Brèves de l'EULAR 2014

Maladies systémiques : lupus, Sjögren et vascularites

Samy Slimani (Batna – Algérie)

Correspondance à :
Samy SLIMANI
slimani@dr.com

Vous pouvez accéder à la vidéo correspondant à ce sujet, tournée durant le congrès en suivant le lien :

<http://www.youtube.com/watch?v=OAoTtxtuGp4>

Pour citer l'article :

Slimani S. Brèves de l'EULAR 2014. Maladies systémiques : lupus, Sjögren et vascularites. Batna J Med Sci 2014;1:S16-S18.

Points forts

- Absence de majoration des pertes fœtales et des malformations congénitales chez les lupiques traitées par belimumab comparées aux lupiques ne recevant pas de traitement spécifique.
- Dans le lupus sous immunosuppresseurs, il serait préférable de diminuer de façon très progressive les immunosuppresseurs et de surveiller de plus près les patients gardant des paramètres immunologiques perturbés (complément, anti-ADN) malgré une apparente rémission clinique et biologique.
- L'hydroxychloroquine est associée à une survie prolongée dans le lupus érythémateux systémique.
- Le rituximab induit une rémission clinique, sérologique et histologique chez la plupart des patients présentant une néphrite lupique réfractaire.
- Le traitement par rituximab est efficace et bien toléré à long terme chez environ les 2/3 des patients atteints d'une vascularite sévère à cryoglobulinémie.
- Pas d'effet bénéfique supplémentaire à associer les anticoagulants aux immunosuppresseurs dans l'angio-Beçet.
- Absence de bénéfice à associer précocement le MTX aux corticoïdes, dans la dermatopolymyosite.

Grossesse des lupiques sous belimumab

Le belimumab, anticorps anti Blys, réduisant le nombre de lymphocytes B, est le seul agent biologique autorisé dans le lupus érythémateux systémique (LES) sévère avec signature auto-immune importante. Le LES touche essentiellement les femmes jeunes, en période d'activité génitale. Il semblerait donc que la question de la grossesse chez des patientes mises sous belimumab est à débattre car pouvant être rencontrée en pratique clinique. Bien que les essais cliniques sur le belimumab aient prévu l'arrêt de ce dernier en cas de survenue d'une grossesse, certains cas avaient été signalés et suivis, en marge des essais cliniques. L'étude présentée par M. Powell (OP0041) avait porté sur le suivi des grossesses de lupiques mises sous belimumab. Les données ont été extraites à partir d'essais cliniques et d'extensions en ouvert. Au total, 66 grossesses avec un bon suivi clinique ont été signalées sous belimumab et 6 grossesses sous placebo. Les résultats (tableau 1) sont en faveur d'une moindre survenue de pertes fœtales sous belimumab que sous placebo (27% Vs 50%). Dans le groupe belimumab, 3 grossesses sur les 66 se sont accompagnées de malformations congénitales. Parmi les facteurs associés à la survenue de pertes fœtales, la présence d'anticorps anticardiolipines était la plus fortement associée (44% des pertes fœtales Vs 21% des grossesses réussies) (tableau 1). En conclusion, les auteurs signalent

l'absence de majoration des pertes fœtales et des malformations congénitales chez les lupiques traitées par belimumab comparées aux lupiques ne recevant pas de traitement spécifique. Un registre international des grossesses de lupiques survenues sous belimumab vient de voir le jour.

Tableau 1 : devenir des grossesses sous belimumab dans les études de phase 2 à 4, jusqu'en mars 2013.

	Placebo	All Active
Known Outcomes	6	80
Live Birth ²	0	38 (48%)
Live Birth no congenital anomaly	-	34
Live Birth with congenital anomaly	-	4
Elective termination ²	3 (50%)	21 (26%)
Fetal Loss ²	3 (50%)	21 (26%)
Spontaneous miscarriage ²	2 (33%)	20 (25%)
Stillbirth ²	1 (16.7%)	1 (1%)
Anticardiolipin Antibody positive in pregnancies with known outcome	3/6	20/80
In Pregnancies with Live Birth	-	8/38 (21%)
In Pregnancies with fetal loss	2/3 (67%)	8/21 (38.1%)

Arrêt des immunosuppresseurs dans le lupus, est-ce possible ?

La présentation OP0042 par Z. Touma (Canada) tentait de répondre à la question du quand et comment arrêter les immunosuppresseurs dans le lupus érythémateux systémique (LES), une fois la rémission clinique obtenue. Il est bien connu que le lupus sévère requière souvent un recours aux immunosuppresseurs. Une fois la

rémission obtenue, la question de la durée totale du traitement peut se poser, sans qu'il y ait de réponse claire basée sur un suivi longitudinal des patients. Le but de cette étude était de déterminer si un arrêt des immunosuppresseurs était possible, sans induire de nouvelles poussées. Il s'agit d'une analyse rétrospective de tous les patients vus au niveau de la « *Lupus Clinic* » chez qui un immunosuppresseur avait été arrêté. La rémission était définie par l'absence d'activité clinique (déterminée par le SLEDAI-2K) et d'activité biologique (hémogramme et protéinurie normaux). Les patients ayant présenté une reprise de la maladie dans les 2 ans après l'arrêt de l'immunosuppresseur étaient comparés à ceux n'ayant pas présenté de reprise de la maladie. Sur les 1678 patients lupiques suivis pour lupus au niveau de la clinique, 99 avaient pris puis arrêté les immunosuppresseurs (56 azathioprine, 25 méthotrexate, 18 mycophenolate mofetil). Moyenne d'âge $40,4 \pm 13,1$ ans. Parmi les 99 patients, 25 patients avaient eu une reprise de leur maladie dans les 2 ans après l'arrêt de l'immunosuppresseur. Le taux de rechute à 1, 2, 3, 4 et 5 ans était respectivement de 17, 30, 46, 49 et 51%. La comparaison entre les 2 groupes retrouve une sérologie plus riche ainsi qu'une posologie plus élevée des corticoïdes à l'arrêt des immunosuppresseurs chez les rechuteurs. Le tableau 2 montre l'analyse univariée des facteurs associés à une rechute de la maladie. Les auteurs concluent qu'à 2 ans de l'arrêt du traitement, 70% des patients étaient toujours en rémission, et qu'il serait préférable de diminuer de façon très progressive les immunosuppresseurs et de surveiller de plus près les patients gardant des paramètres immunologiques élevés (complément, anti-ADN) malgré une apparente rémission clinique et biologique.

Tableau 2 : analyse univariée des facteurs associés à une rechute de la maladie.

	No Flare (n=74) N (%)	Flare (n=25) N (%)	p
At time of Tapering start			
AMS 1 year prior	2.9±2.4	2.6±1.6	0.5
Steroids	38 (51.4%)	16 (64.0%)	0.27
Dose (mg/day)	5.3±2.3	5.4±1.8	0.92
Anti-malarial	45 (60.8%)	15 (60.0%)	0.94
DNA positive	19 (25.7%)	7 (28.0%)	0.82
Low C3 or C4	26 (35.1%)	10 (40.0%)	0.66
Either DNA positive or low C3/C4	34 (45.9%)	15 (60.0%)	0.25
At time of IS stop			
Steroids	22 (29.7%)	13 (52.0%)	0.04
Dose (mg/day)	5.3±1.5	4.1±2.8	0.04
Anti-malarial	47 (63.5%)	15 (60.0%)	0.75
DNA positive	20 (27.0%)	9 (37.5%)	0.35
Low C3 or C4	20 (27.0%)	13 (52.0%)	0.02
Either DNA positive or low C3/C4	31 (41.9%)	17 (68.0%)	0.04

Un autre bénéfice de l'hydroxychloroquine dans le lupus

A été présenté le travail de Fredi Z *et al* (OP0043) ayant conclu que l'hydroxychloroquine (HCQ) était associé à une survie prolongée dans le lupus érythémateux systémique (LES). Le LES est une affection pouvant engager le pronostic vital, avec une espérance de vie réduite liée à la maladie et aux traitements. L'HCQ est une molécule dont les bénéfices à court et à long terme sur les paramètres de la maladie sont indéniables. Le but de cette étude était d'évaluer l'impact de l'HCQ sur la survie des lupiques. Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective de 120 patients lupiques répondant aux critères SLICC/ACR suivis depuis 1983. Parmi eux, 38 patients sont décédés. L'activité de la maladie a été évaluée par le SLEDAI-2K au début de la maladie et le SLICC avait été calculé à la dernière visite. Les groupes de patients

décédés et non décédés ont été comparés. L'analyse des résultats n'avait pas objectivé de différence significative entre les deux groupes en termes d'âge de début, du profil immunologique ou de la durée d'évolution de la maladie. Le SLEDAI-2K était plus élevé dans le groupe de patients décédés (11,3 vs 8,7 ; $p=0,15$) alors que le SLICC n'était pas différent (1,9 vs 2,5 ; $p=ns$). Les principales causes de décès étaient le cancer (12 patients) et la maladie cardiovasculaire (10 patients). L'HCQ était moins prise dans le groupe de patients décédés (55% vs 87%, $p<0,001$), mais les corticoïdes étaient pris par la même proportion et à des posologies semblables. L'analyse multivariée montre que la prise d'HCQ était associée de façon indépendante à une meilleure survie chez les patients. Encore une raison pour prescrire l'HCQ chez tous les lupiques et à tous les stades de leur vie.

Rituximab et lupus rénal

D'après la communication OP0046 par M. Tsanyan *et al*, sur l'utilisation du rituximab dans la néphrite lupique. Le rituximab (RTX), Ac anti lymphocyte B CD20, pourrait constituer, d'un point de vue physiopathologique, une piste intéressante dans le traitement du lupus réfractaire. Cependant, 2 études randomisées, LUNAR et EXPLORER, bien que critiquables sur le plan méthodologique, étaient négatives. Le but de cette étude prospective faite par une équipe russe était d'évaluer le devenir à long terme des patients lupiques mis sous rituximab pour une néphrite réfractaire au traitement, dans des conditions de la vraie vie. Soixante patients présentant une néphrite lupique ont été suivis durant une période médiane de 18 mois, âge moyen de 26 ans. Parmi les 60 patients, 23 avaient une altération de la fonction rénale ($< 70\text{ml/min}$). L'activité de la maladie a été évaluée par un score SLEDAI2K. 45 biopsies ont été réalisées avant le traitement et 16 durant le suivi des patients. Une réponse complète sous rituximab a été observée chez 50% des patients, 30% avaient une réponse partielle et 20% n'avaient pas de réponse (dont 8% sont décédés de leur atteinte rénale). Une rechute a été observée chez 28% des patients, en moyenne 12 mois après le début du RTX, ayant nécessité un retraitement. Il y avait une diminution importante de la protéinurie des 24h, passant en moyenne de 1,4 g/24h à 0,01 g/24h ($p<0,001$). De plus, l'albuminémie s'est normalisée de même que les chiffres tensionnels, dans un délai moyen de 6 mois. Quant aux données histologiques, une transformation favorable du grade histologique avait été observée chez 11 patients, et chez 5 patients le stade histologique n'avait pas changé (tableau 3). Les auteurs concluent que le RTX avait induit une rémission clinique, sérologique et histologique chez la plupart des patients présentant une néphrite lupique réfractaire.

Tableau 3 : devenir histologique (selon le grading de l'OMS) des 16 patients chez qui une biopsie rénale était réalisée avant et 6 mois après le traitement par rituximab.

WHO class of nephritis at baseline	WHO class of nephritis after the therapy	Patients, n
IV class →	II class	5
IV class →	III class	3
IV class →	I class	1
III class →	I class	2
IV class →	IV class	5

Evaluation de l'activité du syndrome de Sjögren

A l'instar de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante, il est impératif de posséder un indice composite d'activité du syndrome de Sjögren (SS) valide et facile d'utilisation, afin de permettre une évaluation optimale de l'évolution sous traitement, dans les essais cliniques et en pratique quotidienne. L'ESSDAI est un indice composite permettant d'établir une appréciation quantifiable de l'activité du SS, et permet donc une appréciation globale de la sévérité et un suivi de l'efficacité du traitement. Les valeurs seuils pour catégoriser les patients n'ont pas été définies. Un groupe de travail de l'EULAR, consacré à la recherche dans le SS avait monté une étude présentée en plénière (R. Seror, **OP0217**), dont l'objectif était de définir les différentes valeurs seuil d'activité de la maladie et de les valider sur des cohortes de patients. Les patients provenant de 2 cohortes (EULAR, 395 patients et ASSESS, 395 patients) ont été suivis respectivement pendant 6 et 12 mois. Résultats : les valeurs seuils pour chaque état d'activité étaient : basse (< 5), modérée (entre 5 et 13) et élevée (> 13). Dans les cohortes étudiées, environ la moitié des patients avaient une activité de la maladie basse à modérée. L'amélioration minimale pertinente correspondait à une baisse de 3 points. Les auteurs suggèrent que les patients à inclure dans les essais cliniques doivent avoir un ESSDAI d'au moins 5 et suggèrent que pour retenir une efficacité thérapeutique, l'ESSDAI doit baisser d'au moins 3 points.

Le rituximab en monothérapie dans la cryoglobulinémie liée à l'hépatite C.

Deux essais randomisés avaient déjà démontré l'efficacité et la bonne tolérance du rituximab (RTX) en monothérapie dans la vascularite à cryoglobuline. Le travail d'une équipe Italienne (L. Quartuccio *et al.* **OP0228**) avait analysé les données de suivi à long terme de ce schéma thérapeutique. La réponse clinique a été évaluée comme suit : 1- rémission complète (pas d'activité), 2-rémission partielle (réponse > 50% d'au moins une manifestation dont la glomérulonéphrite, la neuropathie ou les ulcérations) et 3-maladie active. Les données à long terme étaient disponibles chez 36 patients sous RTX, avec un suivi moyen après l'initiation du RTX de 70,2 ± 20,4 mois. Trois patients étaient perdus de vue et 9 sont décédés. Sur les 24 patients restants, 14 étaient en rémission complète, 6 en rémission partielle et 4 avaient encore une maladie active. La moitié des patients avaient nécessité un retraitement par RTX. Sur le plan de la tolérance, trois patients avaient présenté des épisodes d'infection, et neufs patients sont décédés, du fait d'une activité persistante de la maladie (Figure 1). Les auteurs concluent que le traitement par RTX est efficace et bien toléré à long terme chez environ 2/3 des patients.

6/30 Deaths (20%)	11 Adverse events (36,7%)
<ul style="list-style-type: none"> • 2/6 intestinal vasculitis (relapse with new onset intestinal CV and concomitant infections) • 2/6 heart failure not related to RTX • 1/6 liver failure in HCC • 1/6 not known 	<ul style="list-style-type: none"> • 3/30 (10%) recurrent infections (urinary, upper respiratory) • 2/30 severe hypogammaglobulinemia (IgG < 3 g/l) (7%) • 2/30 HCC • 2/30 NHL • 1/30 AMI not related to RTX • 1/30 supraventricular extrasystoles

Figure 1 : données de tolérance du rituximab dans la vascularite sévère à cryoglobulinémie.

Anticoagulation et maladie de Behçet

L'atteinte vasculaire dans la maladie de Behçet est à l'origine d'une surmortalité et d'une surmorbidité importantes. Il n'existe pas d'essais cliniques concernant la prise en charge de l'atteinte vasculaire dans cette affection, et les recommandations de l'EULAR n'incluent que les immunosuppresseurs tels que l'azathioprine ou les corticoïdes. Le travail présenté par une équipe turque (F. Alibaz-Oner, **OP0234**) avait comme objectif d'évaluer l'effet des anticoagulants sur l'apparition de nouveaux événements vasculaires dans la maladie de Behçet. Dans cette étude rétrospective, 637 patients atteints d'une maladie de Behçet provenant de 8 centres ont été inclus. Les données démographiques, cliniques et thérapeutiques ont été rapportées. Les événements vasculaires sont apparus chez 131 patients durant la période de suivi. Lorsque le premier événement vasculaire est apparu, la durée d'évolution de la maladie était en moyenne de 3,5 ans et l'âge moyen de 33,2 ans. Les immunosuppresseurs étaient donnés chez 88,5% des patients et les anticoagulants chez 62,6%. Un second événement vasculaire avait été observé chez 47 (35,9%) patients. Le taux des nouveaux événements vasculaires était similaire chez les patients recevant les immunosuppresseurs seuls et ceux recevant une association immunosuppresseurs et anticoagulants (27,2% vs 29,6%, p=0,78), et plus élevé chez ceux ne recevant que les anticoagulants (91,6%, p=0,002). Il n'y avait pas de relation entre la durée totale du traitement anticoagulant et l'apparition de nouveaux événements vasculaires. L'observance thérapeutique des anticoagulants n'était pas optimale chez les patients. Les auteurs concluent à l'absence d'effet bénéfique supplémentaire à associer les anticoagulants aux immunosuppresseurs dans l'angio-Behçet, ceci pourrait être lié à un problème d'observance thérapeutique médiocre sous anticoagulants.

Méthotrexate dans la polymyosite

La polymyosite et la dermatomyosite sont habituellement traitées par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. Peu d'essais cliniques sont disponibles et incluent de faibles effectifs de patients. L'introduction précoce du méthotrexate (MTX) avec les corticoïdes est un schéma couramment employé en pratique clinique, mais cette étude ne repose sur aucune donnée provenant d'essais cliniques, d'où ce travail réalisé en Europe de l'est (J. Tomasova Studynkova, **OP0289**) dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la combinaison précoce MTX + corticoïdes comparés aux corticoïdes seuls. Des patients atteints de polymyosite étaient randomisés pour recevoir des corticoïdes ou une combinaison corticoïdes + MTX. La durée du traitement était de 48 semaines. Le critère de jugement principal était la dose totale de corticoïdes reçue. La posologie maximale de corticoïdes était de 1 mg/kg/j et celle du méthotrexate de 20 mg/semaine. Au total, 31 patients (17 polymyosites, 14 dermatomyosites) provenant de 5 centres, ont été colligés, randomisés en 16 patients dans le groupe monothérapie et 15 en groupe association. Il y a eu 4 sorties d'étude, et respectivement 85% et 86% des patients étaient de bons répondeurs. Il n'y avait pas de différence significative en termes de dose cumulée totale de prednisone entre les groupes (124 mg/kg dans le groupe monothérapie et 135 mg/kg dans le groupe association). Il n'y avait pas non plus de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les effets secondaires. Les auteurs concluent à l'absence de bénéfice à associer précocement le MTX aux corticoïdes, dans la polymyosite/dermatomyosite.