

**LE LUPUS ERYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ :
DES PROGRÈS AUJOURD'HUI, DES ESPOIRS POUR DEMAIN**

le Prof. Frédéric A. HOUSSIAU (U.C.L.)

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie rhumatismale auto-immune sévère et complexe, caractérisée par une production inappropriée d'autoanticorps pathogènes et des manifestations cliniques polymorphes, telles qu'une polyarthrite, une sérosite, une glomérulonéphrite, une cytopénie hématologique, des lésions cutanées ou

des manifestations neurologiques. Nos contributions récentes ont porté sur des aspects cliniques et physiopathologiques. Elles bénéficient d'une fertilisation croisée entre notre expérience et notre recrutement cliniques, un réseau de cliniciens européens et notre collaboration avec les immunologistes de l'Institut Ludwig pour la Recherche sur le Cancer.

Si les traitements immunosuppresseurs actuels du LED, en l'occurrence les glucocorticoïdes et les cytostatiques, sont souvent efficaces, leur utilisation est grevée de nombreux effets secondaires dont une susceptibilité accrue aux infections, les complications osseuses de la corticothérapie ou encore une ménopause précoce causée par les effets gonadiques des cytostatiques, en particulier du cyclophosphamide. Il en résulte que la scène clinique du lupus s'est enrichie de manifestations iatrogènes qui contribuent à la morbidité, voire la mortalité, que nous avons d'ailleurs contribuées à décrire.

Face à ce dilemme - ne pas compromettre l'efficacité thérapeutique en réduisant au minimum la toxicité - il convient, d'une part, d'améliorer les modes d'administration des cytostatiques traditionnels et, d'autre part, - un objectif plus ambitieux - d'identifier de nouvelles cibles moléculaires qui nous permettraient d'envisager des stratégies thérapeutiques originales, éventuellement plus ciblées. Permettez-moi d'illustrer très brièvement deux de nos contributions, faute de temps.

Notre contribution clinique principale fut de concevoir et de coordonner des études prospectives multicentriques contrôlées destinées à optimiser le traitement de la néphropathie lupique, une tâche ardue en raison de la nécessité d'un suivi très prolongé. Nous avons testé l'hypothèse qu'un traitement immunosuppresseur moins incisif permettrait d'obtenir de bons résultats en utilisant une thérapeutique séquentielle. Le concept qui sous-tend cette approche est d'induire la rémission de la NL par un traitement immunosuppresseur incisif de courte durée et de la maintenir par l'administration au long cours d'un immunosuppresseur moins toxique, avec l'espoir de réduire les effets secondaires sans compromettre l'efficacité.

La moitié des patients inclus dans l'Euro-Lupus Nephritis Trial reçurent un schéma classique de CYC IV administré à fortes doses, tandis que l'autre moitié des patients furent traités par des doses beaucoup plus faibles de CYC IV, pendant un temps beaucoup plus court, avec un relais précoce par de l'azathioprine.

Comme l'illustrent ces courbes de Kaplan-Meier, les échecs thérapeutiques, notamment l'apparition d'une insuffisance rénale terminale, ne furent pas plus nombreux dans le groupe traité moins incisivement. Les infections sévères furent deux fois moins fréquentes et le nombre de grossesses menées à terme trois fois plus élevé chez les femmes ayant reçu moins de CYC.

L'Euro-Lupus Nephritis Trial nous a donné l'occasion d'étudier de manière prospective les facteurs pronostiques prédictifs de l'évolution à long terme de la NL. Nous avons pu démontrer que la cinétique de la réponse au traitement immunosuppresseur

dans les 6 premiers mois du traitement prédisait largement l'évolution à long terme. La chute de la protéinurie de 24 h fut beaucoup plus rapide chez les patients dont l'évolution à long terme fut favorable.

Afin de définir au mieux le traitement immunosuppresseur d'entretien de la NL, nous coordonnons actuellement une seconde étude européenne (intitulée *MAINTAIN*) qui compare l'AZA et le mycophénolate mofetil (MMF), un nouvel immunosuppresseur, comme traitement immunosuppresseur d'entretien. L'espoir est de démontrer que le MMF prévient plus efficacement les récives de NL que l'AZA, sur base des résultats observés en transplantation rénale et cardiaque.

L'identification de nouvelles cibles moléculaires est une de nos autres préoccupations. Dans un premier temps, nous avons abordé cette question de manière traditionnelle (« hypothesis-driven research ») en étudiant l'implication de certaines molécules bien connues, comme les cytokines, dont les effets sur le système immunitaire nous laissaient penser qu'elles jouaient un rôle physiopathologique dans la maladie lupique. C'est ainsi que nous avons pu démontrer une imbalance entre deux cytokines, l'IL-10 (produite en excès) et l'IL-12 (dont la production est déficitaire). Nous avons pu démontrer, y compris dans des modèles animaux de la maladie, que ce déséquilibre explique - du moins en partie - deux caractéristiques immunologiques cardinales du LED, à savoir une activation polyclonale des lymphocytes B et un déficit des réponses cellulaires pilotées par les lymphocytes T. Ces travaux ont donc contribué à d'identifier un des mécanismes opérant dans la maladie.

Au laboratoire, nous privilégions aujourd'hui la recherche de nouvelles cibles moléculaires par des approches plus exhaustives basée sur des études d'expression génique par hybridation de micropuces d'ADN (« results-driven research »), réalisées sur des populations lymphocytaires ou d'autres échantillons tissulaires de patients lupiques actifs non traités. Nous avons ainsi pu confirmer une signature des interférons de type I mais, surtout, identifier d'autres gènes exprimés préférentiellement chez les patients lupiques, dont certains sont particulièrement intéressants car localisés dans des régions chromosomiques de susceptibilité à la maladie et simultanément identifiés dans des modèles murins de l'affection.

Je souhaite conclure en remerciant l'équipe qui a travaillé et/ou travaille avec moi sur ces sujets, en particulier Bernard Lauwerys, Jean-Christophe Renaud et Benoît Van den Eynde pour les aspects physiopathologiques et mes collègues de nombreux centres européens pour les aspects cliniques. Je remercie les membres du Jury de l'Académie Royale Belge de Médecine pour l'honneur qu'ils m'ont fait en m'accordant le premier Prix Suzanne et Liliane Chermanne. Merci Madame Chermanne de l'avoir fondé et de l'avoir dédié aux pathologies rhumatismales. Vous avez fait le bon choix : la rhumatologie est la plus belle des spécialités de la médecine interne (je suis heureusement le dernier à prendre la parole et je n'aurai donc pas de contradicteur !) ; elle est entrée, comme d'autres, dans l'ère moléculaire et la recherche en rhumatologie,

particulièrement en Belgique, est très active. Votre démarche suscitera d'autres travaux.
Comme l'écrivait le poète François de Malherbe en 1605 :

« La moisson de nos champs lassera les faucilles
Et les fruits passeront la promesse des fleurs. »

(Applaudissements)

*
* *