

Maladies systémiques

● J. Sibia

Points forts

■ Le système BlyS (B Lymphocytes Stimulator) : un système d'activation des LB autoréactifs dans les maladies auto-immunes.

■ Dans le lupus, de nouvelles perspectives thérapeutiques !

- ✓ des inhibiteurs du lymphocyte T :
 - les inhibiteurs des voies de costimulation (CD40-CD40 Ligand) et CTLA-4-B7),
 - le léflunomide et le mycophénolate mofétil ;
- ✓ des inhibiteurs du lymphocyte B :
 - un inducteur de l'apoptose des LB autoréactifs (LJP 394)
 - un Ac monoclonal anti-CD20 (rituximab)
- ✓ un hormonomodulateur, la DHEA ;
- ✓ un "protecteur" vasculaire dans le syndrome des antiphospholipides : la fluvastatine.

■ Les antipaludéens de synthèse peuvent être poursuivis au cours de la grossesse et de l'allaitement : l'avis d'un groupe d'experts.

■ La ciclosporine en collyre : un traitement efficace des kérato-conjonctivites sèches !

■ La myofasciite à macrophages : une affection systémique liée à des dépôts musculaires localisés d'un excipient d'hydroxyde d'aluminium vaccinal.

✓ Lupus ✓

UN NOUVEAU FACTEUR D'ACTIVATION ET DE DIFFÉRENCIATION DES LYMPHOCYTES B : LE SYSTÈME B LYMPHOCYTES STIMULATOR (BLYS)

BlyS (aussi appelé TALL-1, BAFF, THANK, Z TNF₄ ou TNFS F₂₀) est une protéine de 285 acides aminés de la super-famille du TNF exprimée préférentiellement par les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Cette molécule active spécifiquement les lymphocytes B par un récepteur appelé TAC-1 ou BCMA (Moore et al. ; *Science* 1999, 225 ; 260-3) (figures 1 et 2). Plusieurs arguments suggèrent le rôle de ce système dans la pathogénie des maladies auto-immunes comme le lupus (Zhang, 167).

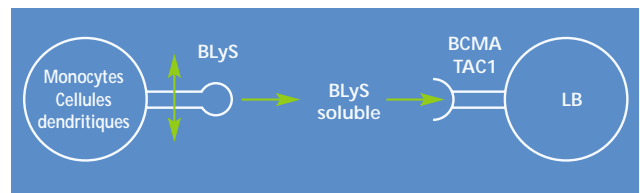


Figure 1. Le système BlyS (B Lymphocytes Stimulator).

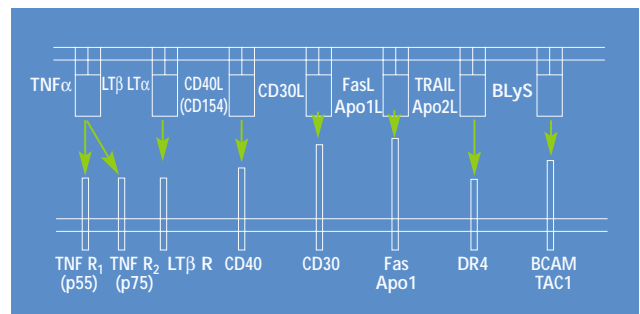


Figure 2. La superfamille des TNF.

- BLYS, soluble recombinant, stimule la prolifération des lymphocytes B entraînant la production d'immunoglobulines ;
- l'administration in vivo de BLYS à des souris entraîne une hyperlymphocytose B avec synthèse d'immunoglobulines ;
- les souris lupiques (NZB/x NZW et MRL-lpr/lpr) ont des taux sériques de BLYS élevés ;
- les souris transgéniques pour le BLYS humain ou murin développent un syndrome proche du lupus. Le traitement de ces souris avec des récepteurs solubles de BLYS (TAC-1 ou BCMA) améliore l'état clinique et la survie de ces souris.

D'autres éléments récents impliquant BLYS dans les maladies auto-immunes humaines ont été décrits.

Cheema et al. (165) ont montré que les taux sériques de BLYS sont élevés dans le lupus, dans la polyarthrite rhumatoïde et dans d'autres maladies auto-immunes. BLYS est corrélé au taux sérique d'IgG ($p = 0,019$; coefficient de corrélation = 0,172), mais également au titre d'anti-ADN natif dans le lupus ($p = 0,005$; $cr = 0,318$) et au titre de facteurs rhumatoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde ($p = 0,039$; $cr = 0,341$). En revanche, dans le lupus, il n'a pas été établi de corrélation avec les indices d'activité cliniques (SLAM et SLICC).

Le BLYS sérique isolé dans le lupus par immunocapture permet in vitro de stimuler des lymphocytes B murins. Ce BLYS semble avoir la même structure et le même poids moléculaire : (17 kD) que le BLYS recombinant.

L'analyse du liquide synovial chez 7 patients (5 PR, 1 SA, 1 lupus) a permis d'observer qu'il existe un taux plus élevé de BLYS synovial, suggérant l'existence d'une synthèse locale (ratio liquide synovial/sérum : 1,1 à 6).

Au total, BLYS est un facteur d'activation et de différenciation des lymphocytes B. Les premiers résultats chez l'homme démontrent que cette molécule pourrait avoir un rôle dans la pathogénie des maladies (lupus, PR...). L'hyperexpression de BLYS pourrait expliquer l'activation des cellules B autoréactives (production d'autoanticorps) et des cellules B normales (synthèse d'immunoglobulines avec formation d'immun-complexes). BLYS pourrait être une cible thérapeutique intéressante.

UNE INCIDENCE PLUS ÉLEVÉE DE NÉOPLASIES DANS LE LUPUS

Le risque réel de néoplasie est mal connu dans le lupus. Jusqu'à présent, des études comprenant de petits effectifs ont décrit des résultats contradictoires. **Nashi et al.** (589) ont étudié une cohorte de lupus du Montreal General Hospital comprenant 312 patients et l'ont comparée à une population canadienne de référence appariée par sexe, par âge et par période (*Quebec Tumour Registry 1984-1997*). Parmi ces 312 patients, 296 ont participé à l'étude. Il s'agit essentiellement de femmes (89,6 %) âgées en moyenne de 40,6 ans avec une durée d'évo-

lution moyenne de la maladie de 6,2 ans. Le temps d'observation a été de 7,1 ans (1 991 années/patients). Cette étude a démontré une incidence plus élevée des cancers, en particulier des cancers mammaires et ovariens et des affections hématologiques malignes. Ce risque pourrait être lié en partie aux thérapies cytotoxiques (*tableau I*).

Tableau I. Étude de l'incidence des néoplasies dans une cohorte de lupus canadiens.

Localisations	Observés	Attendus	RIS (IC ₉₅)
Seins	6 (2,2-13,1)	2,5	2,4 (0,9-5,3)*
Poumons	2 (0,2-7,2)	1,4	1,5 (0,2-5,3)
Ovaires	3 (0,6-8,8)	0,3	8,9 (1,8-25,9)*
Hématologiques	6 (2,2-13,1)	0,7	8,7 (3,2-19)*
Autres	5 (1,6-11,7)	4,2	1,2 (0,4-2,8)
Total	22 (13,8-33,3)	9,1	2,4 (1,5-3,7)*

RIS : ratio (taux) d'incidence standardisé * association significative

Bjornardal et al. (590) ont étudié 5 835 lupus suédois inclus dans une cohorte suivie de 1964 à 1994 et analysé le registre national des cancers. Le risque de cancer a été établi par rapport à une population suédoise de référence appariée par sexe, âge et période. Cette cohorte a permis un suivi total de 50 465 patients/années qui ont permis d'observer 572 cancers, ce qui correspond à une augmentation de risque de l'ordre de 38 %. Ce sont les affections hématologiques malignes qui semblent les plus fréquentes, en particulier les lymphomes non hodgkiniens, mais aussi la maladie de Hodgkin et les leucémies non lymphoïdes. Les cancers solides sont également plus fréquents, en particulier le cancer du poumon et les cancers cutanés. Cette étude confirme donc aussi le risque plus important de cancers, en particulier hématologiques. Comme la précédente, elle ne permet pas de définir si ce risque est lié à la maladie ou à l'utilisation de traitements immunosuppresseurs.

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES DANS LE LUPUS : DE NOUVEAUX ESPOIRS

Les modulateurs du lymphocyte T

Les modulateurs des voies de costimulation

Le dialogue entre les cellules présentatrices de l'antigène (macrophages, lymphocytes B) et les cellules T nécessitent une reconnaissance spécifique de l'antigène par le récepteur du lymphocyte T (TCR) mais aussi l'activation des deux principales voies de costimulation (*figure 3*).

- la voie CD40-CD40 Ligand (Gp39 ou CD154) permet la coopération entre lymphocytes T et lymphocytes B aboutissant à la synthèse d'immunoglobulines de différents isotopes.
- la voie CTLA-4 (CD28)-B7.1 (CD80)/B7.2 (CD86) permet d'activer le lymphocyte T.

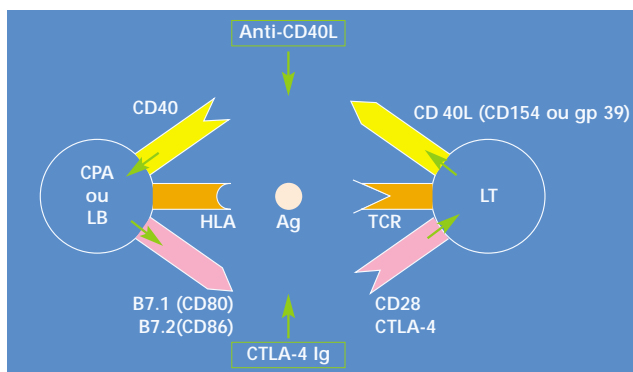


Figure 3. Les voies de costimulation lymphocytaire : CD40-CD40 Ligand (Gp39-CD154) ; CTLA-4 (CD28) - B7.1 (CD80)/B7.2 (CD86).

Dans différents modèles de maladies auto-immunes, il a été démontré l'efficacité d'anticorps monoclonaux anti-CD40 Ligand (Gp39) et d'une protéine de fusion appelée CTLA-4 Ig. Ces résultats ont justifié différentes études chez l'homme. La protéine de fusion CTLA-4 Ig (combinaison d'une immunoglobuline humaine et de la protéine CTLA-4) peut bloquer la voie de costimulation CTLA-4 - B7.1/B7.2. Son administration à des souris lupiques (NZB/W et MRL-lpr/lpr) est efficace, entraînant une diminution de la synthèse d'anticorps et une survie prolongée (Takiguchi et al., *Life Science* 2000 ; 66 : 991 - Mihra et al., *J Clin Invest* 2000 ; 106 : 91). Les premières études humaines sont en cours dans des néphropathies lupiques avec des résultats préliminaires non publiés qui pourraient être encourageants.

Les anticorps monoclonaux anti-CD40 Ligand, capables de bloquer la voie CD40-CD40L, sont aussi efficaces dans le lupus murin (Chan, 163, et Wang, 156). Chez l'homme, une étude préliminaire dans le lupus rénal (5 patients) a démontré que ces anticorps monoclonaux sont capables de réduire très significativement la synthèse d'immunoglobulines (de 2 à 8 fois), en particulier des anti-ADN natif (de 10 à 200 fois). Cet effet "bloquant" est assez durable, puisqu'il ne disparaît que 168 jours après la dernière injection. De véritables études thérapeutiques randomisées contrôlées (contre placebo) ont été effectuées. La première étude a dû être interrompue en raison de thromboses inexpliquées. En revanche, la deuxième, qui a inclus 85 lupus traités pendant 16 semaines par un Ac monoclonal anti-CD40 Ligand (IDEC 131), a permis de réduire significativement l'activité de la maladie lupique, mais sans différence significative par rapport au placebo (Kalunian, 1228 et Davidson, 1229). D'autres études sont en cours.

Le mycophénolate mofétil (MMF) (Cellcept®)

Le MMF est un inhibiteur sélectif de l'inosine monophosphate déhydrogénase. Cette inhibition bloque spécifiquement la prolifération des lymphocytes T et B et l'expression des molécules d'adhésion. Récemment, cette molécule a démontré son efficacité (versus cyclophosphamide i.v.) à la dose de 2 g/jour dans les néphropathies lupiques sévères (Chan et al., *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1156). Cette molécule est donc une alter-

native très intéressante dans les formes rénales sévères permettant d'éviter l'utilisation en première intention du cyclophosphamide, qui expose à un risque de stérilité, et surtout de complication néoplasique. Le MMF est bien toléré, mais à la dose de 2 g/jour, il entraîne des épigastralgies et des nausées (30 à 40 % des cas), des diarrhées (20 % des cas) et des lymphopénies parfois assez profondes, mais sans neutropénie et sans thrombopénie (Riskalla, 1047).

Le léflunomide (Arava®)

Le léflunomide est un inhibiteur de la synthèse des bases pyrimidiques dont l'action s'exerce aussi principalement sur les lymphocytes. Cette molécule a démontré une efficacité dans les modèles de lupus murin (MRL-lpr/lpr). Une première étude ouverte pilote a évalué l'efficacité et la tolérance du léflunomide (100 mg/jour de J1 à J3, puis 20 à 40 mg/jour pendant 24 semaines) chez 11 patients atteints d'un lupus sans atteinte viscérale sévère. Ce traitement a permis une amélioration du score ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*) chez 8 des 11 patients : score 4,1 (± 1,4) à 3,3 (± 2,1). Chez 4 d'entre eux, ce traitement a permis une réduction des corticoïdes, mais il y a eu 6 sorties de l'étude pour inefficacité ou effets indésirables mineurs. Le seul événement notable a été une infection. Il faut signaler que, malgré l'effet clinique, il n'y a pas de modification significative des taux d'anti-ADN natif et de complément (C3, C4) (Petersa, 1049).

Les modulateurs du lymphocyte B

Le LJP 394

Cette molécule va agir sur les lymphocytes B autoréactifs en induisant leur apoptose. Il s'agit d'un complexe formé d'une structure inerte sur laquelle il a été fixé 4 oligonucléotides destinés à "crosslinker" les anti-ADN natifs membranaires présents à la surface des lymphocytes B (figure 4). Cette fixation (crosslink) a démontré son efficacité dans le lupus murin.

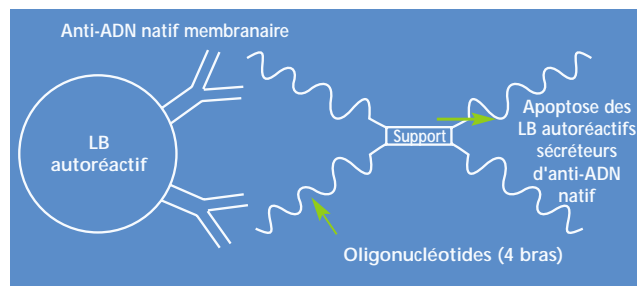


Figure 4. Le LJP 394 : un inducteur de l'apoptose des lymphocytes B autoréactifs (anti-ADN natif).

Chez l'homme, les premières études ont été décevantes, en raison d'une assez faible efficacité et, surtout, de l'exacerbation chez certains patients de l'atteinte rénale. Néanmoins, une nouvelle étude randomisée contrôlée (contre placebo) a été réalisée chez 211 patients atteints de lupus avec atteinte rénale et anti-ADN natif (Aларcon-Segovia, 1231). Ces patients ont été

traités par 100 mg de LJP 394 i.v. par semaine pendant 16 semaines, puis par 50 mg par semaine pendant les 60 semaines suivantes. Les critères analysés ont été “les poussées rénales” (avant la 16^e semaine) et à la fin de l'étude (76^e semaine), le taux d'anti-ADN natif et la nécessité d'utiliser des corticoïdes et/ou du cyclophosphamide.

Les résultats (tableau II) démontrent une efficacité qui est significative sur tous les paramètres si l'on s'intéresse spécifiquement aux patients avec des anticorps anti-ADN de forte affinité. Cette efficacité mérite d'être confirmée en s'assurant que le risque d'activation “paradoxe” des lymphocytes B peut être évité.

Tableau II. Étude contrôlée (/placebo) du LJP 394 dans le lupus avec atteinte rénale + anti-ADN natif.

	LJP 394 (n = 105)	Placebo (n = 106)	LJP 394 ♦ (n = 91)	Placebo ♦ (n = 95)
Poussée rénale (< 16 semaines)	4	9	1	8*
Poussée rénale (à 76 semaines)	19	23	7	21*
- créatinine (> 20 %)	9	16	3	15*
- protéinurie (x 2)	14	13	6	11*
- hématurie (x 2)	2	3	0	3
ô ADN natif (- 30 %) à 16 semaines	43	16*	40	13*
Utilisation de corticoïdes et/ou de cyclophosphamide (à 76 semaines)	23	38*	13	34*

♦ groupe avec anti-ADN natif de forte affinité * p < 0,05

Les anticorps antimono-clonaux anti-CD20 (rituximab)

Cet anticorps monoclonal a été utilisé avec succès dans certaines formes de lymphomes. Une première étude ouverte d'escalade de doses (100 à 375 mg/m² i.v.) a été effectuée chez 18 patients atteints de lupus évolutif (score SLAM > 6) sans atteinte viscérale sévère. Dans cette étude préliminaire, le rituximab a démontré une efficacité intéressante sur les signes généraux (asthénie), les arthrites et les lésions cutanées. Cette molécule permet une déplétion significative en lymphocytes B, mais n'a pas modifié, dans cette étude, le taux d'anti-ADN natif et de complément (C3, C4). Il n'y a pas été noté d'effet indésirable sévère (Anolik, F-6).

L'hormonomodulation : la DHEA ou la déhydroépi-androstérone (Prastérone®)

La DHEA est une hormone androgénique faible. Son utilisation dans le lupus a été justifiée par des études préliminaires montrant son efficacité chez les souris lupiques (NZB/w) et l'observation de taux sériques abaissés de DHEA dans le lupus humain. Dans des études préliminaires, l'utilisation de DHEA, en particulier chez des patients lupiques avec des taux sériques abaissés, a permis une amélioration significative de l'activité de la maladie (Rheum Dis Clin North Am 2000 ; 26 : 349).

Deux études contrôlées (contre placebo) ont évalué l'efficacité et la tolérance de la DHEA (Prastérone®) à la dose de 200 mg/jour (tableau III).

Tableau III. Études contrôlées (/placebo) de la DHEA (Prastérone®) (200 mg/j) dans le lupus.

Étude États-Unis (n = 346)		DHEA (n = 173)	Placebo (n = 173)
Répondeurs		58 %*	46 %
Poussées		24 %	31 %
EVA activité lupus		- 7,22 %*	- 2,85 %
DMO	L2-L4	1,8 ± 4,1 %*	- 1,8 ± 3 %
	Col	2,1 ± 4,8 %	- 0,2 ± 2,4 %

* p < 0,05

Étude Taiwan (n = 119)		DHEA (n = 60)	Placebo (n = 59)
SLAM		- 2,6	- 2
SLEDAI		- 1,2	- 1,4
EVA patient		- 5,5*	+ 5,4
EVA médecin		- 9,2	- 6,3
Poussée		18 %	34 %

* p < 0,05

La première, une étude américaine, a inclus 346 femmes lupiques traitées pendant un an (Merrill, 1230). Il s'agissait de lupus de sévérité faible ou modérée traités par des doses de prednisone de moins de 10 mg/jour. Les groupes à l'inclusion étaient comparables, avec des taux sériques de DHEA particulièrement bas chez les patients recevant une corticothérapie. Dans cette étude, la DHEA a apporté un bénéfice significatif si l'on analyse le pourcentage de patients répondant au traitement (score d'activité de la maladie) et, à un degré moindre, la fréquence des poussées de la maladie (différence non significative). Ces effets sont plus nets chez les patients ayant les lupus les plus actifs et traités par une corticothérapie. Il est également intéressant de noter que ce traitement permet d'augmenter significativement la masse osseuse lombaire et de diminuer le taux de HDL-cholestérol et de triglycérides. La tolérance de la DHEA est assez bonne, mais la dose utilisée est relativement forte, ce qui provoque des effets androgéniques tels qu'une acné (33% vs 14% sous placebo) et un hirsutisme (16% vs 2% sous placebo). Il faut noter que, dans cette étude, 4 décès sont survenus, mais tous dans le groupe placebo, et probablement liés à la maladie.

L'autre étude, taïwanaise, a inclus 119 femmes atteintes d'un lupus modéré à sévère traitées pendant 6 mois à la même dose (DHEA : 200 mg) (Chang, 1048). Cette étude confirme l'ef-

ficacité de la DHEA, en particulier pour l'appréciation globale du malade et la fréquence des poussées. Néanmoins, l'effet semble plus modéré, avec en particulier l'absence d'amélioration significative des scores SLAM et SLEDAI. Cette étude confirme également la fréquence des effets androgéniques, en particulier de l'acné (59 % vs 29 % sous placebo).

Au total, la DHEA à forte dose semble avoir un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie lupique, mais aussi les paramètres osseux et lipidiques. Le traitement semble assez bien toléré ; les effets androgéniques pourraient toutefois en limiter l'utilisation, en particulier chez des jeunes femmes.

Un protecteur vasculaire dans le syndrome des antiphospholipides : la fluvastatine

Les anticorps antiphospholipides, en particulier les anticorps anti-bêta2 glycoprotéine 1 (anti-bêta2Gp1), peuvent se fixer sur les cellules endothéliales par l'intermédiaire de sites phospholipidiques et l'annexine 2. Cette fixation provoque la transcription des gènes des cytokines inflammatoires telles que l'IL6 et l'expression membranaire de molécules d'adhésion. Ces phénomènes vont provoquer l'adhésion et l'activation des monocytes, ce qui favorise l'apparition d'états prothrombotiques caractéristiques du syndrome des antiphospholipides. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (hydroxyméthylglutharyl-coenzyme réductase) ont démontré leur effet sur le métabolisme lipidique, mais également sur d'autres facteurs qui influencent l'athérogenèse. Ces molécules permettent aussi de réduire la prolifération de cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, de réduire l'activation des monocytes et d'inhiber la synthèse endothéliale de substances vaso-actives et de protéines du système fibrinolytique. **Meroni et al.** (291) ont incubé des cellules endothéliales humaines (cellules du cordon ombilical) avec des anticorps anti-bêta2Gp1 d'isotype IgM afin d'évaluer l'expression de E-sélectine et la synthèse d'interleukine 6 (ARNm). Ces IgM anti-bêta2Gp1 induisent l'expression de E-sélectine et la production d'IL6 par les cellules endothéliales, alors qu'un anticorps IgM contrôle, sans activité anti-phospholipide, utilisé à la même concentration, n'a pas d'effet. L'adjonction d'une statine (fluvastatine) va inhiber l'expression de E-sélectine et d'IL6 induite par les anti-bêta2Gp1. Il a été démontré que cet effet est lié à une inhibition des voies de signalisation (expression de NF-κB). Si l'on complète l'expérience en inhibant l'activité de cette statine par l'addition de mévalonate, la fluvastatine n'a plus d'effet inhibiteur (figure 5).

Cette expérience confirme que les statines ont la propriété originale de limiter l'activation des cellules endothéliales par les anticorps anti-phospholipides. Ainsi, ces molécules pourraient avoir un effet antithrombotique, et peut-être même réduire les phénomènes d'athérogenèse chronique. Il reste à démontrer que cet effet se confirme chez l'homme dans des études thérapeutiques.

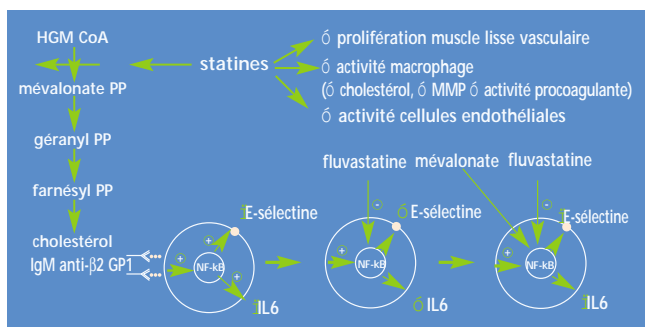


Figure 5. Inhibition de l'activation des cellules endothéliales par les Ac anti-bêta2Gp1.

Antipaludéens de synthèse et grossesse

L'utilisation d'antipaludéens de synthèse (APS) au cours des grossesses lupiques est toujours un sujet controversé. Cette controverse est liée essentiellement à une observation troublante (*Hart et al., Arch Otolaryngol 1964 ; 80 : 40*). Ces auteurs ont décrit le cas d'une patiente de 30 ans, atteinte de lupus discoïde, qui a mené 7 grossesses dont 4 sous chloroquine. Les 4 grossesses sous chloroquine se sont compliquées d'un avortement spontané, de 2 malformations cochléo-vestibulaires importantes avec retard mental et d'une tumeur rénale avec atrophie hémicorporelle. En revanche, les 3 grossesses sans chloroquine ont donné naissance à des enfants tout à fait normaux. Cette observation a suscité plusieurs études beaucoup plus rassurantes chez des femmes lupiques, mais également chez des patientes sous prophylaxie antipaludéenne. Ces études n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence des complications tératogènes.

Al-Hertz et al. (1233) ont effectué une enquête à l'aide d'un questionnaire qu'ils ont envoyé à 52 experts anglais ou nord-américains. La majorité de ces experts prennent en charge en moyenne 75 patients lupiques par an et gèrent 4 à 5 grossesses lupiques tous les ans. La majorité d'entre eux (18 % toujours, 51 % souvent ou assez souvent et seulement 8 % rarement et jamais 24 %) poursuivent les APS pendant la grossesse. Au cours de l'allaitement, les APS sont poursuivis par 63 % d'entre eux. Il est intéressant de noter que ce sont les plus "expérimentés" qui préconisent l'utilisation ou la poursuite des APS pendant la grossesse. En revanche, seule une minorité d'entre eux (mais moins de 10 %) commence les APS en cas de poussée lupique au cours de la grossesse. Aucun de ces experts n'a rapporté de complications tératogènes au cours des grossesses lupiques sous APS qu'ils ont suivies. Si l'on se fie à cette enquête, l'utilisation d'APS est donc tout à fait possible au cours de grossesses lupiques sans risques tératogènes. Cependant, il a été démontré que les APS, en particulier la chloroquine, traversent le placenta et peuvent s'accumuler dans le foie, mais aussi dans l'œil du fœtus. Dans une revue de la littérature (*Levy, Am J Perinatol 1991 ; 8 : 174*), 215 grossesses avec prise d'antimalariques pendant le premier trimestre ont été décrites. Parmi ces patientes, 7 malforma-

tions congénitales (3 %) ont été décrites, sans que l'on puisse incriminer formellement les APS. De même, les atteintes rétinienne sont très exceptionnelles, même chez les patientes qui bénéficient d'une prévention antipaludéenne au long cours.

✓ Syndrome de Gougerot-Sjögren ✓

UN NOUVEAU TEST OBJECTIF DE LA XÉROPTHALMIE : LE TEMPS DE MIGRATION DE LA FLUORESCÉINE (*FLUORESCINE MENISCUS TIME*)

Le temps de migration d'une goutte de fluorescéine déposée dans l'angle externe de l'œil varie selon la sécheresse conjonctivale. Cette migration s'effectue sous la forme d'un ménisque le long de la paupière inférieure (*figure 6*). Dans un syndrome sec avéré, ce temps de migration est supérieur à 200 secondes. La valeur diagnostique de ce test a été étudiée dans une population de syndromes secs associés à différentes affections rhumatismales (polyarthrite rhumatoïde, lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren). Il s'est avéré plus sensible que le test de Schirmer (**Kallarackal, 502**).

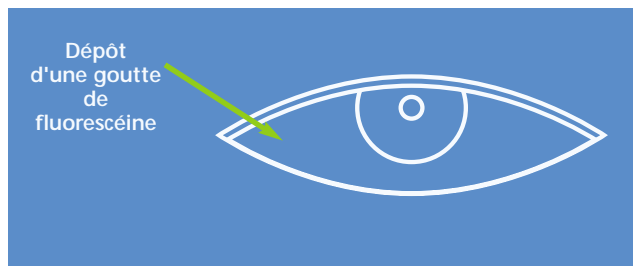


Figure 6. Test de migration de la fluorescéine : un test diagnostique objectif de la xérophtalmie.

UN TRAITEMENT LOCAL EFFICACE DE LA XÉROPTHALMIE

Une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo (émulsion du collyre) a évalué l'efficacité et la tolérance de la ciclosporine en collyre (concentration 0,05 et 0,1 %) administrée trois fois par jour pendant 6 mois chez 877 patients souffrant de kérato-conjonctivite sèche (**Fox, 2044**). Les deux concentrations étudiées ont démontré une efficacité :

- amélioration de la xérophtalmie objective (test de Schirmer et rose Bengale, $p < 0,05$)
- amélioration des empreintes cornéennes ($p < 0,05$)
- amélioration de l'appréciation globale (EVA) du patient et du médecin ($p = 0,01$)

– diminution de l'utilisation des larmes artificielles ($p = 0,05$). En complément, chez 50 patients une biopsie conjonctivale a permis de démontrer une diminution significative de l'infiltrat lymphoïde conjonctival et de certains marqueurs inflammatoires (HLA DR, intégrines). Globalement, la tolérance est bonne, sans modification de l'acuité visuelle, du tonus oculaire ou des segments antérieurs de l'œil. Ce collyre, pour l'instant non disponible en France, est une perspective thérapeutique très intéressante pour la prise en charge des syndromes secs oculaires du syndrome de Gougerot-Sjögren.

✓ Myosites ✓

De nombreuses communications ont été consacrées à la pathogénie et au traitement des myopathies inflammatoires. En collaboration avec P. Cherrin (Paris), nous rapportons les principaux résultats.

RÔLE DE L'APOPTOSE ET DU $TNF\alpha$ DANS LES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES

Dans les dermatomyosites (DM) juvéniles, il a été démontré que le polymorphisme du promoteur du $TNF\alpha$ -308 se caractérisait par une synthèse accrue de $TNF\alpha$ par les cellules mononucléées périphériques, mais aussi dans le muscle (**Fedczyna, 1255**). Cette anomalie est corrélée à une évolutivité prolongée, à la présence de calcifications musculaires, mais aussi à la fréquence des occlusions capillaires caractéristiques des DM. Ces phénomènes d'occlusion capillaire semblent corrélés avec la production de TSP-1, qui est une glycoprotéine associée aux thromboses dont le taux plasmatique semble six fois plus élevé que chez des témoins, en particulier au cours des DM juvéniles porteurs de $TNF\alpha$ -308A (**Lutz, 651**).

EFFICACITÉ DES ANTI-TNF DANS LES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES RÉFRACTAIRES

Les éléments précédents suggèrent donc le rôle du $TNF\alpha$ dans la pathogénie des myopathies inflammatoires. Plusieurs études ouvertes avec de petits effectifs (2 à 6 malades) ont démontré une certaine efficacité des anti-TNF (etanercept et infliximab) dans le traitement des polymyosites (PM) et DM. (se reporter à l'article de T. Schaevebeke "Anti-TNF : nouvelles applications" dans ce même numéro).

LA MYOSITE À MACROPHAGES : RÔLE DES VACCINS ALUMINIQUES

Des équipes françaises coordonnées par le GERMMAD ont mis en évidence des dépôts d'aluminium dans le tissu musculaire de patients atteints de myofasciite à macrophages

(MFM). Ces dépôts semblent intramacrophagiques (microcristaux), comme le montrent les analyses en micro-analyse X et la spectrométrie d'absorption (figure 7).

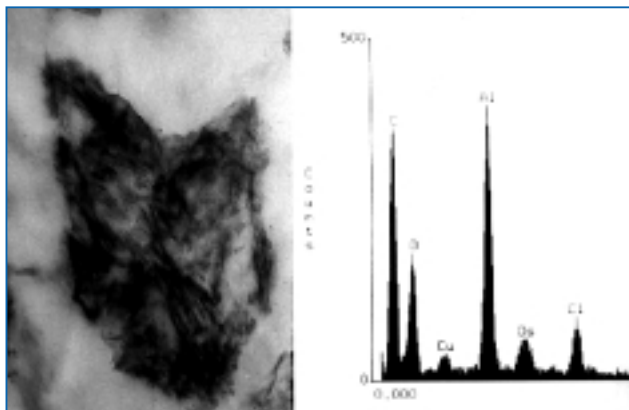


Figure 7. Microscopie électronique [microcristal intramacrophagique d'aluminium (A) et spectrométrie en microanalyse X de l'hydroxyde d'aluminium (B)] des dépôts d'aluminium musculaires dans la myofasciite à macrophages.

Cette MFM est apparue en 1993, date de modification des pratiques vaccinales avec le passage de la voie sous-cutanée à la voie intramusculaire lors de grandes campagnes de vaccina-

tion systématiques contre l'hépatite B. Il a été démontré que 100 % des sujets atteints de MFM avaient reçu un vaccin aluminium en moyenne 12 mois avant l'apparition des premiers symptômes (vaccin contre l'hépatite B 86 %, hépatite A 19 %, tétanos 38 %). Seuls les patients atteints de MFM ont des lésions histologiques musculaires caractéristiques avec des dépôts d'aluminium, sans anomalie des taux sériques et urinaires. Ces lésions ne sont pas mises en évidence chez des sujets sains du même âge vaccinés pendant la même période. Il est intéressant d'observer que l'injection intramusculaire de vaccin anti-VHB chez les rats provoque les mêmes lésions histologiques en microscopie optique et électronique. Ces résultats suggèrent donc le rôle de l'adjuvant vaccinal aluminium dans le déclenchement de la MFM. Sa rareté s'explique vraisemblablement par une prédisposition individuelle, qui pourrait être une anomalie de la phagocytose macrophagique rendant l'élimination de l'aluminium difficile. Cette hypothèse est en cours d'étude. Il est intéressant d'observer que la MFM n'a été observée que dans les pays européens qui utilisent de l'hydroxyde d'aluminium, alors qu'elle n'a pas été décrite aux États-Unis, qui utilisent plutôt le phosphate d'aluminium. Dans l'avenir, pour éviter ce type de complication, il faudra soit modifier les excipients vaccinaux, soit plus simplement préconiser à nouveau l'utilisation de la voie sous-cutanée (Gherardi, 778). ■