



Stratégies d'immunothérapie ciblée au cours des vascularites associées aux ANCA

Xavier Puéchal

► To cite this version:

Xavier Puéchal. Stratégies d'immunothérapie ciblée au cours des vascularites associées aux ANCA. Revue du Rhumatisme, 2019, 86, pp.33 - 38. <10.1016/j.rhum.2018.06.005>. <hal-03486225>

HAL Id: hal-03486225

<https://hal.science/hal-03486225v1>

Submitted on 20 Dec 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.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Stratégies d'immunothérapie ciblée au cours des vascularites associées aux ANCA

Xavier Puéchal^{1,2,3}

¹Centre de Référence des Maladies Systémiques Auto-immunes rares, Département de Médecine Interne, Hôpital Cochin, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, 27, rue du faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France

²Université Paris Descartes, 12 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France

³Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR 8104, Paris, France ;

Téléphone : +33 1 58 41 32 41

Fax : +33 1 58 41 29 68

Mail : xavier.puechal@aphp.fr

RESUMÉ

L'immunothérapie ciblée bouleverse la prise en charge des vascularites associées aux ANCA (VAA). Cette mise au point synthétise sa place actuelle, les indications validées et les pistes de développement. Le rituximab est validé comme traitement d'induction des granulomatoses avec polyangéite (GPA, Wegener) et des polyangéites microscopiques sévères. Il n'est pas moins efficace que le cyclophosphamide. Il est particulièrement utile en cas de forme réfractaire ou de rechute, chez les femmes en âge de procréer ou chez les patients ayant déjà reçu du cyclophosphamide. En cas de rechute, il est plus efficace que le cyclophosphamide. Pour maintenir la rémission, un traitement d'entretien est nécessaire et le rituximab a démontré sa supériorité par rapport au traitement immunosuppresseur conventionnel. Le rituximab a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux USA, et en Europe comme traitement d'induction des formes sévères de GPA et PAM ; une extension pour le traitement d'entretien est en cours d'instruction. Dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss), un traitement d'entretien par le mépolizumab (anti interleukine-5) est efficace sur l'épargne cortisonique et les manifestations asthmatiques et rhinosinusiennes mais l'efficacité sur la vascularite reste plus incertaine. Une AMM a été obtenue et le rituximab est aussi évalué en traitement d'induction et d'entretien. Les immunoglobulines peuvent être utiles comme traitement adjuvant d'une VAA active, avec sévère immunodépression, surtout en cas d'infection. Les échanges plasmatiques sont indiqués dans les VAA avec insuffisance rénale évoluée et peut-être en cas d'hémorragie alvéolaire, ce que pourra analyser en 2018 une large étude internationale.

Les vascularites associées aux ANCA (VAA) comprennent la granulomatose avec polyangéite (Wegener, GPA), la polyangéite microscopique (PAM) et la granulomatose éosinophilique

avec polyangéite (Churg-Strauss, GEPA). L'avènement de l'immunothérapie ciblée est en train de modifier et d'améliorer la prise en charge de ces vascularites. Cette revue propose une revue générale sur sa place actuelle, ses indications validées et les pistes de développement en cours.

Mots clés : Immunomodulation thérapeutique ; vascularites nécrosantes ; granulomatose avec polyangéite ; granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; agent biologique ; rituximab.

1/ Principes du traitement

1.1/ Granulomatose avec polyangéite

Le traitement de la GPA fait appel à un traitement initial d'induction avec forte corticothérapie et immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou rituximab, voire méthotrexate dans les formes limitées) dont l'objectif est la mise en rémission du patient (1,2). Dès que celle-ci est obtenue, un traitement d'entretien est alors débuté dont l'objectif est le maintien de cette rémission et qui était classiquement l'azathioprine ou le méthotrexate (1-4). Le contrôle de l'affection nécessite un traitement long. Néanmoins, des rechutes surviennent chez plus de la moitié des patients (4). Une des conséquences est la survenue d'effets secondaires fréquents et sévères.

1.2/ Polyangéite microscopique

L'établissement d'une stratégie thérapeutique ne se conçoit qu'en milieu spécialisé et de façon adaptée à la gravité de la maladie définie par le five factor score (FFS) (2,5) (Encadré 1). Le traitement initial d'induction a pour objectif la mise en rémission. La base de la thérapeutique du traitement d'induction reste la corticothérapie (2,6), qui est associée aux immunosuppresseurs en cas de FFS supérieur ou égal à 1 (2,5,7). Un traitement d'entretien est alors débuté dont l'objectif est le maintien de cette rémission et qui était classiquement l'azathioprine ou le méthotrexate pour les formes avec FFS au moins égal à 1 (2-4).

2/ Ciblage du lymphocyte B

2.1/ Rationnel pour le ciblage du lymphocyte B

Au cours des VAA, les arguments pour l'utilisation d'un biomédicament ciblant le lymphocyte B sont nombreux. L'activation des lymphocytes B et les taux de BAFF (B-cell activating factor) corrélient avec l'activité de la maladie (8,9). Au sein des granulomes, se trouvent des zones riches en lymphocytes B CD20 contenant des lymphocytes B mémoires auto-réactifs avec affinité pour l'antigène PR3 des ANCA et sécrétant des auto-anticorps (10,11). Les ANCA sont reconnus être impliqués dans la pathogénie des VAA (12). De plus, les ANCA stimulent les polynucléaires neutrophiles pour relarguer du BAFF qui pourrait ainsi pérenniser la production d'ANCA en augmentant la survie des lymphocytes B auto-réactifs (13).

2.2/ Le rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le récepteur CD20 présent à la surface des lymphocytes B. Le CD20 est un récepteur très spécifique des lymphocytes B matures, mais absent des précurseurs des lymphocytes B et des plasmocytes. Le rituximab agit en détruisant sa cible qu'est le lymphocyte B.

2.2.1/ Rituximab en traitement d'induction

Le rituximab représente une alternative dans le traitement d'induction des VAA. Il a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux USA en avril 2011, en association aux corticoïdes, pour l'utilisation au cours de la GPA et de la PAM de l'adulte. En mars 2013, il a obtenu une AMM européenne, en association aux corticoïdes, pour le traitement d'induction de la GPA et PAM sévère.

Les études ouvertes préliminaires ont concerné des patients atteints de GPA le plus souvent réfractaire (14,15). Une mise en rémission complète a ainsi été rapportée chez plus

de 75 % des patients. Un délai de 3 mois est parfois nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique maximal. Les formes granulomateuses répondent moins bien que les formes vascularitiques (16).

Deux études prospectives multicentriques contrôlées ont comparé, chez des patients atteints de GPA ou de PAM, le rituximab (4 perfusions de 375 mg/m² à une semaine d'intervalle) au cyclophosphamide, en traitement d'induction, associé à une corticothérapie. Le taux de mise en rémission complète n'est pas différent entre les deux médicaments avec un profil de tolérance comparable à court terme (17,18). Cependant, en cas de rechute, le rituximab est associé à un meilleur taux de mise en rémission (18). Les patients randomisés dans le groupe cyclophosphamide mais ne répondant à ce traitement ont reçu secondairement du rituximab, qui a permis l'obtention d'une rémission dans la majorité de ces cas de vascularite réfractaire (19). Une analyse post-hoc a suggéré que les patients avec ANCA anti-protéinase 3 (PR3) répondraient mieux au rituximab que ceux ayant des ANCA anti-myéloperoxydase (MPO) (20). Le taux de rémission prolongée à 18 mois n'est pas inférieur chez les patients ayant reçu uniquement 4 perfusions hebdomadaires de rituximab par rapport à ceux traités par cyclophosphamide relayé, à la rémission, par l'azathioprine en entretien pendant 12 à 15 mois (21). Le suivi de ces études a montré que les taux d'effets indésirables restaient aussi comparables à 18 mois entre les deux bras de traitement. Le rituximab est également efficace pour obtenir une nouvelle rémission après une rechute survenue au décours d'une poussée initiale antérieurement mise en rémission par le rituximab (22,23).

Dans ces deux études prospectives multicentriques contrôlées, le nombre de patients atteints de PAM était modeste (17,18). Le taux de mise en rémission n'était pas différent

entre les deux thérapeutiques avec un profil de tolérance également comparable à court terme.

Dans la vraie vie, le rituximab en traitement d'induction et d'entretien au cours de la GPA donne aussi d'excellents résultats (24). À 2 ans, le taux de maintenance thérapeutique est de 78 % et la survie sans rechute de 85 %. Le profil de tolérance est aussi très acceptable avec un taux d'infection sévère de 4,9 et d'effet indésirable sévère de 8,1 pour 100-patient-années.

Le rituximab en traitement d'induction représente ainsi une avancée thérapeutique pour les patients atteints de GPA ou de PAM sévère, surtout dans les formes en rechute ou réfractaires, ainsi que chez les femmes en âge de procréer. Il permet aussi d'éviter de cumuler des doses importantes de cyclophosphamide qui sont associées à une augmentation du risque de lymphome et de tumeurs vésicales.

2.2.2/ Rituximab en traitement d'entretien

Dans tous les cas, un traitement d'entretien pour maintenir la rémission est nécessaire après l'obtention d'une rémission par le rituximab (25,26).

L'étude multicentrique randomisée contrôlée ouverte, MAINRITSAN, menée par le Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV), a montré l'intérêt du rituximab en traitement d'entretien chez des patients atteints de GPA ou PAM sévère, nouvellement diagnostiquée ou en rechute, après obtention d'une rémission obtenue par le cyclophosphamide. Administré sous forme de perfusions semestrielles à faibles doses (500 mg) pendant 18 mois, le rituximab divise par 6 la probabilité de rechutes sévères au 28^e mois par rapport au traitement d'entretien classique représenté par l'azathioprine administré pendant 22 mois, sans différence de tolérance (27). Le suivi à 5 ans montre la

poursuite de la supériorité du rituximab dans la prévention des rechutes par rapport à une immunosuppression conventionnelle initiale par azathioprine, sans différence de toxicité, et avec un bénéfice en termes de survie (28). Les données de l'étude MAINRITSAN ont permis le dépôt d'une demande d'extension d'AMM pour le rituximab en traitement d'entretien de la GPA et de la PAM, qui est en cours d'instruction.

Il existe cependant des rechutes tardives après un tel traitement d'entretien par le rituximab. Les facteurs associés à un risque de rechute sont représentés par l'existence d'une GPA (21), d'une rechute antérieure (21), la positivité initiale des ANCA anti-PR3 (21,28) et la persistance de la positivité des ANCA (28). Le bénéfice de la prolongation de la durée du traitement d'entretien par le rituximab est en cours d'évaluation par le GFEV et sera particulièrement important à préciser notamment chez les patients à fort risque de rechute ayant des ANCA anti-PR3 et/ou les gardant.

Une autre étude randomisée contrôlée internationale est en cours pour confirmer la supériorité du rituximab pour maintenir la rémission, chez des patients atteints de GPA ou PAM en rechute, après mise en rémission obtenue par le rituximab, qui ont été randomisés pour recevoir en traitement d'entretien du rituximab (1 g tous les 4 mois) ou de l'azathioprine (23).

La meilleure stratégie d'utilisation du rituximab en traitement d'entretien a aussi donné lieu à des essais comparatifs. L'étude de la repopulation des cellules B ou de la réascension des ANCA ne permet pas de prédire de façon fiable les rechutes mais l'association des deux marqueurs peut être utile, à titre individuel, pour envisager un éventuel retraitement (29,30). L'étude multicentrique prospective contrôlée MAINRITSAN 2 du GFEV a montré un taux de rechute comparable entre des perfusions de rituximab systématiquement administrées tous les 6 mois ou uniquement en cas d'augmentation du

taux des ANCA ou de repopulation B, malgré un nombre inférieur de perfusions en cas de traitement à la demande (médiane de 3 versus 5) (30).

2.2.3/ Effets indésirables du rituximab

Le rituximab expose à des effets indésirables, surtout infectieux (15). Des cas de pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci* ont été rapportés ; une prophylaxie est recommandée pendant toute la durée du traitement et jusqu'à la repopulation B (31). Quelques cas de leuco-encéphalopathie multifocale (LEMP) ont été rapportés (32), de même que des réactivations d'hépatite B. Il n'y a pas de risque néoplasique (néoplasie solide) documenté sous rituximab. Au contraire, les patients atteints traités par le rituximab pour une VAA pourraient avoir un moindre taux de néoplasies que ceux traités par le cyclophosphamide en traitement d'induction (33). Le rituximab peut induire une libération cytokinique, responsable de réactions lors de la perfusion (fièvre, frissons, manifestations hémodynamiques), essentiellement lors des premières injections et ne contre-indiquant pas la poursuite du traitement. Des symptômes de type maladie sérique peuvent rarement survenir (apparition d'anticorps anti-chimérique) avec des arthralgies et de la fièvre, souvent après le 3^e jour. Une hypogammaglobulinémie peut se prolonger au décours d'un traitement par rituximab avec un risque d'augmentation de l'incidence des infections. Des cas de neutropénie tardive et de vascularite induite ont été décrits.

2.2.4/ Conclusions sur le rituximab

Dans les situations exclues de l'étude princeps (18), le rituximab n'est pas recommandé, *i.e.* dans la GEPA, la vascularite associée aux anticorps anti-membrane basale glomérulaire

(Goodpasture), en cas d'hémorragie alvéolaire nécessitant une ventilation mécanique ou d'insuffisance rénale avec créatininémie > 350 µmol/L.

En conclusion, l'arrivée des anti-CD20 ouvre une nouvelle voie thérapeutique, qui est particulièrement intéressante en traitement d'induction des formes réfractaires, en rechute ou en cas de désir de grossesse et en traitement d'entretien des VAA sévères. Elle permettra de limiter les complications associées du cyclophosphamide sur le long terme et peut-être une épargne cortisonique au cours des VAA et notamment au cours de la GPA. Néanmoins, leur utilisation devra être confortée par des études à long terme actuellement absentes pour mieux cerner leur efficacité, leur tolérance mais aussi leur impact médico-économique au cours de ces affections chroniques.

2.3 Autres thérapeutiques ciblant le lymphocyte B

D'autres thérapeutiques ont été évalués dans la GPA ciblant la cytokine B lymphocyte stimulator (BLyS) ou B-cell activating factor (BAFF) qui joue un rôle central dans la sélection, la différenciation et l'homéostasie des cellules B et dont la surexpression peut promouvoir la survie de cellules B auto-réactives. Des taux élevés de BLyS sont présents au cours des VAA, et surtout de la GPA (34,35). Les ANCA peuvent augmenter le relargage de BLyS des polynucléaires activés et ainsi favoriser la survie des lymphocytes B activés (35). Le belimumab, anticorps monoclonal anti-BLyS, évalué comme traitement d'entretien de la GPA et de la PAM en association avec l'azathioprine, n'a pas permis de diminuer le taux de rechute des patients traités par rapport à ceux recevant uniquement l'azathioprine (36).

3/ Les anti-TNF alpha

3.1/ Rationnel d'utilisation d'un anti-TNF alpha

Des arguments existent pour envisager de cibler le TNF alpha au cours des VAA. Dans un modèle murin, le TNF est nécessaire pour produire une réponse inflammatoire (37). L'ARN messager du TNF est uprégulé dans les cellules mononucléées des patients atteints de GPA (38). Le TNF alpha favorise la translocation de l'antigène PR3 normalement intracytoplasmique à la membrane du polynucléaire, lui permettant ainsi de devenir disponible pour la fixation aux ANCA (39). Du TNF alpha est produit *in situ* dans les sites extravasculaires atteints par la GPA (40).

3.2/ Données disponibles avec l'infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé spécifiquement contre le TNF alpha. Il a parfois été utilisé en traitement d'induction bref des GPA réfractaires, après échec d'un traitement conventionnel, sans immunosuppresseur associé. Une rémission a été obtenue avec l'infliximab dans plus de 80 % des cas dans les études ouvertes ayant inclus au total une quarantaine de patients atteints de GPA en échec thérapeutique (41). Une étude pilote française a randomisé le rituximab ou l'infliximab dans des formes de vascularite rebelles à plusieurs lignes d'immunosuppression (42). Quelques réponses ont été obtenues sous infliximab mais avec une tendance en faveur du rituximab qui supprime totalement ce biomédicament actuellement. L'infliximab expose aussi les patients à une augmentation de la fréquence des infections sévères.

3.3/ Données disponibles avec l'étaNERCEPT

L'étaNERCEPT est un récepteur soluble du TNF alpha. La seule étude contrôlée publiée a comparé l'étaNERCEPT et un placebo en plus du traitement conventionnel chez des patients atteints de GPA (43). Aucun bénéfice n'a été obtenu sous étaNERCEPT, comme traitement

d'entretien ni peut-être d'induction. Les patients ayant reçu l'étanercept en association avec le cyclophosphamide ont développé davantage de néoplasies solides que ceux ayant reçu le placebo.

4/ Les immunoglobulines intraveineuses

Les immunoglobulines sont constituées essentiellement d'IgG humaines. Plusieurs mécanismes d'action sont décrits, comme la neutralisation des anticorps circulants, la modulation de la cascade du complément, le contrôle de l'activation des lymphocytes B, des sous populations de lymphocytes T, de la fonction des cellules dendritiques, de l'activité des cellules granulocytaires et des cellules NK. Ces mécanismes sont peut-être intriqués. L'effet thérapeutique dépend de leur fragment constant (Fc) et de sa sialylation qui semble jouer un rôle important. L'interaction entre le fragment Fc des IgG et le récepteur Fcγ des cellules cibles paraît essentielle mais les immunoglobulines semblent aussi avoir différentes actions sur l'immunité innée et adaptative.

L'intérêt des gammaglobulines par voie veineuse a été suscité par leur efficacité dans la maladie de Kawasaki où elles préviennent le développement des anévrysmes des artères coronaires. Les immunoglobulines ont été essentiellement employées chez les malades avec VAA en rechute mais elles ont également été testées chez des patients non encore traités (44,45). Ce traitement, qui permet également d'obtenir une diminution du titre des ANCA, peut parfois être efficace. Néanmoins, un certain nombre de malades rechutent à l'arrêt des perfusions limitant l'intérêt de cette thérapeutique, qui est dans l'ensemble bien tolérée. Ce traitement peut être particulièrement utile, en association avec une immunosuppression, pour passer un cap chez certains patients avec une vascularite active dans un contexte de sévère immunodépression, surtout en cas d'infection. Les immunoglobulines sont

administrées par voie intraveineuse à la dose de 2 g par kilo chaque mois en 2 jours ou par une perfusion échelonnée (0,4 g/kg/j) pendant 5 jours, d'autant plus que le patient présente une insuffisance rénale. Une demande d'AMM est en cours d'instruction.

5/ Les échanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques ont été initialement proposés en raison du caractère présumé pathogène des ANCA. Il n'y a pas actuellement d'indication validée de première ligne des échanges plasmatiques dans les VAA en dehors d'une atteinte rénale (2). Néanmoins, les échanges plasmatiques sont indiqués dans les VAA avec insuffisance rénale évoluée. Dans une étude randomisée contrôlée, ils se sont montrés significativement supérieurs aux bolus de méthylprednisolone chez des patients avec une créatininémie initiale supérieure à 500 µmol/l pour diminuer le nombre de patients dialysés à 3 et 12 mois (46). Néanmoins, ils n'affectent pas la survie globale et il est possible que le bénéfice rénal ne se maintienne pas sur le long terme. Certains auteurs les préconisent aussi dans les hémorragies alvéolaires mais sans documentation scientifique actuellement disponible. Une étude internationale a inclus plus de 700 patients afin de valider l'indication des échanges plasmatiques en cas d'insuffisance rénale modérée ou d'hémorragie alvéolaire (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00987389?term=pexivas&rank=1>). Les premiers résultats seront disponibles en 2018.

6/ Les modulateurs de la costimulation et les anti-lymphocytes T

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre un marqueur des lymphocytes (CD52). Il a été essentiellement utilisé dans les affections hématologiques

malignes, mais il a pu être un traitement de « secours » dans quelques vascularites rebelles et très sévères (47). Son risque infectieux est majeur car il est très lymphopéniant.

Après une première étude ouverte encourageante avec l'abatacept, inhibiteur de la costimulation des lymphocytes T, une étude contrôlée versus placebo est en cours dans des GPA en rechute sans critère de gravité (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02108860?term=abrogate&rank=1>).

GRANULOMATOSE ÉOSINOPHILIQUE AVEC POLYANGÉITE (CHURG-STRAUSS)

1/ Principes du traitement

Le traitement ne se conçoit qu'en milieu spécialisé. La corticothérapie reste la base de la thérapeutique de la GEPA (2). L'indication des immunosuppresseurs, notamment du cyclophosphamide, repose sur la constatation de facteurs pronostiques défavorables selon le FFS (Encadré 1) (5), qui sont absents chez la majorité des patients. Chez ces patients, le cyclophosphamide n'est pas indiqué d'emblée et ne se conçoit qu'après échec d'une corticothérapie seule ou en cas de rechute (2).

2/ Le rituximab

Même si le rituximab a été validé dans le traitement d'induction de la GPA et la PAM sévères, les patients avec GEPA étaient exclus des deux études princeps. L'expérience avec ce traitement est donc actuellement trop faible pour pouvoir le préconiser comme alternative au cyclophosphamide en première intention du traitement d'induction de la GEPA (2,15).

Plusieurs courtes séries ont été publiées avec des résultats encourageants en traitement d'induction et aussi d'entretien. La plus grande série rétrospective regroupe 41 patients atteints de GEPA dont le tiers avait une vascularite réfractaire et la moitié une vascularite en rechute (48). À 6 mois du début du traitement d'induction par le rituximab, le taux de mise en rémission était d'un tiers et atteignait 50 % à 1 an. Une rémission complète à 1 an était observée significativement plus souvent chez les patients avec ANCA (80 %) que chez ceux sans ANCA (38 %). Une autre étude rétrospective a récemment montré, sur un nombre restreint de patients avec GEPA, que le taux de survie sans rechute était supérieur en cas de traitement d'entretien par des perfusions semestrielles de rituximab (49).

L'étude REOVAS est une étude randomisée contrôlée française, qui compare en double aveugle le rituximab comme traitement d'induction versus un traitement conventionnel, en plus d'une corticothérapie standard, chez les patients atteints de GEPA (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02807103). Cet essai va inclure 118 patients. Les patients ayant un bon pronostic selon le FFS (1) sont randomisés pour recevoir des perfusions de rituximab ou de placebo. Ceux ayant une atteinte cardiaque, rénale, ou digestive sont randomisés pour recevoir des perfusions de cyclophosphamide ou de rituximab. L'objectif est de déterminer l'efficacité du rituximab à 6 mois pour induire une rémission de la vascularite avec une dose de prednisone $\leq 7,5$ mg/jour.

L'essai MAINRITSEG prolonge l'essai précédent au sein du réseau du GFEV et évalue, en double aveugle, le rituximab versus l'azathioprine comme traitement d'entretien pour prévenir les rechutes au cours de la GEPA, après obtention d'une rémission (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03164473). Le rituximab est administré en perfusions de 500 mg tous les 6 mois pendant 18 mois et l'azathioprine à 2 mg/kg/j per os pendant 24 mois. Le critère

principal d'évaluation est la durée pendant laquelle la vascularite reste en rémission avec une posologie de prednisone $\leq 7,5$ mg/j.

3/ Le mépolizumab et autres inhibiteurs de l'interleukine-5

L'importance de l'interleukine-5 pour l'activation et la survie des éosinophiles dans la physiopathogénie de la GEPA a conduit à évaluer le mépolizumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'interleukine-5. Cette molécule a reçu une AMM dans le traitement de l'asthme hyperéosinophilique sévère. Pour la GEPA, une extension d'AMM a été délivrée par la FDA (Food and Drug Administration) et la molécule est aussi en cours d'enregistrement par l'EMA (European Medicines Agency).

Dans la GEPA, les deux premières études ouvertes ont inclus une dizaine de patients chacune (50,51). Un effet d'épargne des cortico  ides a été observé avec l'absence de poussée de la vascularite tant que le biomédicament était poursuivi mais des rechutes fréquentes à l'arrêt. La tolérance semble bonne. Un essai international de phase III a randomisé 136 patients atteints de GEPA en rechute ou réfractaire pour recevoir une injection mensuelle de 300 mg SC de mépolizumab ou de placebo, en plus du traitement conventionnel. L'étude a montré un plus grand taux et une plus longue durée de rémission (incluant le contrôle de l'asthme et des manifestations rhinosinusiennes) dans le groupe mépolizumab par rapport au groupe placebo et une épargne cortison  e supérieure (52). Il reste à évaluer si le bénéfice obtenu est uniquement d   à un meilleur contrôle de l'asthme et des manifestations rhinosinusiennes ou si le mépolizumab peut aussi avoir une efficacité sur les manifestations extra-pulmonaires de vascularite (53). Un essai du GFEV va débuter pour évaluer l'efficacité du mépolizumab en traitement d'induction de la GEPA.

D'autres biomédicaments dirigés contre l'interleukine-5 (reslizumab) ou son récepteur (benralizumab) et disposant d'une AMM dans l'asthme éosinophilique sont en cours d'évaluation dans la GEPA (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02947945 et NCT03010436) (54).

4/ L'omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal anti-IgE qui a une AMM dans l'asthme allergique persistant sévère. Les données de la littérature dans la GEPA reposent essentiellement sur des cas cliniques et de courtes études rétrospectives dont les résultats sont contrastés, avec un effet bénéfique dans moins d'une trentaine d'observations à ce jour mais aussi quelques cas posant la responsabilité de l'omalizumab dans le déclenchement d'une poussée de vascularite (55,56).

5/ L'interféron α

L'interféron α inhibe la dégranulation et des fonctions effectrices des polynucléaires éosinophiles. Il a été administré avec succès à quelques patients atteints d'une GEPA sévère (57,58). Néanmoins l'expérience est limitée pour l'instant avec ce traitement qui attend validation sur une plus grande série de patients avant de pouvoir être recommandé. Des cas de leuco-encéphalopathie d'apparence non infectieuse sont décrits sous traitement posant la responsabilité de cet agent dans son déclenchement (59).

6/ Les anti-TNF

L'expérience avec les anti-TNF est extrêmement limitée. Quelques patients atteints de GEPA gravissime en échec d'une corticothérapie et du cyclophosphamide ont présenté une certaine réponse à l'administration d'un anti-TNF (60). Ce traitement ne peut être actuellement recommandé.

7/ Les immunoglobulines par voie veineuse

Les gammaglobulines sont parfois administrées en cas d'ANCA, par analogie aux autres VAA. La dose totale est de 2 g/kg en 2 perfusions ou repartis sur 5 jours, surtout en cas d'atteinte rénale. Cette thérapeutique n'est pas recommandée en première intention mais est parfois utile chez des patients en échec thérapeutique malgré une corticothérapie et des immunosuppresseurs, en association aux autres traitements (vascularite réfractaire), ou en cas de forte immunodépression, surtout en cas d'infection.

Conflits d'intérêts

Roche : Investigateur d'études dans les vascularites au cours desquelles le rituximab a été fourni en partie. Honoraires de communications scientifiques

GSK : Investigateur d'études dans les vascularites au cours desquelles le mépolizumab a été fourni.

LFB : Honoraires de communications scientifiques.

Pfizer : Honoraires de communications scientifiques, bourse de recherche.

RÉFÉRENCES

1. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36-44.
2. http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_608140
3. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2790-803.
4. Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2016 ; 68 : 690-701.
5. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011 ; 90 : 19-27.
6. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 1186-97.
7. Guillevin L, Cohen P, Mahr A, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum* 2003 ; 49 : 93-100.
8. Krumbholz M, Specks U, Wick M, et al. BAFF is elevated in the serum of patients with

Wegener's granulomatosis. J Autoimmun 2005 ; 25 :298-302.

9. Popa ER, Stegeman CA, Bos NA, Kallenberg CG, Tervaert JW. Differential B and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. J Allergy Clin Immunol 1999; 103 : 885-94.

10. Voswinkel J, Müller A, Lamprecht P. Is PR3-ANCA formation initiated in Wegener's granulomatosis lesions? Granulomas as potential lymphoid tissue maintaining autoantibody production. Ann N Y Acad Sci 2005 ; 1051 : 12-9.

11. Voswinkel J, Müller A, Kraemer JA, et al. B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. Ann Rheum Dis 2006 ; 65 : 859-64.

12. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol 2014 ; 10 : 463-73.

13. Holden NJ, Williams JM, Morgan MD, et al. ANCA-stimulated neutrophils release BlyS and promote B cell survival: a clinically relevant cellular process. Ann Rheum Dis 2011 ; 70 : 2229-33.

14. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2012 ; 51 : 634-43.

15. http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/get_fiche.asp?lang=rituximab&chap=19_Utilisation_du_rituximab_dans_les_maladies_auto-immunes

16. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 327-33.
17. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 211-20.
18. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 221-32.
19. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 2441-9.
20. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 1166-9.
21. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 417-27.
22. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 3151-9.
23. Smith R, Jones R, Specks U, et al. Rituximab as re-induction therapy in relapsing ANCA-associated vasculitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10) : 18L.
24. Puéchal X, Iudici M, Calich AL, et al. Rituximab for induction and maintenance therapy of granulomatosis with polyangiitis: a single-centre cohort study on 114 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2018. doi: 10.1093/rheumatology/key117.

25. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 3760-9.
26. Azar L, Springer J, Langford CA, Hoffman GS. Rituximab with or without a conventional maintenance agent in the treatment of relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a retrospective single-center study. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 2862-70.
27. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al for the French Vasculitis Study Group (FVSG): Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014 : 371 : 1771-80.
28. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1150-6.
29. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): A single-center ten-year experience. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 3770-8.
30. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;77:1143-9.
31. Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B, et al. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med* 2013 ; 42 : 1317-30.
32. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: Evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 3043-51.

33. van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 1064-9.
34. Schneeweis C, Rafalowicz M, Feist E, et al. Increased levels of BlyS and sVCAM-1 in anti-neutrophil cytoplasmatic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV). *Clin Exp Rheumatol* 2010 ; 28 (1 Suppl 57) : 62-6.
35. Holden NJ, Williams JM, Morgan MD, et al. ANCA-stimulated neutrophils release BlyS and promote B cell survival: a clinically relevant cellular process. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 2229-33.
36. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, et al. Efficacy and safety of belimumab in combination with azathioprine for remission maintenance in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: a multicenter randomized, placebo-controlled study [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10): 893.
37. Pfister H, Ollert M, Fröhlich LF, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against the murine homolog of proteinase 3 (Wegener autoantigen) are pathogenic in vivo. *Blood* 2004 ; 104 : 1411-8.
38. Deguchi Y, Shibata N, Kishimoto S. Enhanced expression of the tumour necrosis factor/cachectin gene in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1990 ; 81 : 311-4.
39. Csernok E, Ernst M, Schmitt W, et al. Activated neutrophils express proteinase 3 on their plasma membrane in vitro and in vivo. *Clin Exp Immunol* 1994 ; 95 : 244-5.

40. Noronha IL, Krüger C, Andrassy K, Ritz E, Waldherr R. In situ production of TNF-alpha, IL-1 beta and IL-2R in ANCA-positive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993 ; 43 : 682-92.
41. Puéchal X, Guillevin L. Therapeutic immunomodulation in systemic vasculitis: taking stock. *Joint Bone Spine* 2013 ; 80 : 374-9.
42. de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, et al. Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011 ; 29 (1 Suppl 64) : S63-71.
43. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group : etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 351-61.
44. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Q J Med* 2000 ; 93 : 433-9.
45. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 308-17.
46. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen R, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2180-8.
47. Lockwood C, Thiru S, Isaacs J, et al. Long-term remission of intractable systemic vasculitis with monoclonal antibody therapy. *Lancet* 1993 ; 1: 1620-2.
48. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 396-401.

49. Emmi G, Rossi GM, Urban ML, et al. Scheduled rituximab maintenance reduces relapse rate in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:952-4.
50. Kim S, Marigowda G, Oren E, et al. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 125 : 1336-43.
51. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2011 ; 155 : 341-3.
52. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1921-32.
53. Guillevin L. Vasculitis: Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017 ; 13 : 518-9.
54. Puéchal X. Perspectives de traitement par biomédicaments dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss). *Revue Rhum* 2017 ; 84 : 256-61.
55. Puéchal X, Rivereau P, Vinchon F. Churg Strauss syndrome associated with omalizumab. *Eur J Intern Med* 2008 ; 19 : 364-6.
56. Jachiet M, Samson M, Cottin V, et al. Anti-IgE Monoclonal Antibody (Omalizumab) in Refractory and Relapsing Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss): Data on Seventeen Patients. *Arthritis Rheumatol* 2016 ; 68 : 2274-82.
57. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 370-4.
58. Metzler C, Schnabel A, Gross WL, Hellmich B. A phase II study of interferon-alpha for the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 (3 Suppl 49) : S35-40.

59. Metzler C, Lamprecht P, Hellmich B, Reuter M, Arlt AC, Gross WL. Leucoencephalopathy after treatment of Churg-Strauss syndrome with interferon alpha. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : 1242-3.
60. Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss-Syndrome (CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology* 2002 ; 206 : 496-501.

Encadré 1. Five factor score. Facteurs pronostiques péjoratifs de la polyangéite microscopique, de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) et de la granulomatose avec polyangéite (Wegener) (5).

-
- âge supérieur à 65 ans
 - créatininémie supérieure à 150 $\mu\text{mol/l}$
 - cardiomyopathie
 - atteinte digestive
 - absence d'atteinte ORL au cours d'une granulomatose avec polyangéite (Wegener) ou de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)
-

Le score pronostique FFS (Five Factor Score) est nul lorsque tous ces facteurs sont absents. Le FFS est de 1 lorsqu'un seul des critères pronostiques est présent. Le FFS est de 2 lorsque 2 critères sont présents, etc...