

Lupus systémique : biothérapies et stratégies thérapeutiques

En bref

Marie-Caroline HUSSON

Rédactrice en chef

En bref

Le lupus systémique (LS) est une maladie chronique rare, inflammatoire et auto-immune, survenant le plus souvent chez la femme jeune. Les facteurs suspectés dans la survenue sont multiples et hétérogènes : environnementaux (rayons UV, virus Epstein-Barr, certains médicaments), hormonaux (estrogènes), génétiques.

Les deux cytokines majeures, impliquées dans la physiopathologie du LS sont l'INF α et le *B Lymphocyte Stimulator* (BLyS). Les auto-anticorps détectables dans le sérum des malades atteints de LS sont des anticorps antinucléaires (AAN). En cas de dépistage positif, la spécificité doit être déterminée par d'autres techniques d'identification.

La classification de référence du LS - de l'*American College of Rheumatology* (ACR) - a été suivie en 2003 par celle du groupe du SLICC (*Systemic Lupus International collaborating Clinics*).

Les formes cutané-articulaires sont les plus fréquentes (arthralgies et arthrites non destructrices et non déformantes) - aiguës, subaiguës et chroniques. La néphropathie lupique survient le plus souvent au cours des premières années de la maladie, chez les enfants et les adultes afro-américains. On distingue les classes I et II (bon pronostic), III et IV (forme proliférative), classe V (forme extra-membraneuse) et classe VI (forme scléreuse). Le lupus neuropsychiatrique a une prévalence difficile à estimer. Les trois tuniques du cœur peuvent être touchées entraînant une péricardite, une myocardite ou une valvulopathie. L'hypertension pulmonaire est rare mais possible. Les manifestations pulmonaires sont fréquentes. Plusieurs atteintes vasculaires sont possibles : phénomène de Raynaud, hypertension artérielle, thrombose veineuse ou artérielle, souvent associée à la présence d'anticorps anti-

phospholipides (aPL). Les atteintes hématologiques peuvent concerner toutes les lignées sanguines.

Il existe plusieurs échelles pour évaluer l'activité d'un LS.

La prise en charge thérapeutique, multidisciplinaire, est parfois compliquée du fait de la présence d'autres maladies comme le Syndrome des Anti-PhosphoLipides (SAPL) et d'autres pathologies auto-immunes.

L'éducation thérapeutique est essentielle

La prise en charge non médicamenteuse comprend une éviction et/ou une protection solaire, un sevrage tabagique, des mesures diététiques.

La prise en charge médicamenteuse comprend

- un traitement de fond : sulfate d'hydroxychloroquine et chloroquine (antipaludéens de synthèse) en 1^{ère} intention, et corticoïdes par voie orale et à très faible dose ;

- un traitement des poussées : corticoïdes par voie orale ou en bolus IV.

D'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés : méthotrexate pour les atteintes articulaires, mycophénolate mofétil, azathioprine et cyclophosphamide lors d'atteintes viscérales sévères, notamment neurologiques ou rénales ; ciclosporine ou tacrolimus après échec des autres thérapeutiques ; thalidomide dans certains cas.

Des biothérapies plus ciblées apparaissent, avec AMM (bélimumab, anticorps monoclonal humain anti-BLyS), sans AMM (rituximab) ; les perspectives consistent en anti-lymphocyte B58, anti-lymphocyte T (traitement ciblant les voies de co-stimulation) et anti-cytokines.

Mots-clés : bélimumab, chloroquine, corticoïde, hydroxychloroquine, immunosuppresseur, lupus systémique, rituximab.

Abstract. Biotherapies in Systemic lupus

Systemic lupus (SLE) is a rare chronic inflammatory and auto-immune disease, occurring most often in young women. The two major cytokines involved in the pathophysiology of LS are INF α and B Lymphocyte Stimulator (BLyS). The detectable autoantibodies in the serum of patients with LS are antinuclear antibodies (NAAs). The reference classification of the American College of Rheumatology (ACR) LS was followed in 2003 by the SLICC group (Systemic Lupus International Collaborating Clinics).

Cutaneo-articular forms are the most common (arthralgia and arthritis non-destructive and non-deforming) - acute, subacute and chronic. Lupus nephropathy occurs most often in the early years of the disease, in African-American children and adults. Classes I and II (good prognosis), III and IV (proliferative form), class V (extra-membranous form) and class VI (sclerotic form) are distinguished. Neuropsychiatric lupus has a prevalence that is difficult to estimate. The three tunics of the heart may be affected resulting in pericarditis, myocarditis or valvulopathy. Pulmonary manifestations are frequent. Several vascular disorders are possible: Raynaud's phenomenon, arterial hypertension, venous or arterial thrombosis, often associated with the presence of anti-phospholipid antibodies (aPL). Hematological damage can affect all blood lines.

The therapeutic management is sometimes complicated by the presence of other diseases such as the Anti-Phospholipids Syndrome (SAPL) and other autoimmune diseases.

Therapeutic education is essential.

Non-drug management includes eviction and / or sun protection, smoking cessation, dietary measures.

Drug management includes

- a basic treatment: first-line hydroxychloroquine sulfate and chloroquine (synthetic antimalarials), and oral corticosteroids at very low doses;

- treatment of relapses: oral corticosteroids or IV bolus.

Other immunosuppressants may be used: methotrexate, mycophenolate mofetil, azathioprine and cyclophosphamide ; ciclosporin or tacrolimus after failure of other therapies; thalidomide in some cases.

More targeted biotherapies appear, with agreement (belimumab, human anti-BLyS monoclonal antibody), or without agreement (rituximab); the perspectives consist of anti-B 58 lymphocyte, anti-T lymphocyte (treatment targeting the co-stimulation pathways) and anti-cytokines.

Keywords: belimumab, chloroquine, corticosteroid, hydroxychloroquine, immunosuppressant, rituximab, systemic lupus.