

Allergologie-immunologie

Maladies autoimmunes complexes: quand les glucocorticoïdes ne suffisent plus

JULIEN DEREME^{a,*}, MHEDI BELKONIENE^{a,*} et Pr CAMILLO RIBI^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 15-7 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.764-65.15

Les glucocorticoïdes (GC) demeurent le pilier du traitement de la plupart des maladies inflammatoires systémiques. Ils ont un effet anti-inflammatoire puissant et d'installation rapide. Les effets indésirables des GC sont bien connus: risque infectieux, ostéoporose, diabète et hypertension, entre autres. Dans la sclérose systémique, les GC sont à éviter, car associés à la survenue d'une crise rénale hypertensive. L'adjonction d'immunosuppresseurs comme deuxième ligne de traitement peut améliorer le contrôle de la maladie et limiter l'utilisation des GC. Nous résumons les résultats de deux études récentes, l'une rapportant les bénéfices de l'ajout de mycophénolate mofétil aux GC dans le purpura thrombopénique immun, l'autre suggérant que le blocage de l'interleukine 6 pourrait ralentir la progression de la sclérose systémique (ou sclérodermie) avec atteinte pulmonaire.

Difficult to treat auto-immune diseases: when glucocorticoids are not enough

Glucocorticosteroids (GC) remain the mainstay of treatment in most systemic inflammatory diseases. GC have a broad anti-inflammatory action of rapid onset. The downsides of prolonged GC therapy are well established and include infections, osteoporosis and metabolic adverse effects, among others. In systemic sclerosis, GC are associated with an increased risk of scleroderma renal crisis and must be avoided. Adjunction of second-line immunosuppressive drugs may improve disease control and limit GC usage. We summarize here the findings of two studies published in 2021, one reporting the benefits of combining GC with mycophenolate mofetil in immune thrombocytopenia, the other suggesting that blockage of interleukin-6 may decrease disease progression in systemic sclerosis with lung involvement.

INTRODUCTION

L'avènement de la corticothérapie, il y a 70 ans, a considérablement amélioré les chances de survie de patients atteints de maladies autoimmunes. La morbidité a en revanche été accrue par les effets indésirables des glucocorticoïdes (GC). Aujourd'hui encore, la corticothérapie reste le pilier du traitement de la plupart des maladies autoimmunes, car rapidement efficace et relativement facile d'utilisation. Cependant,

force est de constater que de nombreuses maladies autoimmunes ne répondent pas suffisamment bien aux GC, ce qui motiverait d'emblée l'introduction d'une deuxième ligne d'immunosuppresseurs, soit pour renforcer l'effet du traitement, soit pour permettre une réduction plus rapide des GC une fois la rémission obtenue, afin de réduire le risque de complications, notamment les infections, la prise de poids, l'ostéoporose, le diabète et l'hypertension.

Comme les facteurs déclenchants des maladies autoimmunes sont complexes et inconnus, le traitement n'est pas causal et vise principalement à calmer un système immunitaire dysfonctionnel. Cela peut expliquer qu'au retrait du traitement immunosuppresseur, les mécanismes autoimmuns de base reprennent le dessus et contribuent à la récurrence. Certaines présentations autoimmunes relativement fréquentes, telles que le purpura thrombopénique immun, sont classiquement traitées par haute dose de GC. Force est de constater que, dans la majorité des cas, la réponse en termes de récupération d'un taux de plaquettes normal est insuffisante. La première partie de cet article résume une étude publiée en septembre 2021, qui indique qu'en cas de thrombopénie immunitaire, l'adjonction d'un traitement immunosuppresseur aux GC améliore la réponse soutenue, sans majorer de manière significative les effets adverses du traitement.

Dans la sclérose systémique, une maladie auto-immune rare, le recours aux GC doit être évité car la corticothérapie est associée à la crise rénale hypertensive, une complication redoutable de la maladie. Alors que les patients atteints de sclérose systémique peuvent se présenter initialement avec des symptômes articulaires peu spécifiques et des doigts tuméfiés, le praticien pourrait être tenté d'instaurer un traitement par GC. Il arrive malheureusement régulièrement que ces patients, une fois sous corticothérapie, se présentent aux urgences avec une hypertension artérielle et une insuffisance rénale sévère. Le rôle exact des GC dans la précipitation de la microangiopathie des vaisseaux rénaux reste à établir, mais il s'agit vraisemblablement plus d'un facteur aggravant que déclencheur de l'atteinte vasculaire qui caractérise cette maladie. Certains autoanticorps de la sclérodermie sont particulièrement associés au risque de crise rénale hypertensive, tels les anti-ARN polymérase III, anti-Scl70 (anti-topoisomérase I) et anti-U3-RNP (fibrillarine). Chez les malades porteurs de ces anticorps, il est particulièrement important d'éviter une corticothérapie pour ne pas précipiter la crise rénale hypertensive. Ce sont également les anticorps susmentionnés qui caractérisent des formes rapidement progressives de sclérose systémique, dans lesquelles il s'avère nécessaire

^aService d'immunologie et d'allergie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
julien.dereme@chuv.ch | mhedi.belkoniene@chuv.ch | camillo.ribi@chuv.ch
^cCes deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

de pouvoir enrayer rapidement le processus inflammatoire qui mène à la stimulation des fibroblastes et à la déposition de collagène en excès dans les tissus, ainsi qu'à l'activation endothéliale caractéristique de la vasculopathie. La seconde partie de cet article résume les résultats d'une étude contrôlée dans la sclérose systémique conduite avec le tocilizumab, un anticorps bloquant le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6). Le tocilizumab a fait ses preuves dans des maladies comme la polyarthrite rhumatoïde et l'artérite gigantométabolique, et son action anti-inflammatoire pourrait avoir un effet bénéfique également dans la sclérose systémique, alors que les GC sont contre-indiqués.

ADJONCTION DE MYCOPHÉNOLATE AUX CORTICOSTÉROÏDES DANS LA THROMBOPÉNIE IMMUNE

Une association prometteuse!

Bien que les GC restent le traitement de premier choix dans la prise en charge aiguë de la thrombopénie immune, le taux de réponse à 6 mois (réponse soutenue) de l'ordre de 40% laisse à désirer. D'où l'intérêt de rechercher d'autres approches. Suite à la publication de l'étude FLIGHT,¹ il convient de considérer l'administration concomitante de mycophénolate mofétil (MMF) en plus des GC. Cette étude prospective portant sur 120 patients atteints de thrombopénie immune primaire et secondaire a comparé les GC (prednisone ou dexaméthasone) seuls à l'association GC + MMF comme traitement de première ligne, avec un suivi sur 2 ans. Elle a montré une réduction du taux d'échec de traitement (défini par un taux de plaquettes < 30 G/l nécessitant l'instauration d'un autre traitement) dans le groupe GC + MMF par rapport au groupe contrôle (GC seuls), avec respectivement 22 vs 44% (hazard ratio: 0,41; intervalle de confiance à 95%: 0,21-0,80; p = 0,008), ainsi qu'une meilleure réponse complète (définie par un taux de plaquettes > 100 G/l), de 91% pour le groupe GC + MMF par rapport à 64% dans le groupe GC seuls (p < 0,001). Le risque de saignement et d'autres effets indésirables, notamment le risque infectieux, apparaissent similaires dans les 2 groupes. Cependant, les auteurs indiquent une réduction de la qualité de vie dans le groupe GC + MMF (fatigue, diminution de la capacité physique). Il s'agit néanmoins d'une étude ouverte, dans laquelle les participants attribués au groupe GC seuls n'ont pas reçu de placebo à la place du MMF, ce qui pourrait expliquer cette différence. On notera également que certaines causes de thrombopénie immune secondaire ont été exclues de l'étude, notamment une sérologie positive pour le VIH, le VHB ou le VHC, ou encore la présence d'une immunodéficience commune variable.

Commentaire: L'étude FLIGHT démontre une meilleure réponse avec l'administration de MMF en plus des GC dans la thrombopénie immune, ainsi qu'une diminution des échecs de traitement sur un suivi de 2 ans. Le MMF devrait être considéré comme traitement de première ligne chez les patients atteints d'une thrombopénie immune primaire et dans certains cas de thrombopénie immune secondaire. Actuellement, il s'agit d'une utilisation hors indication (off-label) du MMF, qui nécessite de ce fait une garantie de prise en charge par la caisse maladie.

TOCILIZUMAB ET SCLÉROSE SYSTÉMIQUE: UN NOUVEL ESPOIR POUR NOS PATIENTS?

La sclérose systémique (ou sclérodermie) est une maladie auto-immune rare et souvent grevée d'une atteinte de multiples organes, tels que le tube digestif, les poumons, les reins et le cœur. Jusqu'à 60% des patients atteints d'une sclérose systémique, définie selon les critères ACR-EULAR 2013,² vont en mourir. L'atteinte pulmonaire interstitielle, qui complique fréquemment la maladie, contribue de manière substantielle à la mortalité de la maladie.³

En 1998, une étude in vitro sur les fibroblastes de patients sclérodermiques, comparés à ceux de contrôles sains, a montré une production basale augmentée d'IL-6 et d'IL-8 par les cellules des patients sclérodermiques.⁴ En 2014, De Lauretis et coll. ont montré chez des patients atteints de sclérose systémique (N = 74), de façon prospective et sur une plus large cohorte (N = 212) de façon rétrospective, que des taux sériques élevés d'IL-6 sont associés au développement d'une atteinte pulmonaire ainsi qu'à la progression de celle-ci.⁵

En 2016, l'étude randomisée et contrôlée de phase 2 FASSCINATE a étudié la sécurité et l'efficacité du tocilizumab (TCZ), un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6 (IL-6R), dans la sclérose systémique. Malheureusement, le critère de jugement principal qui était la modification du score modifié de Rodnan n'a pas été atteint.⁶ Le score de Rodnan est un outil clinique évaluant l'épaississement de la peau à divers endroits du corps et est facile à exécuter en pratique clinique. Il est associé au degré d'atteinte d'organes. Ce score est cependant soumis à une grande variabilité inter- et intra-observateur et son utilité comme mesure de l'atteinte cutanée est discutable. En 2020, une étude de phase 3 nommée FOCUSCED a étudié l'efficacité du TCZ sur 48 semaines par rapport au placebo. Là encore, le critère de jugement principal était l'évolution du score de Rodnan modifié. Sur cette base, il n'a pas été observé de différence significative de l'atteinte cutanée, ni au niveau du critère de jugement secondaire, défini comme le temps jusqu'à l'échec du traitement.⁷ Néanmoins, dans les 2 études, les investigateurs notaient chez certains un effet bénéfique du TCZ par rapport au placebo, notamment chez les patients souffrant d'une maladie précoce, ainsi que d'une atteinte pulmonaire.^{6,7} Une analyse post hoc de l'étude FOCUSCED, publiée en 2021 dans *Arthritis and Rheumatology*, s'est intéressée plus spécifiquement à l'effet du TCZ sur l'atteinte pulmonaire de la sclérodermie. Sur les 210 patients de FOCUSCED, 136 (65%) avaient une atteinte pulmonaire initiale sur un CT-scan thoracique à haute résolution (HRCT) lu par un radiologue spécialisé au moment de l'inclusion. Des épreuves fonctionnelles respiratoires avec mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) ont été réalisées à l'inclusion puis à intervalles réguliers pendant 48 semaines. Le HRCT à haute résolution a été répété à la semaine 48. L'évaluation s'est basée sur 3 paramètres de suivi: la capacité vitale forcée (CVF), la DLCO et le degré d'atteinte pulmonaire établi par 2 scores radiologiques, soit la quantité de maladie interstitielle définie par la somme du volume de verre dépoli, rayons de miel et fibrose pulmonaire (QILD: Quantitative Interstitial Lung Disease), et la quantité de fibrose pulmonaire (mesure du volume de fibrose (QLF: Quantitative Lung Fibrosis)).

L'analyse était donc rétrospective sur des données recueillies de manière prospective. Les participants ont été stratifiés en 4 groupes selon le degré initial d'atteinte pulmonaire interstitielle (QILD < 5%, 5-10%, 10-20% et > 20%). Les strates de QILD plus élevés étaient associées à un score de Rodnan modifié plus élevé, à la présence d'anticorps anti-Scl70 et à une CVF et une DLCO plus basse. Les auteurs ont ensuite analysé l'évolution de la CVF sous traitement. Il en ressort que la CVF se maintient dans tous les sous-groupes, mais de façon significative dans le bras TCZ par rapport au bras placebo (changement de CVF de -0,1% dans le groupe TCZ comparé à -6,2% dans le groupe placebo). Les participants ont ensuite été stratifiés selon le degré de fibrose pulmonaire (3 tertiles de la QLF). Là encore, les participants ayant reçu du TCZ montrent une stabilité de la CVF par rapport au placebo, quel que soit le degré de fibrose pulmonaire au HRCT.

Cette étude suggère un effet bénéfique du TCZ sur l'atteinte pulmonaire interstitielle chez les patients atteints de sclérodémie. Il faut cependant souligner que les patients inclus avaient une maladie précoce et active (apparition des symptômes non Raynaud il y a < 18 mois ou progression de la sclérose cutanée avec augmentation du score de Rodnan modifié) et présentaient un état inflammatoire modéré (augmentation de la CRP > 6 mg/l, de la VS (vitesse de sédimentation) > 28 mm à la première heure ou des plaquettes à > 330 G/l). Les patients les plus sévèrement atteints sur le plan respiratoire (CVF < 55% ou DLCO < 45%) ont été exclus de l'étude.⁸ Une autre critique concerne la durée du suivi de 48 semaines, relativement court pour une maladie qui a tendance à progresser sur des années. En effet, De Lauretis indique, sur une grande cohorte de patients atteints d'une sclérose systémique, que le temps médian avant le déclin de la fonction pulmonaire est de 39,5 mois pour la CVF et de 40 mois pour la DLCO.⁵

Sur la base des données actuelles, le traitement de TCZ pourrait s'avérer utile pour enrayer le processus inflammatoire à l'origine de la vasculopathie et de la fibrose des tissus, donc principalement chez les patients récemment diagnostiqués et présentant une atteinte pulmonaire. Il sera donc intéressant de confirmer les résultats avec des données à plus long terme, sur des critères de jugement mieux choisis et en incluant également des patients plus sévèrement atteints.

En pratique clinique, nous utilisons le TCZ chez plusieurs patients atteints de sclérodémie systémique d'évolution inquiétante, par exemple grevée de crise rénale hypertensive, de pneumopathie évolutive, d'atteinte cutanée diffuse sévère et d'intolérance ou contre-indication aux traitements conventionnels, tels que MMF ou cyclophosphamide. Trois patients avaient reçu un traitement de GC pour des douleurs articulaires avant le diagnostic de sclérose systémique et s'étaient présentés avec une crise rénale hypertensive d'installation rapide nécessitant une dialyse. Deux patients présentaient des anticorps anti-ARN polymérase III et un patient des anticorps anti-U3-RNP, tous associés à la crise rénale hypertensive. Après stabilisation de l'hypertension artérielle sous inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les trois patients ont continué à présenter une activité de la sclérose systémique, notamment sur le plan cutané et articulaire, avec contre-indication formelle aux GC et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et un choix d'immunosuppresseur limité. Tous les trois ont évolué favorablement sous TCZ. L'amélioration observée tant sur le plan clinique que cutané et la stabilité des épreuves fonctionnelles respiratoires (CVF et DLCO) chez les patients avec une atteinte pulmonaire nous poussent à considérer le TCZ dans les cas réfractaires de sclérose systémique ou ceux se présentant d'emblée avec une crise rénale hypertensive, en attendant les données d'études plus larges.

Commentaire : L'analyse post hoc de patients avec une sclérose systémique compliquée d'une atteinte pulmonaire interstitielle à l'inclusion dans l'étude FOCUSCED, qui a comparé le TCZ au placebo, a montré un maintien de la fonction pulmonaire à 48 semaines dans le groupe traité par TCZ (162 mg/semaine SC (sous-cutané)), alors que la CVF et la DLCO avaient baissé dans le groupe contrôle. Le blocage de l'IL-6 ouvre une perspective dans le traitement des formes précoces de sclérose systémique, en particulier grevée d'une atteinte pulmonaire interstitielle. Actuellement, il s'agit d'une utilisation hors indication (off-label) du TCZ, qui nécessite une garantie de prise en charge de la part de la caisse maladie.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

1 **Bradbury CA, Pell J, Hill Q, et al. Mycophenolate Mofetil for First-Line Treatment of Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021;385:885-95.
2 van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747-55.
3 Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH,

et al. Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term Survival in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1625-35.
4 Kadono T, Kikuchi K, Ihn H, Takehara K, Tamaki K. Increased Production of Interleukin 6 and Interleukin 8 in Scleroderma Fibroblasts. *J Rheumatol* 1998;25:296-301.
5 *De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, et al. Serum Interleukin 6 Is Predictive of Early Functional Decline and Mortality in

Interstitial Lung Disease Associated with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2013;40:435-46.
6 *Khanna D, Denton CP, Jhreis A, et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Tocilizumab in Adults with Systemic Sclerosis (faSScinat): A Phase 2, Randomised, Controlled Trial. *Lancet* 2016;387:2630-40.
7 **Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in Systemic Sclerosis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Con-

trolled, Phase 3 Trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:963-74.
8 **Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1301-10.
* à lire
** à lire absolument