

## Immunothérapies du lupus systémique : innovations et perspectives

Jean Sibilia \*, Christelle Sordet

*Service de rhumatologie, CHU Hautepierre, université Louis-Pasteur, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France*

Reçu et accepté le 6 décembre 2004

Disponible sur internet le 07 mars 2005

**Mots clés :** Lupus érythémateux systémique ; Traitements ; Biothérapie ; Immunothérapie

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus; Treatment; Biologicals; Immunotherapy

Le traitement du lupus systémique (LES) repose classiquement sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs qui ont l'inconvénient d'agir de façon non spécifique. Une meilleure connaissance de la pathogénie du LES a permis le développement d'immunothérapies plus spécifiques. Schématiquement, cette immuno-intervention rationnelle peut avoir trois objectifs :

- l'inhibition de l'activation du système immunitaire, en particulier de la synthèse d'autoanticorps pathogènes ;
- l'élimination des autoanticorps et des immuns complexes pathogènes ;
- l'inhibition des agressions tissulaires induites par ces autoanticorps et les immuns complexes.

Ainsi, après deux décades, sans véritables avancées, le praticien a maintenant toute une palette de nouvelles options thérapeutiques.

L'objectif de cette revue est de décrire et d'expliquer le rationnel de ces nouveaux traitements qui ont de multiples cibles spécifiques impliquées dans l'immunopathologie du LES (Fig. 1 et Tableau 1).

### 1. Les inhibiteurs de la costimulation

Les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) expriment à leur surface différentes molécules de costimulation, en particulier B7 et CD40 (Fig. 2). L'interaction de B7 avec son ligand CD28 exprimé à la surface des cellules T induit un signal indispensable à l'activation de ces lymphocytes. B7 peut aussi se lier avec un autre ligand appelé CTLA4 dont

l'expression à la surface des lymphocytes T est induite par le signal B7–CD280. L'interaction B7–CTLA4 se fait avec une affinité supérieure, empêchant ainsi l'induction du signal d'activation B7–B28. Ce rétrocontrôle négatif va donc avoir un effet inhibiteur de l'activation lymphocytaire. D'autres voies de costimulation qui pourraient avoir une importance dans la pathogénie du lupus (ICOS, PD1, BTLA...), sont potentiellement des cibles thérapeutiques d'avenir (Fig. 2) [1].

#### 1.1. Les inhibiteurs de la voie B7–B28/CTLA4

##### 1.1.1. Le CTLA4–Ig

Le développement d'une protéine de fusion formée de CTLA4 et d'une portion d'immunoglobuline (CTLA4–Ig) est capable de se fixer sur B7 et d'empêcher ainsi l'interaction activatrice B7–B28. Ainsi, cette molécule originale bloque l'activation lymphocytaire T, comme cela a été démontré récemment dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) [2] Elle a démontré son efficacité dans des modèles de néphropathies lupiques, mais son effet semble amplifié par la combinaison avec le cyclophosphamide [3]. Elle prolonge la survie, réduit l'intensité de la néphropathie et bloque la production d'autoanticorps. Chez la souris MRL/lpr, il a été démontré que l'injection d'un vecteur adénoviral contenant le gène de CTLA4–Ig a un effet spectaculaire sur l'atteinte rénale [4]. Des études sont en cours de développement chez l'homme.

##### 1.1.2. Des anticorps monoclonaux anti-B7 et anti-CD28

En raison de l'importance du CTLA-4 dans les mécanismes de tolérance, il est possible que des stratégies d'inhibition de B7 et CD28 soient plus pertinentes pour moduler la costimulation [5].

Des anticorps (Ac) anti-B7-1 et anti-B7-2 ont été évalués avec efficacité dans le lupus murin permettant de réduire la

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jean.sibilia@wanadoo.fr](mailto:jean.sibilia@wanadoo.fr) (J. Sibilia).

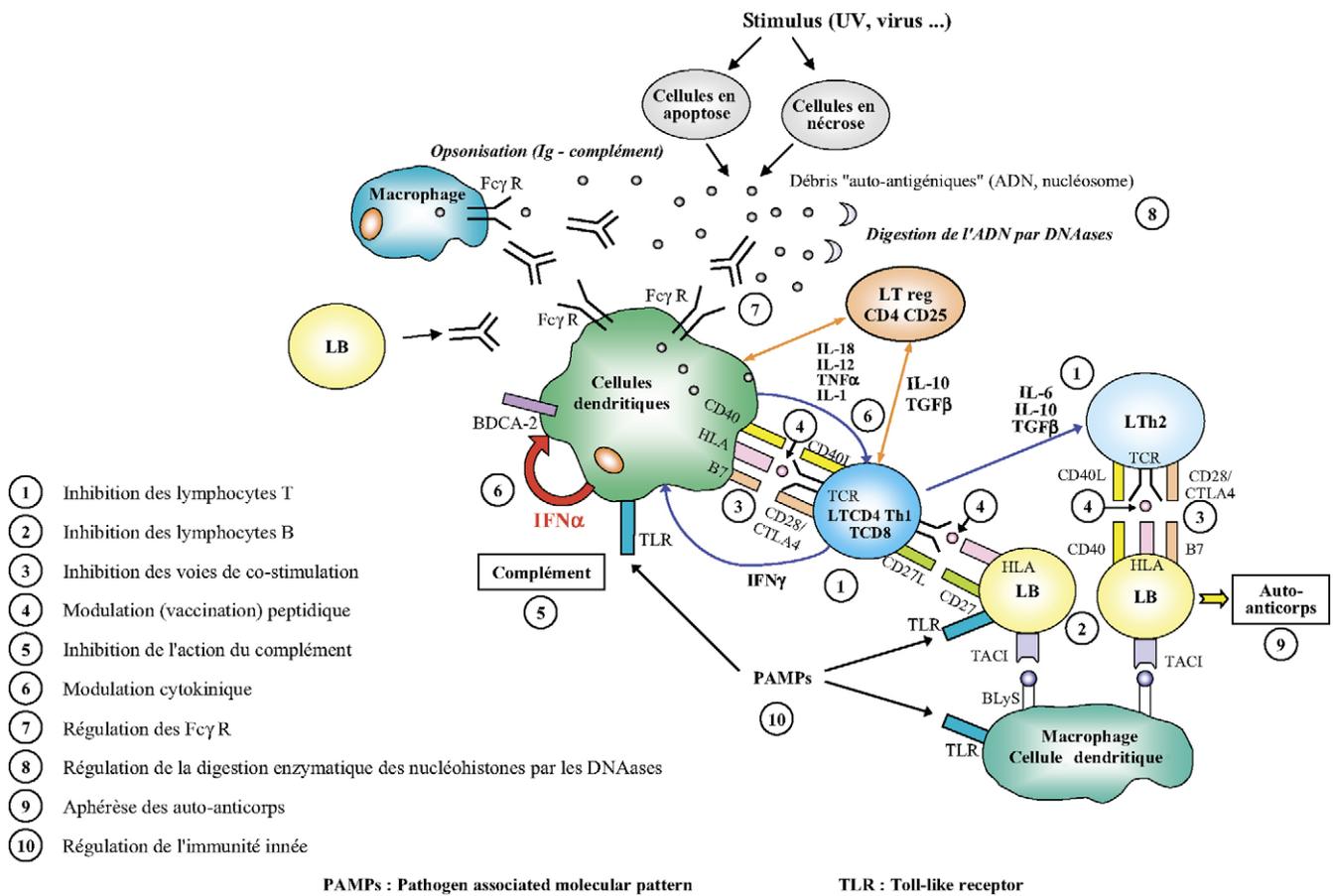


Fig. 1. Sites d'immuno-intervention dans le schéma pathogénique du lupus.

production d'Ac anti-ADN natif et de prolonger la survie des souris, mais pour l'instant, il n'y a pas eu d'étude chez l'homme. L'utilisation future de ces anticorps est envisageable à condition de bien comprendre le mécanisme d'auto-immunisation dépendant de B7-1 et 7-2 [6].

Chez l'homme, les anticorps anti-CD28 utilisés jusqu'à présent sont des agonistes, ce qui limite leur utilisation dans les maladies auto-immunes. Récemment, un inhibiteur original du CD28 (Fab monovalent anti-CD28 couplé à l' $\alpha$ 1-antitrypsine) capable de bloquer l'activation des LT a été décrit. Cette molécule ouvre de nombreuses perspectives thérapeutiques dans les maladies auto-immunes et dans le rejet de greffe [5].

### 1.2. Les inhibiteurs de la voie CD40–CD40 ligand

Une autre voie de costimulation importante repose sur l'interaction entre le CD40 exprimé par les CPA (en particulier le lymphocyte B) et le CD40 ligand (gp 39 ou CD154) exprimé par des lymphocytes T activés [7]. Dans le lupus humain il a été observé une population de lymphocytes T caractérisée par une durée d'expression membranaire prolongée du CD40 ligand et des lymphocytes B (LB) qui ont la particularité d'exprimer CD40 ligand [8]. Cela se traduit par des taux sériques élevés de CD40 ligand, corrélés aux taux d'Ac anti-ADN natif. De plus, dans les lésions tubulaires et

glomérulaires des néphropathies sévères, il existe une hyper-expression de CD40 et de CD40 ligand [9].

Expérimentalement, le blocage de cette voie par un anticorps monoclonal anti-CD40 ligand permet d'améliorer la survie de souris lupiques par différents mécanismes. En effet, son utilisation précoce chez la souris permet de réduire les dépôts d'immuns complexes glomérulaires alors que son utilisation plus tardive permet d'inhiber l'inflammation rénale en réduisant la production de cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$ ) [10–14]. Dans une étude complémentaire, il a été observé qu'un anti-CD40 ligand administré chez des souris NZB/W était responsable d'une importante déplétion en lymphocytes B et capable de bloquer l'activation des lymphocytes T et B [15]. Les premières études chez l'homme avec deux anticorps monoclonaux anti-CD40 ligand différents n'ont pas confirmé formellement la pertinence de cette approche [16,17]. Dans une étude ouverte de cinq néphropathies lupiques, il a été observé, par des explorations in vitro, qu'un traitement par anti-CD40 ligand (BG 9588 Biogen) bloquait durablement l'activation des lymphocytes B, en particulier ceux qui produisent des Ac anti-ADN natif [17–20]. Cette expérience a été confirmée avec le même anticorps anti-CD40 ligand chez 28 patients atteints de néphropathie lupique proliférative. Cette étude a montré une réduction du taux d'Ac anti-ADN natif, une amélioration de l'hypocomplémentémie et de la protéinurie, mais deux patients ont eu un infarc-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9272865>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9272865>

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