


Le rituximab dans les vasculites associées à l'ANCA

Michael Seitz

Département universitaire de rhumatologie, d'immunologie clinique et d'allergologie, Hôpital de l'Isle, Berne

D'après la nouvelle nomenclature issue du consensus de Chapel-Hill 2012, les trois maladies ci-dessous font partie des vasculites systémiques associées aux ANCA (AAV):

- la granulomatose avec polyangéite (GPA), autrefois appelée granulomatose de Wegener
- la polyangéite microscopique (MPA)
- la granulomatose éosinophile avec polyangéite (EGPA), autrefois appelée syndrome de Churg-Strauss [1].

Ces affections se présentent toutes trois soit sous forme d'inflammation granulomateuse chronique touchant principalement les voies respiratoires supérieures (GPA), soit sous forme de vasculites nécrosantes des petits vaisseaux de certains organes cibles (GPA, MPA, EGPA), survenant dès le début de la maladie ou au cours de son évolution. Il existe une association forte, du moins pour les tableaux cliniques caractérisés par une vasculite généralisée, avec la protéinase-3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO) – des anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques spécifiques (c- et p-ANCA, fig. 1 ). Cette association, de même que la bonne base d'évidences *in vitro* [2–6], les observations effectuées dans le cadre de l'expérimentation animale [7–9] et les rapports de cas d'une maladie du nouveau-né chez les mères MPO-ANCA-positives [10, 11], soulignent le rôle central de ces anticorps dans la pathogenèse de l'inflammation vasculaire propre aux AAV.




Michael Seitz

Modèle pathogénique

Selon l'hypothèse pathogénique actuelle, les ANCA surviendraient de la manière suivante [12]: des cellules den-

dritiques (CED) rencontrent dans le poumon un (auto-) antigène encore non précisé (éventuellement PR3 ou MPO). Les CED chargées d'antigène migrent dans des ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène à des cellules T CD4⁺. Les CED produisent à cette occasion une série de cytokines, notamment l'IL-18, et polarisent les cellules T en cellules Th1. Les cellules T activées en cellule à mémoire Th1 (TEMs) retournent au poumon. Au contact avec l'antigène qui y reste, les TEMs fabriquent de grandes quantités d'IFN- γ et de TNF- α , qui contribuent à leur tour au recrutement et à la maturation des macrophages, à la production des granulomes et à la destruction des tissus.

On attribue à l'activation chronique des cellules T la responsabilité du développement de granulomes dans le tissu lymphatique avec maturation de l'affinité des cellules B autoréactives et des plasmocytes, qui sécréteront par la suite des ANCA. Une fois ceux-ci parvenus en circulation et fixés sur des granulocytes activés sécrétant des cytokines à la suite d'une liaison des molécules PR3 et MPO ayant migré en surface, il se produit une cascade d'activation endothélio-granulocytaire, conduisant finalement à la vasculite. Il était logique, compte tenu de cette conception de la pathogénie, d'essayer de bloquer les cellules B productrices d'ANCA à l'aide d'un traitement spécifiquement ciblé contre ces cellules B, par exemple des anticorps déplétants tels que le rituximab (RTX). La figure 2  illustre l'évolution typique d'une atteinte pulmonaire avant et après un traitement de RTX.

Le rituximab dans l'induction et le maintien de la rémission des AAV

Encouragée par les succès obtenus avec le rituximab chez des patients réfractaires avec AAV dans des essais non contrôlés et quelques observations de cas d'AAV, une équipe de chercheurs américaine a mis sur pieds en 2008 une étude multicentrique randomisée en double aveugle sur le rituximab vs cyclophosphamide (CYC) dans un collectif de patients avec AAV. Les résultats de l'étude RAVE (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis) ont été publiés en 2010 [13]. Après six mois, 63,8% des patients inclus dans le groupe RTX ont atteint une rémission durable (BVAS-WG = 0; prednisone = 0 mg/jour) contre 53,1% dans le groupe CYC (p = 0,13). Un résultat semblable a été obtenu lorsque le critère primaire était la rémission (BVAS-WG = 0) sous prednisone <10 mg/jour avec 71 vs 62% (p = 0,10). Le RTX est donc équivalent au CYC en termes d'induction de rémissions.

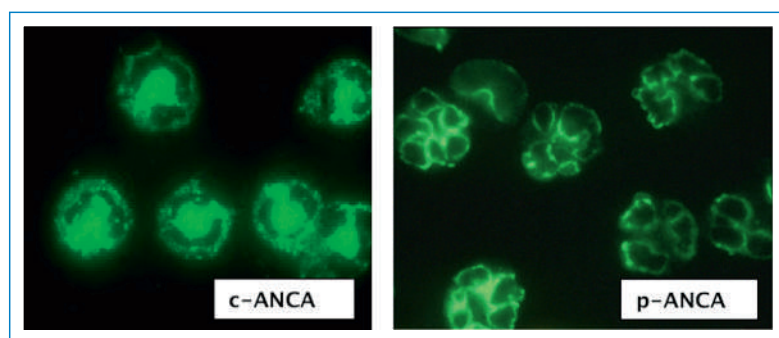


Figure 1

Image typique, à l'examen microscopique à immunofluorescence, de c-ANCA (échantillon cytoplasmique hautement spécifique pour la GPA) et de p-ANCA (échantillon péri-nucléaire hautement spécifique pour la MPA) dans les granulocytes neutrophiles fixés dans l'éthanol (avec l'aimable autorisation du Prof. W. L. Gross, Lübeck/Bad Bramstedt).

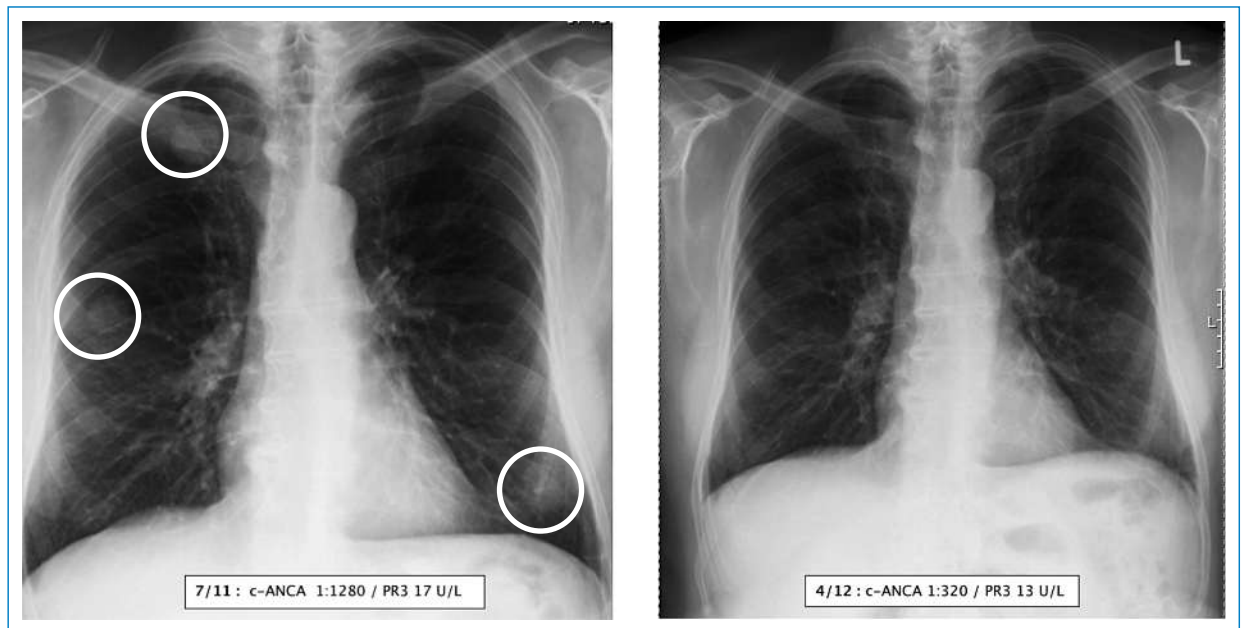


Figure 2

Evolution de l'image radiologique et des c-ANCA chez un patient de 67 ans avec GPA de longue date et récurrence pulmonaire (3 granulomes pulmonaires marqués) avant et huit mois après un traitement de RTX à raison de deux fois 1 g à intervalle de deux semaines.

Dans les récurrences, le RTX s'est même avéré supérieur au CYC avec un taux de rémissions de 67 vs 42% ($p < 0,001$). Comme on pouvait s'y attendre, le taux de rémissions complètes a significativement diminué après 12 et 18 mois, passant à 42 vs 38%, resp. 36 vs 31%; la dose cumulée de corticostéroïdes était toutefois plus basse dans le groupe RTX ($p < 0,031$) que dans le groupe CYC après 12 mois avec 3,2 vs 3,6 grammes. Ce n'était en revanche plus le cas après 18 mois [14].

Les résultats favorables du RTX dans les AAV de l'étude RAVE ont été confirmés par l'étude européenne RITUXVAS [15]. Les auteurs n'ont pas trouvé de différence de taux de rémissions durables à six mois entre les patients sous RTX et ceux sous CYC (76 vs 82%; $p = 0,67$); il faut cependant noter que les patients du groupe RTX avaient également reçu deux perfusions de CYC au début du traitement et que la phase d'induction de CYC était suivie après 3 à 6 mois d'un traitement d'entretien d'azathioprine (AZA). Il n'y avait pas non plus de différence au niveau de l'incidence des effets indésirables dans les deux groupes de traitement.

Conclusion: le rituximab est équivalent au traitement standard de cyclophosphamide en terme d'induction de rémissions; il lui est même supérieur dans les récurrences.

Le rituximab dans la prévention et dans les traitements récurrents lors de récurrences?

Une fois que la rémission a été obtenue sous RTX, il se pose la question du traitement d'entretien et en particulier des doses et des intervalles posologiques. Cette question fait actuellement l'objet de plusieurs études contrôlées. Les données prospectives d'une étude monocentrique ouverte chez des patients avec AAV en phase

de rechute ou avec activité persistante et qui comportait deux groupes de traitement d'entretien de RTX ont d'ores et déjà été publiées [16]. Le protocole était le suivant:

- Groupe A: patients recevant 2×1 g de RTX à distance de deux semaines pour l'induction de la rémission, puis 1 g tous les six mois pendant deux ans pour le maintien de la rémission avec arrêt progressif des autres immunosuppresseurs et des glucocorticoïdes ($n = 72$)
- Groupe B: patients sous 2×1 g de RTX à distance de deux semaines pour l'induction de la rémission, puis un nouveau traitement de 4×375 mg/m² de RTX en cas de récurrence ($n = 34$).

Les différences à 24 mois étaient spectaculaires en termes de nombre de patients avec rechute: 21% dans le groupe A contre 72% dans le groupe B, sans qu'il y ait de différence au niveau des incidences des infections graves (31 vs 26%). Dans le groupe avec reperfusion préventive de RTX, les glucocorticoïdes ont pu être progressivement supprimés chez 26% des patients et les immunosuppresseurs ont pu être interrompus chez 94% des patients. La supériorité du schéma à 1 g de rituximab tous les six mois pour la prévention optimale des récurrences a été confirmée récemment par une autre analyse rétrospective monocentrique [17]. Le rituximab pour le maintien à long terme des rémissions et l'utilité des médicaments immunosuppresseurs conventionnels devront encore être examinés par des études prospectives.

Conclusion: le rituximab prophylactique sous forme de doses uniques de 500–1000 mg tous les six mois aux fins de maintien de la rémission et de prévention des récurrences est plus efficace qu'une stratégie consistant à répéter le traitement de rituximab en cas de récurrence. La question de savoir si on peut complètement renoncer, dans le cadre de la prévention par le RTX, aux im-

munosuppresseurs conventionnels adjuvants reste ouverte et nécessite d'autres études.

Rituximab et immunodéficience secondaire?

Une analyse post-hoc de l'étude RAVE a montré qu'environ 20% des patients présentaient déjà une carence en immunoglobuline G (IgG) avant le traitement de RTX. A 6 et 18 mois, cette proportion a passé à 65,1% resp. 44,9%. Il est intéressant de noter que les cas fréquents de carence en IgG dans cette analyse n'étaient pas associés à une augmentation de la fréquence des infections durant la période d'observation [18]. Une série rétrospective de 179 patients avec traitements répétés de RTX pour différentes maladies systémiques, y compris des AAV et des LED avec des taux d'IgG <7 g/l, a par contre trouvé une tendance à l'augmentation des infections graves par rapport aux patients ayant des taux d'IgG >7 g/l (34 vs 19%) [13]. Une autre série rétrospective de 73 patients avec AAV traitée par RTX tous les quatre mois pendant plus d'un an a montré que 72 des 73 patients inclus avaient atteint une rémission complète; une récurrence est survenue chez 9 patients sur 72 (12,5%) (dont une rechute sévère); une chute des taux d'IgG a été constatée chez la majorité des patients et le traitement a dû être interrompu chez deux patients en raison d'une carence en IgG. Une septicémie et trois décès (1 WG, 1 sténose aortique, 1 cancer bronchique) ont été rapportés [19].

Conclusion: l'administration répétée de RTX dans les maladies systémiques, telles que les AAV, induit chez la majorité des patients une hypogammaglobulinémie, qui n'implique cependant pas forcément un risque accru d'infections graves à court et à moyen terme, mais qui impose sans aucun doute la prudence en cas de traitement au long cours de RTX, en raison de l'immunodéficience secondaire associée (par ex. par l'élimination des plasmocytes à longue vie).

Le rituximab dans la granulomatose avec polyangéite (M. Wegener) et manifestations granulomateuses

Dans une série rétrospective de 59 patients, le traitement de RTX a induit une déplétion complète des cellules B chez tous les patients avec granulomes rétro-orbitaires; le taux de rémissions complètes était cependant plus élevé chez les patients avec vasculite rénale, puisqu'il était de 89,2% contre seulement 44,4% chez les patients avec granulomes rétro-orbitaires ($p = 0,003$). Les patients avec pachyméningite avaient également un taux de réponse au RTX légèrement plus faible que les patients avec manifestations de vasculite dans les reins, le poumon et le système nerveux périphérique [20]. Entre-temps, nous avons aussi pu observer, du moins à court et à moyen terme, les résultats favorables du RTX chez trois de nos patients et ceci même en cas de rhino-sinusites, d'otites moyennes et d'atteintes trachéo-bronchiques ulcérales réfractaires.

Conclusion: les manifestations granulomateuses des AAV répondent moins bien au traitement de RTX que les lésions de type vasculite. Dans certains cas, le recours au RTX peut cependant se justifier dans les formes granulomateuses de GPA réfractaires.

Correspondance:

Prof. Michael Seitz
Médecin-chef adjoint
Département universitaire de rhumatologie, d'immunologie clinique et d'allergologie
Inselspital
CH-3010 Berne
[Michael.Seitz\[at\]insel.ch](mailto:Michael.Seitz[at]insel.ch)

Une liste numérotée complète de la bibliographie peut être consultée à l'adresse www.medicalforum.ch.

Ce texte a été publié sous forme similaire dans la revue «Rheuma Schweiz/Suisse», septembre 2012.