

Journée mondiale du Lupus érythémateux

Comme un vent de nouveauté...

Cette année, l'Association des patients atteints de lupus fête son 20^e anniversaire. L'occasion de faire le point sur les dernières connaissances qui sont allées de pair avec de nouveaux types de traitements. Car il souffle comme un vent de nouveauté sur le front du lupus!

56 ans que ce n'était pas arrivé, selon la FDA: voilà donc le premier médicament à avoir reçu une approbation contre le lupus depuis toutes ces années! Ce médicament est le belimumab, un inhibiteur ciblant la protéine B-lymphocyte (BLYS). Mais il n'est pas le seul dans le pipeline, et les prochains mois pourraient connaître de nouvelles demandes d'autorisation.

Ces nouveaux traitements sont le résultat d'une connaissance affinée des mécanismes de la maladie ces dernières années. «*Tout d'abord, nous en avons une meilleure compréhension sur le plan génétique, explique le Pr Frédéric Houssiau, rhumatologue aux Cliniques Universitaires Saint-Luc à Bruxelles. Nous savons qu'il faut la combinaison de différents gènes pour déclencher la maladie, mais aussi que dans la promotion des gènes, les SNP (Single nucleotide polymorphism) sont susceptibles d'induire une surproduction de cytokines. Dans le cas du lupus, les malades accumulent une série de SNP qui vont favoriser l'immunité; le système immunitaire étant plus sollicité, on pourrait dire que, parfois, il dérape conduisant, c'est que*



qui a été constaté dans le modèle animal, au lupus. Mais le lupus – qui est davantage un syndrome qu'une maladie – n'implique pas que les gènes: il a des facteurs favorisants qui ne sont pas encore ou peu connus...»

Auto-immunité sous la loupe

Autre mécanisme qui est désormais mieux connu: ceux de l'auto-immunité. «*Dans le lupus, les cytokines impliquées sont les interférons de type 1, produits en grandes quantités par les malades lupiques en phase active. Mais il y en a d'autres: les BLYS (B-Lymphocyte stimulator) produits en excès dans le cas du lupus. Mais attention: ce n'est pas parce que ces cytokines sont induites qu'elles vont inévitablement provoquer un lupus; il s'agit de facteurs favorisants que l'on retrouve par ailleurs dans d'autres maladies 'cousines' du lupus».*

Ces nouvelles cibles identifiées,

on comprend donc que des traitements adaptés ont dès lors été conçus, plus ciblés. Le premier à avoir reçu l'approbation est donc le belimumab, «*un anticorps monoclonal de type IgG1 totalement humanisé qui inhibe l'activité biologique du facteur de stimulation des lymphocytes B (BLYS) en empêchant*

sa liaison à ses récepteurs sur le lymphocyte B»¹. Mais le Pr Houssiau tient à tempérer cette bonne nouvelle: «C'est vrai que cela montre qu'il y a des avancées sur le front du lupus, mais il ne s'agit toujours que de traitements qui vont atténuer les symptômes, et non guérir la maladie. De plus, ce nouveau traitement n'est pas destiné à tous les patients lupiques, mais à ceux qui seraient résistants aux traitements classiques, sans atteintes rénales, en tout cas pour l'instant...»

Une autre piste à l'étude est celles des anti-interférons de type 1 impliqués, on l'a dit, dans le lupus. Mais là encore, il faudra attendre pour voir si ces traitements ne risquent pas de bloquer tous les interférons.

Enfin, des anti-CD22 (epratuzumab) pourraient également apporter une aide supplémentaire dans l'arsenal actuel, pour cibler les lymphocytes B impliqués contre les auto-anticorps: «*Ces anti-CD22, qui ciblent donc le CD22 à la surface des lymphocytes B, semblent dépler beaucoup moins les lymphocytes B que les anti-CD20 (ofatumumab, rituximab), jusque là utilisés».*

Optimal global care

Toutes ces nouvelles découvertes ne doivent cependant pas jeter le discrédit sur les traitements actuels. Le Pr Houssiau insiste: «*Il y a beaucoup de patients qui répondent aux traitements actuels, pour autant que ces maladies soient traitées par des médecins qui ont une expérience solide dans le lupus. La qualité des soins et la qualité de vie des patients dépendent du traitement. Mais aussi de son observance! Par ailleurs, il faut savoir que l'on assiste aujourd'hui à une meilleure utilisation des traitements classiques, ce qui en réduit les effets secondaires tout en gardant la même efficacité. Et donc si les nouveaux traitements qui arrivent sont de bonnes nouvelles, ils sont davantage réservés, pour l'instant, à des cas bien précis, réfractaires aux traitements classiques qu'il ne faut pas sous-estimer!»*

Ce recours aux médecins expérimentés est également souligné par

Bernadette Van Leeuw, présidente de l'Association Lupus Erythémateux: «*Il s'agit d'une maladie très complexe, aux formes très différentes, et très mouvante aussi. Même si les médecins sont de plus en plus informés sur le lupus, il reste difficile d'être un spécialiste lorsqu'on verra tout au plus un ou deux cas sur toute une carrière! Il n'y a en effet 'que' 5.000 patients en Belgique, ce qui laisse peu de chances pour un médecin non spécialisé d'en suivre plusieurs... En plus, la diversité de la maladie implique des traitements de plus en plus personnalisés, de plus en plus adaptés, comme c'est le cas par exemple de la cortisone dont les doses sont réduites depuis quelques années; mais il faut le savoir...»*

Pour informer médecins mais aussi grand public, l'association organise le 14 mai, soit quatre jours après la journée mondiale du lupus, une conférence ouverte à tous. Des spécialistes belges et français feront le point sur tous ces aspects².

Carine Maillard

1. S.O. Keeling, *Rhumatologie* 2010;1(4) (www.rumatologieconferences.ca)

2. La conférence se tiendra au Sodehotel de Woluwé-St-Lambert, Avenue Mounier 5 à 1200 Bruxelles, de 13h30 à 18h30. Inscriptions au 0487/266.664, ou contact@lupus.be sur www.lupus.be

Les dendrimères contre les maladies inflammatoires chroniques?

Apparus à l'aube des années 80, les dendrimères font depuis l'objet de nombreuses recherches. Il s'agit de polymères en forme d'arbre qui ont déjà montré leur potentiel thérapeutique dans l'administration des médicaments (nanomédecine), l'imagerie médicale et l'ingénierie tissulaire.

Récemment, une équipe française a montré qu'une famille de dendrimères, les dendrimères azabisphosphonate (ABP), ciblent sélectivement les monocytes et interagissent avec eux pour les diriger vers une action anti-inflammatoire. Sur la base de ces premiers résultats, Myriam Hayder et ses collègues de l'université de Toulouse¹ ont exploré cette propriété pour évaluer le potentiel thérapeutique de cette nouvelle famille de dendrimères dans le traitement d'une maladie inflammatoire, la polyarthrite rhumatoïde.

Pour ce faire, les chercheurs ont utilisé deux modèles animaux qui miment les effets de la polyarthrite rhumatoïde humaine: la souris IL-1ra^{-/-} qui développe

spontanément l'affection après 4 semaines de vie et la souris K/BxN où l'arthrite est induite par injection d'autoanticorps.

Des injections intraveineuses de dendrimère ABP ont permis d'inhiber le développement de l'arthrite inflammatoire dans les deux modèles animaux: la disparition de la maladie était caractérisée par des membranes synoviales normales, des taux réduits de cytokines inflammatoires et l'absence de destruction du cartilage et d'érosion osseuse.

«*Les dendrimères moduleraient ainsi les effets néfastes d'une activité inflammatoire trop importante qui est à l'origine des maladies inflammatoires chroniques. Il est important également de souligner que les doses administrées (de 1 à 10 mg/kg) sont compatibles avec les doses thérapeutiques chez l'homme»*, déclare Rémy Poupot, l'un des auteurs.

De plus, le dendrimère ABP présente aussi une activité anti-ostéoclastique sur la souris et in vitro sur des cellules

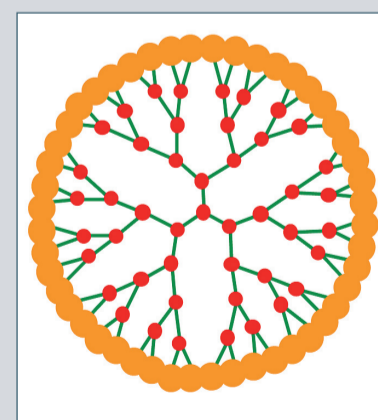


Schéma d'un dendrimère (AM.Caminade, Inserm)

humaines (monocytes et membranes synoviales de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde).

Ces démonstrations précliniques suggèrent donc de nouvelles pistes d'utilisation potentielle du dendrimère ABP dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

M.V.

1. *Sci Transl Med* 2011;3(81):81ra35

TriBvit

Acide folique 800 µg
Vitamine B12 500 µg
Vitamine B6 3 mg

MEDA