

Highlight anniversaire: immunologie

Lupus érythémateux systémique – des découvertes moléculaires au traitement de précision

Dr sc. nat. Miro E. Raeber^a, PD Dr méd. Urs C. Steiner^a, Prof. Dr méd. Onur Boyman^{a,b}

^a Klinik für Immunologie, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^b Medizinische Fakultät, Universität Zürich, Zürich

Les progrès des dernières décennies dans la compréhension moléculaire des processus inflammatoires et auto-immuns du lupus érythémateux systémique ont permis le développement d'approches thérapeutiques précises qui présentent une efficacité supérieure et moins d'effets indésirables.



Miro E. Raeber

Contexte

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune complexe présentant diverses manifestations cliniques pouvant en principe toucher n'importe quel organe. Du fait des auto-anticorps pathognomoniques dirigés contre les antigènes nucléaires, le LES est considéré comme le prototype d'une maladie auto-immune médiée par les lymphocytes B. Les découvertes issues de la recherche et du domaine clinique présentent toutefois un tableau dans lequel d'autres cellules immunitaires et voies de signalisation du système immunitaire jouent un rôle central pour la pathogenèse du LES. Cet article spécial résume les connaissances moléculaires sur le LES et les traitements de précision qui en résultent.



Urs C. Steiner

Médecine de précision et anticorps monoclonaux

Le traitement classique du LES repose sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine, des glucocorticoïdes et – selon l'activité pathologique et l'atteinte organique – de l'azathioprine, du méthotrexate ou du mycophénolate. En cas d'évolution extrêmement grave et réfractaire au traitement ou d'atteinte d'organes spécifiques, des inhibiteurs de la calcineurine, du cyclophosphamide ainsi que, rarement, des immunoglobulines intraveineuses sont en outre administrés. Au cours des dernières décennies, les médicaments biologiques béli-



Onur Boyman

mumab et rituximab ont également fait leur apparition dans les directives thérapeutiques actuelles du LES. Ces deux derniers traitements de précision sont décrits plus en détail ci-dessous.

Traitements ciblés contre les lymphocytes B

Le rituximab est un anticorps monoclonal (AcM), ou encore « monoclonal antibody » en anglais (d'où le suffixe « mab »), qui fixe le CD20 aux lymphocytes B. Cette liaison par le rituximab entraîne une réduction du nombre de lymphocytes B positifs au CD20, y compris de certains lymphocytes B producteurs d'anticorps. Le rituximab est notamment déjà utilisé avec succès pour le traitement de vascularites auto-immunes, de la polyarthrite rhumatoïde et de la sclérose en plaques (fig. 1A). Bien que le LES soit caractérisé par la présence d'auto-anticorps, la pertinence des études portant sur le rituximab reste limitée [1]. De même, les essais cliniques réalisés jusqu'à présent avec d'autres AcM dirigés contre le CD20 de nouvelles générations se sont soldés par un succès seulement modéré. Une raison à cela pourrait être les lymphocytes B à longue durée de vie produisant des auto-anticorps ne portant plus de CD20 et ne sont donc plus éliminés. En revanche, les lymphocytes B producteurs d'auto-anticorps expriment – tout comme les lymphocytes T activés – le CD38, auquel le daratumumab se fixe de manière ciblée (fig. 1A). Divers rapports de cas et petites séries de cas montrent, pour l'utilisation de daratumumab, également associé au rituximab, des résultats très prometteurs dans le traite-

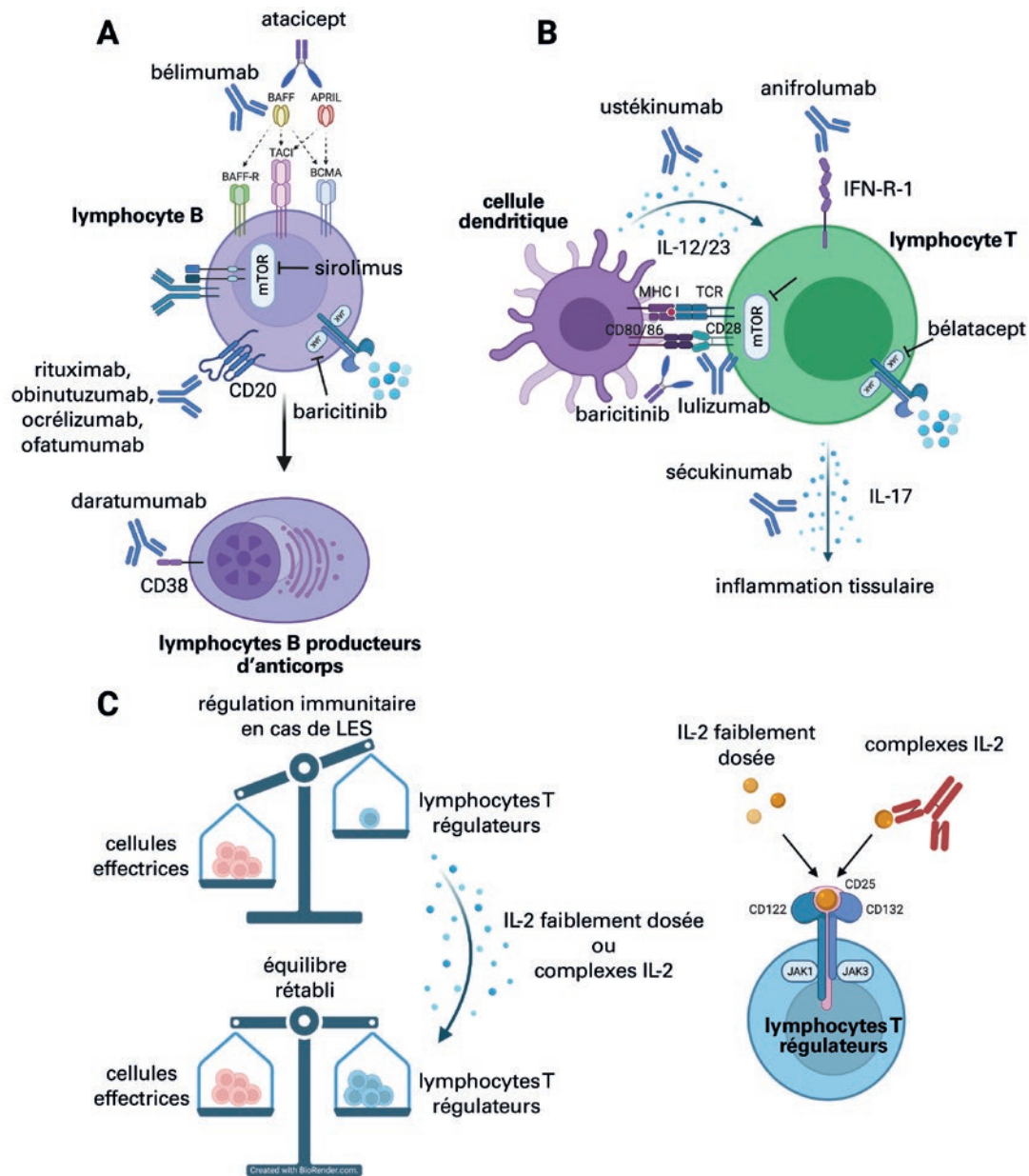


Figure 1: Traitements de précision en cas de lupus érythémateux systémique.

A, B) Les cytokines «B-cell-activating factor» (BAFF) et «A proliferation-inducing ligand» (APRIL) entraînent une stimulation et une différenciation des lymphocytes T via le récepteur BAFF (BAFF-R), le «transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor» (TACI) et le «B-cell maturation antigen» (BCMA). L'anticorps béliumumab neutralise le BAFF, tandis que la protéine de fusion TACI-immunoglobuline-G atacept se lie au BAFF et à l'APRIL. Par le biais de divers mécanismes, les anticorps dirigés contre le CD20, tels que le rituximab, l'obinutuzumab, l'ocrélizumab et l'ofatumumab, entraînent une élimination directe des lymphocytes T positifs au CD20. De manière similaire, l'anticorps daratumumab agit via le CD38 sur les lymphocytes T producteurs d'(auto)-anticorps positifs au CD38 et sur les lymphocytes T activés.

Le bétatacept interrompt le signal costimulant de l'activation des lymphocytes T en se fixant au CD80/CD86. De manière similaire, le lulizumab inhibe également le signal costimulant, mais sans liaison au CD28. L'ustékinumab inhibe directement les cytokines stimulant les lymphocytes T interleukine (IL-)12 et IL-23. Le sécukinumab neutralise la cytokine pro-inflammatoire IL-17. L'anifrolumab, anticorps récemment autorisé pour le traitement du lupus érythémateux systémique (LES), bloque la transduction du signal des interférons (IFN) de type I en se fixant au récepteur IFN1 (IFN-R-1).

L'inhibiteur de Janus kinase (JAK) baricitinib bloque la cascade de signalisation des cytokines IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IL-21 ainsi que des IFN de type I et de l'IFN γ , notamment sur les lymphocytes B et T. Le sirolimus bloque le signal du récepteur des lymphocytes B et T par inhibition du «mammalian target of rapamycin» (mTOR).

C) Pour simplifier, le LES présente un dérèglement du système immunitaire venant perturber l'équilibre entre les cellules effectrices et les cellules régulatrices. L'administration d'IL-2 faiblement dosée ou de formulations améliorées d'IL-2 entraîne la stimulation et la multiplication des lymphocytes T régulateurs. L'équilibre immunologique entre les cellules effectrices et les cellules régulatrices est alors rétabli. Des formulations améliorées d'IL-2 sont actuellement en développement, notamment certains complexes IL-2-anticorps anti-IL-2, également abrégés complexes IL-2, qui permettent principalement la fixation de l'IL-2 au récepteur IL-2 trimère des lymphocytes T régulateurs [5].

MHC: «major histocompatibility complex», RLT: récepteur de lymphocyte T; figure réalisée avec BioRender.com.

ment du LES. Même si les résultats obtenus jusqu'à présent n'ont pas pu aboutir à l'autorisation du rituximab et d'autres médicaments biologiques dirigés contre le CD20 pour le traitement du LES, le rituximab «off-label» est employé en cas d'évolution particulièrement grave et réfractaire au traitement.

Au cours des dernières décennies, diverses substances messagère centrales de l'homéostasie des lymphocytes B ont été identifiées. Le «B-cell-activating factor» (BAFF) est essentiel pour la maturation des lymphocytes B et peut être neutralisé par l'utilisation de l'AcM bélimumab (fig. 1A). Le bélimumab a été le premier médicament biologique autorisé pour le traitement du LES [2]. Un autre récepteur de cytokines important dans l'homéostasie des lymphocytes B est le «transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor» (TACI), qui, outre le BAFF, est activé par le «A proliferation-inducing ligand» (APRIL) (fig. 1A). L'atacept, une protéine de fusion TACI-immunoglobuline G qui neutralise le BAFF et l'APRIL, a été examiné dans quatre études. Des indications d'une réponse clinique ont certes été révélées, mais deux études ont toutefois été interrompues en raison de graves effets indésirables.

Traitements dirigés contre les lymphocytes T

Les lymphocytes T jouent un rôle essentiel dans la stimulation et la survie de lymphocytes B producteurs d'anticorps. L'activation des lymphocytes T nécessite trois signaux: le premier par le biais de l'interaction du récepteur des cellules T avec le «major histocompatibility complex» (MHC), le deuxième via l'interaction des récepteurs costimulants et le troisième par l'intermédiaire des cytokines (voir ci-dessous). C'est pourquoi des inhibiteurs des récepteurs costimulants, tels que les médicaments biologiques bélatcept et lulizumab, ont été testés en cas de LES. Toutefois, ces études n'ont pu montrer aucune efficacité significative (fig. 1B).

Cytokines

Depuis plus de 40 ans déjà, il est connu que le taux sérique d'interféron (IFN) de type I est accru chez les personnes atteintes de LES. Les IFN empruntent les voies de signalisation des récepteurs IFN (IFNR) hétérodimères 1 et 2, et stimulent le système immunitaire inné et adaptatif (fig. 1B) [3]. Au vu des résultats positifs d'une étude clinique de phase III, l'anifrolumab, un AcM dirigé contre l'IFN- α 1, a récemment été autorisé aux Etats-Unis pour le traitement du LES.

Les cytokines interleukine (IL) 12 et IL-23 sont majoritairement sécrétées par des cellules présentatrices d'antigènes et des macrophages, et activent principalement les lymphocytes T. Comme elles partagent une sous-unité commune du nom de p40, elles peuvent

toutes deux être neutralisées par l'AcM dirigé contre la p40 (fig. 1B). Malgré des données cliniques prometteuses, une étude clinique de phase III a manqué le critère primaire d'évaluation en cas de LES. L'AcM sécukinumab, qui neutralise la cytokine pro-inflammatoire IL-17 et a été utilisé avec succès dans le traitement du psoriasis, est actuellement examiné dans des études cliniques en cas de LES (fig. 1B).

Une nouvelle approche se concentre sur les lymphocytes T régulateurs qui jouent un rôle central dans la tolérance immunitaire et dont le nombre est diminué en cas de LES. Une étude de phase II nous a permis de montrer qu'une IL-2 faiblement dosée activait et multipliait de manière sélective les lymphocytes T régulateurs, ce qui s'est accompagné d'une réponse clinique [4]. Actuellement, nous et d'autres chercheurs sommes en train de développer des formulations d'IL-2 améliorées et plus sélectives pour l'utilisation clinique en cas de LES (fig. 1C) [5].

L'inhibition de la transduction du signal par les récepteurs de cytokines représente une autre approche. Dans ce domaine, les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) se sont établis ces dernières années dans le traitement de diverses maladies auto-immunes. Le baricitinib en est un exemple, qui inhibe JAK1 et JAK2 et ainsi les cascades de signalisation des cytokines IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IL-21 tout comme les IFN de type I et l'IFN γ . Cela entraîne une immunosuppression plus large que lors de l'utilisation d'AcM ciblés (fig. 1A, 1B) [3]. En cas de LES, le baricitinib a pu montrer une amélioration clinique significative dans une étude de phase II. D'autres études sur le baricitinib et d'autres inhibiteurs de JAK sont actuellement en suspens.

Inhibiteurs de mTOR

La voie de signalisation de mTOR («mammalian target of rapamycin») est essentielle lors de l'activation des récepteurs des lymphocytes B et lymphocytes T (fig. 1A, 1B). Le sirolimus est un puissant inhibiteur de mTOR, qui a été examiné dans diverses études de petite taille en cas de LES. Une méta-analyse récemment parue incluant 111 individus atteints de LES a pu montrer une rémission de la maladie chez 75% des personnes concernées. Les inhibiteurs de mTOR pourraient potentiellement jouer un rôle à cet égard dans le traitement du LES, mais des études randomisées plus importantes n'ont jusqu'à présent pas été réalisées.

Défi du traitement du lupus érythémateux systémique

Comme les connaissances moléculaires sur la régulation du système immunitaire ont augmenté, divers

nouveaux médicaments permettant une modulation ciblée du système immunitaire ont pu être développés au cours des dernières décennies. Dans le cas du LES, qui est une maladie très hétérogène, la difficulté consiste à identifier, du point de vue diagnostique, les phénotypes spécifiques qui répondent à un traitement ciblé. Une meilleure caractérisation du LES au moyen de méthodes hautement paramétrées, telles que la cytométrie spectrale ou le «single-cell RNA sequencing», apporteront une importante contribution à cet égard. Les nouvelles approches thérapeutiques reposent presque exclusivement sur la neutralisation des cytokines pro-inflammatoires ou la réduction des cellules immunitaires. Par opposition, l'immunomodulation faisant appel à des cytokines laisse entrevoir un avenir fascinant. Cela inclut notamment la stimulation des lymphocytes T régulateurs par l'IL2 faiblement dosée ou des formulations d'IL-2 améliorées [3, 5].

Disclosure statement

MER a indiqué avoir reçu un prix de recherche de la Fondation HEMMI, une bourse de recherche de l'Université de Zurich ainsi que deux

bourses de recherche de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM). Il a déposé une demande de brevet pour les formulations améliorées d'IL-2. UCS n'a déclaré aucun soutien financier ni autre conflit d'intérêt en relation avec cet article. OB a reçu des aides de la part de la recherche du Fonds national suisse et d'un pôle de recherche clinique de l'Université de Zurich. Il a en outre soumis le brevet PCT/EP2021/072960. Il fait partie d'un organe consultatif d'AstraZeneca et détient des actions de la société Anaveon AG.

Références

- 1 Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol.* 2019;10:1990.
- 2 Kaegi C, Steiner UC, Wuest B, Crowley, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of belimumab in treating immune-mediated disorders. *Allergy.* 2021;76(9):2673.
- 3 Raeber ME, Zurbuchen Y, Impellizzieri D, Boyman O. The role of cytokines in T-cell memory in health and disease. *Immunol Rev.* 2018;283(1):176.
- 4 Raeber ME, Rosalia RA, Schmid D, Karakus U, Boyman O. Interleukin-2 signals converge in a lymphoid-dendritic cell pathway that promotes anticancer immunity. *Sci Transl Med.* 2020;12(561):eaba5464.
- 5 Karakus U, Sahin D, Mittl PRE, Mooij P, Koopman G, Boyman O. Receptor-gated IL-2 delivery by an anti-human IL-2 antibody activates regulatory T cells in three different species. *Sci Transl Med.* 2020;12(574):eabb9283.

Correspondance:
Prof. Dr méd. Onur Boyman
Klinik für Immunologie
Universitätsspital Zürich
Schmelzbergstrasse 26
CH-8091 Zürich
onur.boyman[at]usz.ch