

Lupus systémique : biothérapies et stratégies thérapeutiques

Editorial

Pr Eric HACHULLA

Centre de référence des maladies auto-immunes
et systémiques rares du Nord et Nord-Ouest de France (CeRAINO)
Service de Médecine Interne, Hôpital Huriez
CHU de Lille

Lupus systémique : une prise en charge très complexe malgré l'essor des biothérapies

Le lupus systémique doit être considéré en France comme une **maladie rare** avec une prévalence proche mais inférieure à 5/10 000 habitants. Cette pathologie auto-immune qui touche principalement l'adulte mais aussi parfois l'enfant, est couverte par la **filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R)** qui rassemble les centres de référence des maladies auto-immunes systémiques rares, les centres de compétences des maladies rares associés, les associations de patients et tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge (<http://www.fai2r.org>). De nombreux patients lupiques sont aussi pris en charge en dehors des centres de référence. Des référentiels de bonnes pratiques sont donc nécessaires.

Le **protocole national de diagnostic et de soins du lupus** a été récemment mis à jour et est disponible sur le site de l'HAS (<https://www.has-sante.fr/>).

Cet article de Dossier du CNHIM est une excellente mise au point complémentaire au protocole national de diagnostic et de soin (PNDS) du lupus systémique. Il est rappelé les connaissances actuelles en termes d'épidémiologie et de physiopathologie, les critères de classification et les scores d'activité de la maladie. **Le traitement de référence associe les antipaludéens de synthèse, souvent une corticothérapie** qu'il faut savoir prescrire à la plus petite dose minimale efficace.

Ce traitement de base doit aussi associer des **principes hygiéno-diététiques et la correction des facteurs de risque cardiovasculaire** pour tenter de freiner le processus d'athérosclérose accélérée associée au lupus systémique. **L'éducation thérapeutique** fait partie intégrante de la prise en charge standard.

Le chapitre '**biomédicaments**' fait l'inventaire détaillé de chaque médicament évalué jusqu'ici dans le lupus systémique.

Le **bélimumab** constitue la première biothérapie spécifique du lupus qui a obtenu une AMM européenne en 2011. Il est disponible aujourd'hui par voie intraveineuse et par voie sous cutanée.

Toutes les autres biothérapies testées jusqu'ici ont beaucoup déçu, comme le rituximab, le tabalumab, le blisibimod, l'atacept, l'epratuzumab, l'abatacept. Les essais thérapeutiques négatifs sur le critère principal souffrent sans doute du manque d'ambition dans leur design. Il n'a pas été recherché une épargne cortisonique maximale par des schémas de réduction de corticoïdes imposés. Il n'y a pas eu de confrontation face-face avec les immunosuppresseurs utilisés notamment dans la néphropathie lupique. Pour chaque médicament le CNHIM apporte son analyse critique des résultats des essais cliniques, qu'ils soient positifs ou négatifs.

La **voie des anti-interférons** apparaît extrêmement prometteuse avec notamment l'anifrolumab mais dans le lupus, la fréquence des essais randomisés de phase II positifs, puis finalement négatifs en phase III, amène à la plus grande prudence.

D'autres voies thérapeutiques apparaissent prometteuses dans le lupus, comme **les inhibiteurs de Janus Kinases** (baricitinib) ; elles sont évoquées dans cette excellente synthèse.

Cet article montre toute la complexité de la prise en charge du lupus systémique notamment dans les choix des stratégies thérapeutiques chez des patients non répondeurs et réfractaires bien qu'observants.

Le **choix d'un médicament hors AMM** dans cette indication doit se faire à l'occasion de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) locales, régionales, voire nationales pour les cas les plus complexes (<https://www.fai2r.org/rcp-nationales-fai2r>).

Lupus systémique : biothérapies et stratégies thérapeutiques

Avant-propos

Dr Alexis MATHIAN, Pr Zahir AMOURA

Médecine interne 2, Centre de référence maladie rare lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes, et Inserm UMRS1135
Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP

Le traitement spécifique de la maladie lupique n'existe pas pour le moment.

Les médicaments utilisés visent à combattre les mécanismes pathogéniques supposés : réaction inflammatoire consécutive aux dépôts ou à la formation *in situ* de complexes antigènes-anticorps activant le complément, production d'auto-anticorps par les lymphocytes B et production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules du système immunitaire.

Grâce aux progrès dans le maniement des corticoïdes et des immunosuppresseurs, la prise en charge thérapeutique du lupus systémique a connu au cours des quatre dernières décennies une amélioration spectaculaire de son pronostic.

Pendant la décennie 1970 à 1979, la mortalité liée au lupus était cinq fois plus élevée que celle d'un groupe issu de la population générale de même âge et de même sexe. Ce taux de mortalité standardisé est descendu à deux pendant la décennie 1990 à 2001 (1). Le taux de survie à dix ans est actuellement proche de 95 %. Ces progrès thérapeutiques ont modifié le cours évolutif de la maladie lupique. D'une simple succession de phases actives (poussées), dont certaines pouvaient être fatales, le lupus systémique est devenu une maladie chronique moins sévère, souvent compatible avec des conditions de vie et une activité professionnelle quasi normales. Cette amélioration a été obtenue au prix d'une morbidité et d'une mortalité iatrogènes non négligeables, de nature principalement infectieuse et cardiovasculaire, qui grèvent encore le pronostic à long terme, notamment dans les formes graves de la maladie avec atteinte viscérale sévère (2).

A l'instar de la polyarthrite rhumatoïde, un effort constant et un investissement important en matière de développe-

ment sont engagés par la recherche académique et l'industrie pharmaceutique pour développer de nouveaux traitements « ciblés ».

Plus adaptés à la physiopathologie du lupus que les corticoïdes et les immunosuppresseurs, ces nouveaux traitements devraient permettre de diminuer les comorbidités et les rechutes de la maladie et d'en améliorer le pronostic à long terme. Le développement clinique des nouvelles molécules s'est pour l'instant heurté au grand polymorphisme de cette maladie rare et à la complexité d'établir des scores d'activité et de séquelles de lupus, indispensables à la réalisation des essais thérapeutiques. De grands progrès ont cependant été effectués et la première biothérapie ciblée et spécifique du lupus systémique (le béliumab) est utilisée en clinique depuis 2011.

Cet article de Dossier du CNHIM analyse en détail et de façon objective les multiples présentations cliniques et scores d'activité de la maladie. Une revue de la physiopathologie permet ensuite d'aborder de façon compréhensible les différentes thérapies ciblées en développement.

Même si les dix dernières années se sont soldées par un nombre important d'échec dans les phases 3 des essais thérapeutiques, il y a tout lieu de penser qu'avec les progrès effectués dans la compréhension de la maladie, les dix prochaines années seront marquées par l'émergence de nouvelles molécules qui élargiront le panel des médicaments du lupus.

1. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug ; **54** (8) : 2550-7.

2. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006 Aug ; **119** (8) : 700-6.