

# Lupus érythémateux



## Qu'est-ce que le lupus érythémateux?

Le lupus érythémateux (ou lupus dans le langage courant) doit son nom à l'aspect particulier de l'éruption cutanée au visage qui le caractérise et évoquait pour les médecins du XIXe siècle des morsures de loup. Cette éruption cutanée "en aile de papillon" survient classiquement après une exposition au rayonnement solaire. Il ne s'agit là toutefois que de l'une des nombreuses manifestations de cette maladie auto-immune qui, sous la forme du lupus érythémateux systémique (LES) – également dénommé lupus érythémateux disséminé (LED) – peut toucher pratiquement tous les organes. Les maladies autoimmunes ont en commun d'avoir pour origine l'incapacité du système immunitaire à faire la distinction entre les tissus de l'organisme (le "soi") et les germes envahisseurs comme les bactéries et les virus (le "non-soi"). Le lupus est l'exemple typique d'une maladie auto-immune induite par des autoanticorps.

Lorsqu'il y a réponse immunitaire aberrante, les lymphocytes B (une variété de globules blancs) produisent et libèrent des autoanticorps, c'est-à-dire des anticorps anormaux dirigés contre les propres molécules de l'organisme comme l'acide désoxyribonucléique (ADN) et certaines protéines, induisant inflammation et lésions tissulaires. La liaison des autoanticorps aux différents composants du "soi" aboutit à la formation de complexes immuns et déclenche une cascade de processus inflammatoires, notamment la libération de cytokines et l'activation du complément qui entraînent sur la peau l'apparition de la rougeur (ou érythème) typique de la maladie.

Certains autoanticorps sont décelables dans le sang de nombreuses années avant que soit même posé le diagnostic de lupus, tandis que d'autres apparaissent juste avant la manifestation des premiers symptômes de la maladie. Déterminer quels sont exactement les autoanticorps apparaissant en premier peut permettre de mieux comprendre les facteurs déclenchants potentiels du lupus.

## Qui est atteint du lupus érythémateux?

Le lupus est une maladie relativement rare, avec une prévalence de l'ordre de 40 cas pour 100 000, dont 95 % sont des femmes. Sur la base de cette prévalence, on

estime à quelque 200 000 le nombre de patients lupiques en Europe. Il semble aujourd'hui que plus de 100 gènes sont impliqués dans le LES. Les gènes effectivement impliqués pouvant varier d'une population à l'autre, il n'est pas surprenant que l'incidence du LES soit variable selon la région du globe considérée.

Globalement, le lupus est plus fréquent chez les personnes de couleur et les Asiatiques que chez les Européens. Pour les femmes caucasiennes entre 15 et 64 ans, la prévalence est de 1 cas pour 700 femmes, tandis que pour les femmes afro-américaines dans la même tranche d'âge, la prévalence est de 1 cas pour 245 femmes. La maladie n'est pas contagieuse et peut surgir à n'importe quelle période de la vie, mais elle débute classiquement entre 20 et 30 ans. L'histoire familiale joue un rôle capital dans le LES, le fait d'avoir un parent proche atteint de la maladie exposant à un risque de la développer 20 fois plus élevé qu'en l'absence d'histoire familiale de LES.

### **Quels sont les traitements existants?**

Les anti-inflammatoires sont les médicaments les plus fréquemment employés dans le traitement du lupus, en particulier pour les symptômes tels que fièvre, arthrite (inflammation des articulations) ou pleurésie (inflammation de la plèvre, membrane qui entoure les poumons). Chez la majorité des patients, les anti-inflammatoires sont les seuls médicaments réellement nécessaires pour maîtriser la maladie. Il existe deux catégories d'anti-inflammatoires: les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes.

Pour des raisons que l'on ignore, il est fréquent qu'un patient réponde mieux à un AINS qu'à un autre. Il se peut donc que l'on doive traiter un même patient avec plusieurs médicaments différents avant de pouvoir déterminer celui qui se montre le plus efficace. Chez les patients présentant des symptômes du lupus plus sévères ou graves – insuffisance rénale, anémie ou thrombopénie (baisse du nombre de plaquettes sanguines), par exemple – il peut être nécessaire de prescrire des corticoïdes dotés de propriétés immunodépresseives et anti-inflammatoires. En outre, les antipaludéens sont largement utilisés dans la prise en charge des symptômes lupiques. Ils s'avèrent particulièrement efficaces dans le traitement de l'arthrite, des éruptions cutanées et des ulcérations buccales.

L'usage des immunodépresseurs ou des agents cytotoxiques est généralement réservé aux patients présentant des manifestations lupiques plus graves, comme une néphrite ou une neuropathie, après échec de la corticothérapie. Ces molécules ont un effet majeur sur les cellules produites par la moelle osseuse, à savoir les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes. Les patients traités avec des médicaments immunosuppresseurs ou cytotoxiques doivent faire l'objet d'une surveillance très étroite afin d'éviter l'apparition d'une thrombopénie et/ou d'une leucopénie, ou encore le développement d'infections virales graves.

Non traité adéquatement, le LES est fatal. Les progrès accomplis en matière de traitement ces vingt dernières années ont amené une diminution de la mortalité des patients lupiques avec une survie à 10 ans de l'ordre de 75 à 85 %, plus de 90 % des patients survivant plus de 5 années.

### **Quels sont les traitements en développement?**

Différents médicaments expérimentaux destinés au traitement du lupus font actuellement l'objet d'essais cliniques. Parmi les nouvelles options thérapeutiques visant à améliorer les symptômes lupiques et à limiter le recours aux corticoïdes, figurent les modifications hormonales, comme le blocage de la sécrétion de l'hormone prolactine par la bromocriptine, des immunodépresseurs plus sélectifs et des médicaments biologiques. Ces médicaments biologiques, également appelés modificateurs de la réponse biologique – comme les anticorps monoclonaux humains et les modificateurs de la réponse immunitaire – sont utilisés pour bloquer de manière sélective la formation

---

**Le lupus érythémateux est une maladie complexe du système immunitaire. Sans traitement adéquat, les patients en meurent lorsqu'il est disséminé. Au cours des vingt dernières années, la recherche pharmaceutique a mis sur le marché des médicaments qui ont permis à ces patients de survivre. Elle poursuit actuellement ses recherches sur les mécanismes sous-jacents de la maladie.**

d'autoanticorps ou l'activation du processus inflammatoire; il s'agit là de deux stratégies de traitement et de prévention de la maladie qui sont innovantes et séduisantes. Les principaux candidats ayant le LES comme indication principale sont un inhibiteur du facteur activant les lymphocytes B et un immunoconjugué, tous deux au stade des essais cliniques de phase II.



Un médicament autorisé dans la prévention du rejet après transplantation d'organe peut être une solution pour les patients atteints de néphrite lupique. Des études de phase III sont en cours de réalisation dans le but de voir cette indication autorisée.

Diverses études cliniques de phase III évaluent actuellement un médicament expérimental destiné à soulager les symptômes et réduire le recours à la corticothérapie standard. Son mécanisme d'action est celui d'un précurseur des hormones sexuelles (ou "stéroïdiennes"), c'est-à-dire qu'une partie de celui-ci se transforme en un androgène actif. Il présente un intérêt thérapeutique dans la prise en charge du lupus en raison de la nette prépondérance des femmes dans la population atteinte, étant donné que l'on a constaté

que les estrogènes peuvent contribuer à l'activité de la maladie tandis que les androgènes peuvent avoir un effet protecteur.

### **Quelles sont les perspectives à plus long terme?**

La compréhension des principes d'équilibre des mécanismes internes de l'organisme afin d'éviter la production d'autoanticorps est au centre d'une recherche active en ce qui concerne le lupus. Les cibles thérapeutiques potentielles comprennent les lymphocytes B, les lymphocytes T, les autoanticorps, les complexes immuns circulants, les cytokines et leurs récepteurs, les protéines du complément et les molécules d'adhésion intercellulaire.

La recherche a révélé que la production anormale d'interféron alpha (IFN-alpha) joue également un rôle crucial dans le développement du lupus. Apparemment, le matériel libéré par les cellules mourantes (ou apoptotiques) combiné aux autoanticorps déclenche la production d'IFN-alpha par des cellules immunitaires spécifiques. Les résultats rapportés par d'autres groupes de recherche semblent indiquer que l'incapacité partielle ou totale de l'organisme à éliminer les cellules apoptotiques (l'apoptose étant la mort cellulaire programmée) contribue au développement du lupus. Si ces cellules ne sont pas convenablement éliminées, les débris cellulaires résiduels peuvent favoriser la synthèse des autoanticorps antinucléaires déclenchant la production d'IFN-alpha.

On a également émis l'hypothèse que l'IFN-alpha perturbe les actions d'un autre médiateur immunitaire, l'interleukine 10 (IL-10). La plupart du temps, l'IL-10 possède des effets anti-inflammatoires qui permettent de contenir les lésions tissulaires en limitant la durée et l'intensité des réactions immunitaire et inflammatoire. Toutefois, dans certaines situations d'hyperactivité du système immunitaire, l'IL-10 acquiert une activité pro-inflammatoire. Des études ont montré que l'IFN-alpha peut modifier l'équilibre entre les actions pro-inflammatoire et anti-inflammatoire de l'IL-10, faisant basculer les maladies autoimmunes ou inflammatoires chroniques dans l'inflammation. L'interférence avec la formation et l'action des facteurs déclenchants de la production d'IFN-alpha constitue l'une des stratégies envisagées pour de nouveaux traitements mieux ciblés.

Une protéine naturelle pourrait être en mesure d'inverser les lésions rénales chroniques chez les patients lupiques. Cette molécule appelée BMP-7 (pour *bone morphogenetic protein 7* – protéine de morphogenèse osseuse 7) est connue pour stimuler l'ostéogenèse. Les chercheurs ont découvert que la BMP-7 inverse un processus générateur de tissu cicatriciel (appelé fibrose). La fibrose joue un rôle majeur dans le développement de l'insuffisance rénale terminale associée au lupus. Si dans l'avenir des études confirment que la BMP-7 est active chez l'homme, la protéine pourrait être utilisée pour inverser les lésions rénales chroniques, réduire le recours à la dialyse et améliorer la qualité de vie des patients.

---

#### **MISE EN GARDE**

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé.

L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre "Des médicaments au service de l'humanité" est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumviraat