

QUOI DE NEUF EN MEDECINE INTERNE ? REVOLUTION DANS LA MALADIE DE HORTON

Les biothérapies étendent leurs indications dans les maladies auto-immunes et pourraient transformer le pronostic de la maladie de Horton.



Le tocilizumab est un anticorps dirigé contre le récepteur de l'IL6, une molécule clé de l'inflammation aiguë et chronique. Il n'a l'AMM actuellement que pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Une étude de phase 2 incluant 30 patients (20 sous corticoïdes + tocilizumab, 10 sous corticoïdes + placebo) indique une efficacité tout à fait impressionnante dans **la maladie de Horton**. L'association de tocilizumab à la corticothérapie multipliait par plus de deux le taux de rémission complète à 3 mois (85 % contre 40 % sous corticothérapie seule), par plus de quatre le taux de survie

sans récédive à un an (85 contre 20%) et diminuait nettement la dose cumulée de prednisone à un an (43 contre 110 mg/kg). C'est un progrès considérable pour une affection qui touche 1 % de la population à 90 ans et dont la sanction peut être la cécité.

D'autres maladies pourraient bénéficier de ce traitement. Ainsi, l'activité de la sclérodermie systémique est corrélée au taux circulant d'IL-6 et, dans un modèle murin de sclérodermie systémique, bloquer l'IL-6 guérit les souris sclérodermiques. Un essai clinique publié en 2016 montrait que le tocilizumab réduisait légèrement le score de Rodnan modifié (score de sclérose cutanée) et ralentissait la diminution de la capacité respiratoire par rapport au placebo. Il faudra attendre les essais de phase 3 pour savoir si ce médicament a réellement un intérêt pour les patients atteints de sclérodermie systémique.

La stratégie du traitement « à la cible » (*treat to treat target*) a fait la preuve de son intérêt dans **la polyarthrite rhumatoïde**. Elle consiste à évaluer régulièrement le patient et à augmenter le traitement anti-inflammatoire jusqu'aux biothérapies, tant que l'inflammation persiste. L'étude Ticopa valide aujourd'hui cette stratégie dans le rhumatisme psoriasique. Dans le groupe « *treat to treat target* » 62 % des patients avaient une amélioration significative de l'atteinte articulaire à la 48^{ème} semaine, contre 44 % dans le groupe ayant un traitement laissé au libre choix du thérapeute. Cette stratégie de contrôle « serré » est appliquée à un nombre croissant de pathologies. Beaucoup de spécialistes, par exemple, associent d'emblée les corticoïdes à un immuno-modulateur pour traiter les enfants atteints de dermatomyosite. Une étude publiée dans le Lancet en 2016 confirme le bien-fondé de cette pratique. L'amélioration clinique était beaucoup plus rapide pour les enfants recevant les corticoïdes associés à la ciclosporine ou, surtout au méthotrexate que pour ceux traités par corticoïdes seuls, sans plus d'effets secondaires graves. Le taux de rémission complète était également plus important (30 échecs sur 47 dans le groupe corticoïdes seuls, contre 20 sur 46 dans le groupe corticoïdes + ciclosporine et 17 sur 46 dans le groupe corticoïdes + méthotrexate).

Le **dupilumab**, anticorps antirécepteur IL4/IL13 est probablement la première biothérapie qui va révolutionner le **traitement de la dermatite atopique**. Il a déjà prouvé son efficacité dans l'eczéma atopique de l'adulte et dans la sinusite chronique

avec polypose nasale. Dans une étude de phase 2b, le dupilumab diminuait de 70 % les exacerbations asthmatiques sévères par rapport au placebo.

En revanche, les essais thérapeutiques de nouveaux médicaments sont très décevants dans le lupus, qu'il s'agisse des anticorps anti-CD20 (peu efficaces), anti-CD22 ou anti-TACI, des inhibiteurs de la voie B7-CD28, de la voie CD40-CD40L ou de la voie ICOS-ICOS-L ou des anti-TNF. Les anti-IL-10, IL-17 ou IL-22 et anti-compléments, ainsi que les anti interférons alpha, sont en cours d'évaluation, sous forme d'anticorps ou sous forme de vaccins thérapeutiques. La seule biothérapie ayant l'AMM dans le lupus est le bélimumab, anticorps dirigé contre la cytokine Bly, dont l'action est cependant modeste.

Les inhibiteurs de *check-point* immunitaire (anti-CTLA4, anti-PD1) qui rendent plus compétents le système immunitaire, sont une révolution dans le mélanome. Une étude ouverte ayant inclus 28 patients atteints de leucémies en rechute après greffe de moelle montre que, même dans ces situations extrêmes, l'ipilimumab peut entraîner des réponses complètes (4 patients sur 22).

Le traitement idéal des maladies auto-immunitaires serait de rendre le système immunitaire tolérant aux antigènes du soi. Une équipe canadienne a franchi une étape dans cette voie futuriste, en combinant des nanoparticules et des antigènes du soi couplés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Selon l'antigène choisi, il est ainsi possible d'induire la formation de lymphocytes T régulateurs (Tr1) et de lymphocytes B régulateurs spécifiques d'auto-antigènes impliqués dans le diabète, la sclérose en plaques ou la polyarthrite rhumatoïde. L'injection de ces nanoparticules a entraîné la résolution des symptômes dans des modèles animaux de ces maladies.

D'après la communication de Jean-David Bouaziz (hôpital Saint-Louis, Paris)