



HAL
open science

Les stratégies thérapeutiques innovantes du lupus érythémateux systémique parmi lesquelles : les thérapies cellulaires et biothérapies

Clémentine Mille

► **To cite this version:**

Clémentine Mille. Les stratégies thérapeutiques innovantes du lupus érythémateux systémique parmi lesquelles : les thérapies cellulaires et biothérapies. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298161

HAL Id: hal-03298161

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298161>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

2020

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 23 septembre 2020, sur un sujet dédié à :

**LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES INNOVANTES DU LUPUS
ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE PARMIS LESQUELLES : LES
THERAPIES CELLULAIRES ET BIOTHERAPIES.**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Clémentine MILLE

née le 20 juillet 1993

Membres du Jury

Président : Mme. Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ, PUPH à l'Unité de Thérapie Cellulaire et banque de Tissus (UTCT), CHU de Nancy

Juges : M. Mihayl VARBANOV, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
Mme. Shirine MOHAMED, Praticien hospitalier en Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU de Nancy

Mme. Elodie AURORE-MONGIS, Pharmacien d'officine, Adjoint à Algrange

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER²

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Filière Hôpital

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSIC

Béatrice DEMORE

Pharma Plus ENSAIA

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSGSI

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Xavier BELLANGER

Commission d'agrément des maîtres de stage

Igor CLAROT

ERASMUS

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET 86 *Pharmacie clinique*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

*** Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME
PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon directeur de thèse et président de jury,

Madame Danièle BENSOUSSAN,

PUPH à l'Unité de Thérapie Cellulaire (UTCT) – CHU de Nancy

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger et de présider cette thèse. Merci pour tous vos conseils, pour votre grande gentillesse et votre disponibilité. Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir accompagnée durant sa rédaction.

Au membre du jury,

Merci pour cet honneur.

Madame Shirine MOHAMED,

Praticien hospitalier en Médecine Interne et Immunologie Clinique – CHU de Nancy

Merci d'avoir accepté de juger ma thèse et pour le temps que vous m'avez accordé à la corriger. Je vous remercie pour tous vos conseils et d'avoir apporté le point de vue d'un clinicien dans ce manuscrit.

Monsieur Mihayl VARBANOV,

Maître de Conférences – Faculté de Pharmacie à Nancy

Je vous remercie pour avoir si gentiment accepté de faire partie du jury.

Madame Elodie AURORE-MONGIS,

Pharmacien d'officine adjoint – Pharmacie Hannes à Algrange

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury et de m'avoir partagé vos connaissances pendant mes études.

A mes collègues,

Merci à mes collègues de la pharmacie Principale, pour votre gentillesse et votre aide au quotidien.

Merci à l'équipe de la pharmacie Hannes pour votre bonne humeur et pour m'avoir formée au métier de pharmacien.

A mes amis,

Un merci tout particulier à Lucile, tu m'as soutenue depuis le début et tu as toujours été là pour m'encourager. J'ai beaucoup avancé grâce à ton soutien, ta motivation et tes conseils. Tu es tout simplement un repère que je n'échangerai pour rien au monde. Je te dois la réussite de mes études, et pour ça, merci du fond du cœur.

Un grand merci à Laurène d'avoir été là toutes ces années et de m'avoir tant aidée. Je te remercie sincèrement pour m'avoir encouragée et soutenue pendant ce travail, de m'avoir aidée pour les traductions et la relecture. Tu es toujours là pour me donner le sourire et me faire rire, c'est ce qui me donne la force d'avancer. Tu comptes beaucoup pour moi et tu fais en quelque sorte partie de la famille. Je n'y serais pas arrivée sans toi, voilà pourquoi je tiens à te dire, un immense merci.

Merci à toi Pauline pour toutes ces années à se soutenir au collège, au lycée et même après ! La distance ne nous arrête pas et ne nous empêche pas de nous retrouver pour courir ensemble ou même partir en vacances. Je tiens à te dire merci pour tous ces moments géniaux et merci pour tous tes encouragements.

Merci à toi Magali, avec qui j'ai passé des moments inoubliables, plein de rires et de bonne humeur. C'est comme si on s'était toujours connues, on se soutient dans n'importe quelle situation et on réussit à passer chaque mur. C'est ce qui rend notre amitié aussi géniale. Un énorme merci pour tout, pour ton soutien, pour ton aide et pour ta motivation. Sache que tu y es pour beaucoup dans la réussite de ce diplôme.

Merci à toi Claire pour tous ces fous rires, c'est toujours un bonheur quand tu reviens nous voir en Lorraine ! Merci de m'avoir encouragée tellement de fois, d'avoir suivi l'évolution de ce travail du début jusqu'à la fin.

Merci à toi Camille, tu me donnes toujours le sourire et je suis très touchée que tu aies suivi la rédaction de ma thèse. Les retours que tu m'as fait comptent beaucoup.

Mes deux médecins préférés, je ne regrette en aucun cas d'avoir choisi le stage d'HGE en 5^e année, vous êtes formidables.

Merci à toi Emmanuelle, malgré des chemins différents en pharmacie, je suis contente qu'on continue de se voir aussi souvent qu'avant. Ça m'a beaucoup aidé qu'on se soutienne mutuellement dans ce travail. Tu as bientôt fini ta thèse toi aussi, courage !

Merci à toi Rémy pour toute ta motivation pendant cette thèse, pour ton soutien et ton aide à sa rédaction.

Merci à Damien, Aline, Célia, Laureen, Rebecca, Manon, Renata, Jérémy, Simon, Geoffrey, Eliot, Patrick, Christian, pour votre soutien tout au long de cette thèse. Pour m'avoir aidée à me lancer dans ce travail et pour avoir pris régulièrement des nouvelles.

Merci à Jeanne, mon amie d'enfance avec qui j'aime passer du temps quand on se retrouve. Merci pour ton soutien et tes encouragements.

Merci à Laura, Coralie, Sabrina et Charlotte pour votre soutien et vos encouragements. C'est en grande partie à vous que je dois ma réussite du stage de 6^e année.

Merci à Marie-Pierre, ma binôme avec qui j'ai passé toutes mes années de pharmacie. Merci pour ta bonne humeur, pour ta patience et pour toutes les fois où tu m'as aidée.

Merci à Anabelle, Charline, Nina, Alexia, Marion pour m'avoir accompagnée pendant ces années d'études à la faculté, je suis contente d'avoir pu partager de bons moments avec vous.

Merci à la famille Winter, pour votre gentillesse et votre bonne humeur, vous êtes un peu ma deuxième famille.

A ma famille,

Merci à toi maman pour la relecture de ma thèse, pour tes conseils, ta patience, tes idées et tout ce que tu as fait pour moi.

Merci à toi papa pour ton aide en anglais, en informatique, j'ai beau apprendre je pense que j'aurais toujours besoin de toi. Merci pour ta patience et tous tes encouragements.

Un immense merci à vous, qui avez toujours cru en moi. Vous me soutenez toujours quel que soient mes choix. Cette réussite je vous la dois. J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés.

Merci à ma marraine et Michel pour tous ces bons moments partagés. Merci Hélène pour m'avoir toujours bien conseillée, j'espère que de là où tu es, tu es fière de moi.

Merci à mon parrain et Céline pour votre soutien.

Merci à Jacky, Hélène et mes cousins pour m'avoir aidée dans la rédaction de ce travail.

Table des matières

Introduction	1
Partie I : Le lupus érythémateux systémique	3
1. Définition.....	4
2. Epidémiologie	4
3. Mécanismes immunopathologiques	4
1. Facteurs génétiques.....	4
2. Facteurs environnementaux	6
3. Les processus inflammatoires et auto-immuns.....	7
4. Les acteurs de ces processus	9
4. Manifestations cliniques.....	12
1. Les classifications permettant l'orientation du diagnostic.....	12
2. Manifestations dermatologiques	18
3. Manifestations rhumatologiques	21
4. Manifestations rénales	22
5. Manifestations cardiovasculaires.....	24
6. Manifestations pulmonaires.....	25
7. Manifestations neurologiques.....	25
8. Complications infectieuses	25
9. Manifestations hépato-gastro-entérologiques.....	26
10. Manifestations oculaires et ORL	26
5. Manifestations hématologiques.....	26
6. Démarche diagnostique	26
1. Examen biologique.....	27
2. Examens histologiques et morphologiques	28
7. Evaluation de l'activité de la maladie	28
1. Le score BILAG.....	29
2. Le score SELENA-SLEDAI.....	29
8. Pathologie auto-immune associée	29
9. Prévention des poussées et mesures associées.....	30
1. Les rayonnements ultra-violet (UV)	31
2. Règles hygiéno-diététiques	31
3. Les contraceptifs hormonaux	31
10. Le point pharmacien d'officine.....	32

Partie II : Traitements classiques du lupus érythémateux systémique	33
1. Traitements de fond	34
1. Hydroxychloroquine (HCQ)	34
2. Chloroquine (CQ)	36
3. Corticoïdes	36
2. Traitements des poussées	37
1. Traitements des atteintes dermatologiques	37
2. Traitements des manifestations rhumatologiques	38
3. Traitements des manifestations rénales	39
4. Traitements des manifestations cardiovasculaires	43
5. Traitements des manifestations pulmonaires	44
6. Traitements des manifestations neurologiques	44
7. Traitements des manifestations hématologiques	44
3. Traitements du lupus pendant la grossesse	45
4. Le point pharmacien d'officine	47
Partie III : Traitements par biothérapies	49
1. Principe de la biothérapie	50
2. Les anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B	53
1. Rituximab	53
2. Epratuzumab	54
3. Les inhibiteurs de la cytokine BlyS	56
1. Belimumab	56
2. Tabalumab	58
3. Blisibimod	59
4. Atacicept	59
5. Ocrelizumab	60
6. Obinuluzumab	61
4. Les inhibiteurs de la costimulation	61
1. Abatacept	61
2. Ruplizumab et toralizumab	63
5. Les inhibiteurs de cytokines	63
1. Infliximab	63
2. Sifalimumab et rontalizumab	63
3. Anifrolumab	64
4. Tocilizumab	65

5. D'autres pistes à étudier.....	65
6. Le point pharmacien d'officine	66
Partie IV : Nouvelles thérapeutiques à partir de cellules souches	68
1. Principe de la thérapie cellulaire	69
2. Les cellules souches hématopoïétiques.....	70
1. La greffe de cellules souches hématopoïétique.....	70
2. Les études menées sur les CSH	72
3. Les complications de la greffe de CSH.....	74
4. Les recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)	74
3. Les cellules souches mésenchymateuses	75
1. Greffe de cellules souches mésenchymateuses.....	76
2. Les études cliniques réalisées avec les CSM	78
3. Recommandation d'une allogreffe de CSM	80
4. Le point pharmacien d'officine	81
Conclusion	82
Bibliographie	84
Annexe.....	94

Abréviations

AC :	Anticorps
ACR :	Association des Rhumatologues Américains
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
AINS :	Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
APRIL :	A Proliferation-Inducing Ligand
AVK :	Antivitamines K
BAFF :	B-cell activating factor
BCMA :	B Cell-Maturation Antigen
BICLA :	BILAG-based Combined Lupus Assessment
BILAG :	British Isles Lupus Assessment Group Index
BLyS :	B-lymphocyte stimulator
CQ :	Chloroquine
CSH :	Cellule Souche Hématopoïétique
CSM :	Cellule Souche Mésoenchymateuse
CTLA-4 :	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
CUEN :	Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie
DIU :	Dispositif Intra-utérin
CMV :	Cytomégalovirus
CPA :	Cellule Présentatrice d'Antigène
EBV :	Virus d'Epstein-Barr
EULAR :	European League Against Rheumatis
EXPLORER :	Exploratory Phase II/III SLE Evaluation Of Rituximab
GVHD :	Graft Versus Host Disease
GWAS :	Genome Wide Association Studies
HBPM :	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HCQ :	Hydroxychloroquine
Hep-2 :	Human Epithelial Cell-2
Ig :	Immunoglobuline
IL :	Interleukine
INF :	Interféron
ISN/RPS :	International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society
LBT :	Lupus Band Test
LES :	Lupus Erythémateux Systémique

LUNAR : Lupus nephritis Assessment with Rituximab study
MAI : Maladie Auto-immune
MATHEC : Centre de référence de Maladies Auto-immunes systémiques Rares
MAVS : Mitochondrial Antiviral Signaling Protein
MCP-1 : Monocyte Chemoattractan Protein 1
MMF : Mycophénolate Mofétil
MTX : Méthotrexate
NK : Natural Killer
NOX2 : NADPH Oxydase 2
PG : Physician Global Assessment
PUI : Pharmacie à Usage Interne
rATG : Rabbit anti-thymocyte globulin
RCP : Réunion de Concertation Pluri-disciplinaire
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
RTX : Rituximab
SAPL : Syndrome des Anticorps Anti-phospholipidiques
SFGM-TC : Société francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease
SLICC : Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SRI : Systemic lupus erythematosus Responder Index
TACI : Transmembrane Activator and Calcium-modulating ligand Interactor
TLR : Toll-Like Receptor
TNF : Tumor Necrosis Factor
UV : Ultra-violets
VDRL : Venereal Disease Research Laboratory

Table des figures

Figure 1: Initiation et entretien de la réaction auto-immune dans le LES (Shlomchik,2001) ...	8
Figure 2: Schéma de l'interaction entre les lymphocytes T et B (Blüml et al.,2013)	11
Figure 3: Erythème en forme de « papillon » au niveau du visage. Dans 80 % des lupus, des manifestations dermatologiques sont présentes (Buxeraud, 2016).....	19
Figure 4: Lupus discoïde des doigts sous la forme érythématosquameuse (Francès, 2008)	20
Figure 5: Polyarthrite parfois déformante avec coup de vent cubital comme dans la polyarthrite rhumatoïde, due à des subluxations alors qu'il n'y a pas de destruction articulaire (Collège Français des Enseignants en Rhumatologie)	21
Figure 6: Biopsie rénale d'un patient lupique atteint de glomérulonéphrite avec des « wire-loops » (flèche blanche). (periodic acid Schiff 9400) (Kishi et al., 2013)	23
Figure 7: Mécanisme d'action des antipaludéens de synthèse dans le lupus (Chasset et al., 2019).....	35
Figure 8: Structure des différents anticorps monoclonaux et des protéines de fusion (Carcelain et al., 2018)	52
Figure 9: Mécanisme d'action de l'abatacept. APC : cellule présentatrice de l'antigène. MHC : complexe majeur d'histocompatibilité. Inactive T cell : Lymphocyte T (Goldzweig, Ofra & Hashkes, Philip., 2011).....	62
Figure 10: Résumé des biothérapies étudiées dans le LES (Gatto et al., 2016)	65
Figure 11: Suivi de l'activité de la maladie, de la sérologie et du complément pré et post-greffe (Burt et al., 2018).....	73
Figure 12: Immunomodulation des CSM sur les cellules de l'immunité (Cheng et al., 2019).	76

Table des tableaux

<i>Tableau I: Classification de l'ACR mise à jour en 1997</i>	13
Tableau II: Classification EULAR/ACR 2019	14
<i>Tableau III: Classification selon le SLICC</i>	15
Tableau IV: Classification des GN lupique d'après l'ISN/RPS (International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society) 2003	42
Tableau V: Classification BICLA.....	55
Tableau VI: Résumé des études de greffe de CSM issues de cordon ombilical chez des patients atteints d'un LES (Can et al., 2017).....	79

Introduction

Deux physiciens anglais, Willan et Bateman, ont attribué le nom de Lupus, signifiant loup en latin, pour désigner les manifestations cutanées du lupus érythémateux systémique (LES). Selon eux le lupus est une analogie au loup qui « dévore » les tissus de la peau. Comme lui, le lupus attaque les tissus cutanés laissant ainsi apparaître des lésions rouge vif. Pierre Cazenave, un physicien français, a complété cette dénomination en intitulant cette pathologie « le Lupus Erythémateux » à cause de la formation de plaques rouges érythémateuses qu'elle provoque. Cette pathologie a pris ensuite le nom de lupus érythémateux disséminé pour illustrer son atteinte multi-organique. A l'heure actuelle ce nom n'est plus utilisé et a été remplacé par « lupus érythémateux systémique ». Ce changement permet de souligner l'atteinte de différents systèmes de l'organisme lorsqu'une personne développe cette maladie (1).

Le lupus érythémateux systémique appartient au groupe des maladies rares et en est une des plus fréquentes. La particularité de cette pathologie est qu'elle fait partie des maladies auto-immunes qui ne sont pas spécifiques d'un organe donné. C'est même celle qui, en général, est citée en premier comme exemple de pathologie auto-immune non spécifique d'organe.

Malgré sa fréquence plus faible par rapport à d'autres pathologies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, beaucoup d'études ont été réalisées pour comprendre et traiter le lupus. Le fruit de ces recherches a permis d'obtenir d'importants progrès quant à sa prise en charge. Le taux de survie du LES sur 15 ans est passé de 50% en 1948 à 85-95% aujourd'hui (2).

La complexité de cette pathologie réside dans son hétérogénéité, que ce soit au niveau de sa physiopathologie ou de sa symptomatologie. La recherche du LES chez un patient est compliquée du fait qu'il peut se déclarer par diverses atteintes et ne possède pas une atteinte spécifique permettant de poser son diagnostic. Ce travail a pour but de présenter l'état des connaissances sur cette pathologie, sa physiopathologie et son diagnostic dans une première partie. Ensuite une deuxième partie sera axée sur les traitements standards du lupus. Ceux qui permettent d'améliorer les périodes de « crises » de la maladie, aussi appelées poussées. Mais aussi ceux qui permettent de prévenir la survenue d'une poussée. La troisième partie s'intéresse plus particulièrement aux thérapeutiques innovantes dans le lupus. Il s'agit des biothérapies qui sont très variées en raison de la physiopathologie complexe de la maladie. Enfin la quatrième partie se focalisera sur les thérapies cellulaires, faisant intervenir des cellules souches, et qui se développent actuellement. Elles sont encore au stade d'essais

cliniques, c'est pourquoi cette partie recensera essentiellement les études cliniques menées ou en cours.

Partie I : Le lupus érythémateux systémique

1. Définition

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune qui se caractérise par l'inflammation de différents tissus et organes. Les atteintes les plus fréquentes sont d'ordre cutané, articulaire, puis hématologique, rénal et neurologique pour les principales. Il correspond à une production d'anticorps antinucléaires qui est à l'origine de cette maladie auto-immune. Les manifestations du lupus sont très variables d'un individu à l'autre, ce qui rend le diagnostic compliqué. Les critères ACR de 1997 remis à jour par l'EULAR/ACR en 2019 permettent d'orienter pour poser le diagnostic du LES. Cette classification inclue des éléments cliniques et des éléments biologiques (3,4).

2. Epidémiologie

Le LES est une maladie rare mais certaines populations ont plus de risque de la déclarer. Tout d'abord les femmes entre 10 et 40 ans (lors de la période d'activité ovarienne) sont plus susceptibles de développer un lupus, en effet le sex-ratio est de 9 femmes pour 1 homme (3,5). Ensuite les populations noires et asiatiques sont plus touchées par le lupus que la population caucasienne (6). En effet, en France la prévalence était de 41/100 000 en 2010 et l'incidence de 3 à 4/100 000 nouveaux cas annuels. Avec une prévalence plus élevée aux Antilles avec 94/100 000 en Guadeloupe et 127/100 000 en Martinique (3). Dans le monde, l'incidence du LES est plus élevée en Amérique, en Asie et en Australie avec comme exemple une incidence de 23,2/100 000 en Amérique du Nord (7).

3. Mécanismes immunopathologiques

La physiopathologie du lupus n'est pas encore clairement élucidée mais beaucoup de pistes ont été proposées et validées. En effet, des réactions inflammatoires et auto-immunes, étroitement liées, se produisent lors des poussées du LES. L'inflammation lors de la poussée peut toucher des organes différents d'un individu à l'autre et plusieurs organes en même temps. C'est ce qui caractérise les connectivites, ce sont des maladies auto-immunes où plusieurs organes sont atteints. Cette inflammation est provoquée par une réaction auto-immune de l'organisme à la suite d'interactions entre différents facteurs prédisposants qui peuvent être d'origine génétique et environnementale.

1. Facteurs génétiques

Dans cette pathologie, il existe une composante génétique qui crée une prédisposition au déclenchement de la maladie. En effet, il y a un risque de 10 à 12% de déclencher la maladie

chez les personnes apparentées au 1^{er} degré. Chez les jumeaux homozygotes aussi, le risque est beaucoup plus élevé que chez les jumeaux hétérozygotes.

De plus certains gènes ont pu être identifiés comme étant des facteurs de susceptibilité dans le lupus (8). En effet, des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité font partie des facteurs prédisposant au lupus, en grande partie à cause de leur important polymorphisme. C'est plus précisément en présence des gènes HLA-DR2, DR3 et DR15 que la prédisposition au lupus est augmentée. Il a été démontré dans des études sur des patients lupiques que les gènes HLA de classe II DR2 et DR3 pouvaient être des facteurs favorisant une production d'anticorps antinucléaires. Certains allèles qui codent pour la molécule HLA-DR3 ont un risque plus élevé que les allèles de HLA-DR2 d'induire le lupus. Les patients hétérozygotes avec HLA-DR2/DR3 ont aussi un risque plus important de développer cette pathologie (9). Une étude réalisée en Chine sur 88 patients lupiques et 69 patients contrôles a montré que les patients lupiques expriment plus souvent dans leur gènes l'allèle HLA-DR15 par exemple (10). Il est important de noter que généralement ce n'est pas qu'un seul gène qui constitue la prédisposition génétique au lupus. Il s'agit bien d'un ensemble de gènes dont les gènes HLA-DR de classe II qui en association, confèrent au patient un risque plus important de développer le LES (11).

De plus une étude de cas de lupus chez les enfants a permis de mettre en évidence certains gènes impliqués dans des formes monogéniques. Trois anomalies au niveau génétique ont pu être mises en évidence, causant une accumulation de cellules en apoptose à l'origine du lupus monogénique.

La première forme décrite est l'interféronopathie, c'est l'anomalie monogénique la plus fréquente du lupus. La mutation se situe sur une ADN-exonucléase, *Trex1*, qui en temps normal dégrade de l'ADN (acide désoxyribonucléique). Lorsque cette mutation est présente, la nucléase *Trex1* ne dégrade plus l'ADN intracellulaire. Il y a donc une accumulation de ces acides nucléiques qui vont se fixer sur des récepteurs qui stimulent les cellules immunitaires, comme les *Toll-like Receptors* (TLR). Cela a pour effet d'engendrer une réponse immunitaire, avec une production importante d'interférons α par ces cellules. Dans le cas du lupus, cet ADN intracellulaire non dégradé est la cible des anticorps.

Pour la deuxième forme, il s'agit d'une anomalie sur le chromosome 6 dans la région qui code deux isoformes de C4. Il s'agit d'un déficit constitutionnel partiel en complément. Les fractions C1q et C1r/s peuvent aussi être déficitaires et ce sont celles qui sont les plus concernées lors

d'un défaut du complément dans cette pathologie. Il existe aussi des déficits d'autres fractions du complément, telles que C2, C3 et les composants du complexe d'attaque membranaire, mais ils sont moins mis en cause dans le lupus. On assiste à une élimination des corps apoptotiques altérée, les débris de cellules en apoptose s'accumulant alors dans l'organisme.

La troisième forme implique la mutation de la voie Fas/Fas-Ligand. Habituellement le Fas-ligand se fixe à son récepteur présent sur les lymphocytes T induisant leur apoptose et permettant ainsi de contrôler la réaction immunitaire. Lors de cette mutation, les taux de ce ligand diminuent, provoquant un défaut d'apoptose des lymphocytes T activés. Cette anomalie génétique est néanmoins beaucoup moins fréquente chez les sujets lupiques. Mais elle souligne l'importance de la régularisation du système immunitaire, surtout dans les pathologies auto-immunes (12).

2. Facteurs environnementaux

1. Agents infectieux

Différents facteurs environnementaux sont connus pour être des facteurs favorisant le LES. Tout d'abord les agents infectieux avec principalement les virus, comme le virus d'Epstein-Barr (EBV), le cytomégalovirus (CMV) et le parvovirus B19 du fait d'un mimétisme moléculaire. L'immunité produit des anticorps qui vont reconnaître les antigènes du virus dans le but de se défendre mais ces mêmes anticorps peuvent reconnaître des antigènes du soi qui ont une structure proche des antigènes viraux. Ces anticorps réactifs contre le soi initient une réponse auto-immune par le biais de ce mimétisme (13,14). Ce même mécanisme est retrouvé dans certaines infections bactériennes (15). De plus les infections stimulent le système immunitaire, ce qui provoque une cascade de réactions qui aboutit à un excès de déchets cellulaires pouvant aussi déclencher la maladie chez les personnes prédisposées.

2. Médicaments

Dans les facteurs environnementaux, certains médicaments peuvent déclencher le lupus comme la procaïnamide ou l'hydralazine : il s'agit d'un lupus induit. D'autres classes thérapeutiques sont concernées, comme les antibiotiques ou encore les statines, mais avec un risque beaucoup plus faible que les deux molécules précédemment citées (16).

3. Exposition au soleil

L'exposition au soleil, le stress, le tabac sont aussi des facteurs qui peuvent favoriser la survenue de cette pathologie (17,18,19). L'alcool quant à lui, ne fait pas partie des facteurs favorisant l'apparition de la maladie (19).

4. Hormones

Les facteurs hormonaux sont très suspectés dans le LES du fait que les femmes en âge de procréer sont les plus concernées par cette maladie (5). En effet une étude a démontré que les œstrogènes favorisaient la survie des lymphocytes B auto-réactifs (20).

5. Microbiote intestinal

Récemment les chercheurs se sont penchés sur l'influence de l'intestin et de la flore intestinale sur le lupus. En effet, la flore intestinale peut augmenter l'activité de la maladie en stimulant les récepteurs TLR4. Il a été observé des entérocoques qui ont migré dans le foie et ont induit la production d'interférons et d'auto-anticorps. A l'inverse certains organismes de la flore intestinale ont un effet bénéfique sur la maladie. Des lactobacillus réduisent l'inflammation intestinale et rénale. L'influence de la nourriture est donc à prendre en compte car elle modifie le microbiote intestinal et donc la susceptibilité du patient (21).

3. Les processus inflammatoires et auto-immuns

Le terme de « réaction auto-immune » est employé lorsque le corps considère certains éléments de soi comme étranger et veut les éliminer comme il éliminerait un virus ou une bactérie. Dans cette pathologie c'est essentiellement la formation de complexes immuns, composés d'auto-anticorps et d'auto-antigènes fixés ensemble, qui est à l'origine du phénomène inflammatoire.

La réaction auto-immune du lupus est due à un dérèglement du système immunitaire lorsque l'organisme a des difficultés à éliminer des cellules en apoptose, aussi appelées corps apoptotiques. Il y a donc un excès de corps apoptotiques chez le patient lupique. Les raisons de cette accumulation peuvent être dues à un excès d'apoptose à cause d'ultraviolet, d'une infection ou d'un défaut de clairance des macrophages. Un déficit génétique en complément pourrait également être à l'origine de cette accumulation de corps apoptotiques. Des auto-anticorps antinucléaires apparaissent donc dans ces corps apoptotiques tel que les anti-Sm, les anti-ADN spécifiques au lupus mais également des anti-SSA, anti-SSB et anti-RNP très

peu spécifiques de cette pathologie. Ce qui a pour effet d'activer des lymphocytes B et T et donc activer la voie humorale et cellulaire. La dégradation de polynucléaires neutrophiles, appelée NETose, serait également à l'origine d'auto-antigènes nucléaires (22,23,24). Le schéma suivant (*Figure 1*) résume la réaction auto-immune qui se produit à l'origine du lupus (25).

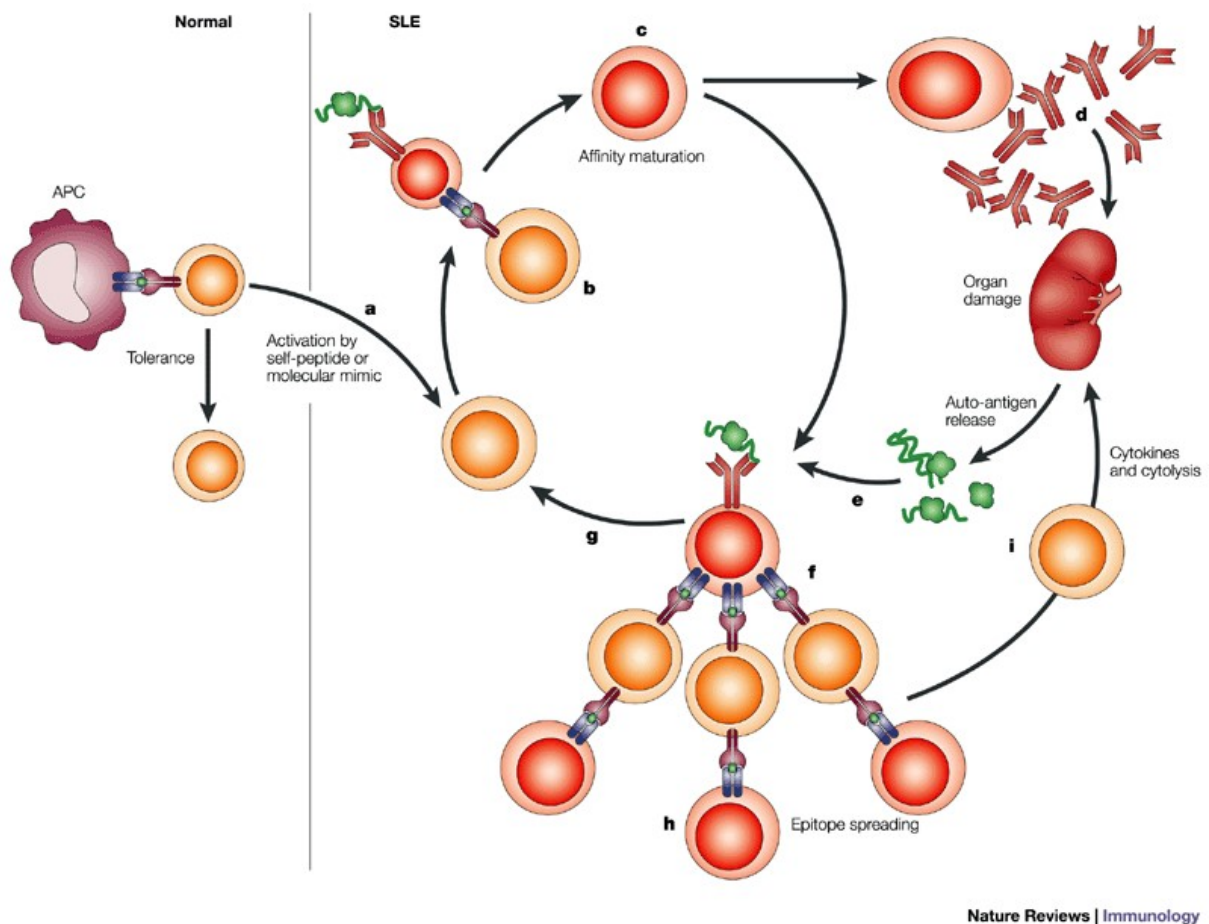


Figure 1: Initiation et entretien de la réaction auto-immune dans le LES (Shlomchik, 2001)

Au départ des antigènes du soi sont captés par des cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui vont les présenter aux lymphocytes T auxiliaires, également appelés lymphocytes T CD4. Ces antigènes du soi apparaissent à la suite d'un élément déclencheur comme l'exposition aux UV ou une infection. Il est également possible que les antigènes présentés par ces CPA soient viraux ou bactériens mais qu'ils activent des lymphocytes T CD4 auto-réactifs par mimétisme moléculaire. En temps normal ces lymphocytes T CD4 auto-réactifs sont anergisés par des systèmes de tolérance du soi, mais dans le cas du lupus ces lymphocytes T CD4 auto-réactifs vont interagir avec des lymphocytes B auto-réactifs aux mêmes antigènes.

Les lymphocytes B passent sous leur forme activée, et forment un centre germinatif et se transforment en plasmocytes qui vont produire des auto-anticorps dirigés contre ces antigènes du soi. Ces antigènes étant présents dans les tissus de l'organisme, des complexes immuns, c'est-à-dire une association d'un antigène avec un auto-anticorps, se forment dans les tissus.

Il se produit alors des lésions tissulaires libérant des composants intra-cellulaires dans les tissus. De l'ADN, des composants du noyau, des ribosomes se trouvent alors exposés aux cellules immunitaires formant ainsi une source d'auto-antigènes.

Ces auto-antigènes sont captés par des lymphocytes B activés qui jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigène dans le cas du lupus et activent des lymphocytes T CD4 naïfs. Les auto-antigènes sont complexés entre eux et lorsque les lymphocytes B les captent, ils peuvent présenter plusieurs antigènes par les molécules CMH de classe II à leur surface. Il y a donc plusieurs lymphocytes T auto-réactifs qui interagissent avec les épitopes d'un même lymphocyte B. L'augmentation importante d'épitopes présentés par ces lymphocytes B auto-réactifs correspond au phénomène de dissémination d'épitopes ou *epitope spreading*. Une grande quantité de lymphocytes T CD4 naïfs sont activés et vont stimuler à leur tour des lymphocytes B et T CD8 et aussi libérer des cytokines inflammatoires dans les tissus.

Les nouveaux auto-anticorps produits vont former des complexes immuns avec les antigènes présents dans les corps apoptotiques issus des lésions tissulaires. La réaction immunitaire initialement aiguë passe à une forme chronique avec une consommation importante du complément qui n'arrive plus à éliminer les complexes immuns. Les complexes immuns non éliminés se déposent dans des tissus comme les reins ou la peau et provoquent les symptômes du lupus comme la glomérulonéphrite ou les lésions érythémateuses de la peau (26).

4. Les acteurs de ces processus

1. Lymphocytes T

Les lymphocytes T ont un rôle important dans le LES car ils initient la réponse auto-immune et ils contribuent également à son maintien. Les lymphocytes T CD4 vont interagir avec les cellules présentatrices d'antigène et ensuite activer les lymphocytes B. Lorsque les lymphocytes T CD4 sont activés, ils stimulent également les lymphocytes T CD8 qui vont avoir une action cytotoxique sur les tissus où se situent les auto-antigènes. Les lymphocytes T CD4 libèrent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN gamma et l'interleukine-17 qui vont entretenir l'inflammation.

Lors des poussées lupiques, les lymphocytes T régulateurs sont diminués ce qui provoque un défaut de régulation des lymphocytes auto-réactifs et amplifie la réponse auto-immune.

Les chercheurs ont identifié des altérations sur les récepteurs des lymphocytes T ou sur les mécanismes d'activation de ces derniers. Ces altérations pourraient expliquer l'activation anormale des lymphocytes T CD4 lorsqu'ils rencontrent un antigène du soi (24).

Les cellules *Natural Killer* (NK), acteurs de l'immunité innée, interviennent également dans la réaction auto-immune en produisant des INF gamma.

2. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques interviennent au début de la réaction immunitaire mais elles jouent aussi un rôle important dans l'entretien de cette réaction. C'est sous forme de précurseur que la cellule dendritique initie le phénomène auto-immun. Lors d'une atteinte externe ou interne comme par exemple une infection virale ou un défaut de clairance, les cellules dendritiques myéloïdes vont sécréter des interférons alpha. Cette molécule va stimuler à la fois les cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative pour engendrer une réponse immunitaire.

Les monocytes des personnes susceptibles de développer un lupus vont se transformer en cellules dendritiques ayant la capacité de présenter des antigènes sous l'action de cet interféron alpha. Du matériel nucléaire fixé est phagocyté par les cellules dendritiques qui vont migrer vers les organes lymphoïdes secondaires et primer les lymphocytes T CD4. Ces derniers vont coopérer avec les lymphocytes B spécifiques et permettre la production d'auto-anticorps, il y a donc une perte de la tolérance de soi, le système immunitaire considère des éléments du soi comme des agents pathogènes qu'il va essayer d'éliminer. Ces auto-anticorps vont ensuite se fixer aux auto-antigènes, pour la plupart, puis après avoir formés un complexe ils vont être phagocytés par des précurseurs de cellules dendritiques plasmocytoïdes, appelés aussi pCD lymphoïdes CD11c-CD123+. Ce phénomène fait appel aux récepteurs CD32, un Fc-gamma récepteur, et *toll-like receptor 9* (TLR 9) (27).

3. Les lymphocytes B

L'hyperactivation des lymphocytes B dans le lupus est assez variée, il peut s'agir d'une stimulation par un excès d'auto-antigènes, par une stimulation des lymphocytes T CD4 ou encore par des signaux de costimulation activateurs. Certains ligands interviennent dans la costimulation des lymphocytes T et B comme le ligand de CD40, le « *B-lymphocyte stimulator* » (BLyS) pour activer les lymphocytes B. Il y a également le récepteur TLR 7 et 9 de type Toll, et les cytokines IL-4 et IL-21 qui sont impliquées dans le phénomène inflammatoire (24). L'interleukine-10 (IL-10) est présente de manière importante chez les patients lupiques, elle est sécrétée par les lymphocytes B et stimule les lymphocytes B, ce qui

a pour effet d'augmenter la réponse immunitaire et donc l'inflammation, mais aussi de l'entretenir. Les récepteurs CD40 des lymphocytes B qui interagissent avec les CD40L sur les lymphocytes T CD4 ont aussi leur part d'importance dans la réponse immunitaire car ils permettent la sélection et la différenciation des plasmocytes. La *figure 2* illustre ce mécanisme (28).

Les lymphocytes B activés vont se transformer en plasmocytes en partie pour fabriquer des auto-anticorps. Ils vont également avoir le rôle de cellule présentatrice d'antigène et ainsi libérer des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires. Les lymphocytes B restants vont devenir des lymphocytes B mémoires. Dans cette situation les lymphocytes B mémoires ne sont pas une bonne chose pour le patient car ils vont initier une réponse adaptative aux auto-antigènes plus rapide que lors de la première exposition (24).

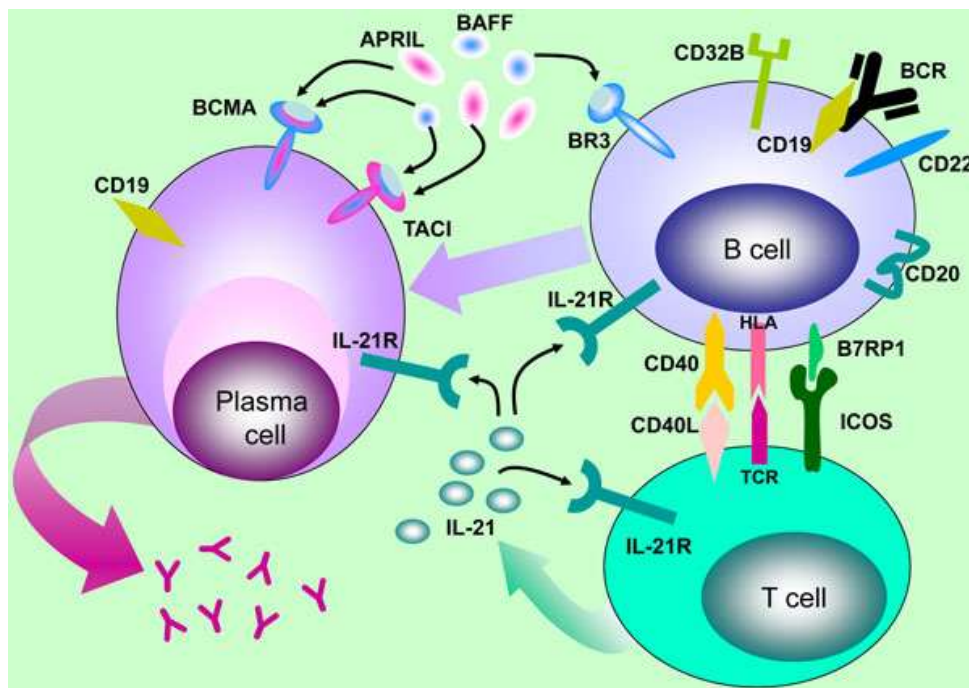


Figure 2: Schéma de l'interaction entre les lymphocytes T et B (Blüml et al., 2013)

4. Les cytokines

Certaines cytokines sont très présentes lors du lupus et sont donc des cibles essentielles pour l'élaboration des traitements de cette pathologie. Les plus étudiées sont l'interféron alpha (INF alpha), le *B-Lymphocyte Stimulator* (BLyS) et le *Monocyte chemoattractan protein 1* (MCP-1).

1. L'interféron alpha

Lorsque que des corps apoptotiques, des déchets d'ARN et d'ADN, sont relargués, les polynucléaires neutrophiles et les cellules dendritiques vont détecter ces éléments et ainsi produire l'interféron alpha. C'est la cytokine principale dans le lupus érythémateux systémique.

Elle active les lymphocytes B, les lymphocytes NK, les lymphocytes CD8 et CD4 et les cellules dendritiques. Il va donc y avoir une effervescence du système immunitaire à la suite de l'augmentation de l'IFN alpha. Les lymphocytes B vont se spécialiser en plasmocytes sous l'action de l'IFN alpha pour produire des anticorps en grande quantité (AC de la réponse immunitaire primaire). Les lymphocytes T CD8 et T CD4 entretiennent une costimulation entre eux et avec les lymphocytes B et les cellules dendritiques pour maintenir la réaction inflammatoire sous l'influence de cet interféron (24).

2. Le B-lymphocyte stimulator

Cette cytokine agit principalement sur les lymphocytes B. En effet sous son action les lymphocytes B immatures sont recrutés et différenciés en plasmoblastes et plasmocytes. Elle permet la survie de cette population de lymphocytes qu'ils soient matures ou immatures ainsi que leur prolifération. Le Blys appartient au groupe des TNF et est une cible intéressante pour le traitement du lupus.

3. Monocyte chemoattractant protein 1

Il intervient dans la sélection et la différenciation des leucocytes surtout lors d'une atteinte rénale ou cérébrale du LES (24).

4. Manifestations cliniques

Le diagnostic du lupus est assez complexe en raison de ses diverses manifestations cliniques et biologiques, c'est pour cela qu'il a été établi des classifications prenant en compte différents critères pour distinguer cette maladie des autres maladies inflammatoires systémiques. Anciennement les critères ACR (collège de rhumatologie américaine) étaient utilisés pour la classification du LES. Elle consistait à avoir au moins 4 critères sur les 11 énumérés pour confirmer le lupus. Cette classification a été mise à jour en 2019 par l'*European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology*. Puis une deuxième classification a été mise au point par le SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) où il faut 4 critères dans ceux qui sont cités avec au moins 1 clinique et 1 biologique. Néanmoins ces deux classifications peuvent être utilisées simultanément pour affirmer un LES (3,4).

1. Les classifications permettant l'orientation du diagnostic

1. Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR)

Pour le diagnostic du lupus érythémateux il y a donc les 11 critères de l'ACR (29) :

Tableau I: Classification de l'ACR mise à jour en 1997

Critères	Sous critères
1/ Rash malaire	
2/ Lupus discoïde	
3/ Photosensibilité	
4/ Ulcérations orales ou nasopharyngées	
5/ Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques	Caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement
6/ Pleurésie ou péricardite	
7/ Protéinurie persistante > 0,5g/ jour ou cylindrurie	
8/ Convulsions ou psychose	En l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique
9/ Atteinte hématologique	-Anémie hémolytique -ou Leucopénie <4 000/ μ l constatée à 2 reprises, -ou Lymphopénie <1 500/ μ l constatée à 2 reprises -ou Thrombopénie <100 000/ μ l, en l'absence de drogues cytopéniantes
10/ Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence	En l'absence de drogues inductrices
11/ Perturbations immunologiques	Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anticardioline en IgG ou IgM

Pour établir le diagnostic, il faut que la personne ait au moins 4 de ces critères. Néanmoins cette classification est assez ancienne, elle date de 1982 et a été mise à jour en 1997.

2. Classification 2019 de l'European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR)

Tableau II: Classification EULAR/ACR 2019

Entry criterion			
Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever)			
↓			
If absent, do not classify as SLE If present, apply additive criteria			
↓			
Additive criteria			
Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE. Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient. SLE classification requires at least one clinical criterion and ≥ 10 points. Criteria need not occur simultaneously. Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score.			
Clinical domains and criteria	Weight	Immunology domains and criteria	Weight
Constitutional		Antiphospholipid antibodies	
Fever	2	Anti-cardiolipin antibodies OR Anti- $\beta 2$ GP1 antibodies OR Lupus anticoagulant	2
Hematologic		Complement proteins	
Leukopenia	3	Low C3 OR low C4	3
Thrombocytopenia	4	Low C3 AND low C4	4
Autoimmune hemolysis	4		
Neuropsychiatric		SLE-specific antibodies	
Delirium	2	Anti-dsDNA antibody* OR Anti-Smith antibody	6
Psychosis	3		
Seizure	5		
Mucocutaneous			
Non-scarring alopecia	2		
Oral ulcers	2		
Subacute cutaneous OR discoid lupus	4		
Acute cutaneous lupus	6		
Serosal			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
Musculoskeletal			
Joint involvement	6		
Renal			
Proteinuria $>0.5\text{g}/24\text{h}$	4		
Renal biopsy Class II or V lupus nephritis	8		
Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	10		
Total score:			
↓			
Classify as Systemic Lupus Erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled.			

Cette classification est la version mise à jour en 2019 de la classification ACR (4).

3. Classification selon le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)

Il y a une seconde classification qui vient compléter la précédente, il s'agit de la classification du lupus érythémateux systémique selon le SLICC, qui se compose de critères à la fois cliniques et critères biologiques (29) :

Tableau III: Classification selon le SLICC

Critères cliniques	Sous critères
1/ Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) :	<ul style="list-style-type: none"> -Erythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde) -Lupus bulleux -Nécrolyse toxique épidermique lupique -Eruption maculo-papuleuse lupique -Eruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite
OU Lupus cutané subaigu	Avec des lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies
2/ Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) :	<ul style="list-style-type: none"> -Lupus discoïde classique (localisé au-dessus du cou ou généralisé au-dessus et en dessous du cou) -Lupus hypertrophique ou verruqueux -Panniculite lupique ou lupus cutané profondus -Lupus chronique muqueux -Lupus tumidus -Lupus engelure -Forme frontière lupus discoïde/ lichen plan
3/Ulcères buccaux	Palais, bouche, langue
OU ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behçet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle et acides	
4/ Alopécie non cicatricielle en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique	Eclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés

Critères cliniques (suite)	Sous critères (suite)
5/ Synovite de plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement	
OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes	
6/ Sêrites	<p>-Pleurésie typique > 24h OU épanchement pleural OU frottement pleural</p> <p>-Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24h OU épanchement péricardique OU frottement péricardique OU signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou syndrome de Dressler</p>
7/ Atteinte rénale	<p>Rapport protéinurie/ créatinine urinaire (ou protéinurie des 24h) représentant une protéinurie > 500mg/ 24h (la bandelette urinaire est supprimée) OU cylindres hématiques</p>
8/ Atteinte neurologiques	<p>-Convulsion -Psychose -Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive -Myélite -Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète -Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse...)</p>
9/ Anémie hémolytique	

Critères cliniques (suite)	Sous critères (suite)
10/ Leucopénie en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...)	< 4000/mm ³ , un épisode suffit
OU lymphopénie en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections...)	< 1 000/ mm ³ , un épisode suffit
11/ Thrombopénie en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT...)	< 1 000 000/mm ³ , un épisode suffit

Critères biologiques	Sous critères
1/ Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire	
2/ Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire	> 2 fois la dilution de référence si test ELISA
3/ Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm	
4/ Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par :	<ul style="list-style-type: none"> -Présence d'un anticoagulant circulant -Sérologie syphilitique faussement positive (VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) positif, TPHA négatif) -Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG ou IgM) à titre moyen ou fort -Anticorps anti-β2-glycoprotéine1 (IgA, IgG ou IgM)
5/ Diminution du complément	<ul style="list-style-type: none"> -C3 bas -C4 bas -CH50 bas
6/ Test de Coombs direct positif	En l'absence d'anémie hémolytique

Ici aussi il faut que le patient présente au moins 4 des critères cités, avec au moins un critère clinique et un critère biologique, pour poser le diagnostic du lupus érythémateux systémique.

On note également qu'une personne ayant une atteinte rénale en faveur du lupus validée par une biopsie avec présence d'anticorps anti-nucléaires ou d'anticorps anti-ADN peut aussi être diagnostiquée comme patient atteint du lupus.

Les manifestations cliniques le plus souvent retrouvées dans le lupus sont d'ordre dermatologique, rhumatismal, cardiaque, rénal, neurologique, gastro-intestinal ou encore cardiovasculaire.

2. Manifestations dermatologiques

Les manifestations cutanées sont les plus fréquentes dans le lupus, plus de 80% des personnes atteintes par cette pathologie présentent ces manifestations à un moment. Néanmoins ces manifestations sont très variées, c'est pour cela qu'elles sont regroupées en deux types de lésions : les lésions spécifiques du lupus et les lésions non spécifiques. Elles apparaissent lorsque des dépôts de complexes immuns, association d'auto-anticorps et d'auto-antigène, se forment ou se déposent dans les tissus. En effet, une réaction auto-immune se produit et une inflammation locale se crée, donnant ainsi les différentes manifestations citées par la suite.

1. Lésions spécifiques du lupus érythémateux

Ces types de lésions se divisent elles-mêmes en trois sous-types, le lupus érythémateux cutané aigu, le lupus érythémateux cutané subaigu et le lupus cutané chronique. Ces différentes atteintes peuvent survenir simultanément chez une même personne (30).

1. Lupus érythémateux cutané aigu

Cette forme de lupus est le plus souvent localisée mais parfois elle peut être diffuse. Ce sont les zones exposées au soleil qui sont le plus souvent touchées, c'est pour cela que le visage est une des premières parties du corps à être atteinte. L'érythème en forme de « papillon » est fréquemment retrouvé et est assez spécifique de la maladie. Cet érythème en forme de « papillon » ou encore « loup » se dessine en dessous des yeux sur une bonne partie des joues de manière symétrique (*Figure 3*) (31). Il s'affine au niveau du nez donnant ainsi les contours d'un papillon. En général il est composé de petits boutons rouges nommées papules qui peuvent être légèrement gonflés. Lorsque que l'activité de la maladie est moindre les papules s'assèchent et forment des squames.



Figure 3: Erythème en forme de « papillon » au niveau du visage. Dans 80 % des lupus, des manifestations dermatologiques sont présentes (Buxeraud, 2016)

2. Lupus érythémateux cutané subaigu

Cette forme de lupus peut s'étendre sur le haut du dos, les membres supérieurs et le décolleté. Des lésions érythémato-squameuses peuvent apparaître sous forme annulaire avec un centre plus clair. Il est possible de retrouver des lésions papulo-squameuses également mais à plus faible fréquence. Cette forme peut s'accompagner de télangiectasies.

3. Lupus érythémateux cutané chronique

Ce dernier type de lésions spécifiques se compose de lupus discoïde, lupus érythémateux tumidus, profundus et du lupus engelure.

Le lupus érythémateux discoïde est la principale forme des atteintes cutanées chroniques. Elle se retrouve surtout sur le visage, ainsi que sur les oreilles et le cuir chevelu. Elle se caractérise par un érythème bien délimité avec un centre dépigmenté (*Figure 4*) (32). Et à l'inverse la périphérie de ces érythèmes peut être très rouge. Cette atteinte comporte aussi des squames qui s'enfoncent dans les orifices folliculaires ce qui donnent un aspect rugueux. La prise en charge doit être rapide car cette forme peut entraîner des lésions irréversibles comme une alopécie. Mais elle peut aussi aboutir à des séquelles invalidantes sur la marche ou la préhension lorsque les manifestations s'étendent au reste du corps.



Figure 4: Lupus discoïde des doigts sous la forme érythématosquameuse (Francès, 2008)

On parle de lupus érythémateux tumidus lorsque de grandes plaques érythémateuses souvent œdémateuses apparaissent avec des bords bien tracés sur le visage et le haut du corps.

Le lupus érythémateux profondus touche le derme et provoque donc des lésions plus profondes pouvant entraîner des ulcères.

Pour finir le lupus engelure se situe vers les extrémités comme les doigts, les orteils, le nez, les oreilles. Il se manifeste lorsqu'il fait froid sous forme de papules violacées comme des engelures habituelles.

Il existe un test appelé Lupus Band Test (LBT) qui consiste à faire une biopsie de la peau pour voir à l'immunofluorescence des dépôts d'immunoglobulines et de complément dans la membrane basale de l'épiderme. Ce test ne fonctionne pas toujours car il dépend beaucoup de la zone prélevée (33).

2. Les lésions non spécifiques du lupus érythémateux

Ces manifestations cutanées sont diverses, elles sont communes à d'autres pathologies. Les principales sont le livedo racemosa, les hémorragies en flammèches au niveau unguéale, le syndrome de Raynaud, l'urticaire, l'alopecie.

Le livedo racémeux, les hémorragies en flammèches et les nécroses cutanées extensives sont souvent liés à des manifestations vasculaires, ce qui implique une recherche approfondie d'autres symptômes systémiques. Le livedo se présente sous la forme de réseaux violacés au niveau de la peau. Les hémorragies quant à elles sont des petits thrombus linéaires au niveau des doigts. Enfin, les nécroses cutanées sont également dues à des thromboses de vaisseaux donnant ainsi des plaques noires de nécrose dans un contexte de syndrome des anti-phospholipides.

Lorsque le syndrome de Raynaud apparaît, il se manifeste avec une phase « blanche » aussi nommée syncopale systématique et éventuellement une phase cyanique ou érythémateuse, le plus souvent quand il fait froid. Ce phénomène est lié à la vasoconstriction.

3. Manifestations rhumatologiques

Elles sont fréquentes et variées entrant dans les critères de classification. En effet, elles sont présentes dans de nombreuses autres pathologies. De manière générale les articulations, les tendons et ligaments et les muscles peuvent être touchés, plutôt de façon bilatérale et symétrique.

1. Les articulations, tendons et ligaments

On retrouve principalement l'arthrite et les arthralgies qui se situent souvent au niveau de la main, du doigt et du poignet dans le lupus. Mais également au pied, au coude, à l'épaule et au genou dans une moins grande mesure. Lors du lupus érythémateux c'est fréquemment l'arthrite aiguë qui se décèle par son gonflement et sa douleur, pouvant annoncer des atteintes plus profondes.

Des formes plus chroniques peuvent aboutir à des déformations comme « la main de Jaccoud » en coup de vent (*Figure 4*) qui est habituellement indolore (34). Elle peut survenir également au pied, c'est dû à une hyperlaxité des tendons et ligaments. Le col de cygne des doigts longs et le pouce en Z sont aussi des déformations qui résultent de cette hyperlaxité. Le diagnostic précoce de ces atteintes articulaires et la mise en place d'un traitement rapidement permettent d'éviter que les déformations soient invalidantes comme sur la *Figure 5*. Certains traitements seront préférés comme le méthotrexate ou le rituximab pour réduire l'évolution de « la main de Jaccoud » par exemple (34,35).



Figure 5: Polyarthrite parfois déformante avec coup de vent cubital comme dans la polyarthrite rhumatoïde, due à des subluxations alors qu'il n'y a pas de destruction articulaire (Collège Français des Enseignants en Rhumatologie)

Contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, les atteintes du lupus sont peu destructrices des articulations. Néanmoins les personnes atteintes du rhupus, qui correspond à l'association du lupus érythémateux et de la polyarthrite rhumatoïde, peuvent voir apparaître des destructions articulaires, ligamentaires et tendineuses. Lorsque l'arthropathie est érosive, c'est-à-dire que les lésions sont irréversibles, une prothèse peut être proposée dans les formes les plus avancées (35). Les traitements du lupus, comme les corticoïdes, peuvent également provoquer des destructions tendineuses (36).

2. Les muscles

Il existe une atteinte inflammatoire des muscles appelée « myosite inflammatoire ». Elle est assez fréquente et se manifeste par des douleurs variables qui viennent et qui partent. Elle peut aboutir à une faiblesse musculaire, surtout si une anémie est associée.

3. Les os

Il est possible qu'un patient lupique soit atteint d'ostéonécrose, c'est une atteinte qui n'est pas rare, environ 5 à 15% des cas. Cette manifestation apparaît uniquement si le patient lupique a des anticorps anti-phospholipides. Les foyers de cette ostéonécrose se situent souvent au niveau des têtes fémorales mais de manière plus générale le bras, les genoux, les pieds et les mains peuvent aussi être touchés. Pour les diagnostiquer l'IRM est l'examen de référence.

L'ostéoporose est également fréquente dans le lupus. Un déficit en vitamine D dû à l'éviction du soleil, des corticoïdes pris de façon chronique ou encore une insuffisance rénale peuvent être responsable de cette atteinte osseuse.

4. Manifestations rénales

L'atteinte rénale n'est pas bruyante cliniquement. C'est surtout la présence de protéines ou de sang dans les urines qui permettra de la confirmer. Les reins et plus précisément les glomérules sont en général touchés lors des premières années où se déclare la maladie chez environ 30 à 40% des patients. C'est donc pour cela qu'il est important d'effectuer une surveillance rigoureuse des urines, en recherchant systématiquement une protéinurie, et éventuellement une hématurie microscopique ou leucocyturie. Lorsqu'une protéinurie et/ou une hématurie sont détectées, le clinicien peut effectuer une ponction biopsie rénale pour analyser le niveau d'inflammation des glomérules (3,37,38).

On parle donc de glomérulonéphrite et celle-ci est classée dans l'un des 6 stades de l'INS/RPS 2003 en fonction de la gravité. Les stades I et II correspondent à une faible atteinte

des glomérules, en effet les reins sont normaux ou pratiquement normaux. La conséquence de la réaction immunitaire aboutit à des dépôts de complexes immuns dans le mésangium et une hypercellularité en plus pour le stade II. Ces dépôts immuns sont composés en majorité d'immunoglobuline G (IgG) mais également des immunoglobulines M et A, ainsi que des éléments du complément comme C3, C4 et C1q. Ils sont à l'origine de l'inflammation des glomérules et du recrutement cellulaire.

Dans le stade III, cette inflammation s'étend sur moins de 50 % des glomérules et dans le stade IV sur plus de 50 %. Deux formes peuvent être distinguées dans ces stades, la forme active et la forme chronique. La forme active est la plus redoutée car elle correspond à l'évolution de la maladie au niveau rénal, c'est cette forme qui endommage les reins et qui nécessite un traitement. Dans ces deux stades, une protéinurie est détectée et la biopsie met en évidence dans les capillaires glomérulaires une prolifération de cellules rénales et un recrutement important de leucocytes sur le site inflammatoire. Il est possible d'observer aussi une prolifération extra-capillaire de cellules épithéliales et des dépôts de complexe immuns dans le mésangium et dans la paroi des capillaires. Les dépôts immuns sous-endothéliaux sont appelés des « *wire-loops* » (Figure 6) car en épaississant la paroi des capillaires ils prennent l'aspect de boucles de fil de fer (39). Alors que la forme chronique correspond à des lésions non résorbées de la forme active, ce sont des séquelles fibreuses. Les deux formes peuvent néanmoins apparaître sur une même biopsie.

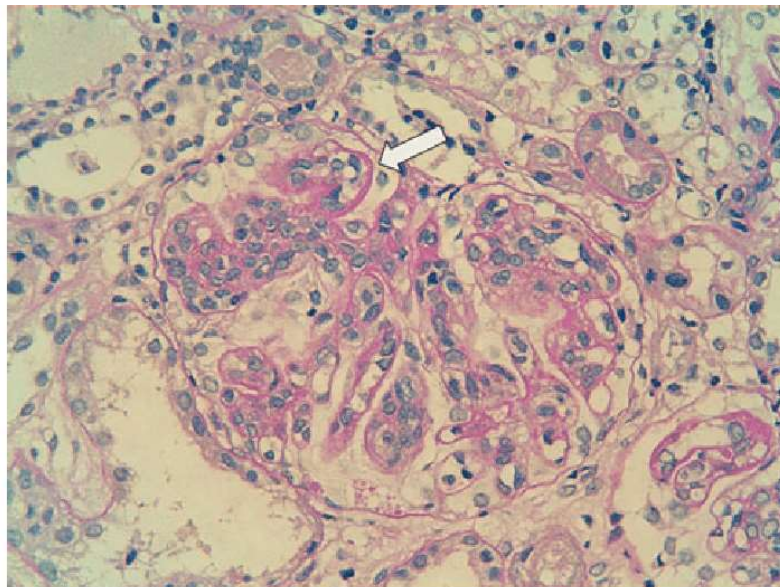


Figure 6: Biopsie rénale d'un patient lupique atteint de glomérulonéphrite avec des « *wire-loops* » (flèche blanche). (periodic acid Schiff 9400) (Kishi et al., 2013)

Le stade V peut s'associer au stade III ou IV, ou sinon il s'agit d'une glomérulonéphrite dite « pure ». Ce stade correspond à l'atteinte extra-membraneuse des glomérules, associée à une protéinurie. Des dépôts de complexe immuns apparaissent autour de la membrane basale des glomérules et une prolifération mésangiale peut parfois s'y ajouter. Le stade V compte souvent un syndrome néphrotique, il fait partie des urgences thérapeutiques lors d'une crise.

Dans le stade VI, le stade le plus grave, le patient est en insuffisance rénale. Les reins ne fonctionnent presque plus, la glomérulonéphrite a atteint la quasi-totalité des reins. C'est souvent cette atteinte qui est la plus redoutée et qui rend la crise lupique parfois mortelle pour le patient. C'est pour cela qu'une prise en charge la plus rapide possible est essentielle pour éviter d'arriver à ce stade, surtout que cette évolution peut se faire de manière très rapide. Il est primordial de trouver un traitement rapidement pour prévenir l'aggravation de la glomérulonéphrite (40).

5. Manifestations cardiovasculaires

1. Atteinte cardiaque

On parle d'inflammation des différentes enveloppes du cœur, la péricardite par exemple, qui correspond à l'inflammation de la couche la plus externe, est souvent retrouvée lorsque le patient a des douleurs au niveau du thorax, amplifiées par la respiration.

L'atteinte du tissu musculaire, la myocardite, est plutôt silencieuse d'un point de vue clinique, sauf lorsque qu'elle aboutit à un trouble du rythme.

L'endocardite quant à elle peut se révéler par un souffle valvulaire, mitral ou aortique et même donner une insuffisance cardiaque.

2. Atteinte vasculaire

On retrouve des cas de thrombose qui peuvent être liés au syndrome des anticorps anti-phospholipidiques souvent associé au lupus.

Les artères coronaires peuvent aussi être touchées et ainsi donner un angor voire un infarctus du myocarde. C'est donc pour cela qu'un dépistage précoce de plaques athéromateuses des artères coronaires doit être effectué lors du diagnostic de la maladie. Le lupus est un facteur de risque à lui seul d'infarctus du myocarde.

Le syndrome de Raynaud fait également partie des atteintes liées à un problème de circulation comme précédemment expliqué.

Enfin le patient peut avoir une hypertension artérielle même si le lupus n'est pas forcément à l'origine de cette affection. Les corticoïdes peuvent être aussi responsables, tout comme une insuffisance rénale (41,42).

6. Manifestations pulmonaires

Les atteintes sont diverses, il existe des formes aiguës comme les pneumonies organisées ou lupiques aiguës (qui sont très rares) ou la pleurésie (plus fréquente) et des formes chroniques souvent séquellaires des formes aiguës.

Néanmoins certaines se distinguent par leur gravité comme l'hémorragie intra-alvéolaire avec une insuffisance respiratoire aiguë ou par leur plus grande fréquence comme la pneumonie interstitielle non spécifique. De manière générale, les manifestations pulmonaires, en dehors de la pleurésie, sont souvent liées aux complications des traitements.

7. Manifestations neurologiques

Le lupus neuropsychiatrique regroupe de nombreuses formes plus ou moins spécifiques allant de la psychose aux céphalées et états confusionnels. C'est la troisième cause de mortalité dans le lupus.

Les symptômes neuropsychiatriques les plus fréquents sont des troubles de l'humeur et des manifestations anxieuses. D'autres atteintes plus rares peuvent être graves lorsque la substance blanche ou grise est touchée, c'est le cas des myélopathies (10).

8. Complications infectieuses

Le patient lupique peut voir apparaître des infections lors de la maladie, à cause soit des traitements immunosuppresseurs, des poussées, ou encore d'une atteinte rénale.

Ces infections sont souvent opportunistes et responsables de la moitié des décès des patients atteints par le lupus érythémateux. Les bactéries sont majoritairement retrouvées mais il existe également une origine virale ou mycosique. Les agents infectieux retrouvés sont le plus souvent *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis* et *Streptococcus pneumoniae*, mais aussi *Staphylococcus aureus*.

Le Cytomegalovirus, le virus de l'Herpès et le parvovirus B19 peuvent également induire des complications infectieuses. Il est donc primordial de surveiller l'état clinique et biologique du patient afin d'éviter toute complication de ce type (43).

9. Manifestations hépato-gastro-entérologiques

Ce sont des manifestations plutôt liées au traitement comme les ulcérations, les douleurs abdominales, les dysphagies ou encore les nausées/vomissements. La péritonite lupique est toutefois une forme spécifique de la maladie, elle touche moins de 10% des patients. Ensuite il est possible que des affections soient induites par une poussée, par exemple une pancréatite aiguë, de l'ascite à cause d'une sérite, une entérite mésentérique lupique ou encore une hépatite dans environ 30% des lupus. Ici aussi le syndrome des anti-phospholipides associé au lupus peut être responsable des entérites et des hépatites lupiques avec son action thrombotique sur le système veineux de ces organes (3,37).

10. Manifestations oculaires et ORL

Dans certains cas les manifestations observées peuvent être des neuropathies optiques, une rétinite, une atteinte des nerfs oculomoteurs ou du nerf optique chez certains patients lupiques. Pour les atteintes ORL, il y a eu des cas de chondrite auriculaire (3,37,44).

5. Manifestations hématologiques

Les différentes lignées hématologiques peuvent être touchées, soit de manière isolée soit plusieurs à la fois. Des cas d'anémie hémolytique associée à une thrombopénie auto-immune, correspondant au syndrome d'Evans, ont été reportés en plus des cas de lymphopénies et neutropénies (3,37).

6. Démarche diagnostique

La démarche diagnostique s'appuie sur une orientation clinique de connectivite et les critères de classification. Elles permettent d'orienter le diagnostic vers un lupus érythémateux plutôt qu'une autre pathologie. En effet, il n'y a pas de symptôme qui peut à lui seul confirmer la maladie lupique. Néanmoins des symptômes comme l'atteinte cutanée au niveau du visage en forme de papillon ou la présence d'anticorps anti-ADN natif ou anti-Sm sont très spécifiques du lupus et sont des éléments forts en faveur de cette maladie.

1. Examen biologique

C'est lorsque la clinique oriente vers un lupus érythémateux que le médecin prescrit un bilan sanguin. L'hémogramme permet de mieux visualiser une atteinte hématologique. Il est complété d'un dosage des anticorps antinucléaires pour orienter le diagnostic vers un lupus. D'autres dosages peuvent être effectués en complément.

1. Hémogramme

Le clinicien va regarder l'hémogramme du patient à la recherche d'une anémie fréquemment hémolytique ou d'une thrombopénie. Il est possible d'observer également une leucopénie modérée avec des taux de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles assez bas (45).

2. Anticorps anti-nucléaires

Ces auto-anticorps sont très souvent utilisés pour orienter le diagnostic vers un lupus. Ils ont pour cible les éléments du noyau cellulaire. Lors de la détection des auto-anticorps, il apparaît tout d'abord des auto-anticorps dirigés contre le noyau puis des auto-anticorps dirigés contre l'ADN double brin, les anticorps anti-ADN natifs, qui font partie de ceux spécifiques au lupus mais ils ne sont pas toujours présents. Et en dernier lieu, il est possible de détecter des anticorps très spécifiques du lupus, ce sont les anticorps qui vont reconnaître des antigènes nucléaires solubles. La détection de ces anticorps est très utile lorsque celle des anticorps anti-ADN natifs est négative. Les anticorps anti-Sm sont très spécifiques du lupus mais assez rares. Il peut également se former des anticorps anti SS-A/Ro et anti SS-B/Lo qui sont plus spécifiques au syndrome de Gougerot-Sjögren mais qui sont retrouvés à 30% dans le lupus (46).

La prise de sang va donc permettre de visualiser le taux d'anticorps antinucléaires, et par la suite déterminer lesquels sont présents. Lorsque ce titre d'anticorps antinucléaires est assez élevé, c'est un argument en faveur du lupus mais ce dosage ne peut pas confirmer à lui seul le diagnostic. A l'opposé si ce taux d'anticorps est très faible, le diagnostic d'un lupus érythémateux est en général exclu. Pour déterminer quels anticorps sont présents, les cliniciens utilisent la méthode *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay* plus connue sous le nom de « méthode ELISA » pour détecter ces auto-anticorps (46,47).

3. Dosage du complément

Le dosage du complément fait partie des examens évaluant l'activité de la maladie. Lorsque le lupus est actif, le complément est consommé. Un dosage du complément total est

effectué, nommé CH50, il s'accompagne également d'un dosage des fractions C3 et C4. Ce test peut déceler une anomalie constitutionnelle de la réponse immunitaire (48,49).

4. Autres

Des analyses complémentaires peuvent être demandées comme le dosage de la protéine C réactive ou le dosage du fibrinogène. Les patients lupiques doivent faire des examens urinaires assez régulièrement pour surveiller l'état des reins. Pour cela il existe plusieurs possibilités, soit une bandelette urinaire ou une analyse du rapport protéinurie/créatininurie. Ces deux examens permettent de déceler une protéinurie ou encore une hématurie en quantité microscopique (48,50).

2. Examens histologiques et morphologiques

Selon les symptômes que le patient présente, il est possible d'effectuer d'autres examens pour préciser le niveau d'atteinte des organes touchés. Les manifestations cutanées étant variées, il est intéressant de faire une biopsie de la peau. Cela permet à la fois de détecter des anticorps et de donner plus d'informations sur la nature des lésions. D'autres biopsies peuvent être nécessaires comme la biopsie rénale.

Des examens d'imagerie viennent compléter le tableau clinique comme la radiographie thoracique, l'échographie cardiaque et l'électrocardiogramme pour donner l'état du cœur. Les explorations fonctionnelles respiratoires et la radiographie du thorax sont faites pour évaluer les poumons. Il est possible également de rechercher des anomalies articulaires à l'aide d'une radiographie et une atteinte cérébrale avec un électroencéphalogramme par exemple (51).

7. Evaluation de l'activité de la maladie

Il existe des scores qui vont permettre d'évaluer l'état du patient en fonction des poussées de la maladie dans le but de trouver le traitement le plus adéquat. En sachant que ces méthodes d'évaluation déterminent essentiellement l'activité du lupus. Il faudra attendre plusieurs mois pour relever des séquelles, c'est-à-dire des symptômes toujours présents et sans régression. Ces séquelles, irréversibles, auront surtout un impact sur la qualité de vie des patients qu'aucun traitement ne pourra améliorer. Deux scores sont majoritairement utilisés pour estimer l'évolution de la maladie de manière générale, mais il existe également des scores plus spécifiques qui évalueront l'atteinte rénale et cutanée (52). Pour les plus utilisés, le score BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group Index*) et le score SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) ou SELENA-SLEDAI sont détaillés par la suite. Il existe

également une classification des glomérulonéphrites lupiques d'après l'*International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society* (ISN/RPS) qui se compose de 6 stades permettant d'adapter les traitements (50).

1. Le score BILAG

Le BILAG est composé de 9 domaines qui prennent en compte les 4 dernières semaines pour évaluer l'activité de la maladie. Ce score s'évalue domaine par domaine, par exemple une note est obtenue pour le domaine « signes généraux ». Cette note va de A, qui correspond à une maladie très active, à E pour un organe jamais atteint. Ce score permet de cibler les traitements vers les organes où le lupus est le plus actif. C'est un bon score pour détecter des poussées de la maladie. Néanmoins ce score est assez fastidieux avec ses 101 items pour les 9 domaines (53).

2. Le score SELENA-SLEDAI

Le score composite du SELENA-SLEDAI permet d'évaluer l'activité du lupus de manière plus globale. Il est également composé de 9 domaines mais celui-ci ne s'évalue pas domaine par domaine. Il a beaucoup moins d'items, ils sont au nombre de 24 et s'évaluent sur les 10 derniers jours. Les améliorations de la maladie sont plus faciles à observer grâce à ce score. Il existe plusieurs versions du score SLEDAI comme SELENA-SLEDAI cité précédemment. Il y a aussi le SLEDAI-2K qui ne prend pas en compte l'amélioration ou l'aggravation des symptômes dans son évaluation (53).

8. Pathologie auto-immune associée

Un patient atteint du lupus érythémateux voit son système immunitaire dérégulé par la présence d'anticorps dirigés contre soi. Il est donc possible que d'autres maladies auto-immunes se déclarent chez ce même patient. Les plus connues sont la thyroïdite auto-immune, le syndrome de Gourgerot-Sjögren et le syndrome des anticorps anti-phospholipidiques (SAPL). Il n'est pas rare que ces pathologies soient recherchées chez un patient lupique surtout pour la dernière citée. En effet le SAPL est présent chez 20 à 40% des patients lupiques (54).

Le syndrome des anticorps anti-phospholipidiques est suspecté lorsque le patient a une atteinte thromboembolique. Ce sont des anticorps anti-phospholipidiques qui réagissent contre la membrane des cellules du soi. Cette réaction entraîne une coagulation au niveau du

tissu où se sont fixés ces auto-anticorps. L'excès de coagulation va aboutir à une thrombose dans un ou des vaisseaux sanguins.

Comme pour le lupus, le SAPL a sa classification à lui qui se nomme « critères de Sapporo » révisé en 2006 qui est essentiellement utilisée pour la recherche. Les critères majeurs sont soit une thrombose veineuse ou artérielle, soit des accidents gravidiques, des fausses couches à répétition. Il y a également des critères mineurs qui correspondent à une atteinte neurologique ou dermatologique par exemple. Un dernier élément est mentionné dans ces critères, il s'agit du critère biologique qui est essentiel pour poser le diagnostic. Il faut que le patient présente à l'analyse de sang soit un anticorps anti-cardiolipine, un anticorps anti- β 2-glycoprotéine ou un anticoagulant circulant. Un SAPL peut donc être fortement suspecté lorsque la personne a un critère majeur et des taux élevés d'un anticorps précédemment cité. Le détail de ces critères est résumé dans l'annexe 1. Le syndrome des anti-phospholipides est dit isolé ou primaire lorsqu'il n'y a pas d'autres pathologies auto-immunes associées. Dans le cas d'un patient qui développe à la fois un SAPL et une autre maladie auto-immune comme le lupus, il s'agit d'un SAPL secondaire ou associé (55,56).

Une conséquence rare de cette pathologie est à redouter, c'est le syndrome catastrophique des anti-phospholipides. Il nécessite une prise en charge en urgence et se caractérise par une atteinte thrombotique de plus de trois organes d'apparition quasiment simultanée. Pour confirmer ce syndrome, il est nécessaire qu'un test de détection d'un des 3 anticorps anti-phospholipides cités auparavant soit positif et qu'il y ait une confirmation histopathologique d'une thrombose dans un des vaisseaux (56).

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie auto-immune qui touche les glandes lacrymales et salivaires principalement. L'inflammation locale due à une infiltration lymphocytaire va provoquer une diminution des sécrétions d'où l'apparition d'un syndrome sec. Le patient se retrouve avec une gêne oculaire comme s'il avait du sable dans les yeux et également la bouche sèche. Les manifestations peuvent aussi être systémiques et donc plus graves lorsqu'il existe des manifestations aux reins, aux poumons ou aux articulations (57).

9. Prévention des poussées et mesures associées

Avant même d'instaurer un traitement, il est important de rappeler les facteurs qui favorisent l'apparition d'une poussée, dans le but de les éviter. Certains sont vraisemblablement identiques aux facteurs environnementaux cités au tout début.

1. Les rayonnements ultra-violet (UV)

L'exposition au soleil, souvent responsable des atteintes cutanées du lupus, est un facteur primordial à prévenir. L'éviction ne peut pas être totale mais des mesures permettent d'en limiter l'incidence. Il est recommandé aux patients de couvrir le plus possible les parties du corps exposées au soleil à l'aide d'un chapeau avec des bords larges, de lunettes de soleil anti UVA/UVB et de vêtements longs. En complément ils doivent appliquer de la crème solaire indice maximal environ 30 minutes avant l'exposition et renouveler fréquemment l'application, si l'exposition au soleil se prolonge. Il est important de préciser que même si le ciel est couvert ou si le patient est à l'ombre, il faut appliquer ces mêmes précautions. En effet, les rayonnements UV passent à travers les nuages et peuvent également atteindre la peau par réverbération sur l'eau ou sur la neige par exemple (58).

2. Règles hygiéno-diététiques

L'arrêt du tabac est fortement conseillé, il peut avoir un impact négatif si le patient présente une atteinte cardio-vasculaire et sur la prise concomitante d'hydroxychloroquine (58).

Lorsque le patient est sous corticothérapie, il est nécessaire de lui rappeler qu'il doit suivre un régime particulier pour éviter certaines complications. Il doit surveiller l'apport en glucide ainsi que l'apport en sel. La restriction en sodium est aussi conseillée chez les patients lupiques ayant une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale (41).

3. Les contraceptifs hormonaux

Les traitements contraceptifs font aussi partie des éléments à l'origine des poussées puisque c'est une pathologie qui semble être sensible aux variations des taux d'hormones, surtout chez la femme. C'est donc pour cela que les oestroprogestatifs sont à proscrire et que le médecin prescrira plutôt des progestatifs purs (38). De plus il est important d'introduire un moyen de contraception, parfois deux, pour certains traitements du lupus. Effectivement certaines thérapeutiques ont des effets malformatifs sur le fœtus. Plusieurs moyens de contraceptions sont possibles comme les progestatifs purs avec des micropilules progestatives ou encore en hors AMM la chlormadinone et l'acétate de cyprotérone. Si la prise régulière d'une pilule est trop contraignante ou s'il y a beaucoup d'oublis, la patiente peut avoir un dispositif implantable de progestatifs. Sinon elle peut demander un dispositif intra-utérin (DIU) s'il n'y a pas de projet de grossesse proche. Les DIU qui libèrent du lévonorgestrel peuvent aussi être prescrits (59).

10. Le point pharmacien d'officine

Un patient vient à l'officine et vous demande de lui expliquer le lupus érythémateux systémique parce qu'il aimerait comprendre la pathologie que sa tante a développé. Il vous demande si c'est contagieux et quels sont les symptômes de la maladie. Il vous dit que la seule fois qu'il a entendu parler de cette maladie, c'est à la télé devant Dr. House. Que lui répondez-vous ?

Pharmacien : Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune, c'est-à-dire qu'au lieu que ce soit un virus ou une bactérie qui s'attaque à la peau par exemple, ce sont les cellules de notre propre immunité qui vont s'attaquer aux cellules de la peau. Cela provoque des plaques, comme celles en forme de papillon sur le visage des personnes atteintes du lupus. Cette maladie n'est donc pas contagieuse puisque ce sont ses propres cellules qui l'attaquent. Néanmoins il y a des risques de transmission de facteurs de prédisposition par les gènes. Si la tante de ce monsieur a développé un lupus, il a plus de risque de le développer par rapport à quelqu'un qui n'a personne dans sa famille atteint de cette maladie ou d'une autre maladie auto-immune. Bien qu'il ait quelqu'un dans sa famille atteint du lupus, cela ne veut pas dire qu'il l'aura obligatoirement. Il faut que d'autres éléments interviennent pour que la maladie se déclare. En général l'exposition au soleil ou une infection virale sont souvent responsables du déclenchement de la maladie.

Les symptômes qu'il peut voir chez sa tante sont surtout au niveau de la peau, avec des plaques rouges gonflées localisées sur les zones exposées au soleil. Elle peut aussi avoir des douleurs articulaires et des problèmes cardiovasculaires pour les plus fréquents. Au-delà de ça, cette maladie peut toucher quasiment tous les organes du corps mais il ne faut pas s'inquiéter, en général, la prise en charge rapide permet d'éviter des complications qui nécessiteraient une hospitalisation. Ce qu'il faut surveiller attentivement, c'est une atteinte des reins. L'atteinte évolue vite vers une insuffisance rénale, c'est pour cela qu'elle doit faire régulièrement une prise de sang et une analyse d'urine pour surveiller l'état de ses reins.

Il vous demande aussi comment faire pour savoir si c'est bien un lupus qu'elle a ?

Pharmacien : C'est bien la difficulté de cette maladie. Même si aucun signe permet d'affirmer à lui seul le diagnostic de lupus, un ensemble de symptômes et de marqueurs à la prise de sang, permettent de conclure à un lupus érythémateux systémique. Les marqueurs qui peuvent apparaître à la prise de sang sont des anticorps antinucléaires, des protéines qui vont réagir contre le noyau de nos propres cellules.

Partie II : Traitements classiques du lupus érythémateux systémique

Le lupus érythémateux systémique appartient au groupe des maladies rares, les traitements sont donc moins variés que pour d'autres pathologies. Néanmoins sa forte fréquence parmi ces maladies rares lui donne un certain recul. Des observations sur des populations de personnes ayant un lupus ont permis d'élaborer des stratégies thérapeutiques, essentiellement dans le but de diminuer la fréquence et la gravité des rechutes. En effet aujourd'hui il n'est pas encore possible de guérir de cette pathologie. Mais des traitements ont prouvé leur efficacité sur la prévention des poussées et l'atténuation des symptômes et des complications, lorsque l'activité de la maladie est forte.

Ces traitements qualifiés de « classiques » sont composés de traitements de fonds qui permettent d'espacer la survenue des poussées de la maladie et de traitements de crises qui visent à diminuer l'atteinte des organes touchés lors des poussées (60). Le cas particulier de la grossesse sera abordé avec une thérapeutique adaptée car certains traitements du lupus ne sont pas compatibles.

1. Traitements de fond

Lorsque le diagnostic du lupus est posé et la poussée lupique maîtrisée, le médecin peut mettre en place un traitement qui va permettre de réduire les crises du lupus. Il lui faut évaluer au préalable l'état du patient pour pouvoir lui prescrire le traitement le plus adapté. Le traitement habituel se compose soit de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®), soit de la chloroquine (Nivaquine®) et éventuellement des corticoïdes en association ou seuls si les deux premières molécules ne conviennent pas. Ce sont des traitements disponibles en pharmacie de ville. La prévention de rechutes ne requiert pas un suivi lourd en général, s'il n'y a pas de complication comme une atteinte rénale. Il est possible de suivre des patients lupiques en pharmacie d'officine, de les conseiller et de les orienter lorsque survient une poussée.

1. Hydroxychloroquine (HCQ)

Le Plaquenil® appartient à la classe pharmaceutique nommé « autres médicaments des désordres musculosquelettiques » et confère une action anti-inflammatoire et antalgique. C'est au départ un antipaludique de synthèse mais il n'a plus d'indication dans ce domaine. L'hydroxychloroquine inhibe la fixation de complexes immuns aux récepteurs *Toll-like*, TLR7 et TLR9, présents sur les cellules dendritiques plasmocytoïdes. Ce qui a pour effet de diminuer la production d'IFN α , cytokine essentielle dans la physiopathologie du lupus. Cette diminution va impacter plusieurs mécanismes qui entretiennent la réaction auto-immune. L'hydroxychloroquine va donc provoquer une diminution de la production des *B-cell activating factor* (BAFF) nécessaires à la stimulation des lymphocytes B. Par conséquent ces derniers

ne vont pas se spécialiser en plasmocytes et il y aura une baisse de la production d'auto-anticorps. Ce traitement influe également sur la polarisation des lymphocytes. En effet l'HCQ va limiter la différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs en lymphocyte CD4 Th-17, ce qui va permettre de réduire l'inflammation. Elle diminue la transcription de certains gènes qui codent pour des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, IL-6 et TNF- α , ce qui va d'autant plus améliorer l'état inflammatoire provoqué par la maladie.

Il a été noté que l'hydroxychloroquine a une action sur les NET-ose et sur la libération d'ADN du soi circulant. Elle va pouvoir inhiber la formation de polynucléaires neutrophiles en NET-ose et diminuer la quantité d'ADN circulant. Ce qui aboutit à une réduction de la production d'auto-anticorps et d'IFN α . Plusieurs études ont mis en avant une action photoprotectrice de l'HCQ. Son accumulation dans les kératinocytes provoque une diminution de l'inflammation. La *figure 7* résume les différents mécanismes d'action de l'hydroxychloroquine (61).

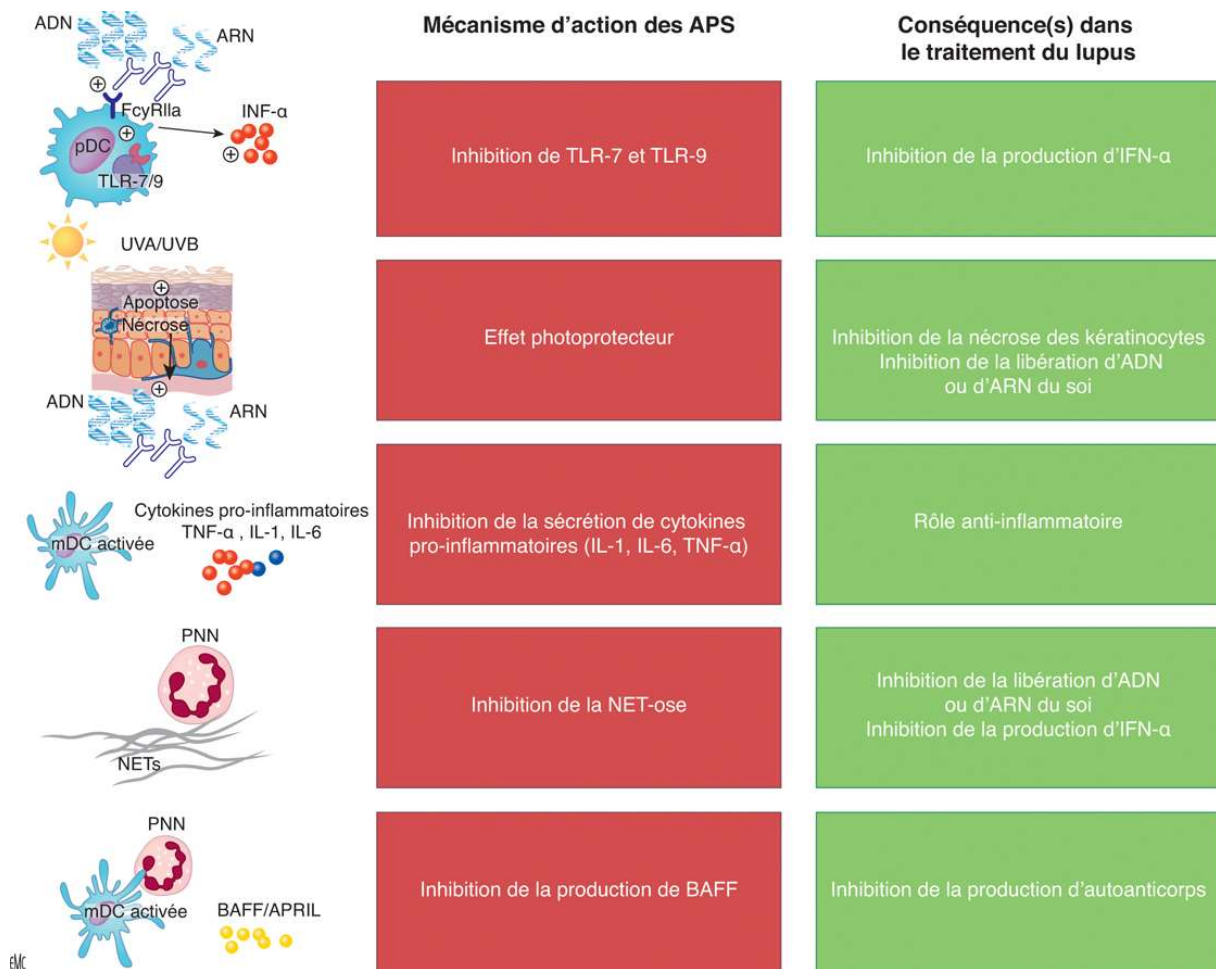


Figure 7: Mécanisme d'action des antipaludéens de synthèse dans le lupus (Chasset et al., 2019)

Ces nombreux mécanismes d'action qui réduisent l'activité du lupus et son efficacité à prévenir les rechutes avec peu d'effets secondaires font de l'HCQ un traitement utilisé en première intention. L'HCQ a effectivement une AMM pour l'indication « traitement d'appoint ou en prévention des rechutes des lupus systémiques » (62).

Elle peut être prescrite systématiquement à un dosage entre 200 mg et 400 mg en deux prises par jour chez un patient lupique, sauf si celui-ci présente une contre-indication. L'hydroxychloroquine peut provoquer une baisse de l'acuité visuelle, c'est donc pour cela qu'il convient de faire un examen ophtalmologique pour vérifier que le patient ne présente pas de rétinopathie.

La posologie de cette molécule est recommandée à une dose quotidienne inférieure ou égale à 7 mg/kg/jour (63). Ce traitement est remboursé par la sécurité sociale et a été inscrit à la liste II des substances vénéneuses le 15 janvier 2020 (64,65).

2. Chloroquine (CQ)

Cette molécule aussi appelée Nivaquine® est un antipaludéen de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines (66). Elle possède les mêmes mécanismes d'action que l'HCQ expliqués précédemment (61). Elle a comme première indication de traiter et de prévenir le paludisme. Elle a également une AMM pour la prévention des rechutes du lupus, en plus des indications curatives de certaines formes du lupus érythémateux. La chloroquine est généralement moins utilisée que l'hydroxychloroquine dans la pratique. Elle est prise aux doses inférieures ou égales à 4 mg/kg/jour et peut aussi avoir des effets indésirables ophtalmiques (63).

3. Corticoïdes

Les corticoïdes ont une action essentiellement anti-inflammatoire, ils font partie de la famille des glucocorticoïdes (67). Ils n'ont pas d'AMM pour le traitement de fond du lupus mais lors des crises ils sont souvent prescrits à dose plus élevée. Ensuite le médecin instaure une posologie dégressive jusqu'à ce que les manifestations de la poussée diminuent. Un dosage assez faible en corticoïdes peut néanmoins persister (62). La molécule en général instaurée est la prednisone (Cortancyl®), elle est prescrite à une dose inférieure à 7,5 mg/jour et est arrêtée lorsque c'est possible (68). Elle peut se retrouver seule ou en association avec l'hydroxychloroquine ou la chloroquine (62).

2. Traitements des poussées

Des poussées de lupus peuvent apparaître lorsque le traitement de fond, pris de manière quotidienne, ne suffit pas à contenir la maladie très active. Plusieurs organes peuvent être touchés, c'est donc pour cela que les principaux traitements vont être détaillés en fonction des organes touchés.

1. Traitements des atteintes dermatologiques

Après avoir appliqué les mesures préventives par rapport à l'exposition au soleil, il est possible d'avoir recours à des traitements si les formes dermatologiques du lupus persistent. Avant de traiter, il faut déterminer la forme cutanée présentée par le patient. Un lupus cutané aigu évolue en même temps que les autres manifestations alors qu'un lupus subaigu a des lésions similaires à celles du lupus aigu mais son évolution est dissociée par rapport aux autres symptômes. En plus de la forme subaiguë, il existe également des formes chroniques du lupus cutané qui vont être traitées, par exemple le lupus discoïde. Il se manifeste lui aussi de façon dissociée et cause des séquelles contrairement au lupus subaigu, d'où l'importance de sa prise en charge (69).

Parmi les traitements du lupus érythémateux aigu, subaigu et discoïde, ce sont principalement des traitements locaux par corticoïdes qui sont utilisés. En effet les dermocorticoïdes de classe forte et très forte sont souvent utilisés pour traiter les érythèmes causés par le lupus (70). Si les corticoïdes locaux ne suffisent pas, il est possible d'introduire un immunosuppresseur topique, le Protopic®. C'est une pommade qui contient du tacrolimus, ici utilisé hors AMM à 0,1% (63). C'est un macrolide immunosuppresseur dont le mécanisme d'action dans cette indication n'est pas clairement connu. Il s'applique 2 fois par jour sur les lésions avec une durée maximale de 6 semaines (71). En effet l'utilisation prolongée n'est pas conseillée, surtout au niveau du visage. Ces traitements locaux causent une atrophie cutanée au long cour (69).

Lorsque les traitements locaux ne suffisent pas, des traitements systémiques du lupus érythémateux peuvent s'ajouter pour pouvoir réduire ces manifestations cutanées.

L'hydroxychloroquine et la chloroquine sont utilisées en première intention dans les traitements de fonds. La première molécule est prescrite avec un dosage inférieur à 7 mg/kg/jour et la deuxième aux doses de 4 mg/kg/jour. Le patient lupique reçoit soit l'une, soit l'autre et il est possible de changer de molécule pour un meilleur contrôle des lésions. Ces

traitements sont efficaces sur les lésions mais l'amélioration s'observe au bout de plusieurs mois (63).

En deuxième intention, la thalidomide est indiquée en Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans « les formes cutanées du lupus érythémateux [...] en 2^e ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine) » (72). Cette molécule a des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et potentiellement antitumorales. Elle inhibe la production de TNF- α et elle joue un rôle dans la migration des leucocytes (73).

Elle est initiée en dose d'attaque à raison de 100 mg à 200 mg par jour pendant un mois. Par la suite le dosage est diminué pour arriver à une dose d'entretien de 50 mg 2 à 4 fois par semaine. Contrairement aux antipaludéens, des améliorations apparaissent plus rapidement mais le risque de rechute est important à l'arrêt du traitement. C'est pour cela que la posologie de la thalidomide se diminue de façon progressive. L'effet indésirable le plus connu de la thalidomide est la tératogénicité, il est donc primordial que les hommes et femmes en âge de procréer utilisent une contraception efficace (63). Ce traitement est réservé aux pharmacies d'hôpital ou pharmacies à usage interne (PUI) et présente des modalités particulières pour qu'elle soit dispensée. Il est nécessaire d'avoir un accord de soin pour tous les patients et de rapporter un test de grossesse négatif tous les mois pour les femmes en âge de procréer par exemple. Sa prescription est réservée à certains spécialistes hospitaliers (74).

Une autre molécule peut être prescrite en deuxième intention mais elle ne possède pas d'AMM pour les formes cutanées du lupus érythémateux. Il s'agit du méthotrexate (MTX), il est moins toxique que la thalidomide mais elle est aussi moins efficace sur les lupus discoïdes (63).

Il est possible que pour certaines formes cutanées du lupus réfractaires aux autres traitements, le médecin décide de prescrire des rétinoïdes, de la dapsons ou encore du mycophénolate mofétil (68).

2. Traitements des manifestations rhumatologiques

Les traitements vont tout d'abord cibler l'arthrite et les arthralgies qui sont les principales manifestations rhumatologiques. En premier lieu, des antalgiques et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être proposés. Cette thérapeutique n'est possible que pour certains patients ne présentant pas d'atteinte rénale ou vasculaire. De plus elle est efficace que sur des douleurs articulaires assez faibles. L'ibuprofène ne peut être utilisé dans cette pathologie car il peut provoquer une méningite aseptique chez les patients lupiques. L'hydroxychloroquine peut aussi être prescrite dans cette indication, à une dose de 400 mg par jour pour aider à diminuer les douleurs, en général au bout de 2 à 12 semaines (63).

En deuxième lieu, il est possible de voir des traitements à base de méthotrexate avec des dosages faibles en association à l'hydroxychloroquine. Le méthotrexate est un antimétabolite. Par sa ressemblance à l'acide folique il bloque la synthèse et la réparation de l'ADN, et par conséquent la réplication cellulaire. Mais son mécanisme au niveau articulaire n'est pas clairement élucidé (75). Habituellement il est prescrit à des doses de 10 à 20 mg par semaine avec une complémentation en acide folique de 5 à 10 mg par semaine le lendemain ou le deuxième jour après la prise de méthotrexate. Cette molécule est utilisée hors AMM dans cette indication et nécessite plusieurs semaines voire plusieurs mois pour montrer une efficacité (63).

En ce qui concerne les autres affections articulaires, il n'y a pas de traitement médicamenteux à proprement parler. Un recours à une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour une ostéonécrose aseptique et à une orthèse pour des déformations comme « la main de Jaccoud ». Il est possible néanmoins de prévenir l'apparition d'ostéoporose dû à la prise de corticoïdes. Le patient recevra un traitement à base de calcium et de vitamine D (63).

3. Traitements des manifestations rénales

La manifestation rénale très souvent retrouvée chez le patient lupique est la glomérulonéphrite lupique. C'est pour cela que les traitements vont surtout être focalisés sur ses différents stades. Le médecin fait donc appel à la classification des glomérulonéphrites lupiques selon l'ISN/RPS de 2003 pour déterminer quelle thérapeutique aborder. Le Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie (CUEN) a bien détaillé ce tableau avec les traitements associés (*Figure 6*).

1. Classe I et II

Ces deux niveaux d'atteinte rénale ne nécessitent pas de traitements, leur pronostic est en général très favorable Il faut néanmoins continuer de surveiller régulièrement l'état des reins.

2. Classe III et IV

Les lésions sont diverses et nécessitent un traitement surtout lorsqu'il s'agit de lésions actives au niveau des glomérules. Il y a tout d'abord une phase d'induction avec des corticoïdes à fortes doses en association avec du cyclophosphamide en intraveineux ou avec du mycophénolate mofétil per os. Le but de cette phase d'induction est d'avoir une rémission de la glomérulonéphrite présente. Il est possible de surveiller si ce but est atteint grâce au dosage de la protéinurie et au débit de filtration glomérulaire qui indique si le patient est en insuffisance rénale (40).

Lors de la phase d'induction, les corticoïdes comme la méthylprednisolone (solumedrol®) sont utilisés en perfusion intraveineuse de 500 mg ou 1000 mg les 3 premiers jours puis passés per os avec de la prednisone au dosage de 0,5 à 1mg/kg/jour. Cette phase a pour but de diminuer la réponse auto-immune et également l'inflammation des glomérules. Par la suite, les doses seront diminuées progressivement sur 6 mois pour arriver à un seuil de 5 à 10 mg par jour, voire à l'arrêt complet lorsque c'est possible (63).

Cette phase comprend également un immunosuppresseur comme le cyclophosphamide. Son action principale est cytotoxique, c'est pour cela qu'il est retrouvé dans le traitement de tumeurs mais il a aussi une action sur la réponse immunitaire. En effet il a une action inhibitrice sur les cellules B, les cellules T CD4+ et légèrement sur les cellules T CD8+ (76).

Le cyclophosphamide peut être utilisé au dosage de 500 mg injecté en intraveineux toutes les 2 semaines sur 3 mois.

Une autre molécule peut être associée aux corticoïdes dans cette phase, il s'agit du mycophénolate mofétil (cellcept®). C'est un immunosuppresseur sélectif, non compétitif et réversible d'une enzyme intervenant dans la production de novo de guanosine, une base purique. La diminution de ces novo va aboutir à une réduction de la prolifération des lymphocytes B et T essentiellement (77,78). Il est utilisé dans le lupus aux doses de 3 g/jour en deux prises sur une durée de 6 mois. La prise de comprimé par voie orale rend le quotidien du patient plus facile contrairement au cyclophosphamide. De plus c'est un traitement qui se trouve en pharmacie de ville, donc moins contraignant à venir chercher. Néanmoins cette molécule n'a pas d'AMM pour cette forme du lupus. Il existe aussi l'acide mycophénolique sodique (myfortic®) qui a une structure semblable au mycophénolate mofétil mais qui est moins utilisé dans la pratique (63).

Lorsque la crise de glomérulonéphrites lupiques prolifératives est maîtrisée, le patient passe d'une phase d'induction à une phase d'entretien pour prévenir de possibles rechutes. En effet, le risque de rechutes est non négligeable, d'où la mise en place d'un traitement d'entretien.

Le mycophénolate mofétil (MMF) est prescrit à une posologie plus faible, à 2 g voire 1 g par jour répartie en deux prises. Une autre molécule peut prendre le relais de l'immunosuppresseur initié dans le traitement d'induction. C'est l'azathioprine (Imurel®), elle est prescrite au dosage de 1 à 2 mg/kg/jour en une prise quotidienne. Elle appartient à la famille des analogues des bases puriques et a une action d'immunosuppression et antinéoplasique. Lorsqu'elle entre dans les cellules, elle prend sa forme active et bloque la production *de novo* des purines. Ces purines sont nécessaires à la synthèse de l'ADN fondamentale dans la prolifération des cellules, notamment les cellules de l'immunité comme les cellules T. Sa toxicité est plus faible

que celle du cyclophosphamide. Le traitement d'entretien doit être poursuivi au moins 2 à 3 ans après le traitement d'induction, pour pouvoir prévenir efficacement les rechutes (63,79,80).

Dans ces classes le traitement des lésions chroniques des glomérulonéphrites n'est pas utile puisque les lésions sont irréversibles. Il conviendra de surveiller ces lésions chroniques pour prévenir la formation ou la progression de lésions actives (40).

3. Classe V

Si la biopsie rénale révèle une glomérulonéphrite extramembraneuse, elle correspond à la classe V. Néanmoins un traitement est nécessaire seulement s'il y a des risques de complication. En effet, dans ces cas, le syndrome néphrotique est le plus redouté. Le traitement peut aussi être initié si la protéinurie est supérieure à 2 g/ 24h ou s'il y a une insuffisance rénale qui est uniquement due à cette glomérulonéphrite extramembraneuse. Cette classe peut être associée à la classe III et IV, dans ce cas-là les traitements sont ceux de la classe III et IV vus précédemment.

Il n'y a pas de protocole clairement établi mais les experts recommandent une association d'un corticoïde à un immunosuppresseur. Pour le corticoïde c'est la prednisone qui est mentionnée à un dosage de 0,5 mg/kg/jour au départ puis diminuée progressivement. L'immunosuppresseur peut être le cyclophosphamide par voie intraveineuse à une dose de 500 mg à 1 g/m² de surface corporelle un mois sur deux pour une durée de 12 mois.

Il est possible de voir prescrit comme immunosuppresseur l'azathioprine per os à 2 mg/kg/jour en une prise quotidienne pendant 12 mois ou encore le MMF à des doses entre 2 et 3 g par jour en deux prises orales quotidiennes sur 6 mois (63).

La prednisone peut aussi être associée à de la ciclosporine A, à une posologie de 5 mg/kg/jour en deux prises journalières. La ciclosporine est un polypeptide cyclique composé de 11 acides aminés. Elle inhibe la libération de cytokines lymphocytaires, surtout les interleukines 2 qui sont nécessaires à la prolifération des lymphocytes T. Elle a donc un effet immunosuppresseur spécifique et réversible en bloquant les lymphocytes T en phase de quiescence, c'est-à-dire dans un état non activé. Le problème avec ce traitement est qu'il y a 50% de risque de rechute à la fin du traitement (63,80).

4. Classe VI

C'est une insuffisance rénale en phase terminale où la glomérulonéphrite lupique a déjà endommagé une grande partie des reins. Le traitement ici n'est plus médicamenteux mais il fait appel à une dialyse régulière, pour palier la perte d'activité des reins, ou à une transplantation rénale lorsque c'est possible (40).

Tableau IV: Classification des GN lupique d'après l'ISN/RPS (International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society) 2003

Classe	Description	%	Clinique	Pronostic	Traitement
I	Rein normal en MO dépôts immuns dans le mésangium en IF	< 2 %			
II	GN mésangiale : Hypercellularité mésangiale en MO + dépôts immuns dans le mésangium	15 %	± hématurie ± protéinurie	excellent	abstention
III A ou C ou A/C	GN proliférative focale : < 50 % des glomérules atteints par des : Lésions actives (A) : – Prolifération endocapillaire ± prolifération extracapillaire et/ou – Dépôts immuns dans le mésangium ET sous-endothéliaux (capillaires, = wire loops) obstruant parfois les capillaires et/ou des Lésions chroniques (C) = séquelles fibreuses	30 %	protéinurie ± hématurie ± SN ± IR	réservé en l'absence de traitement en cas d'activité (III A ou IV A)	Si activité (III A ou IV A) : Induction avec Stéroïdes à fortes doses + cyclophosphamide i.v. ou MMF <i>per os</i> puis entretien avec MMF ou Azathioprine = Stéroïdes (faible dose) + hydroxychloroquine +++ : Abstention thérapeutique si chronicité sans activité (III C ou IV C)
IV A ou C ou A/C	GN proliférative diffuse : – ≥ 50 % des glomérules atteints – Les lésions actives (A) ou chroniques (C) sont les mêmes que celles des classes III mais étendues à plus de la moitié des glomérules	50 %	protéinurie ± hématurie ± SN ± IR voire GNRP		
V	GN extramembraneuse + Dépôts immuns granuleux en position extramembraneuse + (± prolifération mésangiale)	10 %	protéinurie SN très fréquent ± hématurie	Bon en l'absence de SN 20 % de risque d'insuffisance rénale à 10 ans si SN persistant	Si SN : Stéroïdes + Cyclophosphamide i.v. ou Azathioprine po ou MMF po ou Ciclosporine
VI	Rein détruit par la GN lupique > 90 % des glomérules sclérosés	< 5 %	IRC stade IV ou V	IR terminale	Préparation à la dialyse et à la transplantation

4. Traitements des manifestations cardiovasculaires

Lorsque le patient présente une péricardite, le clinicien peut prescrire des corticoïdes, s'ils ne sont pas déjà prescrits pour une autre manifestation du lupus. En général à une dose de 0,5 mg/kg/jour avec possiblement un bolus de méthylprednisolone lorsque l'atteinte est sévère.

Un autre traitement peut être envisagé, c'est l'association de colchicine à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou à un corticoïde. La colchicine est prise pendant 3 mois à une dose de 0,5 à 1 mg par jour en fonction du poids du patient dans le cas de la péricardite. Elle appartient à la classe des antigoutteux, en effet elle diminue la fabrication d'acide lactique en gardant un pH normal au lieu d'acide, ce qui a pour conséquence de diminuer la précipitation des cristaux d'acide urique. Elle inhibe également l'afflux leucocytaire et la phagocytose de ces cristaux. Ici c'est surtout son action anti-inflammatoire qui est recherchée (63,82,83).

La myocardite est une des manifestations du lupus à traiter en urgence lors de la crise. Elle nécessite une corticothérapie à forte dose associée des immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide ou l'azathioprine. Le corticoïde utilisé est la prednisone à 1 mg/kg/jour.

Pour les autres affections cardiovasculaires moins fréquentes, certains traitements habituels sont initiés par le cardiologue en fonction de l'atteinte. Pour prévenir une hypertension artérielle ou son aggravation, il est recommandé un régime pauvre en sel (63).

Les patients lupiques atteints du syndrome des antiphospholipides nécessitent un traitement anticoagulant par antivitamine K pour éviter la formation de thrombus. La famille des antivitamines K (AVK) compte la fluindione (Previscan®), la warfarine (Coumadine®) et l'acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®). La prise de ce médicament est ajustée pour que l'INR soit entre 2,5 et 4. Les antivitamines K (AVK) sont des molécules qui vont inhiber la formation de plusieurs facteurs de la coagulation (les facteurs II, VII, IX et X). Les AVK vont bloquer un cofacteur nécessaire à l'activation de ces facteurs de la coagulation. Il est possible qu'un traitement par aspirine à faible dose y soit associé en cas d'atteinte artérielle (123,126).

Des patients peuvent être traités par hydroxychloroquine pour ces deux pathologies. En effet, l'HCQ a une action antithrombotique, elle permet de prévenir la formation de thrombus. Cette molécule inhibe la formation des anticorps antiphospholipides- β 2-glycoprotéine 1 et inhibe la NADPH oxydase 2 (NOX2). Lorsque l'enzyme NOX2 est activée par les anticorps antiphospholipides, elle induit la formation de thrombus (61).

Dans le cas du syndrome catastrophique des anti-phospholipides, un traitement d'urgence est mis en place avec de l'héparine en injection et souvent un bolus de corticoïdes IV à forte dose suivi d'un relai par voie orale à 1 à 2 mg/kg/jour. L'héparine est un anticoagulant qui va surtout

bloquer l'activation du facteur de la coagulation Xa et dans une moindre mesure le facteur IIa (56,84).

5. Traitements des manifestations pulmonaires

La pneumonie lupique aiguë est elle aussi traitée par corticoïdes, en bolus de méthylprednisolone suivi de prednisone à forte dose per os. C'est une manifestation qui fait également partie des urgences car son pronostic varie en fonction du délai d'intervention. Elle peut nécessiter un immunosuppresseur et une antibiothérapie. La pneumonie organisée et la pleurésie sont aussi traitées par des corticoïdes, en général avec 0,5 mg/kg/jour de prednisone.

Les pneumopathies interstitielles diffuses, qui sont des atteintes pulmonaires chroniques du lupus peuvent être traitées par des fortes doses de prednisone. C'est lorsque le clinicien décèle une forme grave ou résistante à la corticothérapie, qu'un traitement par immunosuppresseur peut être mis en place, en association ou non aux corticoïdes. Les molécules les plus souvent utilisées sont le cyclophosphamide et le mycophénolate mofétil. Cette dernière molécule est poursuivie dans le traitement d'entretien où l'azathioprine peut relayer l'autre immunosuppresseur (59).

6. Traitements des manifestations neurologiques

On a vu plus tôt que les manifestations neurologiques sont étroitement liées au syndrome des phospholipides, c'est pour cela que le médecin va chercher à traiter l'atteinte vasculaire au niveau cérébral. Un anti-agrégant plaquettaire est prescrit dans ce cas, éventuellement avec un antivitamine K (AVK).

Les syndromes confusionnels aigus sont eux traités par corticoïdes, tout d'abord avec de la méthylprednisolone injectable puis de la prednisone par voie orale.

Certains médicaments qui traitent le lupus peuvent provoquer des méningites aseptiques ou de l'épilepsie lorsqu'ils sont associés à différents facteurs (10). Les corticoïdes peuvent aussi être à l'origine de manifestations psychiatriques mais à l'arrêt du traitement, les effets s'estompent (63).

7. Traitements des manifestations hématologiques

Si le patient développe une anémie hémolytique auto-immune, la conduite à tenir est l'introduction de corticoïdes à de fortes doses puis une diminution progressive, avec au départ

une posologie qui va de 1 à 1,5 mg/kg/jour de prednisone. Il existe des alternatives à la corticothérapie, comme par exemple des thérapeutiques comprenant du mycophénolate mofétil ou de l'azathioprine. La splénectomie ou la mise en place d'une biothérapie peuvent également être envisagées. La splénectomie consiste à retirer la rate pour éviter qu'elle détruise les globules rouges lors d'une anémie auto-immune. Certains antigènes présents sur les globules rouges sont reconnus par des auto-anticorps lors de cette anémie. Ils vont provoquer une réaction auto-immune contre ces globules rouges. Il en découlera une élimination importante de ces derniers par la rate. C'est pour cela que la splénectomie fait partie des alternatives pour réduire l'anémie.

La thrombopénie nécessite elle aussi un traitement par corticoïdes. S'il y a un syndrome hémorragique, il est débuté avec de la méthylprednisolone en injectable à une dose maximale de 15 mg/kg par bolus sur 1 à 3 jours. C'est la prednisone à 1 mg/kg/jour qui prend ensuite le relais. Lorsque le dosage des plaquettes est très bas, le patient peut se voir administrer 1 g/kg/jour d'immunoglobulines intraveineuses sur quelques jours. Si cette thrombopénie persiste, il est déconseillé de maintenir la corticothérapie à ces doses sur des longues périodes. L'hydroxychloroquine peut donc se rajouter à la prednisone pour permettre une diminution de dosage de cette dernière. Certains cliniciens l'associent à la disulone, un antibiotique de la famille des sulfones. Ici aussi le recours à la splénectomie peut être proposé dans les cas les plus réfractaires (59,85).

La neutropénie quant à elle ne nécessite pas vraiment de prise en charge par des traitements médicamenteux. C'est surtout la conséquence, c'est-à-dire une infection, qui fait appel à des antibiotiques comme de l'amoxicilline-acide clavulanique et une quinolone. Néanmoins si cette neutropénie persiste, le médecin peut mettre en place des injections de G-CSF et une corticothérapie, ou un immunosuppresseur comme la ciclosporine ou le méthotrexate (59).

3. Traitements du lupus pendant la grossesse

Lorsqu'une femme atteinte du lupus érythémateux systémique désire avoir un enfant, plusieurs éléments doivent être pris en compte pour mener à bien ce projet de grossesse. Il est important de noter que la grossesse augmente le risque de survenue d'une poussée. Une accalmie de la maladie est nécessaire ainsi qu'un suivi pluridisciplinaire. Une consultation pré-conceptionnelle est recommandée pour pouvoir faire le point sur des éléments essentiels qui peuvent influencer le déroulement de la grossesse.

Le médecin va évaluer l'activité de la maladie et l'évolution depuis les dernières poussées ainsi que les traitements contre indiqués. Il faut attendre au moins 6 mois après la dernière poussée du lupus voire 1 an lorsqu'elle a été très sévère.

Les corticoïdes, comme la prednisone et la prednisolone, peuvent être prescrits pendant la grossesse sans dépasser un seuil de 5 à 7 mg par jour dans la mesure du possible. L'aspirine à faible dose, 100 mg/ jour, et l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sont autorisées, en particulier dans cas de syndrome des anticorps anti-phospholipides associé ou d'antécédent de thromboses artérielles ou veineuses.

Des immunosuppresseurs comme l'azathioprine, la ciclosporine et éventuellement le tacrolimus (n'ayant pas de complications malformatives fœtales décrites) sont envisageables pendant la grossesse. Ils peuvent permettre un meilleur contrôle de la maladie en cas de poussée mais leur immunosuppression rend la patiente plus susceptible de contracter une infection, par le cytomégalovirus (CMV) par exemple, ayant un impact sur le fœtus. L'hydroxychloroquine peut être poursuivie en traitement de fond pendant la grossesse sans précaution particulière (en dehors des précautions habituelles). Il faut néanmoins un suivi régulier, en général tous les mois pour détecter une éventuelle rechute de la maladie : des consultations de suivi sont préconisées pendant la grossesse.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont déconseillés pendant la grossesse et contre-indiqués après la 24^e semaine d'aménorrhée, excepté l'aspirine au faible dosage. Les AVK sont également contre-indiqués pendant la grossesse et seront remplacés par de l'héparine.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II prescrits en cas d'hypertension artérielle doivent être suspendus pendant la grossesse. Ils sont déconseillés au 1^{er} trimestre de la grossesse et contre-indiqués aux 2^e et 3^e trimestres. Une alternative à ces traitements est préconisée dans le cadre d'une grossesse.

La consultation pré-conceptionnelle devra, parfois, précéder le projet de grossesse de plusieurs mois. En effet, certains traitements du lupus sont contre-indiqués.

Le mycophénolate mofétil fait partie des plus tératogènes, il nécessite un arrêt d'au moins 3 mois avant la date de conception, de deux types de contraception efficaces et accord de soin avec la patiente.

Le cyclophosphamide, le méthotrexate et la thalidomide sont également tératogènes et requièrent un test de grossesse négatif et une contraception efficace avant l'initiation du traitement. Le méthotrexate doit être suspendu 6 mois avant la conception et un relais par azathioprine, par exemple, est proposé.

Pour les hommes atteints de lupus, sous traitements immunosuppresseurs, il existe peu de contraintes. A noter le cas particulier du méthotrexate : le traitement doit également être suspendu 6 mois avant le projet chez les hommes en raison des risques de malformation (51,59).

4. Le point pharmacien d'officine

Le même patient revient plusieurs mois plus tard avec une ordonnance pour sa tante où il est noté Cellcept® (mycophénolate mofétil) 500mg matin et soir, Plaquenil® (hydroxychloroquine) 200 mg 1 fois par jour et Cortancyl® (prednisone) 5 mg deux comprimés par jour en une prise le matin. Il vous demande de lui expliquer son traitement. Il vous raconte que sa tante a dû être hospitalisée pour des problèmes rénaux, il vous demande de lui expliquer le type d'injections qu'elle a reçu quand elle était à l'hôpital.

Pharmacien : Les médicaments présents sur l'ordonnance sont des médicaments qui permettent à la fois de traiter l'atteinte des reins et à la fois de prévenir son aggravation. Ces traitements permettent également de prévenir la survenue d'autres complications. Le cellcept® est un médicament immunosuppresseur, il va diminuer la réaction de l'immunité contre les reins. C'est un médicament assez fort qui peut avoir plusieurs effets indésirables mais qui est nécessaire pour diminuer l'inflammation des reins.

Le plaquenil® est un traitement de fond, c'est-à-dire qu'il est là pour maintenir la phase sans crise, même s'il n'y a plus d'atteinte au niveau des reins. Il permet d'espacer les « crises » de la maladie. Il agit sur l'immunité lui aussi mais de façon plus ciblée sur les mécanismes responsables du lupus. Son action étant moins forte que le cellcept®, il a beaucoup moins d'effets indésirables.

La prednisone est un corticoïde qui va avoir une action anti-inflammatoire. Il est prescrit pour réduire l'inflammation au niveau des reins. C'est un médicament qui nécessite plusieurs précautions, surtout pour son usage à long terme. Il est tout d'abord important qu'il soit pris au moment du petit déjeuner car c'est un médicament qui réveille et peut faire mal à l'estomac s'il est pris à jeun. Ensuite pendant ce traitement, sa tante doit éviter de manger trop salé et des plats riches en calories car elle peut provoquer des œdèmes, des régions du corps où se forme une accumulation d'eau. La prise de cortisone ne doit pas être arrêtée du jour au lendemain par risque qu'une nouvelle crise apparaisse, surtout quand il est pris seul.

Lorsque sa tante a été hospitalisée, elle a sûrement dû recevoir des fortes doses de corticoïdes associées au cellcept® pour calmer l'inflammation au niveau des reins. Ces doses de

corticoïdes ont été diminuées progressivement pour éviter un effet « rebond » de la maladie, c'est-à-dire une reprise importante de l'activité de la maladie.

Partie III : Traitements par biothérapies

1. Principe de la biothérapie

Les traitements classiques du lupus ont montré leur efficacité au cours des années mais leurs effets secondaires sont parfois très importants et nécessitent l'arrêt de la thérapeutique. C'est pour cela que les chercheurs se sont tournés vers les biothérapies, beaucoup utilisées dans le traitement des cancers ou dans l'élaboration de vaccins. L'intérêt de ces traitements est d'être plus spécifique, de viser un acteur de la réponse auto-immune et non toute l'immunité, contrairement aux immunosuppresseurs.

Les biothérapies font intervenir des immunoglobulines (Ig), ce sont des glycoprotéines qui sont aussi appelées « anticorps » par la fonction qu'elles exercent. Elles sont produites par des lymphocytes B différenciés en plasmocytes. Ces lymphocytes B sont des hybridomes qui ont la particularité d'être immortels et de ne produire qu'un seul type d'anticorps. Les immunoglobulines produites sont composées de deux chaînes lourdes reliées par un ou plusieurs ponts disulfures et de deux chaînes légères identiques. Ces chaînes lourdes et légères sont assemblées ensemble de manière à former une partie constante et une partie variable. La fraction constante peut être identique d'une immunoglobuline à l'autre, elle appartient à une des 5 classes existantes en fonction de sa composition : IgG, IgE, IgM, IgD et IgA. Les immunoglobulines possèdent également une partie variable qui lui donne son activité et qui est propre à chaque immunoglobuline. C'est cette partie qui va se fixer à l'épitope d'un antigène par exemple, cette extrémité se nomme le « paratope ». Les anticorps monoclonaux ne ciblent qu'un seul épitope.

L'administration d'immunoglobulines peut entraîner une immunisation du patient recevant ces anticorps, des anticorps anti-anticorps peuvent apparaître. Ces derniers vont se fixer à ces immunoglobulines constituant le biomédicament et ainsi les neutraliser et/ou augmenter leur élimination. Par conséquent, il y aura une diminution de l'efficacité du traitement à la suite de cette immunisation. Depuis l'introduction des anticorps monoclonaux, ces immunoglobulines formées artificiellement, les scientifiques ont cherché à les rendre de moins en moins immunogènes.

Les premières immunoglobulines étaient obtenues à partir de lymphocytes de souris, ce qui donnait des anticorps monoclonaux de souris, attribuant la terminaison « -(m)omab » au nom du traitement. Comme ces anticorps viennent d'une espèce différente, le risque d'immunisation est fort et donc le risque de perte d'efficacité important.

C'est pour cela que les anticorps monoclonaux chimériques sont arrivés, avec une partie d'anticorps venant de la souris et l'autre partie de l'Homme. Ces anticorps ont la portion

constante et une partie de la portion variable qui sont d'origine humaine et l'autre partie de la portion variable, au niveau du paratope, qui est d'origine murine. Ce changement a permis au traitement par anticorps monoclonaux d'être moins immunogènes et d'avoir une demi-vie plus longue. La demi-vie correspond à la durée de vie de la molécule dans l'organisme pour qu'elle arrive à la moitié de sa quantité de départ. Les anticorps chimériques prennent le suffixe « -ximab » comme pour le rituximab par exemple.

Ensuite aux alentours des années 90, les scientifiques ont réussi à obtenir des anticorps monoclonaux humanisés, finissant par « -zumab » dans leur nom, avec une infime partie murine au niveau du domaine variable et le reste de l'immunoglobuline humaine. Ce qui lui confère une meilleure efficacité, une durée d'action plus longue et une immunogénicité encore plus faible comparé à l'anticorps chimérique.

Enfin il a été possible de voir apparaître des anticorps complètement humains en 1994, en manipulant l'ADN pour que les cellules modifiées fabriquent des anticorps ciblant spécifiquement une cible. Ces immunoglobulines se finissent par « -(m)umab » et sont encore moins immunogènes que les précédents (86). Néanmoins même si l'anticorps est complètement d'origine humaine, la séquence qui a codé le paratope est manipulée génétiquement et donc unique, ce qui n'empêche pas une réaction du système immunitaire vis-à-vis de cette immunoglobuline.

Il a aussi été possible de créer artificiellement des protéines auxquelles il a été fixé la partie constante d'une immunoglobuline G. Le suffixe du nom du biomédicament peut également permettre de les identifier, comme par exemple le suffixe « -cept » pour les protéines de fusion solubles antagonistes compétitives d'une cible. Il existe aussi d'autres types d'anticorps comme les anticorps bispécifiques avec deux sites de reconnaissance, ou encore les anticorps simple domaine. La *Figure 8* résume cette évolution (87).

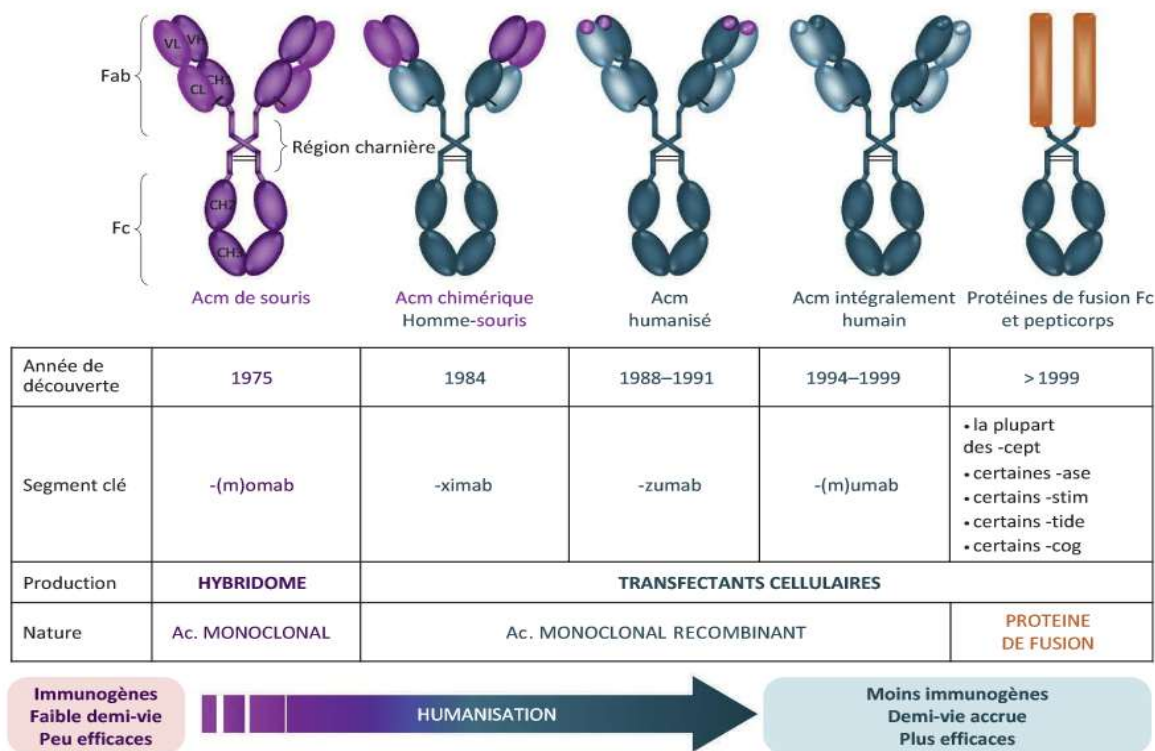


Figure 8: Structure des différents anticorps monoclonaux et des protéines de fusion (Carcelain et al., 2018)

Les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion peuvent avoir une activité différente en fonction de leur structure et de leur cible. Ils peuvent neutraliser des récepteurs solubles ou des molécules circulantes comme des cytokines, responsables de la réponse auto-immune. Ces anticorps peuvent également avoir une fonction antagoniste en se fixant sur le récepteur à la place de son ligand. Il bloque ainsi la liaison de ce dernier et inhibe la réaction qui en découle normalement. Les anticorps peuvent être programmés pour avoir directement une action cytolytique sur la cellule cible. En effet, l'anticorps va reconnaître l'antigène membranaire et induire la destruction de ce dernier.

Tous ces mécanismes d'action permettent d'avoir plusieurs pistes pour traiter le lupus érythémateux systémique. C'est pour cela que plusieurs essais cliniques ont été réalisés, ou sont en cours, sur divers anticorps monoclonaux et protéines de fusions. Des essais cliniques vont être détaillés par la suite et surtout les résultats obtenus, pour envisager les nouvelles thérapies possibles pour le lupus érythémateux systémique.

2. Les anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B

1. Rituximab

La molécule rituximab est un anticorps monoclonal chimérique comme son nom l'indique, avec une partie variable d'origine murine qui se lie à l'antigène transmembranaire CD20 et une partie constante avec une immunoglobuline G1 d'origine humaine. Elle est dirigée contre le CD20 présent à la surface des lymphocytes B et provoque une déplétion de ces derniers par divers mécanismes. La portion constante de l'anticorps monoclonal peut induire la lyse par le complément, par des macrophages, par les cellules *natural killer* ou encore peut induire l'apoptose du lymphocyte B. Le rituximab ne cible néanmoins pas tous les lymphocytes B, seulement ceux qui expriment la molécule CD20. Il va agir sur les lymphocytes pré-B, les lymphocytes B matures activés ou inactivés mais pas sur les plasmocytes, ni les cellules pro-B (59,88).

Cette biothérapie a été utilisée en premier lieu dans les lymphomes B et a obtenu une AMM par la suite pour une pathologie auto-immune en 2006, la polyarthrite rhumatoïde. Cette molécule est intéressante pour traiter le lupus puisqu'elle cible les lymphocytes B, un des acteurs principaux du lupus systémique (88). C'est pour cette raison que dans le protocole national de diagnostic et de soins du lupus systémique elle peut être utilisée en 3ème intention en traitement d'attaque dans les formes réfractaires des néphrites lupiques. Le rituximab est administré à la dose de 375 mg/m² de surface corporelle à J1, J8, J15, J22 ou 1 g à J1 et J15 en association à de la cortisone ou à un immunosuppresseur. Néanmoins cette thérapeutique n'a pas d'AMM actuellement pour le lupus car malgré des résultats positifs sur des patients ponctuels dans des études rétrospectives, elle n'a pas démontré son efficacité dans des grandes études randomisées, en double-aveugle comparé à un placebo. Les deux grands essais réalisés se nomment EXPLORER (*Exploratory phase II/III SLE evaluation of rituximab*) pour l'étude évaluant l'efficacité du rituximab sur des patients lupiques n'ayant pas d'atteinte rénale et LUNAR (*Lupus nephritis assessment with rituximab study*) pour l'étude ciblant des patients ayant une glomérulonéphrite lupique.

Dans l'étude EXPLORER les patients lupiques avaient la maladie active avec un domaine très actif BILAG A ou deux domaines actifs avec un score BILAG B. Les patients présentant des manifestations rénales ou neurologiques ne pouvaient pas participer. Il y a donc eu un recrutement de 257 patients dans cet essai randomisé en double-aveugle. La notion de double aveugle signifie que ni le patient ni le médecin ne savent quel patient reçoit le traitement par rituximab ou par placebo et la notion de randomisation signifie que l'attribution d'un traitement ou de l'autre est aléatoire. Certains patients lupiques ont reçu en plus du traitement standard une dose de 1 g de rituximab au jour 1, 15, 168 et 182 et d'autres le placebo. Mais à la fin de l'expérimentation, les résultats obtenus n'étaient pas significativement supérieurs dans le bras

rituximab par rapport au bras placebo. Néanmoins l'étude peut affirmer que les patients ont bien toléré le rituximab (89).

Les patients lupiques atteints d'une glomérulonéphrite de stade III ou IV selon la classification de l'ISN/RPS étaient inclus dans cette deuxième étude nommée LUNAR. Cent quarante-quatre patients ont été recrutés dans le but de voir si le rituximab pouvait réduire l'activité de la maladie au niveau rénal. Le protocole est très semblable à celui de l'étude EXPLORER avec un groupe recevant le rituximab à 1 g à la même fréquence et un groupe recevant ces mêmes jours le placebo. Cette administration se faisait en complément du traitement standard, c'est-à-dire à base de cortisone et/ou d'immunosuppresseur comme le mycophénolate mofétil. Les résultats ici aussi n'ont pas été prometteurs pour cette molécule car la réponse aux injections était semblable entre les deux groupes (90).

Les raisons de ces résultats pour les deux études peuvent s'expliquer par des soucis de méthodologie pour évaluer la réponse des patients traités sous rituximab. Les critères de jugement utilisés dans cette étude n'étaient pas appropriés. Il n'y avait pas d'amélioration significative des scores BILAG mais les patients lupiques ont vu leur taux d'anticorps anti-ADN double brin diminuer fortement lorsqu'ils étaient traités par cette molécule. Une autre des raisons est que les doses de cortisone étaient assez élevées pouvant peut-être biaiser les résultats obtenus.

Cet anticorps monoclonal n'a certes pas eu les effets attendus mais n'est cependant pas complètement abandonné. D'autres essais sont en cours pour évaluer son efficacité avec d'autres paramètres de mesure et une dose en cortisone plus faible voire absente (88). C'est pour ces raisons que la prescription de rituximab est restreinte à des médecins spécialisés dans cette pathologie et que son administration se fait dans un milieu très encadré (89).

2. Epratuzumab

L'épratuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible la sialoglycoprotéine transmembranaire CD22 présente à la surface des lymphocytes B matures. Il va influencer la migration et l'activation de ces lymphocytes B mais il ne provoque pas de réduction de leur nombre. Ce traitement a été testé sur des personnes ayant un lupus modéré à sévère avec des manifestations cutanéomuqueuses, musculosquelettiques et/ou cardiorespiratoires importantes mais pas sur des patients ayant une atteinte rénale ou neurologique due au lupus. Plusieurs essais ont donc été réalisés, tout d'abord une étude ouverte avec peu de patients.

Par la suite deux études de phase IIb contrôlées et randomisées ALLEVIATE-1 et ALLEVIATE-2 ont été réalisées avec une administration de 360 mg/m² ou de 720 mg/m² face à un placebo, en plus du traitement standard. Mais les études ont dû être interrompues car il y a eu un défaut d'approvisionnement de ce traitement. Il y a néanmoins eu des bons résultats obtenus au bout de 12 semaines avec une réduction significative du score BILAG et de la corticothérapie chez les patients traités par le dosage de 360 mg/m².

Une deuxième étude de phase IIb EMBLEM, randomisée en double aveugle face à un placebo, a eu de bons résultats lorsque l'on administrait 2400 mg d'épratuzumab par mois en dose cumulée pendant 12 semaines, en plus du traitement habituel. En effet les patients répondeurs étaient deux fois plus nombreux lorsqu'ils avaient reçu l'épratuzumab comparé à ceux ayant reçu le placebo (88,91,92). Cette étude a permis d'introduire un nouvel outil de mesure le « BICLA » (*BILAG-based Combined Lupus Assessment*). Le BICLA regroupe plusieurs classifications pour mieux détecter une amélioration de la maladie. Un patient est répondeur au BICLA lorsque qu'il a une amélioration des domaines qui sont BILAG A et B, il n'a pas plus d'un nouveau BILAG B, il n'a pas d'aggravation du score SLEDAI-2K et pas de détérioration significative du *Physician Global Assessment* (PGA) (93).

Tableau V: Classification BICLA

Critères BICLA	Répondeurs
BILAG	Amélioration des domaines A et B Pas plus d'un nouveau domaine B
SLEDAI-2K	Absence de détérioration du score
PGA	Absence de détérioration significative

Le PGA correspond à l'évaluation globale du clinicien qui permet de mettre en évidence une poussée ou évaluer l'activité de la maladie (53). De plus cette molécule est bien tolérée, peu d'effets indésirables graves ont été reportés par rapport au placebo. Les effets de l'épratuzumab semblent perdurer dans le temps lors d'un maintien du traitement à deux doses de 360 mg/m² hebdomadaire pendant 12 semaines, même 2 ans après (88).

Enfin deux autres études de phase III contrôlées, randomisées en double-aveugle, ont vu le jour, EMBODY-1 et EMBODY-2, comprenant respectivement 793 et 791 patients. Les patients recevaient leur traitement standard avec soit une dose de 600 mg d'épratuzumab, soit 1200 mg d'épratuzumab ou le placebo les quatre premières semaines du cycle de 12 semaines et ce cycle était répété 3 fois. Les objectifs primaires et secondaires n'ont pas été atteints. Le BICLA des groupes épratuzumab et placebo n'étaient pas significativement différents. Ce qui a provoqué l'arrêt des études sur cette molécule pour l'instant (92,94).

3. Les inhibiteurs de la cytokine BlyS

1. Belimumab

C'est un anticorps monoclonal complètement humanisé de type IgG lambda qui ne cible pas directement les lymphocytes B mais une cytokine qui active ces lymphocytes B. Le belimumab va donc bloquer la liaison de cette cytokine soluble BlyS (*B-lymphocyte stimulator*), aussi appelée BAFF (*B- cell activating factor*), à son récepteur situé sur les lymphocytes B. Cette liaison va empêcher que les lymphocytes B se différencient en plasmocytes producteurs d'anticorps et inhiber la survie des lymphocytes B auto-réactifs (95). Cette cytokine a été découverte en 1999 et il s'est avéré qu'elle est surexprimée chez les patients lupiques ayant une activité forte de la maladie. En effet, des taux très élevés de BlyS sont retrouvés lorsque les manifestations cliniques du lupus sont importantes et que le taux d'anticorps anti-ADN natif est élevé. C'est pour cela que les *scientifiques* se sont penchés sur l'étude du belimumab chez des patients atteints du lupus réfractaires aux traitements standards (91).

Une étude d'envergure, BLISS-52 de phase III a été initiée, multicentrique, recrutant 867 patients, effectuée en double aveugle et attribuant soit la dose de 1 mg/kg, soit 10 mg/kg de belimumab ou le placebo de manière randomisée. Les patients recevaient, en plus de leurs traitements standards du lupus, une perfusion de belimumab ou de placebo en intraveineuse à J0, J14, J28 puis toutes les quatre semaines jusqu'à la 48^e semaine (91). Pour être recrutés dans cette étude les patients devaient avoir un SLEDAI (*SELENA- systemic lupus erythematosus disease activity index*) supérieur ou égal à 6 mais ne devaient pas présenter d'atteinte neurologique, ni rénale (92). L'objectif final était que les patients aient une amélioration du score *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI).

Ce score a été élaboré lors d'une étude précédente sur l'évaluation de l'efficacité du belimumab sur des patients lupiques. C'est à la suite de ces résultats, qui étaient insuffisants, que les scientifiques se sont penchés sur l'élaboration de ce nouveau score plus adapté. Si l'étude avait utilisé ce score comme objectif final, les résultats auraient été bien plus

favorables. Le SRI se compose d'une amélioration clinique évaluée par une amélioration du SLEDAI supérieur ou égal à 4 et l'absence d'aggravation majeure évaluée soit par le médecin soit par le score BILAG qui mettrait en évidence un nouvel item B dans un domaine.

Dans l'étude BLISS-52 pour que les patients soient considérés comme répondeurs au traitement, selon le SRI, il fallait qu'ils aient leur SLEDAI qui diminue d'au moins 4 points, une absence de nouvel item BILAG A et pas plus d'un nouveau BILAG B et pas d'aggravation clinique selon le score *Physician global assessment* (PGA). A la fin de l'étude, les patients traités par 1 mg/kg de belimumab étaient répondeurs à 51% et ceux traités par 10 mg/kg étaient répondeurs à 58% contre 44% dans le bras placebo. Il y a donc une efficacité significative du belimumab dans le lupus et avec une bonne tolérance par les patients. En effet, peu d'effets indésirables graves ont été reportés dans l'étude comparée au placebo (91).

Une deuxième étude BLISS-76 est venue compléter l'étude BLISS-52, avec 819 patients. Le critère de recrutement est la présence d'anticorps anti-nucléaires ou d'anticorps anti-ADN double brin qui est corrélée à l'activité de la maladie. Ici aussi il y a trois groupes dans cette étude, un qui reçoit du belimumab à 1 mg/kg, un qui reçoit du belimumab à 10 mg/kg et un qui reçoit le placebo. Le schéma d'administration est le même que l'étude BLISS-52 avec le maintien du traitement standard, l'injection en intraveineuse et les mêmes jours d'administration, mais l'étude est prolongée à la semaine 72 au lieu de la semaine 48. A la semaine 52, les patients traités par 10 mg/kg de belimumab avaient une réponse positive à 43,2%, selon SRI, et 40,6% dans le groupe 1 mg/kg de belimumab contre 33,5% dans le groupe placebo. L'étude a été continuée jusqu'à la semaine 76 mais plus de 20% des patients dans chaque groupe ont quitté l'étude à la semaine 52. Lors de cette étude, il a été observé que les taux d'anticorps anti-ADN double brin ont diminué et le taux de certaines fractions du complément (C3 et C4) ont augmenté avec l'administration du belimumab comparé au placebo (88,91).

Le belimumab a donc démontré son efficacité dans le lupus et sa faible toxicité, ce qui lui a permis d'être la première biothérapie ayant une AMM pour le lupus systémique. Il est prescrit en association du traitement habituel chez les patients atteints d'un lupus systémique actif avec la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas (96). La posologie de ce traitement est de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse de 1h aux jours 0, 14 et 28 puis toutes les 4 semaines comme dans les études BLISS-52 et BLISS-76. Les patients doivent rester en observation plusieurs heures après l'administration de la perfusion, surtout pour les premières administrations car il y a un risque d'hypersensibilisation retardée. Le traitement est considéré

comme inefficace sur le patient lorsqu'il n'y a pas de signe d'amélioration au bout de 6 mois (97). L'analyse des deux grandes études sur le belimumab ont pu mettre en évidence une bonne efficacité de celui-ci sur les manifestations musculosquelettiques et cutanéomuqueuses. L'efficacité sur les atteintes rénales n'est pas clairement établie car ces dernières faisaient partie des critères de non-inclusion lors des études cliniques présentées ci-dessus.

2. Tabalumab

Le tabalumab est un anticorps monoclonal composé d'une IgG4 complètement humaine et dirigée contre BlyS soluble et membranaire contrairement au belimumab qui ne cible que les cytokines BlyS solubles. Il neutralise cette cytokine et ainsi inhibe la stimulation des lymphocytes B. Deux essais ILLUMINATE-1 et ILLUMINATE-2 ont été menés pour évaluer l'efficacité du tabalumab. Ces essais sont randomisés, multicentriques, en double-aveugle, de phase III et contrôlés à un placebo. L'essai ILLUMINATE-1 a inclus 1164 patients avec un lupus érythémateux systémique d'activité modérée à sévère. Plusieurs doses de tabalumab ont été administrées soit toutes les 2 semaines, soit toutes les 4 semaines dans les groupes tabalumab et toutes les 2 semaines dans le groupe placebo. Après 52 semaines, l'objectif d'avoir un SRI-5 n'était pas atteint dans les bras tabalumab car il n'y avait pas de différence significative par rapport au placebo. Il y avait néanmoins une diminution des anticorps anti-ADN natifs double brin, des lymphocytes B et des immunoglobulines et une augmentation de C3 et C4 (92,98).

L'essai ILLUMINATE-2 a inclus 1124 patients avec un lupus d'activité modéré à sévère également. Le schéma des groupes et la fréquence d'administration du tabalumab et du placebo est le même que ILLUMINATE-1. Les résultats sont meilleurs que l'essai cité précédemment. Ceci s'explique par le fait que dans ILLUMINATE-1 les patients étaient considérés comme non répondeurs lorsqu'il y avait une modification dans leur traitements immunosuppresseurs ou anti-malariques, y compris lorsqu'ils les diminuaient. En effet au bout de 52 semaines, le groupe de patients recevant 120 mg de tabalumab toutes les 2 semaines ont montré une amélioration significative avec un score SRI-5. Mais il n'a pas été observé d'efficacité significativement supérieure dans l'autre groupe recevant une injection de tabalumab tous les mois versus celui recevant du placebo. De plus les objectifs secondaires n'étaient pas atteints (92,98,99).

3. Blisibimod

C'est une protéine de fusion associant 4 domaines qui ont une forte affinité avec la cytokine BAFF/BlyS et la partie constante d'une immunoglobuline G1. Elle inhibe les BAFF solubles et membranaires bloquant ainsi l'activation des lymphocytes B comme le tabalumab. Une étude de phase IIb effectuée sur 547 patients, nommée PEARL-SC, n'a pas atteint son objectif à la semaine 24 mais elle a montré une meilleure action du blisibimod sur les patients lupiques avec une activité de la maladie élevée. C'est pour cela que par la suite, une autre étude de phase III a recruté des patients avec un SRI supérieur ou égal à 10. C'est l'étude CHABLIS-SC1, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre un placebo sur 442 patients dont l'objectif principal était qu'ils atteignent un SRI de 6. A la fin de la durée de cette étude, l'objectif n'était pas atteint mais les cliniciens ont noté une diminution des doses de corticoïdes dans le traitement des patients qui recevaient en plus le blisibimod. Leur protéinurie et les biomarqueurs de la maladie étaient également diminués (92,100).

4. Atacicept

Cette biothérapie est une protéine de fusion d'origine humaine qui se compose de la partie extracellulaire du récepteur TACI (*transmembrane activator and calcium-modulating ligand interactor*) et d'une immunoglobuline G1. Les cytokines BlyS et APRIL (*A proliferation-inducing ligand*) sont les cytokines qui se fixent sur le récepteur TACI situé sur les lymphocytes B. L'atacicept va donc inhiber l'activité de ces deux cytokines en les empêchant de se fixer sur ce récepteur. Néanmoins l'activité n'est pas totalement bloquée par cette molécule car les lymphocytes B possèdent plusieurs récepteurs à BlyS et APRIL. En effet BlyS et APRIL peuvent également se fixer sur les récepteurs BCMA (*B cell-maturation antigen*) et BlyS sur les récepteurs de BAFF-R présents à la surface des lymphocytes B.

Une étude de phase Ib contrôlée contre placebo, en double-aveugle, a été effectuée sur des patients lupiques avec une activité de la maladie faible à modérée. Les patients recevaient soit le placebo, soit l'atacicept avec des doses croissantes de 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg et de 9 mg/kg par voie sous cutanée. Lors de cet essai, les cliniciens ont observé une réduction du taux d'immunoglobulines et du nombre de lymphocytes B totaux et matures sans affecter le nombre de lymphocytes T, de *natural killer* et de monocytes. De plus ce traitement est relativement bien toléré, quelques cas de réactions au point d'injection ont été rapportés. Une seconde étude de phase Ib a confirmé que les résultats obtenus étaient les mêmes lorsque la voie intraveineuse était utilisée (88,92).

Un essai cette fois-ci de phase II/III a été réalisé incluant des personnes atteintes de néphrite lupique, randomisé, en double-aveugle, contrôlé à un placebo. Ces personnes étaient randomisées pour recevoir soit une dose de 150 mg d'atacept en sous-cutanée soit le placebo deux fois par semaine pendant un mois puis une fois par mois pendant 12 mois, en plus d'un traitement par corticoïdes et par mycophénolate mofétil. Seulement 6 personnes avaient été recrutées lorsque l'essai a dû être interrompu à cause d'une survenue d'infections sévères et d'une forte diminution des immunoglobulines G. L'accumulation des trois traitements peut être à l'origine de ces effets indésirables graves (84).

Une seconde étude de phase II/III nommée APRIL-SLE a été démarrée, contrôlée à un placebo, randomisée et en double-aveugle. Elle excluait les patients lupiques atteints de formes rénales ou neurologiques sévères, et ceux traités par cyclophosphamide et MMF. Les patients pouvaient recevoir une dose de 75 mg d'atacept ou une dose de 150 mg d'atacept ou une dose de placebo. Les patients recevant les doses de 150 mg ont dû arrêter car deux décès ont été rapportés à la suite d'infections graves. Néanmoins les autres personnes de ce groupe ont montré des améliorations grâce à l'atacept alors que le groupe qui recevait 75 mg n'a pas eu d'amélioration particulière comparé au placebo. Il faut donc que la balance bénéfico-risque soit évaluée pour cette molécule (88,92).

Une autre étude assez récente a été menée autour de l'atacept, ADDRESS II. C'est une étude de phase IIb, randomisée, en double-aveugle, contrôlé contre placebo, multicentrique avec 306 patients. Elle inclue des patients présentant une maladie active avec des auto-anticorps. Les patients recevaient soit 75 mg d'atacept, soit 150 mg, soit le placebo pendant 24 semaines. L'objectif était que les patients atteignent un score SRI à 4. A la fin de cette étude, les groupes traités par 75 mg et 150 mg d'atacept ont atteint le score SRI-4 en plus grande proportion et de manière significative par rapport au groupe placebo. Les patients avec une maladie plus active dans les bras atacept ont montrés une plus grande amélioration des symptômes face au bras placebo. Les poussées étaient elles aussi diminuées dans les bras atacept et il a bien été toléré dans cette étude. Cette étude donne un meilleur espoir à cette molécule pour le traitement du lupus (101).

5. Ocrelizumab

D'autres molécules ciblant l'activation des lymphocytes B ont été développées, comme l'ocrelizumab, un anticorps monoclonal anti-CD20. Il a fait l'objet d'un essai de phase III sur

des patients présentant des glomérulonéphrites de stade III ou IV mais n'a pas atteint son objectif et est susceptible d'augmenter le risque d'infections graves (92,102).

6. Obinuluzumab

L'obinuluzumab est un anticorps monoclonal complètement humanisé qui est dirigé contre les CD20 situés sur les lymphocytes B. Il a la même cible que le rituximab (RTX) mais sa cytotoxicité est plus élevée que celle du RTX. Une étude de phase II nommée NOBILITY, évaluant l'efficacité de l'obinuluzumab sur des néphrites lupiques de classe III et IV, a montré une meilleure déplétion des lymphocytes B dans le groupe de l'obinuluzumab (92,103).

4. Les inhibiteurs de la costimulation

1. Abatacept

L'abatacept est une protéine de fusion qui est obtenue à partir d'une technique d'ADN recombinant sur des cellules d'hamster. Elle se compose d'une portion modifiée Fc d'une immunoglobuline G1 et d'un dimère des domaines extracellulaires de l'antigène humain CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), aussi appelé CD152. Elle va se fixer sur les récepteurs CD80 et CD86, situés sur les cellules présentatrices d'antigène. Cette liaison permet d'inhiber l'activation des lymphocytes T.

En effet dans le cas d'une maladie auto-immune, les cellules présentatrices d'antigène (CPA) présentent l'auto-antigène aux lymphocytes T. Il va se fixer sur le récepteur TCR des lymphocytes T ce qui provoque un 1^{er} signal de costimulation activateur. A la suite de ce signal, CD28 et CTLA-4 entrent en compétition pour se fixer sur les molécules CD80 et CD86 de la CPA. La molécule CD28 a une action activatrice alors que CTLA-4 a une action inhibitrice. Lorsque CTLA-4 se fixe sur les récepteurs CD80 et CD86 de la cellule présentatrice d'antigène, il inhibe l'activation du lymphocyte T. L'abatacept reprend ce mécanisme et empêche l'activation des lymphocytes T. Il a une plus grande affinité pour CD80/86 que CD28 et la partie immunoglobuline G1 est rendue silencieuse pour ne pas tuer les cellules présentatrices d'antigène. La *figure 9* illustre ce mécanisme ci-dessous (104). Avec ce traitement, il y a une diminution de l'activation des lymphocytes T avec une diminution de la prolifération lymphocytaire et des taux de certaines cytokines. Les cytokines TNF α , l'interleukine 2 et l'interféron- γ diminuent sous l'action de l'abatacept (88,105,106).

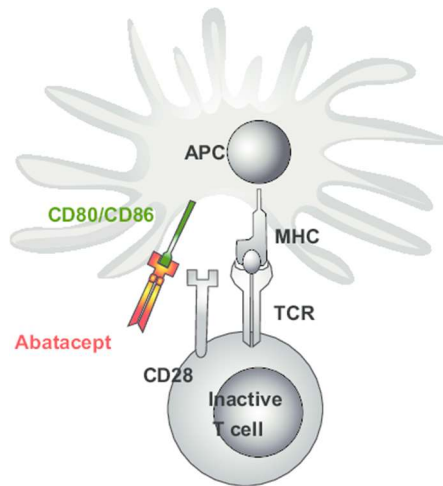


Figure 9: Mécanisme d'action de l'abatacept. APC : cellule présentatrice de l'antigène. MHC : complexe majeur d'histocompatibilité. Inactive T cell : Lymphocyte T (Goldzweig, Ofra & Hashkes, Philip., 2011)

L'abatacept a été mis au point dans le but de traiter la polyarthrite rhumatoïde et a obtenu une AMM dans cette pathologie. Son mécanisme permettant de freiner un excès de lymphocytes T a donc intéressé les cliniciens à la recherche de nouveaux traitements pour le LES. Une étude de phase IIb contrôlée contre placebo et en double-aveugle a évalué l'efficacité de l'abatacept à 10 mg/kg dans une cohorte de 175 patients lupiques sans forme grave. Deux personnes reçoivent l'abatacept pour une personne qui reçoit le placebo, les deux groupes sont également traités par de la prednisone. L'étude s'est déroulée sur 12 mois et l'objectif était l'absence d'apparition de poussées lupiques sur cette période. Les résultats obtenus ne sont pas prometteurs car il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes sur cet objectif. De plus la survenue d'effets indésirables graves est plus importante dans le groupe traité par abatacept que dans celui recevant le placebo (107).

Une autre étude de 12 mois randomisée, en double-aveugle, contrôlée à un placebo a été réalisée sur des patients atteints de néphrite lupique et le résultat était vraisemblablement le même. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe traité par abatacept et celui traité par placebo. Néanmoins la molécule était mieux tolérée dans cet essai, le dosage était soit de 10 mg/kg ou de 30 mg/kg, et il a été observé une amélioration des taux d'anticorps anti-ADN double brin et de C3 et C4. Ces études ont permis de mettre en évidence le rôle non négligeable des lymphocytes T naïfs dans la physiopathologie du lupus systémique. En effet, les lymphocytes T sont des acteurs primordiaux dans le lupus car ils initient et entretiennent la réaction auto-immune. Ils sont responsables de la stimulation importante des lymphocytes B et par conséquent des taux élevés d'anticorps antinucléaires (88,108).

2. Ruplizumab et toralizumab

Ces deux anticorps monoclonaux ciblent la costimulation des lymphocytes B et T et plus précisément la voie CD40-CD40L nécessaire à l'activation des lymphocytes T autoréactifs. Les résultats obtenus lors d'essais cliniques étaient bons sur le plan de l'efficacité mais ont révélé des effets secondaires thrombo-emboliques graves. Le développement de ces deux molécules a dû être interrompu (92).

5. Les inhibiteurs de cytokines

1. Infliximab

L'infliximab est la première biothérapie évaluée dans le lupus érythémateux systémique, plus précisément chez les patients présentant une glomérulonéphrite lupique. En effet dans la physiopathologie du lupus les TNF- α (*tumor necrosis factor*) sont en excès. Il y a donc un intérêt à utiliser un anticorps anti-TNF- α en proposant un traitement à base d'infliximab. Néanmoins cette molécule est controversée car elle a pour effet secondaire d'induire la production d'anticorps anti-ADN double brin et d'anticorps antinucléaires. Effectivement les injections d'infliximab peuvent provoquer un lupus induit différent des lupus induits médicamenteux. La symptomatologie est différente d'un patient à l'autre lorsqu'ils présentent ce lupus induit mais la majorité voit les signes disparaître à l'arrêt du traitement.

Des essais ont donc été faits sur des petites cohortes de patients avec des formes rénales et/ou articulaires graves et réfractaires aux autres traitements. Il en résulte que les patients voient une diminution de leurs manifestations rhumatismales pendant le traitement mais qui reviennent progressivement au point de départ après l'arrêt du traitement. Alors que les patients avec une glomérulonéphrite ont vu leur protéinurie diminuer plus tard après l'arrêt du traitement. Les patients ont bien évidemment vu leurs taux d'anticorps antinucléaires et anti-ADN natif augmenter. C'est pour cela qu'à ce jour, cette molécule n'a pas d'indication dans le lupus érythémateux systémique (91,92).

2. Sifalimumab et rontalizumab

Ce sont des anticorps monoclonaux d'origine humaine qui bloquent l'interféron α et uniquement cet interféron de type I, il n'aura donc pas d'action sur les interférons β . L'interféron α est la cytokine qui régit la réponse auto-immune dans le lupus en allant se fixer sur différents types de cellule de l'immunité. Effectivement cet interféron active les lymphocytes B, les

lymphocytes T CD4 et CD8, les cellules dendritiques et les *natural killer*. C'est pour cela que cet interféron est une cible très intéressante dans cette pathologie.

Une étude de phase IIb a été menée pour tester l'efficacité du sifalimumab et a révélé une amélioration significative du SRI dans le groupe sifalimumab comparé au groupe placebo au bout de 52 semaines. Dans cet essai, la posologie efficace était de 1200 mg de sifalimumab en intraveineux toutes les 4 semaines sur des patients avec une activité de la maladie modérée à sévère.

L'essai ROSE de phase II qui a permis d'évaluer l'efficacité du rontalizumab n'a pas eu autant de succès. Les patients recevaient soit 750 mg de rontalizumab par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, soit 300 mg de rontalizumab par voie sous-cutanée toutes les deux semaines, soit le placebo. A la fin de cette étude, bien que les objectifs primaires et secondaires n'aient pas été atteints (réduction de l'activité de la maladie à 24 semaines par BILAG et SRI), une analyse exploratoire a montré que le rontalizumab était associé à une amélioration de la maladie avec une différence significative entre les groupes rontalizumab et placebo (92,102).

3. Anifrolumab

C'est un anticorps monoclonal qui se fixe sur les récepteurs des interférons de type I (IFNAR1). Contrairement aux deux molécules précédentes, il cible les récepteurs des interférons de type I, et donc pas seulement l'interféron α . L'anifrolumab empêche la liaison de l'interféron à son récepteur et donc l'activité qui en découle. Cette molécule a obtenu de bons résultats lors d'un essai de phase IIb sur des patients atteints d'un lupus modéré à sévère. Les patients qui recevaient 300 mg d'anifrolumab ont vu leur corticothérapie diminuer de manière significative et ont atteint l'objectif principal SRI-4 comparé aux patients recevant le placebo. L'anifrolumab a des résultats semblables à ceux du sifalimumab mais le laboratoire a décidé de poursuivre les recherches seulement sur l'anifrolumab. Il y a donc eu une étude de phase III réalisée sur l'anifrolumab nommée TULIP 1 où les résultats sont moins favorables. En effet, l'objectif primaire SRI-4 n'a pas été atteint au bout du douzième mois. Il a été néanmoins mis en évidence que les patients avec une haute signature d'interférons sont plus répondeurs à ce traitement. Ce qui montre une fois de plus que le lupus a une symptomatologie très différente d'un individu à l'autre et qu'il faudrait également adapter la thérapie ciblée en fonction de certains éléments biologiques du patient, comme ici la signature IFN. L'anifrolumab est donc une molécule à retenir, en raison de son efficacité sur certains points mais sa tolérance pourrait ralentir son étude. En effet plusieurs cas de zona et de bronchites ont été reportés et un décès causé par une pneumonie dans le bras anifrolumab (92,102,109).

La *figure 10* résume les biothérapies précédemment citées (110).

4. Tocilizumab

Cet anticorps monoclonal a pour cible les récepteurs de l'interleukine-6 (IL-6R) qu'il va bloquer, empêchant ainsi l'action de cette cytokine. L'interleukine-6 est une cytokine pro-inflammatoire qui induit la différenciation des lymphocytes B en plasmocyte et des lymphocytes T en lymphocytes T effecteurs. Cette molécule a montré une bonne efficacité lors d'une étude de phase I sur 16 patients avec une augmentation des doses progressives. La tolérance était bonne au départ mais plus les doses augmentaient, plus les patients se retrouvaient en neutropénie. Sur les 16 patients, 11 d'entre eux ont développé des infections à la suite de l'administration du tocilizumab. Cette molécule nécessite des études approfondies sur son efficacité, en particulier sur certaines atteintes viscérales (88,92,102).

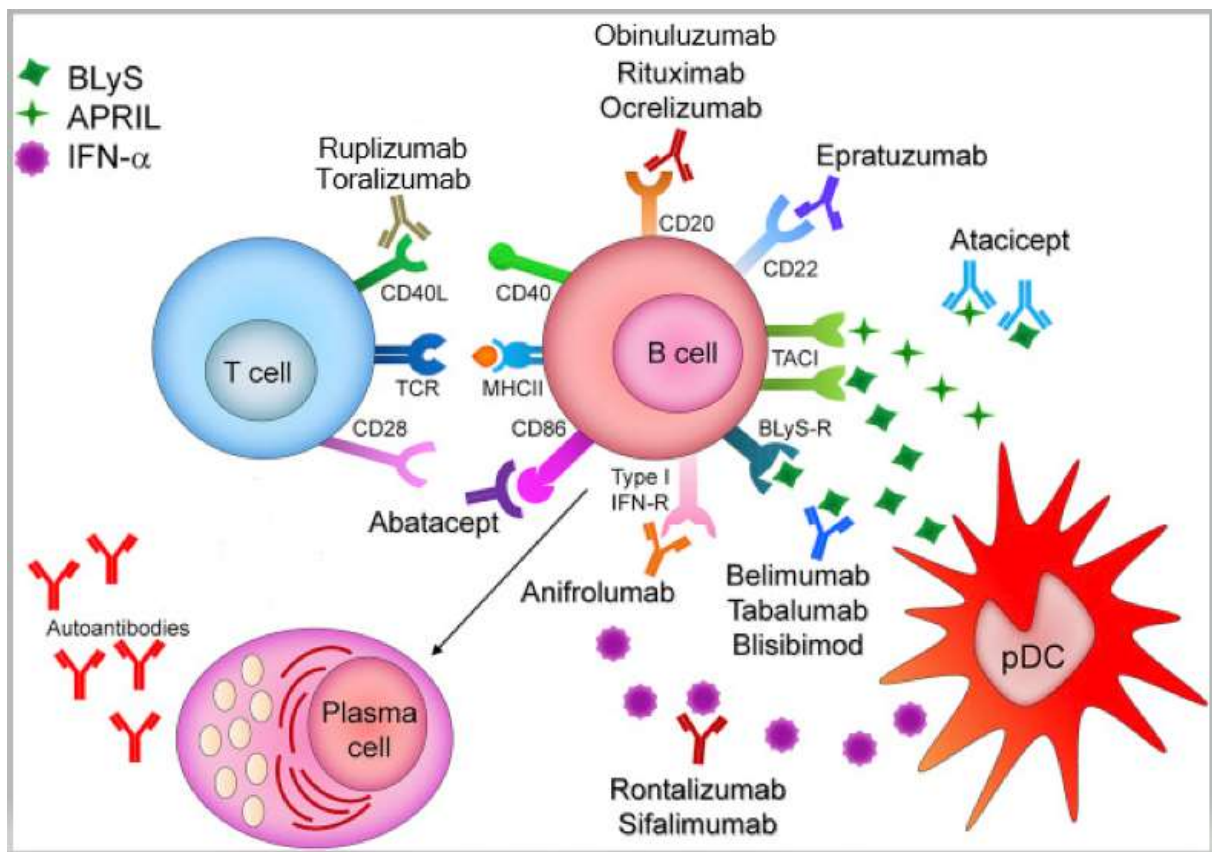


Figure 10: Résumé des biothérapies étudiées dans le LES (Gatto et al., 2016)

5. D'autres pistes à étudier

La physiopathologie complexe du lupus donne de multiples possibilités de thérapie ciblée. Celles qui ont fait l'objet de plusieurs recherches ont été détaillées précédemment mais il en existe d'autres qui sont, soit en cours d'évaluation et encore très récentes, soit d'autres qui ont été arrêtées précocement pour diverses raisons. On peut citer l'ustekinumab qui va empêcher

la fixation de l'IL12 et 23 sur les récepteurs IL-12R β 1 présents sur les cellules de l'immunité. Ce qui provoque une inhibition de l'activation des NK et des lymphocytes T CD4+. Une étude menée sur cette molécule a obtenu une proportion significativement supérieure de patients répondeurs à l'ustekinumab comparé au placebo. La voie CD40/CD40 ligand est également en développement malgré les complications thrombotiques avec les molécules ruplizumab et toralizumab. Une autre molécule ciblant la voie CD40/CD40 ligand a été mise au point avec une meilleure tolérance, le dapirolizumab. Les inhibiteurs des tyrosines kinases JAK qui interviennent dans la signalisation cellulaire sont aussi en cours de recherche. Un inhibiteur de JAK2 a montré de bons résultats sur la prévention du développement de néphrites dans le LES. Des essais sont également effectués sur l'*abetimus sodium*, ou LJP-394, c'est un oligonucléotide tétramérique qui a été fabriqué dans le but de faire diminuer les taux d'anticorps anti-ADN natifs. Il va induire un signal d'apoptose et d'anergie des lymphocytes B, ce qui va réduire la production d'auto-anticorps. Un des essais a observé une réduction de la poussée lupique au niveau rénal et un allongement de la période de rémission dans le groupe qui recevait l'*abetimus sodium*. Néanmoins un essai de phase III de cette molécule n'a pas atteint les objectifs primaires.

Enfin les cliniciens ont proposé une association de biothérapie pour certaines formes graves du lupus. En effet, lors de l'administration du rituximab dans des cas de néphrites lupiques, il a été observé une augmentation des cytokines BlyS. Il serait donc intéressant d'administrer le belimumab à la suite du rituximab pour réduire le taux de BlyS (92,102,111,112).

6. Le point pharmacien d'officine

La même personne vient à la pharmacie pour renouveler le traitement de sa tante mais vous explique que les médecins ne trouvent pas de traitement suffisamment efficace pour que l'état des reins s'améliore. Il a entendu parler de nouveaux traitements qui pourraient être utilisés pour soigner le lupus de sa tante. Il dit que ça s'appelle « les anticorps monoclonaux ». Il vous demande de lui expliquer ce que c'est.

Pharmacien : Les anticorps monoclonaux sont des molécules qui ont été fabriquées dans le but de cibler, en général, un mécanisme de l'immunité défectueuse. C'est pour cela qu'ils sont également appelés thérapie ciblée. Ce sont des protéines qui vont reconnaître une cible spécifique et qui vont pouvoir avoir une action dessus. Dans le lupus, plusieurs mécanismes de l'immunité ne fonctionnent pas de façon normale et ceci explique que l'immunité se retrouve à attaquer les cellules du corps. Ce phénomène s'appelle la réaction auto-immune. Les anticorps monoclonaux vont essayer de bloquer un ou plusieurs de ces mécanismes, ce qui

va permettre de réduire la réaction auto-immune et donc de réduire les symptômes de sa tante, par exemple ici l'inflammation des reins. L'intérêt de ces médicaments est qu'ils ne détruisent pas les cellules de l'immunité comme le ferait un immunosuppresseur. Le risque, lorsque la personne a son immunité réduite, est qu'elle est plus sensible aux infections. Ces traitements-ci ne jouent pas sur toute l'immunité, il devrait donc y avoir normalement moins de risque d'infection.

Pour le lupus un seul traitement est commercialisé, c'est le belimumab. Il peut être prescrit s'il y a plusieurs échecs à d'autres traitements et que la personne présente des formes graves de la maladie. Les autres anticorps monoclonaux sont encore à l'étude et n'ont pas montré d'efficacité suffisamment importante dans un grand groupe de personnes atteintes du LES.

Partie IV : Nouvelles thérapeutiques à partir de cellules souches

1. Principe de la thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire fait intervenir, comme son nom l'indique, des cellules dans un but thérapeutique. Ce sont le plus souvent des cellules souches qui sont utilisées pour traiter certaines pathologies graves comme les cancers et plus particulièrement les hémopathies malignes. Plus récemment elles ont été introduites dans le traitement des maladies auto-immunes, dans certaines formes graves ayant un impact sur le pronostic vital et réfractaires aux autres traitements. Les cellules souches sont des cellules qui ont le potentiel de s'auto-renouveler et de se différencier en plusieurs lignées. Il existe différents types de cellules souches qui vont pouvoir être utilisées dans des protocoles thérapeutiques en vue de traiter des maladies auto-immunes (113). Dans ces pathologies, deux types de cellules sont étudiées, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) et les cellules souches mésenchymateuses (CSM). Cette thérapie a pour objectif de restaurer une immunité non réactive au soi pour les CSH et de moduler l'immunité pour les CSM (114).

Tout d'abord il est possible d'utiliser des CSH présentes dans la moelle osseuse ou bien mobilisées dans le sang périphérique. Ce sont des cellules immatures multipotentes, elles ont la capacité de se spécialiser en différents types de cellules bien définies contrairement aux cellules pluripotentes pouvant donner toutes les cellules de l'organisme. Elles peuvent donc devenir n'importe quelle cellule sanguine, que ce soit globule rouge ou érythrocyte, globule blanc ou leucocyte, ou encore plaquettes ou thrombocytes. Cette différenciation en une lignée spécifique s'effectue sous l'influence de différents facteurs présents dans le micro-environnement. Les CSH peuvent se renouveler tant qu'elles ne sont pas engagées dans le processus de différenciation. L'intérêt de la greffe de CSH dans les maladies auto-immunes réside dans le conditionnement ou lymphodéplétion effectuée avant la greffe et permettant une réinitialisation du système immunitaire. Les CSH en elles-mêmes n'ont pas d'effet thérapeutique majeur : elles permettent une restauration du système hématopoïétique et immunitaire, altérés par le conditionnement (115).

Plus récemment, les cliniciens se sont intéressés au potentiel des CSM. Elles sont présentes dans la moelle osseuse comme les CSH, où elles constituent le stroma médullaire et assurent le soutien de l'hématopoïèse, mais aussi dans d'autres tissus adultes comme le tissu adipeux. Plus récemment, elles ont été mises en évidence dans les tissus fœtaux tels que le cordon ombilical. Néanmoins, les chercheurs ne sont pas certains que les CSM retrouvées dans ces autres tissus soient exactement comme celles issues de la moelle osseuse. Elles appartiennent à un sous-groupe de cellules souches résidentes dans la moelle osseuse et

sont non hématopoïétiques. Ces cellules multipotentes peuvent se spécialiser soit en chondrocytes, cellules composant le cartilage, en ostéoblastes, cellules osseuses ou en adipocytes, cellules du tissu adipeux. Des hypothèses ont été émises sur une potentielle spécialisation en d'autres types de tissus de l'organisme mais cette hypothèse n'a pas été clairement validée à ce jour. Dans le cas d'une greffe de CSM seule, aucun conditionnement n'est effectué. Ce sont les CSM injectées qui agissent directement sur les différents mécanismes qui orchestrent la réaction auto-immune du lupus (116,117).

2. Les cellules souches hématopoïétiques

Il existe différentes sources de CSH. Elles peuvent être soit prélevées directement dans la moelle osseuse, au niveau des crêtes iliaques sous anesthésie générale, ou elles peuvent être récupérées dans le sang circulant après mobilisation par administration d'un facteur de croissance, le G-CSF, pour que le taux de CSH augmente dans le sang périphérique. On trouve également des CSH encore dans le sang du cordon ombilical. Il existe deux types de greffe de CSH : soit elles sont autologues, les CSH étant prélevées chez le patient lui-même, soit elles sont allogéniques, les CSH provenant d'un donneur sain (114).

1. La greffe de cellules souches hématopoïétique

Lors d'une greffe de CSH autologues, le clinicien va dans un premier temps prélever les cellules du patient. Dans la grande majorité des cas, le patient reçoit plusieurs injections de G-CSF afin de mobiliser dans le sang circulant une quantité suffisante de CSH CD34+ qui peuvent alors être prélevées par leukaphérèse. Les CSH ainsi collectées sont cryopréservées à l'unité de Thérapie cellulaire.

Le patient subit ensuite un conditionnement, il va recevoir des doses importantes d'immunosuppresseurs comme du cyclophosphamide à 2 g/m² en une injection (ou 200 mg/kg IV en 4 injections) éventuellement en association avec de l'alemtuzumab ou des thymoglobulines et du rituximab, pour détruire toutes les cellules auto-réactives. L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre CD52, une glycoprotéine présente à la surface des lymphocytes B et T principalement. La fixation de cet anticorps monoclonal à CD52 provoque la lyse du lymphocyte par le complément et par une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (118).

Une injection d'uromitexan est associée pour prévenir la toxicité urinaire causée par le cyclophosphamide. Pendant cette phase, très surveillée, le patient est hospitalisé. En effet, il est en aplasie, c'est-à-dire que toutes les cellules immunitaires sont très fortement diminuées

et ne permettent pas à l'organisme de se défendre efficacement contre des agents pathogènes extérieurs. De plus, il est mis sous hyperhydratation pendant cette période.

Vingt-quatre heures après la fin du conditionnement, les CSH du patient sont décongelées et lavées et réinjectées au patient. Lors des premiers protocoles de greffe mis en œuvre dans l'indication du LES, les cellules souches CD34+ étaient sélectionnées après le recueil par une technique immunomagnétique dans le but de diminuer la quantité en lymphocytes. Ces autogreffes avec greffon sélectionné présentaient l'inconvénient d'une reconstitution hématopoïétique et immunitaire longues augmentant ainsi les risques infectieux post-greffe. Plus récemment, la lymphodéplétion du greffon a été réalisée autrement : en administrant dans le conditionnement du patient du sérum anti-lymphocytaire qui, de par sa demi-vie longue, persiste dans le sang du patient au moment de l'administration du greffon entraînant ainsi une lymphodéplétion du greffon *in vivo*.

L'immunité va par la suite se restaurer progressivement à partir des CSH greffées, des cellules précurseurs des trois lignées sanguines vont donc se multiplier et ainsi pouvoir reformer une hématopoïèse et une défense immunitaire opérationnelle contre les agents exogènes mais non réactifs aux éléments du soi (119,120).

Il existe aussi la greffe de CSH allogénique mais elle est peu étudiée dans le cas des maladies auto-immunes. Elle se déroule pratiquement de la même manière que pour les CSH autologues. C'est l'origine des cellules souches qui diverge car ici elles proviennent d'un donneur. Il s'agit d'un prélèvement de moelle osseuse, de sang périphérique mobilisé ou de sang de cordon. Le processus est par la suite le même, le patient reçoit un conditionnement puis une injection du greffon allogénique pour introduire une nouvelle immunité normalement non réactive contre l'hôte. En effet, plusieurs complications peuvent survenir à la suite de cette greffe, les cellules immunitaires du greffon peuvent réagir contre les tissus de l'hôte, c'est la réaction du greffon contre l'hôte ou aussi appelé *graft versus host disease* (GVHD).

Il y a également le rejet de la greffe par le receveur, réaction symétrique de la GVHD c'est pour cela qu'un conditionnement est effectué. Il est donc important d'analyser le typage HLA du receveur et du donneur pour qu'ils soient le plus proches possible pour éviter ces deux réactions immunitaires allogéniques. Une greffe de CSH d'un membre de la famille permet de réduire la disparité entre le receveur et le donneur. Pour les greffes de CSH allogéniques il est possible d'effectuer, comme pour les greffes autologues, une déplétion en lymphocyte T le plus souvent *in vivo* afin de limiter la réaction de GVHD (114). Ces allogreffes sont préconisées dans les hémopathies malignes où l'on recherche l'effet bénéfique de la greffe qui est l'effet

GvL : *Graft Versus Leukemia*, qui permet que le système immunitaire du greffon réagisse contre les cellules leucémiques.

2. Les études menées sur les CSH

Une méta-analyse publiée en 2017 rapporte 25 études prospectives et rétrospectives incluant entre 1 (*case report*) et 55 patients, la majorité concernant l'autogreffe de CSH. Parmi ces études, Alchi et al. ont montré une survie sans maladie à 5 ans de 29%, Song et al une survie sans progression de 64,7% et Burt et al une survie sans maladie à 5 ans de 50% après greffe de CSH. La méta-analyse du taux de mortalité des 25 études est de 8,3%. De plus, il a été noté que le taux de décès à la suite de la transplantation pouvait être diminué de moitié si la prophylaxie anti-infectieuse et la sélection des patients étaient améliorées.

La nécessité d'une greffe de CSH à la suite d'un conditionnement est discutée dans l'article de Burt et al. En effet, si la destruction des cellules sanguines n'est pas totale et que la moelle osseuse a la capacité de régénérer les différentes populations, alors la greffe de CSH ne serait pas obligatoire. L'administration de ces cellules permet à l'immunité de se restaurer plus vite et de réduire la durée de la cytopénie (1,121,122).

L'étude de Burt et al a suivi sur 5 ans 30 patients lupiques à qui il a été greffé des CSH autologues. Les patients inclus dans cette étude avaient entre 16 et 60 ans, présentaient au moins 4 des 11 critères de l'ACR pour le LES, avaient une maladie active (SLEDAI>10) malgré un traitement d'au moins 6 mois à base de cyclophosphamide ou de mycophénolate mofetil avec impossibilité de baisser les doses de corticoïdes en dessous de 10 mg/j et présentaient au moins une atteinte d'organe (rénale, pulmonaire, du système nerveux central, etc...). Quatre des patients ont reçu un conditionnement composé de cyclophosphamide à 200 mg/kg et d'alemtuzumab à 60 mg et 26 patients ont reçu du cyclophosphamide à 200 mg/kg associé à du rituximab 1000 mg et des Thymoglobulines à 5,5 mg/kg. Les patients ont reçu un greffe autologue de CSH non sélectionnées. Dans les deux groupes, plusieurs patients sont décédés plusieurs mois à années plus tard à la suite de complications de la maladie mais pas à cause de la greffe. Une rémission de la maladie, objectif primaire de cette étude, n'a été observée que dans le groupe des 26 patients ayant reçu le deuxième type de conditionnement, avec un taux de rémission post-greffe de 92% à 6 mois et à 1 an et de 62% la 4^e et 5^e année. Certains objectifs secondaires ont été atteints ; la *figure 11* montre leur évolution sur ces 5 ans. Le score SLEDAI a nettement diminué après 6 mois et ce score est resté relativement bas pendant les 5 ans. Les anticorps anti-ADN ont diminué de moitié à 6 mois et ont même

continué à diminuer jusqu'à la 3^e année. Il est à noter également une augmentation du C3 et C4 (1).

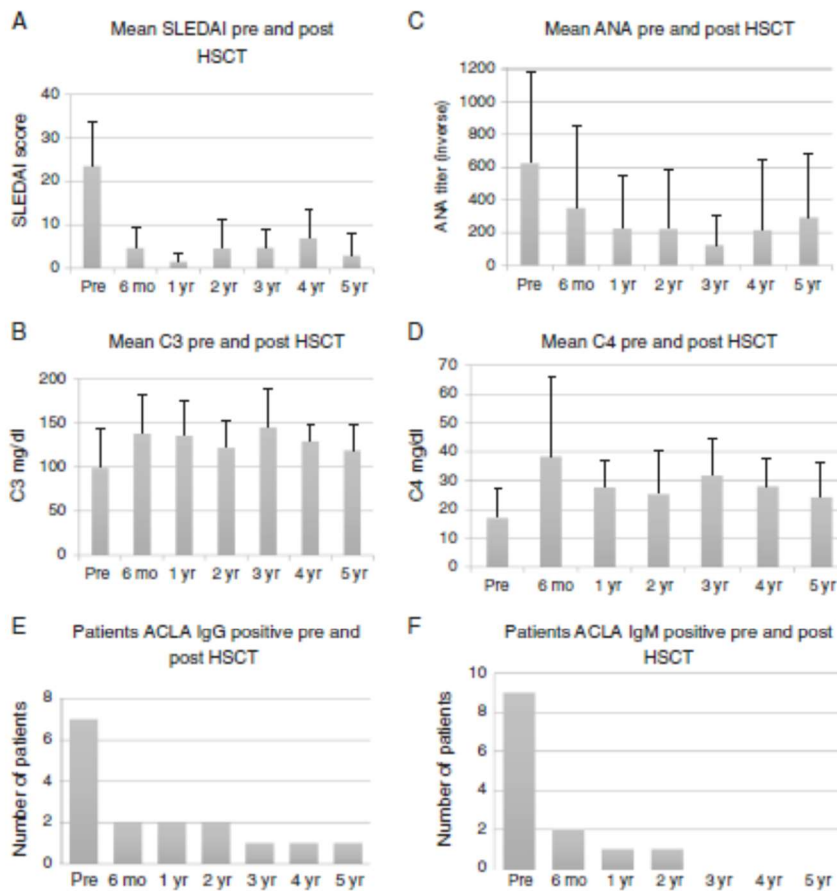


Fig. 2 SLE disease activity, serology, and complement pre and post HSCT with cyclophosphamide, anti-thymocyte globulin, and rituximab A) SLEDAI. B) C3. C) ANA. D) C4. E) ACLA IgG. F) ACLA IgM

Figure 11: Suivi de l'activité de la maladie, de la sérologie et du complément pré et post-greffe (Burt et al., 2018)

Cette étude montre qu'il est possible d'obtenir une rémission durable avec l'autogreffe de CSH en utilisant un conditionnement comprenant du cyclophosphamide, du rATG (*Rabbit anti-thymocyte globulin*) et du rituximab. Il a également été observé une diminution de la mortalité compte tenu du contexte chronique de la pathologie et de la cortico-dépendance.

En Chine au *Pekin Union Medical College Hospital* en 2017, un essai a été mené sur 23 patients atteints de formes graves du LES. Les patients ont reçu un conditionnement avec de fortes doses d'immunosuppresseurs suivi de l'injection de CSH autologues prélevées dans le sang périphérique mobilisé. Les résultats de cette étude sont plutôt encourageants puisque chez 14 patients présentant une néphrite lupique, la protéinurie sur 24h a diminué de 4 g/24h à 0 g/24h au bout de 5 ans s'est maintenue à 0 g/24h à 10 ans. La survie globale est de 86% au bout de 10 ans et l'étude recense 16 patients en rémission complète, 4 patients perdus de vue, 2 patients décédés et 1 patient avec un lupus resté actif. Cette option est donc intéressante mais elle est assez lourde à cause des fortes doses d'immunosuppresseurs, elle

n'est pas applicable à tous les patients et elle peut être assez contraignante. Ces études ont donc pu mettre en avant la capacité de l'immunité à se réinitialiser en immunité non réactive contre le soi, à la suite du conditionnement (123).

Une petite étude sur 7 patients a relevé que les patients atteints du LES ont des taux plus faibles de CSH dans la moelle osseuse et une activité hématopoïétique moins importante par rapport à un individu sain. La question est de savoir si c'est la pathologie qui est responsable de ces anomalies ou si ce sont ces déficits qui causent la maladie (124).

3. Les complications de la greffe de CSH

La complication à redouter dans la greffe de CSH est la survenue d'infections. Lors du conditionnement le patient est très sensible aux infections car son système immunitaire est fortement diminué. Des modifications des protocoles de conditionnement ont permis de réduire les risques d'infections. Ce qui explique les taux très faibles de décès dans les études précédemment citées. La méta-analyse a rapporté la survenue de 86 infections et 3 décès correspondant respectivement à 30,8% et 1,3% des patients. L'étude de Kurt a recensé 40 infections (1,5 par patient) contractées seulement après l'hospitalisation et la majorité ont pu être traitées par antibiotiques par voie orale (1,122).

Une étude de cas a été effectuée sur 26 centres répartis dans 12 pays Européens sur la survenue d'une maladie auto-immune (MAI) provoquée par une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les 338 cas recensés avaient reçu une greffe de CSH dans le but de traiter une pathologie auto-immune. Il a été noté que 33 des personnes de l'étude avaient développé une MAI durant les 569 jours qui suivaient la greffe avec une survenue d'environ 6,5% dans les 3 premières années post-greffe et environ 11,1% dans les 5 ans post-greffe. Les MAI secondaires étaient majoritairement des thyroïdites et des anémies hémolytiques auto-immunes. Il y avait également un syndrome des anti-phospholipides secondaire à la greffe qui est survenu. Les cliniciens ont notamment précisé qu'un des facteurs de risque de développer une MAI secondaire était la greffe de ces CSH dans un lupus primaire (125).

4. Les recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Il y a peu de greffes de cellules souches hématopoïétiques autologues effectuées aujourd'hui pour la prise en charge du LES car il s'agit d'une stratégie thérapeutique qui concerne les cas sévères réfractaires aux thérapeutiques médicamenteuses.

La SFGM-TC préconise une discussion lors d'une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) nationale MATHEC pour décider d'une greffe de CSH autologue pour le patient ou non. Il faut que le patient présente un LES sévère considéré comme réfractaire aux traitements standards après plus de 6 mois sans amélioration. Il doit également avoir un score SLEDAI > 8 et une atteinte viscérale avec un score BILAG A. Les atteintes graves avec un score BILAG A peuvent être rénales avec une glomérulonéphrite de classe III ou IV due au lupus, ou une atteinte neurologique, pulmonaire ou encore une cytopénie grave (119,126).

3. Les cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont des cellules essentielles au développement des CSH. En effet, il existe une très forte interaction entre les cellules souches stromales mésenchymateuses et les CSH. Elles permettent la survie et la différenciation des progéniteurs issus des CSH. Elles sont capables de moduler l'immunité innée aussi bien qu'adaptative par contacts cellulaires, sécrétion de cytokines, chémokines, facteurs de croissance et d'exosomes. Sur l'immunité adaptative, elles sont en mesure de diminuer la cytotoxicité de lymphocytes T, bloquer leur prolifération mais également leur activation en inhibant la maturation des cellules dendritiques. Dans un contexte inflammatoire, elles inhibent la prolifération des lymphocytes B ainsi que leur production en immunoglobulines. Sur l'immunité innée, elles diminuent notamment la production d'espèces réactives de l'oxygène par les neutrophiles et favorisent le phénotype M2 anti-inflammatoire des macrophages (1). Elles ont donc une action immunomodulatrice par le biais de ces interactions très spécifiques avec les cellules de l'immunité. Elles produisent plusieurs facteurs solubles, certaines cytokines, comme le M-CSF, les interleukines 6, 10 ou encore le VEGF, qui influencent les interactions cellulaires, l'angiogenèse, l'hématopoïèse et la réponse immunitaire. Les cellules souches sont très intéressantes pour l'élaboration de traitement car à partir d'un prélèvement d'une petite quantité de ces dernières, elles peuvent être mises en culture et ainsi se multiplier pour être en quantité suffisante pour une greffe chez un patient (116,117).

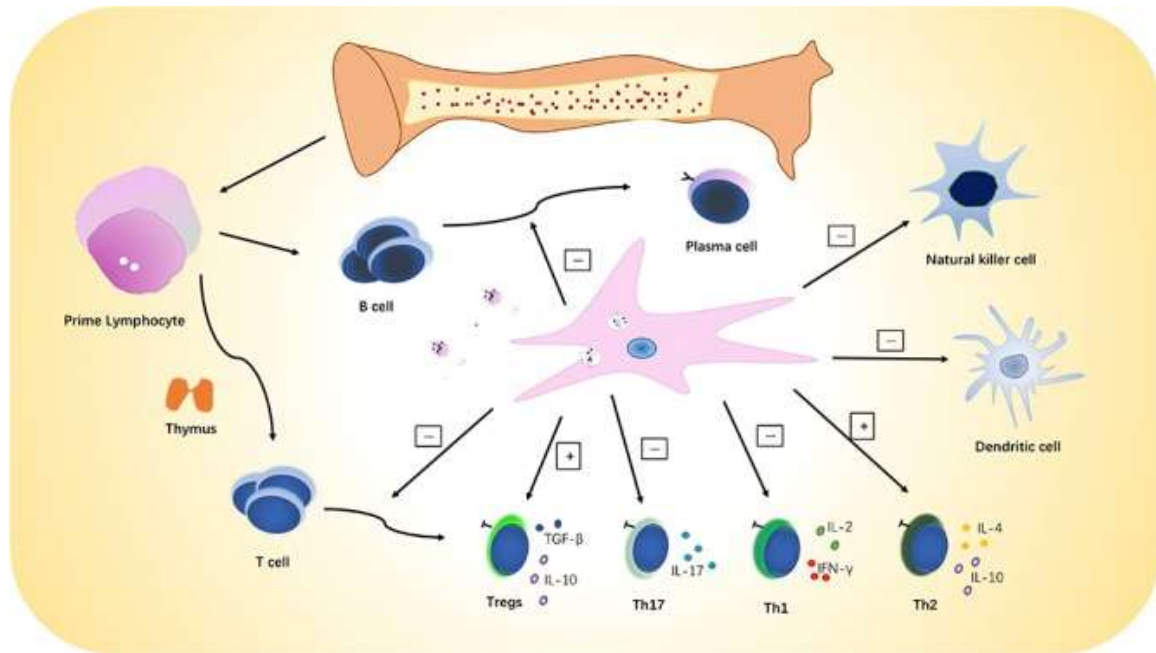


Figure 12: Immunomodulation des CSM sur les cellules de l'immunité (Cheng et al., 2019)

1. Greffe de cellules souches mésenchymateuses

Les CSM expriment à leur surface qu'une faible quantité de molécule HLA de classe I et aucune de la classe II. Elles n'expriment pas non plus les molécules de costimulation CD80, CD86 et CD40. Ce qui leur permet d'être greffées chez un receveur sans déclencher une réaction immunitaire importante contre ce nouvel hôte. L'étude de Wang et al 2017b, menée sur 6 ans de suivi de patients lupiques a mis en évidence une innocuité et une efficacité des CSM allogéniques issues de cordon ombilical. (117)

La greffe de CSM autologues ne s'effectue pas chez les patients atteints d'un LES car il a été démontré que leurs fonctions étaient altérées. En effet, les CSM de patients lupiques présentent des capacités immunomodulatrices défectueuses et de faibles capacités régénératives. Les chercheurs ont donc étudié ces CSM de patients lupiques pour comprendre quelle en était la raison. Plusieurs éléments ressortent, avec tout d'abord une influence génétique. La *Genome wide association studies* (GWAS) a mis en avant certains gènes HLA responsables du dysfonctionnement des CSM de patients lupiques, comme par exemple les gènes HLA-G. Ensuite, il a été observé des CSM de patients lupiques en sénescence dans des observations *in vitro*. Ces CSM n'ont pas le même aspect que les CSM d'un sujet sain et le taux de CSM en apoptoses est plus élevé chez les patients atteints du LES que celui des personnes normales. De plus, l'étude de Gao et al., a montré que les CSM de patients lupiques étaient moins compétentes dans la migration, la différenciation et la régulation de l'immunité. Les acteurs de cette sénescence sont variés mais le stress du réticulum endoplasmique, des voies de signalisation comme JAK-STAT et certaines protéines comme les protéines MAVS

(*Mitochondrial Antiviral Signaling Protein*) ont été identifiés comme étant déterminants dans ce phénomène. Enfin l'environnement inflammatoire contribue au dysfonctionnement de ces CSM autologues. Sous l'action des cytokines IL-1 β et TNF- α , présentes sur le site inflammatoire, les CSM ont une action pro-inflammatoire au lieu d'avoir une action normalement anti-inflammatoire. De plus, un taux élevé de TNF- α chez les patients lupiques inhibe la migration des CSM.

L'étude de Geng et al., a montré que la quantité de CSM autologues disponibles chez les patients lupiques n'est pas suffisante pour exercer une action immunosuppressive. L'ensemble de ces éléments autour des CSM lupiques permet de mieux comprendre les problèmes de régulation de la maladie et ouvre des nouvelles pistes de traitements. Des chercheurs supposent qu'il serait possible d'utiliser des CSM autologues s'ils arrivaient à inverser le phénomène de sénescence (117).

La faible immunogénicité des CSM allogéniques et le dysfonctionnement des CSM autologues amènent à préférer la greffe de CSM allogéniques. Ces CSM provenant d'un donneur sain ont la capacité de moduler l'activité de différentes cellules de l'immunité comme les lymphocytes, les cellules dendritiques, la sécrétion de cytokines ou encore les NK. Il a également été montré que les CSM allogéniques permettent de rééquilibrer la balance des lymphocytes T reg et T helper en faveur des T reg. Les taux de ces derniers sont complètement effondrés dans la pathologie du lupus. L'efficacité des CSM est dose-dépendante comme le montre l'essai de Le Blanc et al. Des quantités plus faibles de CSM injectées donneront une action immunosuppressive moins importante qu'avec des fortes quantités (117).

Les CSM peuvent être isolées à partir d'un prélèvement de MO mais elles peuvent aussi être extraites d'autres sources : tissus adipeux, gelée de Wharton qui entoure les vaisseaux du cordon ombilical. Ce dernier est obtenu lors d'un accouchement après consentement de la maman. Ces cellules ont l'avantage d'être encore moins immunogènes que celles prélevées dans des tissus adultes ou dans la moelle osseuse. Les cellules sont mises en culture dans un milieu propice à leur prolifération. Il est possible de les isoler car elles adhèrent au plastique. Lorsque la culture de CSM est à confluence, les cellules sont qualifiées : présence des marqueurs CD73, 105 et 90 et absence d'expression des marqueurs hématopoïétiques, comme CD14, CD34 et CD45. Les CSM ont le potentiel de se différencier en ostéocytes, en chondrocytes et en adipocytes. Les CSM vont donc se multiplier en culture pour obtenir une quantité suffisante pour la greffe. Enfin ce greffon est injecté au patient lupique sous forme de perfusion (124,117,127,128).

2. Les études cliniques réalisées avec les CSM

Un essai a été réalisé en double aveugle contre placebo pour étudier les effets des CSM dans le traitement du LES. Les 18 patients inclus présentaient une glomérulonéphrite de stade III ou IV. Ils ont été randomisés pour recevoir soit les CSM soit un placebo, en plus du traitement immunosuppresseur à base de méthylprednisolone, cyclophosphamide suivi de prednisolone et de mycophénolate mofétil. L'étude n'a pas montré de différence significative entre le groupe CSM et le groupe placebo. Effectivement une majorité de patients dans les deux groupes ont eu une amélioration de la glomérulonéphrite, des constantes biologiques et des scores SLEDAI et BILAG sans que cela soit significativement différent entre les deux groupes. L'étude n'a pas été poursuivie car il n'y avait pas de supériorité du traitement par CSM par rapport au traitement standard (129).

Une autre étude a été menée en Chine de 2007 à 2010 sur 81 patients lupiques avec une forme grave de néphrite lupique réfractaire aux traitements usuels. Certains d'entre eux ont reçu des CSM issues d'un don de moelle osseuse provenant d'un membre de la famille et les autres ont reçu des CSM provenant de cordon ombilical. La faible immunogénicité de ces prélèvements permet de réduire le risque de rejet de greffe. Le suivi était de 12 mois où régulièrement les cliniciens surveillaient l'état rénal du patient et plus globalement l'activité de la maladie. L'objectif de cette étude était une rémission complète ou partielle de l'atteinte rénale. Il a été constaté que pendant les 12 mois de suivi 60,5% des patients n'avaient pas eu de rechute au niveau rénal et que le taux de survie global était de 95%. Il y a néanmoins eu des rechutes après ces 12 mois chez 11 des 49 patients encore suivis. Les scores permettant d'estimer l'activité de la maladie ont aussi diminué à la suite de la greffe de CSM et les doses d'immunosuppresseurs et de corticothérapie ont pu être progressivement diminuées. Les résultats montrent une amélioration sur l'atteinte rénale des patients lupiques due à la greffe allogénique de CSM (130).

L'étude de Sun et al. a suivi pendant 28 mois seize patients lupiques réfractaires aux traitements classiques, âgés entre 17 et 56 ans, qui ont reçu des CSM issues de cordon ombilical. A la fin de cette étude les patients ont vu leurs scores SLEDAI et leur atteinte rénale s'améliorer. Il a également été noté chez les patients une augmentation de l'INF- γ et des lymphocytes T reg qui suggère que les CSM permettent de rééquilibrer l'immunité et d'améliorer la clinique.

Dans l'essai réalisé par Gu et al., ils ont observé l'efficacité de CSM provenant de moelle osseuse chez 23 patients et de cordon ombilical chez 58 patients. L'ensemble des patients recrutés avaient une néphrite lupique réfractaire aux autres traitements. Dans les deux groupes le score BILAG, la protéinurie des patients ont diminué et le débit de filtration glomérulaire a augmenté, ce qui correspond à une amélioration de l'atteinte rénale (131).

D'autres études ont été effectuées sur la greffe de CSM issues du cordon ombilical chez des patients atteints de LES. Elles sont résumées dans le tableau 5. Certains cas rapportés mettent en évidence une amélioration des symptômes pulmonaires à la suite d'une greffe de CSM chez des patients atteints de formes graves du lupus (131).

Tableau VI: Résumé des études de greffe de CSM issues de cordon ombilical chez des patients atteints d'un LES (Can et al., 2017)

Pathologie	Auteurs, année, Lieu d'étude	Etude	Objectifs	Voie	Quantité de CSM injectée	Nombre patient		Age du patient	Sexe du patient (H/F)	Durée (Mois)	Résultats cliniques/ laboratoires
						C	T				
LES	Liang et al., 2010, Chine	Cas rapporté unique	Sécurité et efficacité sur une forme d'hémorragie alvéolaire diffuse associée au LES	IV	2 x 10 ⁶ /kg 2 injections	Aucun	1	19	0/1	5	Pas d'effet indésirable Amélioration des difficultés respiratoires, niveau de saturation d'O2 Suppression de l'assistance respiratoire à 5 jours Résolution de l'infiltrat pulmonaire
LES	Sun et al., 2010, Chine	Bras unique	Sécurité et efficacité sur des LES sévères et réfractaires	IV	1 x 10 ⁶ /kg	Aucun	16	17-56	2/14	3-28	Pas d'effet secondaire grave
LES	Shi et al., 2012, Chine	Cas rapportés	Sécurité et efficacité sur des formes d'hémorragie alvéolaire diffuse dans le LES	IV	1 x 10 ⁶ /kg	Aucun	4	19-46	0/4	9-21	Arrêt de l'hémoptysie Amélioration de la fonction pulmonaire et des taux d'hémoglobines
LES	Wang et al., 2013, Chine	Bras unique	Sécurité et efficacité sur des LES sévères et réfractaires	IV	1 x 10 ⁶ /kg 1-4 injections	Aucun	46 (CSM issues de cordon ombilical) 23 (CSM issues de moelle osseuse)	12-56	7/80	48	Résultats spécifiques au CSM issues de cordon ombilical non communiqués Taux de rémission complète : 50% Taux de rechute : 23%
LES	Wang et al., 2014, Chine	Phase III Bras unique	Sécurité et efficacité sur des LES actifs et réfractaires	IV	1 x 10 ⁶ /kg 2 injections	Aucun	40	17-54	2/38	12	Morts : 7.5 % (pendant le traitement) Diminution des scores SLEDAI et BILAG, de la créatinine sérique, de l'urémie, des anticorps anti-ADN double brin Amélioration des taux d'albumine et de la fraction C3
LES	Yang et al., 2014, Chine	Phase III Deux bras	Sécurité et efficacité sur des LES réfractaires	IV	3 x 10 ⁷	20	17	Pas de donnée	Pas de donnée	12	Pas d'effet indésirable Diminution du score SLEDAI, Taux de récives diminué Augmentation des taux d'albumine et de C3
LES	Wang et al., 2015, Chine	Cas rapportés	Étude des mécanismes des CSM issues de cordon ombilical dans la régulation des cellules Treg périphériques et des cellules Th17	IV	1 x 10 ⁶ /kg 1-3 injections	Aucun	30	13-38	2/5	2	Augmentation de la proportion de Treg périphérique en fonction de la dose de CSM issues de cordon ombilical Diminution des cellule Th17 non-dose dépendantes
LES néphrétique	Gu et al., 2014, Chine	Bras unique	Efficacité sur des néphrites réfractaires	IV	1 x 10 ⁶ /kg	Aucun	58 (CSM issues de cordon ombilical) 23 (CSM issues de moelle osseuse)	12-55	7/74	12	Résultats spécifiques au CSM issues de cordon ombilical non communiqués Diminution du score BILAG, de la protéinurie, de la créatinine sérique, de l'urémie Augmentation du score SLEDAI et du débit de filtration glomérulaire
LES néphrétique	Deng et al., 2017, Chine	Deux bras Placebo-contrôlé, randomisé	Efficacité sur des néphrites réfractaires	IV	2 x 10 ⁸ 2 injections	6	6	29	1/17	12	Proportion similaire de patients sous CSM issues de cordon ombilical et placebo qui ont atteint une rémission complète et une amélioration du score SLEDAI CSM issues de cordon ombilical n'ont pas d'effet supplémentaire par rapport aux immunosuppresseurs standards

Les cliniciens se sont penchés sur le potentiel des CSM à servir de support aux CSH et leur effet immunomodulateur. Ces cellules stromales mésenchymateuses permettent une meilleure prise de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Une étude sur des souris a

permis de mettre en évidence cet effet lors d'une injection concomitante de CSH et de CSM. Les souris lupiques dépourvues de moelle osseuse n'ont pas montré de rechute de la maladie à la suite de cette double injection. Il est suggéré que l'inhibition des lymphocyte B et T par les CSM a permis une rémission de la maladie (124).

Les CSM sont aussi utilisées dans des greffes de CSH chez des patients atteints d'une hémopathie. Elles permettent de prévenir une réaction de GVH lorsque les immunosuppresseurs administrés ne sont pas suffisants. Une étude de cas qui recense 413 patients a conclu que la perfusion de CSM associée à une greffe de CSH permettait une meilleure prise de la greffe et de diminuer la réaction de greffon versus hôte qui peut survenir plusieurs mois après la greffe (132).

Une étude est actuellement en cours en France sur le traitement des formes sévères du LES réfractaires aux traitements standards à partir de CSM allogéniques issues du cordon ombilical (133).

3. Recommandation d'une allogreffe de CSM

Le centre de référence de Maladies auto-immunes systémiques Rares (MATHEC) préconise une greffe de CSM allogéniques pour des patients lupiques âgés de 18 à 70 ans réfractaires aux traitements de première et de deuxième intention du LES pendant plus de 28 jours et n'ayant pas d'amélioration malgré plusieurs changements de traitements. La sélection des patients éligibles à une greffe de CSM se fait au cas par cas et nécessite une prise en charge très surveillée (127).

Les cellules souches CSM peuvent être proposées à des patients, avec des formes graves du lupus, qui peuvent être âgés et polyopathologiques. Cette thérapie est en général bien supportée et compte peu de rejet malgré le fait que ce soit une greffe allogénique. Elle peut donc être envisagée pour un plus grand panel de patients comparée à la greffe de CSH. Pour cette greffe-ci, il est nécessaire que le patient n'ait pas de défaillance d'un ou plusieurs organe(s) pour pouvoir supporter le conditionnement. Cette greffe est proposée aux patients réfractaires aux autres traitements d'âge moins avancé que pour la greffe de CSM. Les limites de la greffe de CSM est la disponibilité de ces cellules. Il faut qu'il y ait un don de CSM de cordon ombilical ou de moelle osseuse contrairement à la greffe de CSH qui utilise les propres cellules du patient. Pour les deux greffes, la mise en place de ce traitement est discutée en amont en partie à cause du coût élevé qu'elle implique. Cette thérapie a montré de bons

résultats, surtout pour les CSM, mais la disponibilité des cellules, les protocoles de greffe et le coût élevé freinent son développement (117,122,131).

4. Le point pharmacien d'officine

Après l'explication des anticorps monoclonaux, le patient vous demande s'il existe d'autres alternatives pour traiter le LES.

Pharmacien : D'autres thérapeutiques sont en développement comme la greffe de cellules souches. Il en existe deux principales pour le lupus : la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) autologues et la greffe de cellules souches mésenchymateuses allogéniques. Les cellules souches sont des cellules issues de la moelle osseuse qui sont capables de régénérer des tissus lorsqu'elles sont injectées chez un patient. La greffe de CSH consiste à administrer des fortes doses de médicaments immunosuppresseurs pour détruire les cellules qui sont responsables de la réaction auto-immune, cela va réinitialiser l'immunité. Il y aura donc une période où la patiente sera hospitalisée pour éviter qu'elle ne contracte une infection, puisque son système immunitaire sera affaibli. Pour aider à ce que son immunité se régénère plus vite, les médecins lui administrent les CSH qu'ils lui ont au préalable prélevées avant l'administration des immunosuppresseurs.

La greffe de cellules souches mésenchymateuses ne fonctionne pas de la même manière. Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) proviennent d'un donneur contrairement à la greffe autologue de CSH. Ces CSM peuvent être prélevées dans les crêtes iliaques d'un donneur ou encore provenir d'un prélèvement de cordon ombilical d'une maman donneuse. Ces cellules sont administrées au patient et vont moduler son immunité. Les CSM vont rééquilibrer les mécanismes responsables du lupus et permettre une amélioration des symptômes.

Ces thérapeutiques sont utilisées lorsque plusieurs autres alternatives ont échoué, notamment les traitements standards. Ces traitements sont préconisés dans des formes graves du lupus et sont encore au stade expérimental.

Conclusion

Le lupus érythémateux systémique est une pathologie très complexe et les mécanismes qui sont à l'origine de son déclenchement ne sont pas encore complètement élucidés. Sa physiopathologie a été comprise au fur et à mesure des années, et la recherche est en pleine effervescence pour comprendre les mécanismes qui régissent cette réaction-immune et pour définir des potentielles nouvelles cibles thérapeutiques.

Les nouvelles thérapeutiques comme les biothérapies sont nombreuses mais restent au stade expérimental car le polymorphisme clinique de cette pathologie ne permet pas une harmonisation des réponses à un traitement. Les résultats obtenus lors des études sont souvent positifs en phase II mais ceux obtenus en phase III ne permettent pas d'aller plus loin dans le développement de la molécule. D'autant plus qu'un problème subsiste lors des études, c'est l'impossibilité parfois de pouvoir inclure des patients avec des formes sévères, en général rénales ou neurologiques, alors que c'est eux qui nécessitent le plus d'une biothérapie. En effet, les patients avec des formes graves de lupus reçoivent de fortes doses de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs qu'ils ne peuvent pas arrêter pendant l'étude. Le maintien du traitement standard réduit l'écart qu'il pourrait y avoir entre le groupe traité par l'anticorps monoclonal et le groupe placebo qui reçoit lui aussi le traitement standard. Les recherches sur ces anticorps monoclonaux ont permis de mieux identifier les cellules responsables de l'initiation, et de l'entretien de la réponse auto-immune et de mieux comprendre leurs dysfonctionnements.

La thérapie cellulaire montre des effets bénéfiques sur les formes graves de lupus mais les études réalisées ne sont pas aussi nombreuses que celles menées pour les biothérapies. La greffe de cellules souches mésenchymateuses a obtenu des résultats très intéressants dans les études rapportées. Leur action immunomodulatrice et leur faible immunogénicité font de ce traitement une alternative envisageable lorsque les autres traitements du lupus ont échoué. La problématique étant le maintien des bénéfices de la greffe sur l'activité de la maladie dans le temps. A cela se rajoute le coût élevé du traitement et le risque d'indisponibilité de CSM puisqu'elles proviennent d'un donneur. L'utilisation de CSM provenant de cordon ombilical rend cette thérapeutique plus accessible et abondante.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques a eu moins de succès car le protocole est plus invasif. En effet, il est nécessaire que le patient soit en état de supporter un conditionnement. Des études menées autour ont néanmoins eu de bons résultats sur des

formes sévères du LES. Les pistes pour traiter le LES sont de plus en plus nombreuses et se diversifient grâce à de nouvelles découvertes autour de la physiopathologie du lupus.

Les traitements standards du lupus n'en restent pas moins efficaces pour traiter les formes plus bénignes. Ces traitements ont démontré leur efficacité depuis bien longtemps et sont même devenus la cible de recherches intensives autour du traitement de nouvelles pathologies virales émergentes. Tout comme le lupus s'est vu utiliser des traitements qui au départ étaient utilisés pour d'autres pathologies.

La recherche sur le lupus érythémateux systémique a beaucoup évolué depuis sa découverte et continue de s'amplifier pour peut-être un jour trouver un traitement capable de le soigner complètement.

Bibliographie

1. Burt RK, Han X, Gozdzia P, Yaung K, Morgan A, Clendenan AM, et al. Five year follow-up after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for refractory, chronic, corticosteroid-dependent systemic lupus erythematosus: effect of conditioning regimen on outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(6):692-700.
2. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet Lond Engl.* 8 juin 2019;393(10188):2344-58.
3. pnds_-_lupus_systemique.pdf [En ligne]. [Consulté le 9 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf
4. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-12.
5. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum.* sept 1995;38(9):1260-70.
6. 12-nephrologie_8e-edition_chap12.pdf [En ligne]. [Consulté le 9 nov 2019]. Disponible sur: http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/12-nephrologie_8e-edition_chap12.pdf p.6
7. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatol Oxf Engl.* 01 2017;56(11):1945-61.
8. Criswell LA. The genetic contribution to systemic lupus erythematosus. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(3):176-83.
9. Graham RR, Ortmann W, Rodine P, Espe K, Langefeld C, Lange E, et al. Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. *Eur J Hum Genet EJHG.* août 2007;15(8):823-30.
10. Doherty DG, Ireland R, Demaine AG, Wang F, Veerapan K, Welsh KI, et al. Major histocompatibility complex genes and susceptibility to systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Arthritis Rheum.* juin 1992;35(6):641-6.
11. Khatun S, Saleh A, Roy C, Khan S, Pal S, Sattar H. Molecular Analysis of HLA-DR and Their Association with Systemic Lupus Erythematosus. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 17 avr 2017;42:111.
12. Belot A, Cochat P. Les syndromes lupiques monogéniques. [Wwwem-Premiumcomdatarevues17697255v8i1S1769725511001106](http://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/690846/resultatrecherche/8) [En ligne]. 9 févr 2012 [Consulté le 12 nov 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/690846/resultatrecherche/8>
13. Poole BD, Templeton AK, Guthridge JM, Brown EJ, Harley JB, James JA. Aberrant Epstein-Barr viral infection in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* févr 2009;8(4):337-42.

14. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. nov 2008;87(6):311-8.
15. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity*. nov 2005;38(7):473-85.
16. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology*. 15 avr 2005;209(2):135-47.
17. Klein RS, Sayre RM, Dowdy JC, Werth VP. The risk of ultraviolet radiation exposure from indoor lamps in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 1 févr 2009;8(4):320-4.
18. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 1 mars 2010;9(5):A271-6.
19. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol*. juin 2003;30(6):1222-6.
20. Grimaldi CM, Cleary J, Dagtas AS, Moussai D, Diamond B. Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *J Clin Invest*. juin 2002;109(12):1625-33.
21. Lever E, Alves MR, Isenberg DA. Towards Precision Medicine in Systemic Lupus Erythematosus. *Pharmacogenomics Pers Med*. 4 févr 2020;13:39-49.
22. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Lupus érythémateux systémique [En ligne]. [Consulté le 12 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-17.php>
23. 12-nephrologie_8e-edition_chap12.pdf [En ligne]. [Consulté le 15 nov 2019]. Disponible sur: http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/12-nephrologie_8e-edition_chap12.pdf
24. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. Physiopathologie du lupus systémique. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2013;34:A3-6.
25. Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ. From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*. nov 2001;1(2):147-53.
26. Espinosa E, Chillet P. *Immunologie*. Ellipses; 2010. 510 p. (Parcours LMD).
27. Blanco P, Pellegrin J, Moreau J, Viallard J. Physiopathologie du lupus érythémateux systémique [En ligne]. undefined. 2007 [Consulté le 7 sept 2020]. Disponible sur: </paper/Physiopathologie-du-lupus-%C3%A9ryth%C3%A9mateux-syst%C3%A9mique-Blanco-Pellegrin/e5aedeacdb1f967d25ce1e1918338dadeaf0eb08>
28. Blüml, Stephan & McKeever, Kathleen & Ettinger, Rachel & Smolen, Josef & Herbst, Ronald. B-cell targeted therapeutics in clinical development [Internet]. ResearchGate. 2013 [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/B-cell-antigens-and-cytokines-targeted-by-biologics-in-clinical-development-Schematic_fig2_236138220
29. Les critères de classification du lupus : ACR et SLICC - Lupus en 100 questions [En ligne]. [Consulté le 10 déc 2019]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=126

30. Masson E. Principales manifestations dermatologiques du lupus érythémateux disséminé [En ligne]. EM-Consulte. [Consulté le 4 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1124468/principales-manifestations-dermatologiques-du-lupu>
31. Buxeraud J. Le lupus érythémateux systémique. Actual Pharm. 1 nov 2016;55(560):45-7.
32. Francès C. Manifestations cutanées des lupus érythémateux [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/195767/iconosup/fig10>
33. Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. Ther Clin Risk Manag. 2011;7:27-32.
34. mains de Jaccoud au cours d'un lupus érythémateux systémique | Diapothèque du COFER [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: <http://diapothèque.lecofer.org/picture.php/1129>
35. Guerne P-A. Manifestations ostéo-articulaires dans les connectivites [En ligne]. Revue Médicale Suisse. 2013 [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-377/Manifestations-osteo-articulaires-dans-les-connectivites>
36. Bandt MD. Manifestations rhumatologiques du lupus érythémateux disséminé. :3.
37. Cofer CF des E en R. Item 117 – Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. :28.
38. Sofia Madrane, Camillo Ribí. Atteintes neurologiques centrales du lupus érythémateux systémique [En ligne]. Revue Médicale Suisse. 2012 [Consulté le 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-337/Atteintes-neurologiques-centrales-du-lupus-erythemateux-systemique>
39. Kishi, Natsuko & Suga, Kenichi & Matsuura, Sato & Kinoshita, Yukiko & Urushihara, Maki & Kondo, Shuji & Kitano, Etsuko & Hatanaka, Michiyo & Kitamura, Hajime & Sato, Tetsuya & Maeda, Akihiko & Kagami, Shoji. A case of infantile systemic lupus erythematosus with severe lupus nephritis and EBV infection [En ligne]. ResearchGate. 2013 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Renal-biopsy-specimen-demonstrating-a-wire-loop-lesion-white-arrow-characteristic-of_fig1_257806789
40. Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie. Lupus érythémateux disséminé [En ligne]. 2018 [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/12-nephrologie_8e-edition_chap12.pdf p.11
41. Société Nationale Française de Médecine Interne. Lupus systémique | SNFMI [En ligne]. [Consulté le 12 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.snfmi.org/content/lupus-systemique>
42. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. Rheum Dis Clin North Am. août 2006;32(3):491-507.
43. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arzuza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide M-V, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2009;11(4):R109.

44. Amoura Z. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lupus Systémique [En ligne]. 2017 [Consulté le 3 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf p.26
45. Orphanet, Amoura Z. LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf [En ligne]. Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2008 [Consulté le 3 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf> p.28
46. Kumar Y, Bhatia A, Minz RW. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. *Diagn Pathol.* 2 janv 2009;4:1.
47. Lipsker D, Sibilia J. Chapitre 7: Que faire en présence d'anticorps antinucléaires chez l'adulte? In: *Lupus érythémateux*. Elsevier Masson; 2013. p. 316.
48. Orphanet, Amoura Z. LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf [En ligne]. Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2008 [Consulté le 3 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf> p.30
49. Amoura Z, Hachulla E, Le Guern V, Sibilia J, Piette J-C. A quoi sert le complément sérique ? - Lupus en 100 questions [En ligne]. [Consulté le 22 août 2020]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=799
50. Amoura Z. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lupus Systémique [En ligne]. 2017 [Consulté le 4 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf p.5
51. Orphanet, Amoura Z. LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf [En ligne]. Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2008 [Consulté le 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf> p.8
52. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* nov 2005;125(5):889-94.
53. Seror R. 21 - Évaluation thérapeutique dans le lupus érythémateux systémique. In: Lipsker D, Sibilia J, éditeurs. *Lupus érythémateux* [En ligne]. Paris: Elsevier Masson; 2013 [Consulté le 9 août 2020]. p. 209-23. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294714474500271>
54. Amoura Z. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lupus Systémique [En ligne]. 2017 [Consulté le 10 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf p.35
55. Morel N, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N. Antiphospholipides (syndrome des SAPL) | SNFMI [En ligne]. Société Nationale Française de Médecine Interne. 2014 [Consulté le 14 août 2020]. Disponible sur: <http://www.snfmi.org/content/antiphospholipides-syndrome-des-sapl>
56. Carcelain G. *Immunologie fondamentale et immunopathologie*. 2e éd. Elsevier Masson; 2018.

57. Hatron P-Y. Gougerot-Sjögren (syndrome de) | SNFMI [En ligne]. Société Nationale Française de Médecine Interne. 2014 [Consulté le 15 août 2020]. Disponible sur: <http://www.snfmi.org/content/gougerot-sjogren-syndrome-de>
58. Amoura Z. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lupus Systémique [En ligne]. 2017 [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf p.39
59. Amoura Z. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lupus Systémique [En ligne]. 2017 [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf p.56
60. Orphanet, Amoura Z. LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf [En ligne]. Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2008 [Consulté le 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf> p.9
61. Chasset F, Costedoat-Chalumeau N, Francès C. Antipaludéens de synthèse en dermatologie. Wwwem-Premiumcomdatatraitesde298-91032 [En ligne]. 18 janv 2020 [Consulté le 15 août 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1345392/resultatrecherche/2>
62. Amoura Z. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lupus Systémique [En ligne]. 2017 [Consulté le 10 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf p.40
63. Amoura Z. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lupus Systémique [Internet]. 2017 [cité 9 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf p.41-49
64. PLAQUENIL 200 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/plaquenil_200_mg_cp_pellic-65584-pharmacodynamie.html
65. PLAQUENIL (hydroxychloroquine): la prescription médicale devient obligatoire - Actualités - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/actualites/details/24163-plaquenil_hydroxychloroquine_la_prescription_medicale_devient_obligatoire.html
66. NIVAQUINE 100 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/nivaquine_100_mg_cp_sec-11880-indications.html
67. CORTANCYL 1 mg cp - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/cortancyl_1_mg_cp-4499-pharmacodynamie.html
68. L'EULAR met à jour des recommandations sur le lupus érythémateux systémique [En ligne]. L'EULAR met à jour des recommandations sur le lupus érythémateux systémique | Univadis. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/l-eular-met-a-jour-des-recommandations-sur-le-lupus-erythemateux-systemique-664809>
69. Subacute and chronic lupus erythematosus - Therapeutics in Dermatology [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1550&var_recherche=Subacute%20and%20chronic%20lupus%20erythematosus

70. Lazaro E, Richez C, Seneschal J. Lupus érythémateux systémique. Wwwem-Premiumcomdatatraitap14-63676 [En ligne]. 26 août 2014 [Consulté le 9 août 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/918265/resultatrecherche/6>
71. Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz. 37e éd. Maloine; 2018.
72. THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/THALIDOMIDE-CELGENE-50-mg-gelule>
73. THALIDOMIDE CELGENE 50 mg gél - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/thalidomide_celgene_50_mg_gel-91836-pharmacodynamie.html
74. THALIDOMIDE CELGENE 50 mg gél - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/thalidomide_celgene_50_mg_gel-91836-prescription_delivrance_prise_en_charge.html
75. NOVATREX 2,5 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/novatrex_2_5_mg_cp-12013-pharmacodynamie.html
76. CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ 500 mg pdre p sol inj/p perf - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/cyclophosphamide_sandoz_500_mg_pdre_p_sol_inj_p_perf-162527-pharmacodynamie.html
77. CELLCEPT 500 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/cellcept_500_mg_cp_pellic-3453-pharmacodynamie.html
78. Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz. 37e éd. Maloine; 2018.
79. IMUREL 50 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/imurel_50_mg_cp_pellic-65182-pharmacodynamie.html
80. Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz. 37e éd. Maloine; 2018.
81. NEORAL 50 mg caps molle - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/neoral_50_mg_caps_molle-11605.html
82. COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/colchicine_opocalcium_1_mg_cp_sec-20909.html
83. COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/colchicine_opocalcium_1_mg_cp_sec-20909-pharmacodynamie.html

84. Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A, Copt S, Hillson J, Ramos E, et al. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther.* 7 févr 2012;14(1):R33.
85. DISULONE cp séc - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/disulone_cp_sec-5421.html
86. Carcelain G. *Immunologie fondamentale et immunopathologie.* 2e éd. Elsevier Masson; 2018. p.112 et p.276
87. Espinosa E, Chillet P. *Immunologie.* Ellipses; 2010. 510 p. (Parcours LMD). p.277
88. Terrier B, Mouthon L. Lupus érythémateux systémique: Traitements par anticorps monoclonaux et molécules recombinantes. *médecine/sciences.* janv 2013;29(1):65-73.
89. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* janv 2010;62(1):222-33.
90. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* avr 2012;64(4):1215-26.
91. Malaise O, Von Frenckell C, André B, Malaise MG. Traitement du lupus érythémateux disséminé par les médicaments biologiques [En ligne]. *Revue Médicale Suisse.* 2013 [Consulté le 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-395/Traitement-du-lupus-erythemateux-dissemine-par-les-medicaments-biologiques>
92. Lazaro E, Scherlinger M, Truchetet M-E, Chiche L, Schaefferbeke T, Blanco P, et al. Biothérapies dans le lupus systémique: de nouvelles cibles. *Rev Rhum.* janv 2017;84(1):23-30.
93. Murphy C-L, Yee C-S, Gordon C, Isenberg D. From BILAG to BILAG-based combined lupus assessment—30 years on. *Rheumatology.* 1 août 2016;55(8):1357-63.
94. Clowse MEB, Wallace DJ, Furie RA, Petri MA, Pike MC, Leszczyński P, et al. Efficacy and Safety of Epratuzumab in Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: Results From Two Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2017;69(2):362-75.
95. BENLYSTA 200 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 mai 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/benlysta_200_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-187234.html
96. BENLYSTA 400 mg pdre p sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 mai 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/benlysta_400_mg_pdre_p_sol_diluer_p_perf-108976.html indications
97. BENLYSTA 400 mg pdre p sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 mai 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/benlysta_400_mg_pdre_p_sol_diluer_p_perf-108976.html mode d'administration

98. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. févr 2016;75(2):323-31.
99. Merrill JT, van Vollenhoven RF, Buyon JP, Furie RA, Stohl W, Morgan-Cox M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. févr 2016;75(2):332-40.
100. Merrill JT, Shanahan WR, Scheinberg M, Kalunian KC, Wofsy D, Martin RS. Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):883-9.
101. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, Kao A, Fraser PA, Chang P, et al. Efficacy and Safety of Atacicept in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twenty-Four-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Phase IIb Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2018;70(2):266-76.
102. Magro R. Biological therapies and their clinical impact in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 20 sept 2019 [cité 9 août 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6755633/>
103. Schindler T, Rovin B, Furie R, Leandro M, Clark M, Brunetta P, et al. AB0423 Nobility, A Phase 2 Trial To Assess The Safety and Efficacy of Obinutuzumab, A Novel Type 2 Anti-CD20 Monoclonal Antibody (MAB), in Patients (PTS) with ISN/RPS Class III or IV Lupus Nephritis (LN). *Ann Rheum Dis*. 1 juin 2016;75(Suppl 2):1051-1051.
104. Goldzweig, Ofra & Hashkes, Philip. Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: Development, clinical utility, and place in therapy [En ligne]. ResearchGate. 2011 [Consulté le 17 août 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schema-of-T-cell-activation-and-the-inhibitory-action-of-abatacept-on-costimulation_fig1_49854097
105. ORENCIA 125 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/orencia_125_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-161485-pharmacodynamie.html
106. Carcelain G. Immunologie fondamentale et immunopathologie. 2e éd. Elsevier Masson; 2018. p.281
107. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, D'Cruz D, Wallace DJ, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. oct 2010;62(10):3077-87.
108. Furie R, Nicholls K, Cheng T-T, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen S-L, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. févr 2014;66(2):379-89.

109. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 16 2020;382(3):211-21.
110. Gatto M, Saccon F, Zen M, Bettio S, Iaccarino L, Punzi L, et al. Success and failure of biological treatment in systemic lupus erythematosus: A critical analysis. *J Autoimmun.* 1 nov 2016;74:94-105.
111. VIDAL - Ustékinumab [En ligne]. [Consulté le 17 août 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23169/ustekinumab/>
112. Sciascia S, Radin M, Roccatello D, Sanna G, Bertolaccini ML. Recent advances in the management of systemic lupus erythematosus. *F1000Research* [En ligne]. 29 juin 2018 [Consulté le 17 août 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039948/>
113. Charbord P, Casteilla L. La biologie des cellules souches mésenchymateuses d'origine humaine. *médecine/sciences.* mars 2011;27(3):261-7.
114. Carcelain G. *Immunologie fondamentale et immunopathologie.* 2e éd. Elsevier Masson; 2018. p.308
115. Robb J. Cytokine receptors and hematopoietic differentiation [En ligne]. 2007 [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/23-hematopoiese-cellules-souches-hematopoietiques-facteurs-de-croissance%2013/07>
116. Eurostemcell. Les cellules souches mésenchymateuses : les "autres" cellules souches de moelle osseuse | [En ligne]. 2016 [Consulté le 17 août 2020]. Disponible sur: <https://www.eurostemcell.org/fr/les-cellules-souches-mesenchymateuses-les-autres-cellules-souches-de-moelle-osseuse>
117. Cheng R-J, Xiong A-J, Li Y-H, Pan S-Y, Zhang Q-P, Zhao Y, et al. Mesenchymal Stem Cells: Allogeneic MSC May Be Immunosuppressive but Autologous MSC Are Dysfunctional in Lupus Patients. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 15 nov 2019 [cité 18 août 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6874144/>
118. LEMTRADA 12 mg sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [En ligne]. [Consulté le 5 sept 2020]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/lemtrada_12_mg_sol_diluer_p_perf-134489-pharmacodynamie.html
119. Pignet G, Castilla-Llorente C, Puyade M, Terriou L, Badoglio M, Deligny C, et al. Indications et suivi des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris).* 1 déc 2017;104(12, Supplement):S169-80.
120. Notice patient - UROMITEXAN 400 mg/4 mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69566673&typedoc=N>
121. Alexander T, Arnold R, Hiepe F. [Autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol.* oct 2016;75(8):770-9.

122. Leone A, Radin M, Almarzooqi AM, Al-Saleh J, Roccatello D, Sciascia S, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in Systemic Lupus Erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 1 mai 2017;16(5):469-77.
123. Leng XM, Jiang Y, Zhou DB, Tian XP, Li TS, Wang SJ, et al. Good outcome of severe lupus patients with high-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: a 10-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol.* juin 2017;35(3):494-9.
124. Larghero J, Vija L, Lecourt S, Michel L, Verrecchia F, Farge D. Cellules souches mésenchymateuses et immunomodulation : vers de nouvelles stratégies immunosuppressives pour le traitement des maladies auto-immunes ? *Rev Médecine Interne.* 1 mars 2009;30(3):287-99.
125. Daikeler T, Durant C, Martin T, Launay D, Gluckman E, Farge D. Incidence et facteurs de risque de développer une maladie auto-immune secondaire après transplantation de cellules souches hématopoïétique pour maladie auto-immune sévère. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2011;32:S50-1.
126. Farge D, Terriou L, Badoglio M, Cras A, Desreumaux P, Hadj-Khelifa S, et al. Autogreffe des cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes : recommandations de la SFGM-TC. [Wwwem-Premiumcomdatarevues03698114v62i4S0369811414000868](https://www-em-premium-com/data/revues/03698114v62i4S0369811414000868) [Internet]. 21 août 2014 [cité 9 août 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/917225/resultatrecherche/1>
127. Centre de Référence des Maladies auto-immunes systémiques Rares d'Ile-de-France, Filière FAI2R (la filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rare). Traitements par thérapie cellulaire [En ligne]. 2018 [Consulté le 9 août 2020]. Disponible sur: <https://mathec.com/patients/sinformer/les-traitements-par-therapie-cellulaire/>
128. Maumus M, Pers Y-M, Ruiz M, Jorgensen C, Noël D. Cellules souches mésenchymateuses et médecine régénératrice: Quel avenir pour l'arthrose ? *médecine/sciences.* déc 2018;34(12):1092-9.
129. Deng D, Zhang P, Guo Y, Lim TO. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* août 2017;76(8):1436-9.
130. Gu F, Wang D, Zhang H, Feng X, Gilkeson GS, Shi S, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy. *Clin Rheumatol.* nov 2014;33(11):1611-9.
131. Can A, Celikkan FT, Cinar O. Umbilical cord mesenchymal stromal cell transplantations: A systemic analysis of clinical trials. *Cytotherapy.* 2017;19(12):1351-82.
132. Zhao L, Chen S, Yang P, Cao H, Li L. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 21 juin 2019 [cité 9 août 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6588914/>
133. Farge-bancel D. Treatment of severe refractory systemic lupus erythematosus by injection of allogeneic mesenchymal stem cells derived from the umbilical cord. 2018.

Annexe

Annexe 1 : Critères de Sapporo

Syndrome des Antiphospholipides primaire (SAPL)

Le syndrome des antiphospholipides est une maladie auto-immune caractérisée par des événements thrombotiques artériels et/ou veineux, des événements obstétricaux et la présence d'anticorps anti-phospholipides



Critères diagnostics (critères de Sapporo modifiés = critères de Sydney)

1. Critères cliniques :

- Episode thrombotique : un ou plusieurs épisode de thrombose veineuse, artérielle ou des petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organe prouvé par l'imagerie ou par l'histologie. *Les thromboses veineuses superficielles ne permettent pas de satisfaire ce critère.*

- Evènements obstétricaux : une ou plusieurs morts fœtales inexpliquées d'un fœtus morphologiquement normal, avant 10 SA

ou une ou plusieurs naissances prématurées d'un fœtus morphologiquement normal avant 34SA à cause d'une prééclampsie, d'une insuffisance placentaire

ou trois ou plus fausses couches spontanées avant 10SA, non expliqué par une anomalie chromosomique, une anomalie morphologique maternelle ou une cause hormonale.

2. Critères biologiques : présence d'un ou plusieurs anticorps antiphospholipides (aPL) à deux reprises à au moins 12 semaines d'intervalle.

- IgG et/ou IgM anti-cardiolipine (aCL) à taux modéré ou élevé (>40 unités GPL en ELISA ou titre >99^{ème} percentile)
- IgG et/ou IgM anti-β2GPI >40 unités GPL en ELISA ou titre >99^{ème} percentile
- Lupus anticoagulant (LA) détecté.

Au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique.



Fonds Européen de Développement Régional (FEDER)
Fonds für Regionale Entwicklung (EFRE)



Dépasser les frontières :
projet après projet
Der Oberrhein wächst zusammen,
mit jedem Projekt



The European Gateway

N° d'identification :

TITRE

**LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES INNOVANTES DU LUPUS
ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE PARMIS LESQUELLES : LES THERAPIES
CELLULAIRES ET BIOTHERAPIES**

Thèse soutenue le 23 septembre 2020

Par Clémentine Mille

RESUME :

Le lupus érythémateux systémique est une pathologie auto-immune rare certes mais qui intéresse les chercheurs par sa spécificité à pouvoir toucher différents organes. C'est la réaction de l'immunité contre des éléments du noyau cellulaire qui lui confère cette particularité. Les traitements standards du lupus érythémateux systémique permettent un contrôle de la maladie et un allongement des périodes sans crise. Néanmoins, ces traitements pris au long terme, peuvent causer de nombreux effets indésirables d'où la nécessité de trouver des alternatives thérapeutiques. Un grand nombre d'essais cliniques ont été réalisés ou sont en cours pour obtenir des biothérapies qui pourront bloquer des mécanismes responsables du lupus. A l'heure actuelle peu de molécules ont obtenu des résultats suffisants pour permettre leur commercialisation. Pourtant ces résultats ont l'avantage d'élargir les connaissances sur la maladie, en particulier sa physiopathologie. La thérapie cellulaire semble être une bonne alternative mais est, elle aussi, au stade d'étude. Cette thèse regroupe des études effectuées durant ces dernières années autour de ces deux alternatives thérapeutiques.

MOTS CLES : Lupus érythémateux systémique, thérapie cellulaire, biothérapie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Professeur Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	Unité de thérapie cellulaire et banque de tissus	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

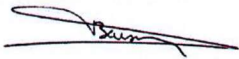
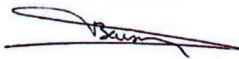


Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 23 septembre 2020

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Clémentine MILLE</p> <p><u>Sujet</u> : LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES INNOVANTES DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE PARMIS LESQUELLES : LES THERAPIES CELLULAIRES ET BIOTHERAPIES</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Danièle BENSOUSSAN, Professeur Directeur : Mme Danièle BENSOUSSAN, Professeur Juges : Mme Shirine MOHAMED, Praticien Hospitalier M. Mihayl VARBANOV, Maître de Conférences Mme Elodie AURORE-MONGIS, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 21/08/2020</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;">  Le Président du Jury D. BENSOUSSAN </div> <div style="text-align: center;">  Directeur de Thèse D. BENSOUSSAN </div> </div>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 25.08.2020</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <div style="text-align: center;">  Pr. Raphaël DUVAL </div>	<p align="center">Vu, Nancy, le 7.09.2020</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <div style="text-align: center;">  Pierre MUTZENHARDT </div> <p align="right">N° d'enregistrement : 11328C</p>