



Résumé par le Docteur Fleur COHEN

L'ustekinumab dans le lupus systémique : une biothérapie de plus, ou une vraie avancée thérapeutique ?

Les études de phase II se suivent et se ressemblent (souvent) dans le lupus systémique (LS), ce qui ne préjuge pas d'une efficacité confirmée par les études de phase III, comme cela vient d'être le cas avec l'anifrolumab, un anticorps monoclonal dirigé contre les interférons de type I (les résultats de l'une des 2 études de phase III avec l'anifrolumab ont été communiqués cet été et le critère primaire de jugement, qui était la réduction de l'activité de la maladie estimée par le SRI4 à 12 mois, n'était pas atteint), ou encore l'epratuzumab. Médicaments anti-interférons de type I, baricitinib, sirolimus, autant d'études récentes dont les résultats en phase II semblent encourageants.

Dans cette étude parue en Septembre 2018, les investigateurs ont évalué l'intérêt de l'ustekinumab, un anticorps monoclonal anti-IL-12 et IL-23, dans le LS. Il s'agissait d'une étude de phase II randomisée versus placebo, en addition du traitement « standard ». Le choix de cet anticorps monoclonal pouvait être de prime abord un peu surprenant. Une recherche rapide dans la littérature ne montrait en effet aucune trace d'une étude pilote ni même d'expériences isolées au cours du LS, et seulement quelques cas cliniques rapportant l'utilisation de cette biothérapie sur des formes cutanées de lupus. L'hypothèse d'une efficacité de l'ustekinumab était donc purement conceptuelle, fondée sur l'augmentation des dosages d'IL-12 dans le LS, des éléments génétiques associant des défauts sur la voie de l'IL-12, et une susceptibilité au LS, et des modèles animaux de souris déficientes en IL-12 et IL-23 semblant appuyer le rôle de ces cytokines dans la pathogénie du LS.

Méthode

L'étude était multicentrique, impliquant 44 centres, privés et publics, de pays aussi divers que l'Argentine, l'Australie, le Mexique, Taïwan, et des pays européens (il n'y avait aucun centre en France). Au total, 102 patients (correspondant à plus de 95% de femmes, un âge moyen de 40 ans à l'inclusion, et 70% de patientes blanches, 15% d'asiatiques, et seulement 7% de patientes noires) ont été randomisés sur une durée de 13 mois, dans un ratio 3 pour 2, avec donc 60 patients ayant reçu l'ustekinumab et 42 dans le bras placebo. Il s'agissait de lupus actifs, avec un SLEDAI-2K moyen à l'inclusion entre 10 et 11, peu de patients avec des antécédents d'atteinte rénale (15%), des formes cutanées et articulaires semblant significativement actives (6-8 arthrites, et 60% des patients avec un CLASI supérieur ou égal à 4). Les atteintes rénales actives et les atteintes neurologiques étaient exclues. Plus de 80% des patients recevaient des corticoïdes (avec une dose moyenne aux alentours de 10 milligrammes par jour), 70% de

l'hydroxychloroquine, et 50% un immunosuppresseur. L'ustekinumab était administré par voie veineuse pour la première perfusion, qui était suivie d'injections sous-cutanées toutes les 8 semaines pendant 40 semaines (et davantage même pour certains patients inclus dans une phase d'extension) : les résultats rapportés ici ne s'intéressaient qu'aux 24 premières semaines.

Résultats

Il existait une différence significative sur le critère principal de jugement, qui était le SRI4 à 24 semaines, avec 62% de patients ayant atteint l'objectif dans le groupe ustekinumab, versus 33% dans le groupe placebo ($p=0.006$). Il faut noter qu'à 24 semaines, le nombre de répondeurs dans le bras placebo chutait de 10% par rapport à l'évaluation à la 20ème semaine. Le bénéfice de l'ustekinumab sur le SRI4 était trouvé dans différentes sous-populations, en particulier parmi les différents groupes ethniques. D'autres critères (secondaires), n'étaient pourtant pas significativement différents entre les groupes, en particulier le PGA (score d'appréciation de l'activité par l'investigateur), ou la réduction du nombre d'articulations douloureuses. Les infections étaient aussi fréquentes dans les 2 groupes (aux alentours de 50%), mais on observait 2 infections sévères dans le groupe ustekinumab (aucune dans le groupe placebo). La signature interféron, estimée par l'évaluation quantitative de la transcription de 21 gènes, restait semblable au cours du traitement par ustekinumab, sans diminution significative.

L'ustekinumab peut donc ouvrir le champ des biothérapies possiblement efficaces au cours du LS. Son mode d'administration (voie sous-cutanée, toutes les 8 semaines), est intéressant par rapport aux administrations intraveineuses mensuelles ou sous-cutanées hebdomadaires. Bien entendu, il s'agit de données préliminaires de phase II, et l'enthousiasme doit être tempéré par des résultats parfois plus mitigés obtenus dans les études de phase III. Le pourcentage de répondeurs dans le groupe placebo était particulièrement faible, avec un fléchissement opportun lors de la 24ème semaine. Il faudra observer avec attention les résultats ultérieurs à 24 semaines. Toutefois, il ne faut pas négliger qu'il est intéressant de chercher des thérapeutiques susceptibles de limiter la corticothérapie (la dose moyenne à l'inclusion était de 10 milligrammes par jour) au cours du LS. Il faut rappeler qu'ici 30% des patients ne prenaient pas d'hydroxychloroquine, et que 70% ne prenaient pas d'immunosuppresseur « classique ». La diminution de dose de la corticothérapie, qui est probablement un critère de jugement pertinent, n'était pas rapportée ici. Le profil de tolérance de l'ustekinumab est probablement intéressant, de même que sa cible originale dans le LS qui pourra se combiner avec d'autres. Nous attendrons donc la suite des résultats, avec notamment ceux à 40 semaines, et au-delà.

van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Wagner CL, Lipsky P, Touma Z, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *The Lancet* [Internet]. 2018 Sep [cited 2018 Sep 27]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618321676> ([PubMed](#))

