

ACTUS JDP 2015



PARTAGEONS L'ACTUALITÉ EN DERMATOLOGIE !

QUOI DE NEUF EN MÉDECINE INTERNE 2015 : UNE ANNÉE RICHE EN PUBLICATIONS

Des données encourageantes pour plusieurs biothérapies dans le traitement du lupus érythémateux systémique et autres connectivites. Une efficacité spectaculaire du rituximab dans les vascularites associées aux ANCA.



Actualité du Lupus érythémateux systémique

Dans le lupus érythémateux systémique, un grand nombre d'études prospectives randomisées de phase II ou de phase III ont été publiées en 2015. L'interféron α est impliqué dans la physiopathologie de plusieurs maladies auto-immunes, dont le lupus érythémateux systémique. Un essai contre placebo d'un anticorps monoclonal anti-interféron α , le rontalizumab, dans cette maladie, montre des résultats a priori décevants puisque ni le critère de jugement principal, ni certains des critères secondaires n'ont été atteints. Cependant, l'analyse par sous-groupe révèle une diminution de l'activité de la maladie et de l'utilisation de corticoïdes chez les patients ayant une signature interféron de faible niveau.

Les résultats sont également mitigés pour les nouveaux inhibiteurs du facteur d'activation des lymphocytes B (anticorps monoclonaux anti-BAFF). Le critère de jugement principal n'a pas été atteint par le blisibimod dans l'étude de phase II PEARL-SC. Mais, dans le sous-groupe des patients ayant les formes les plus sévères, un effet bénéfique notable a

été observé avec amélioration de la protéinurie. Ces résultats devraient permettre la poursuite du développement de cette molécule.

Deux études prospectives randomisées contre placebo indépendantes (Illuminate I et II) ont été menées avec un autre anti-BAFF, le tabalumab, et ont donné des résultats contradictoires malgré des méthodologies strictement identiques.

L'efficacité de l'épratuzumab, anticorps monoclonal anti-CD22, reste significative 3,2 ans après la fin de l'étude Emblem, avec une diminution de l'activité de la maladie, de la dose de corticothérapie et une amélioration de la qualité de vie dans le bras épretuzumab comparativement au bras placebo. En revanche, l'analyse des résultats à 10 ans du début de l'étude Maintain confirme, l'absence de différence significative entre les deux bras : mycophénolate mofétil et azathioprine dans le traitement d'entretien du lupus systémique. Cette étude souligne également l'excellente valeur pronostique d'une diminution précoce de la protéinurie, associée à une évolution rénale favorable.

De plus, deux études préliminaires ouvrent des perspectives intéressantes. L'une étudie l'effet du bortézomib, inhibiteur du protéasome, qui induit une déplétion plasmocytaire et diminue l'activité de la maladie et les marqueurs d'activité biologique chez un petit collectif de 12 patients. L'autre utilise de faibles doses d'IL2 pour stimuler in vitro les lymphocytes T régulateurs des patients atteints de lupus systémique.

Rituximab dans le purpura thrombopénique immunologique. Le rituximab, anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, a été testé dans deux études prospectives randomisées chez les patients ayant un purpura thrombopénique immunologique intolérants à la cortisone ou corticorésistants. Dans la première étude, le rituximab testé contre placebo, entraîne une réponse chez 60 % des patients, mais cette réponse est limitée dans le temps et ne diminue pas la nécessité de recours à la splénectomie. Une autre étude indique que l'association de thrombopoïétine recombinante au rituximab augmente significativement le taux de réponse et diminue la durée nécessaire à l'obtention d'une rémission comparativement au rituximab utilisé seul.

Autre résultat en demi teinte, dans la sclérodermie systémique cette fois, le sildénafil ne s'est pas montré supérieur au placebo sur le critère de jugement principal, qui était le temps de guérison des ulcères digitaux dans l'étude Seduce, étude comparant le sildénafil à un placebo dans la cicatrisation des ulcères digitaux. En revanche, le traitement par sildénafil était associé à une diminution significative du nombre d'ulcères digitaux comparativement au bras placebo.

D'autres molécules sont à l'essai dans la sclérodermie systémique. Ainsi, un anticorps monoclonal anti-TGF β , le fresolimumab, a été utilisé sur un petit nombre de patients (n=7), permettant d'observer une amélioration de l'atteinte cutanée, une diminution de l'infiltration cutanée documentée histologiquement et une amélioration de l'infiltration cellulaire et du dépôt de collagène dans les tissus. Ces résultats ouvrent la voie à un essai prospectif randomisé.

Dans l'hypertension artérielle pulmonaire, l'étude randomisée Ambition démontre l'intérêt de l'association ambrisentan-tadalafil, par rapport aux deux molécules testées en monothérapie. Les patients inclus dans cette étude avaient une hypertension artérielle pulmonaire associée ou non à une connectivite. Le risque d'événement défavorable, critère de jugement principal, était divisé par deux chez les patients traités par l'association et les effets bénéfiques du traitement persistaient à 24 semaines. Cette étude valide la stratégie consistant à traiter d'emblée par une combinaison de deux médicaments, les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire.

Actualité thérapeutique des vascularites

Actualité de la maladie de Behçet. Il n'existait aucun traitement efficace pour **les ulcérations buccales des personnes souffrant d'une maladie de Behçet en dehors de la colchicine**. Une étude turque de phase II met en évidence l'effet thérapeutique de l'apremilast, perceptible dès la deuxième semaine de traitement et qui s'est maintenu pendant les 24 semaines de l'étude chez des patients ne recevant pas de colchicine. Une étude de phase 3 a démarré pour confirmer ces résultats.

Actualités thérapeutiques dans les vascularites associées aux ANCA.

Le rituximab avait déjà apporté la preuve de son intérêt dans le traitement des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA), mais les rechutes étaient fréquentes en l'absence de traitement d'entretien. Dans l'essai français MAINRITSAN, 17 rechutes (29%) ont été observées à 28 mois chez les patients traités par azathioprine, tandis que 3 (5%) rechutes seulement étaient survenues dans le bras rituximab. Ainsi, le rituximab semble plus efficace que le traitement de référence par azathioprine dans la prévention des rechutes au cours des vascularites associées aux ANCA.

Enfin, l'essai CORTAGE, étude prospective randomisée menée chez les sujets âgés de plus de 65 ans atteints de vascularite associée aux ANCA, a démontré qu'une dose réduite de cyclophosphamide et de prednisone est aussi efficace en traitement d'attaque de la maladie qu'une dose standard. De plus, cette dose réduite permet de diminuer les risques d'effets secondaires, en particulier les infections. Cela ouvre la voie à des traitements moins agressifs chez les patients atteints d'autres maladies auto-immunes.

D'après la communication de Luc Mouthon (hôpital Cochin, Paris)