



Par le Docteur Fleur COHEN (Mars 2018)

Résumé

Le sirolimus : une option chez les patients lupiques ? Résultats d'une étude de phase 2

L'activation de mTOR (mammalian target of rapamycin), une sérine thréonine kinase identifiée initialement dans une bactérie connue en Islande, joue un rôle pro-inflammatoire dans diverses affections du système immunitaire dont le lupus systémique (LS). La rapamycine est un inhibiteur de mTOR et a été utilisée pour prévenir le rejet post-greffe sous le nom de sirolimus. Le sirolimus forme un complexe avec un récepteur intracellulaire, le FKBP12 et bloque l'activation de mTOR.

Pour évaluer les effets du sirolimus au cours du LS, les auteurs (équipe de New-York) ont réalisé un essai prospectif de phase 2, chez des patients lupiques adultes. Pour les aspects immunologiques, les auteurs ont utilisé un groupe contrôle de sujets non connus pour avoir une pathologie, appariés sur l'âge, le sexe et l'ethnie. La population lupique de l'étude était très variée, il n'y avait pas de critère spécifique d'activité ou de traitement pour l'inclusion. Les patients jugés graves (atteintes rénales graves, atteintes neurologiques inflammatoires notamment) étaient exclus. La dose de sirolimus utilisée était de 2 milligrammes initialement puis adaptée à la tolérance et au dosage sanguin pour un objectif entre 6 et 15 ng/mL. L'intolérance au sirolimus, se manifestant fréquemment par des ulcérations buccales ou des céphalées, était surveillée, comme d'autres effets indésirables connus de cette molécule : hyperlipémie, thrombopénie, oedèmes et protéinurie. Le critère de jugement principal était un critère d'efficacité jugé à 12 mois sur le SRI (Systemic Lupus Responder Index, déjà détaillé précédemment).

L'étude a donc été menée entre 2009 et 2014 et a inclus 43 patients (en fait 40 car 3 ne remplissaient pas les critères d'inclusion, même si elles étaient mentionnées dans l'article), dont 38 femmes d'âge moyen 45 ans et majoritairement à peau blanche (37/40). Parmi ces 40 patients, 29 ont pris le traitement pendant 12 mois (2 ayant eu des effets indésirables et 9 n'ayant pas été compliants au protocole ou adhérents aux traitements). Chez ceux-là, les concentrations sériques de sirolimus étaient dans la cible (6 à 15 pour mémoire). Le SLEDAI moyen était significativement diminué à M12 (de 10 à 6 en moyenne). La dose moyenne de prednisone diminuait également significativement de 24 milligrammes à l'inclusion à 7 milligrammes à M12. Le pourcentage de patients en rémission jugée sur le SRI à M12 était significativement plus élevé (66%) qu'à la visite 2 (17%) (critère utilisé en l'absence de groupe placebo). Les effets indésirables rencontrés étaient majoritairement une diminution de l'hémoglobémie, du nombre de globules blancs, et une diminution du HDL cholestérol. L'étude s'accompagnait d'une partie directement immunologique in vitro, avec essentiellement une amélioration de l'expansion de la population T naïve, et de la déplétion

T CD8 mémoire observée chez les patients à l'inclusion. L'amélioration de la déplétion T CD8 mémoire était observée chez les patients ayant une amélioration clinique.

Cette étude montre donc des résultats encourageants, malgré une population très hétérogène. Certains patients ne recevaient pas de corticoïdes, alors que d'autres étaient sous mycophenolate mofetil (on en déduit que le sirolimus a été ajouté comme second immunosuppresseur). L'activité globale de la maladie semblait réduite, à un niveau que les auteurs jugent similaire à celle obtenue avec le belimumab (66% de patients jugés répondeurs sur le SRI à M12). Une hypothèse avancée sur les mécanismes d'action serait que l'expansion des T mémoires CD8 (effecteurs) permettrait de bloquer la production d'interferon de type I induite par les virus chez les patients lupiques. Il n'est cependant pas fait mention de façon exhaustive des événements infectieux survenus chez les patients.

Zhi-Wei Lai et al. Sirolimus in patients with clinically active systemic lupus erythematosus resistant to, or intolerant of, conventional medications: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet*, published online March 15, 2018 ([PubMed](#))
