression conventionnelle [5,6]. Des progrès ont été réalisés dans l'évaluation de l'activité de cette vascularite et de ses manifestations rhinosinusiennes et asthmatiques propres. Les recommandations de l'EULAR pour la définition de la rémission de la GEPA incluent une posologie de prednisone $\leq 7,5$ mg/jour [7]. 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 GEPA a récemment proposé que la définition de la rémission de la GEPA n'inclue pas le contrôle de l'asthme et/ou des manifestations ORL [8]. 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.

La GEPA est classiquement une affection Th2 avec une activation et une déviation de la balance des lymphocytes T [9,10]. Les lymphocytes T de patients avec GEPA peuvent produire de grande quantité de cytokines Th2 comme l'interleukine (IL)-4 et l'IL-13 [11]. 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 secrètent de forte quantité d'IL-17A dans les phases tardives de la maladie [4,11]. De plus, les arguments s'accumulent 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 [12]. 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 [13], 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'IL-4, IL-5 et IL-13 [14]. Il a aussi 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 effectrices en exprimant des molécules de costimulation, et aussi en tant que précurseurs des plasmocytes donnant lieu à la synthèse d'ANCA anti-MPO pathogéniques. Il a été montré que le rituximab pourrait aussi exercer une action bénéfique, au moins en partie, par l'inhibition de la production de l'IL-5 par les lymphocytes T [15].

2. Évaluation des anti-CD20 comme traitement d'induction et d'entretien de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite

L'apparition de médicaments biologiques dans les maladies auto-immunes a permis un nouvel éclairage sur ces affections complexes [16]. 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 PAM sévères, avec un profil de tolérance acceptable, conduisant à son enregistrement par la FDA puis l'EMA comme traitement d'induction de ces vascularites, en association aux corticoïdes [17–19]. De plus, l'essai MAINRITSAN, conduit par le Groupe français d'étude des vascularites (GFEV), a démontré que l'administration de 500 mg de rituximab tous les 6 mois pendant 18 mois était significativement plus efficace que le traitement classique de maintien de la rémission par l'azathioprine, avec un profil de tolérance comparable [20]. Une extension d'autorisation de mise sur le marché est en cours d'instruction pour le rituximab comme traitement d'entretien de ces vascularites. La supériorité du traitement par le biomédicament se maintient à 5 ans, même s'il existe des rechutes tardives [21]. De tels médicaments biologiques ont bouleversé le traitement d'induction, surtout des formes réfractaires ou en rechute, et le traitement d'entretien de ces vascularites. De plus, ils ont permis une alternative au cyclophosphamide ne compromettant pas la fertilité chez les femmes en âge de procréer et évitant le risque cumulatif d'augmentation de lymphomes et de tumeurs vésicales.

Les patients avec GEPA 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 GEPA, 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 rhinosinusiennes, même après l'obtention d'une rémission de la vascularite. L'évolution à long terme de ces patients reste donc à améliorer.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5670262>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5670262>

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