



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°147

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 23 Septembre 2019 par

**Mme POILROUX Clémentine**

Née le 01/11/1995

à BRON (69)

\*\*\*\*\*

**Pourcentage de rémission spontanée chez les patients atteints de lupus systémique érythémateux dans les essais cliniques évaluant des biothérapies: une méta-analyse**

\*\*\*\*\*

JURY

M. GOUTELLE Sylvain, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
M. LEGA Jean-Christophe, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
M. VIEL Sébastien, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHEMIE ET PHARMACIE  
GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**  
Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)
  
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
  
- **BIOPHYSIQUE**  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (Pr)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**  
Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Sarah PERIE-FREY (ATER)
  
- **ECONOMIE DE LA SANTE**  
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)  
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
  
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)
  
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU – PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)  
Madame Delphine HOEGY (AHU)
  
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU – enseignant contractuel temps partiel)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU – enseignant contractuel temps partiel)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)  
Monsieur Florian VAUTRIN (ATER)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Christian BARRES (Pr)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)  
Monsieur Michel TOD (PU – PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**  
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**  
Monsieur Olivier CATALA (Pr – enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Anne INIGO PILLET (MCU- enseignant contractuel temps partiel)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**  
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**  
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)  
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)  
Madame Sarah HUET (MCU - PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (MCU - PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**  
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)  
Madame Florence MORFIN (PU – PH)  
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (Pr)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)  
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)  
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)  
Madame Camille LOURS (AHU)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**  
Madame Pascale COHEN (Pr)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)  
Monsieur Alexandre JANIN (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)
  
- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEMBAULT (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU – enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU – enseignant contractuel temps partiel)

**Pr** : Professeur

**PU-PH** : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

# Sommaire

Serment de Galien .....	8
Remerciements.....	9
Liste des tableaux.....	11
Liste des figures.....	11
Liste des abbréviations .....	12
Introduction.....	13
1. Physiopathologie.....	13
2. Epidémiologie.....	15
3. Manifestations cliniques .....	16
3.1 Manifestations cutanées.....	17
3.2 Manifestations rhumatologiques .....	17
3.3 Manifestations rénales .....	17
3.4 Manifestations vasculaires .....	18
3.5 Manifestations respiratoires.....	19
3.6 Manifestations hématologiques .....	19
3.7 Manifestations neurologiques et psychiatriques .....	19
4. Diagnostic .....	20
5. Prise en charge de la maladie .....	22
5.1 Education thérapeutique .....	22
5.2 Traitements médicamenteux .....	22
6. Score d'activité et réponse au traitement.....	24
Résumé de l'article en français .....	28
Article: Response rate of systemic lupus erythematosus in trials assessing biologic agents: a meta-analysis .....	29
Abstract.....	30
Background .....	30
Objectives.....	30
Results .....	30
Conclusion.....	30
Introduction .....	31
Methods .....	32
<i>Literature search strategy</i> .....	32
<i>Study selection and data synthesis</i> .....	32
<i>Quality assessment</i> .....	33
<i>Data analysis</i> .....	33
Results .....	34

<i>Study Selection and Characteristics of Included Randomized Controlled Trials</i> .....	34
<i>Estimation of response rate</i> .....	34
<i>Exploration of heterogeneity</i> .....	34
Discussion.....	35
<i>Limitations</i> .....	36
Conclusion .....	36
Discussion .....	38
Conclusions .....	40
Bibliographie .....	42
TABLES.....	46
FIGURES.....	51



## Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

## Remerciements

### **Aux membres du jury,**

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe Lega,  
qui a eu la gentillesse de diriger cette thèse. Il est également à l'origine de ce sujet de thèse puisqu'il était mon responsable de projet au cours de mon master 2 Eudipharm. Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Sylvain Goutelle,  
qui nous a fait l'honneur de diriger cette thèse. Soyez assuré de ma reconnaissance, de ma gratitude et de mon respect.

A Monsieur Sébastien Viel, docteur en pharmacie et maître de conférences universitaire,  
qui nous a fait l'honneur de participer à ce jury. Qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance.

### **A ma famille,**

A mes parents, je les remercie pour leur patience, écoute et bienveillance au cours de mes études de pharmacie. Merci de m'avoir soutenu et encouragé durant ces années.

A mon frère, à tous ces beaux moments passés ensemble, je te souhaite le meilleur pour la suite.

A mon oncle et parrain Philippe,

A ma marraine Gisèle et mon oncle Pierre,

A toute ma famille.

A Mamie Mathé, Papi Gilbert, Mamie Denise et Papi Maurice, j'aurais aimé que vous soyez là.

**A mes amis et amies,**

A Marine, Elodie, Marie-Laure, Florie-Jade, merci pour tous ces moments passés ensemble, ces vacances au soleil, ces jours de l'an et tous nos fous rires.

A Valentine, amie et binôme de TP incroyable. Merci pour tous ces souvenirs : les TP de biomol et maladie inf, ces semaines de vacances au ski et en Espagne, ces folles soirées à Lyon, je suis fière de t'avoir dans mes amis.

A toutes mes amies et amis de pharma, Audrey, Aurélie, Anaïs, Crystal, Elisa, Margaux, Blandine, Cotta, Ibra, Alexis, merci d'avoir rendu ces 5 années d'études aussi belles !

A mes deux co-auteurs, Angie et Hasan, merci pour votre participation à cet article, pour votre aide précieuse et votre bonne humeur.

A mes amies rencontrées durant cette année de master 2, Solenne, Angie, Julie, Laurène et Noémie, cette année n'était pas facile mais vous avez su la rendre agréable !

A Alice et Amélie, merci pour tous ces beaux moments à Sanofi et ces parties de babyfoot endiablées !

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Tableau présentant les différents anticorps pouvant être retrouvés dans le LES ainsi que leur sensibilité et spécificité respective.....	15
<b>Tableau 2</b> : Classification des glomérulonéphrites lupiques selon l'ISN/RPS 2003.....	18
<b>Tableau 3</b> : Classification des atteintes neuro-psychiatriques du LES par l'American College of Rheumatology (d'après le PNDS du lupus).....	19
<b>Tableau 4</b> : Nouveaux critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES) proposés par European League Against Rheumatism (EULAR) et l'American College of Rheumatology (ACR).....	21
<b>Tableau 5</b> : Niveaux d'activité des domaines du score BILAG.....	25

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Résumé schématique des mécanismes pathogènes du lupus érythémateux systémique.....	14
<b>Figure 2</b> : Prévalence du LES dans différents pays à partir de d'études épidémiologiques.....	16
<b>Figure 3</b> : Lésions lupiques dit « en masque de loup ».....	17
<b>Figure 4</b> : Critères de classification du LES proposés par l'American College of Rheumatology (ACR).....	20

## Liste des abbréviations

ACR : American College of Rheumatology

ANA : Anticorps Anti-Nucléaires

Anti-dsDNA : anticorps anti-ADN double brin

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AVK : Antivitamine K

BILAG : British Isles Lupus Assessment Group Index

BICLA : BILAG-Based Composite Lupus Assessment

BlyS : B lymphocyte stimulator

EMA : Agence Européenne du Médicament

EULAR : European League Against Rheumatism

EVA : Echelle Visuelle Analogique

HAS : Haute Autorité de Santé

IL-6 : Interleukine 6

ISN : International Society of Neurology

LES : Lupus Systémique Erythémateux

snRNP : Small Nuclear Ribonuclear Protein

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

PTT : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

RPS : Renal Pathology Society

SAPL : syndrome des antiphospholipides

SELENA : Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment)

SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC : Systemic Lupus International Collaborating Clinics

SRI : Systemic Lupus Erythematosus Responder Index

## Introduction

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune inflammatoire avec des manifestations cliniques très hétérogènes affectant principalement la peau, le rein et les articulations. Son nom signifie « loup » en latin rappelant la sévérité de la maladie, notamment par ses manifestations cutanées (*la maladie dévore la chaire comme les loups*).

### 1. Physiopathologie

Les causes immunologiques précises de la maladie restent inconnues. Le lupus résulterait d'une immunisation contre les corps apoptotiques cellulaires exposant des composants nucléaires comme le nucléosome, les histones, l'ADN, ou d'autres composants cellulaires comme les phospholipides membranaires. Cette immunisation entraîne une forte activité lymphocytaire T et B non réprimée par les circuits habituels d'autorégulations ainsi que des anomalies de production des cytokines. Cette hyperactivité des lymphocytes B va induire la production d'auto-anticorps dirigés contre ces débris cellulaires. Les auto-anticorps interagissent avec certains constituants tissulaires en formant des complexes immuns et stimulent le système du complément. La formation de complexes immuns et dépôt de complément entraînent à long terme des atteintes d'organe, principalement au niveau rénal et articulaires. Le lupus résulte vraisemblablement de facteurs génétiques, notamment les déficits des protéines de la voie alterne (C1q, C2, C3, C4) ainsi que de facteurs environnementaux favorisant la dysfonction du système immunitaire [18].

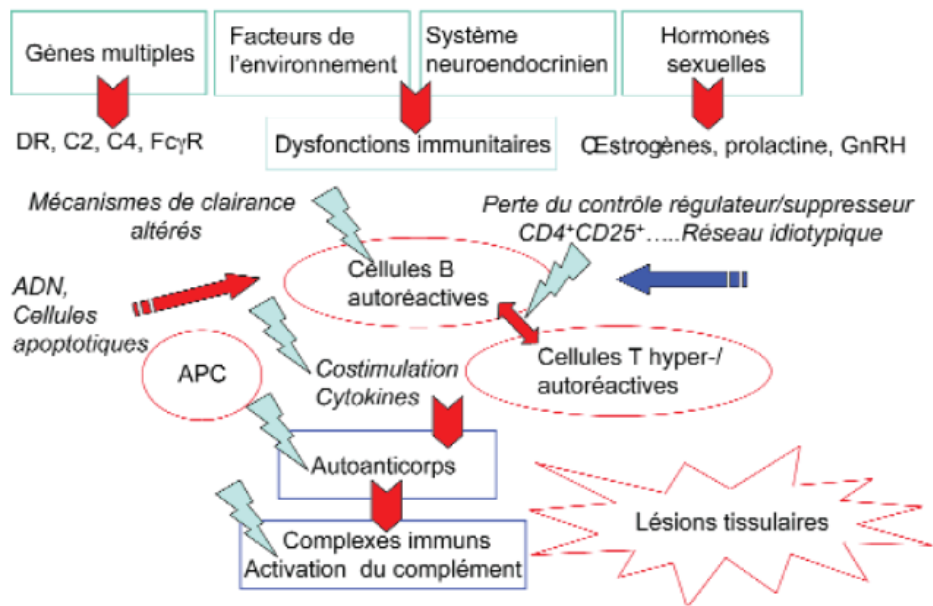


Figure 1 : Résumé schématique des mécanismes pathogènes du lupus érythémateux systémique [18]

Les auto-anticorps du LES sont principalement représentés par deux types : les anticorps anti-nucléaires (ANA), qui correspondent à un test de dépistage, et les anticorps anti-ADN double brin (anti-dsDNA).

Les anticorps anti-nucléaires (ANA) sont dirigés contre des nucléo-protéines présentes dans les noyaux cellulaires. Ils sont retrouvés dans de nombreuses maladies auto-immunes et ont ainsi une grande sensibilité, proche de 100%, mais une faible spécificité pour le LES.

Les anticorps anti-dsADN sont dirigés contre l'ADN double brin natif et sont très spécifiques du LES mais peu sensibles. Ils sont étroitement associés aux atteintes rénales [21].

Les anticorps anti-Sm sont dirigés contre un sous-groupe de protéines appelés Small Nuclear Ribonuclear Protein (snRNP). Ils sont très spécifiques de la maladie ; et tout comme les anticorps anti-dsDNA, ils sont mis en cause dans la néphrite lupique [22]. Néanmoins, aucune relation évidente n'a été démontrée entre leur quantité et l'activité de la maladie. Certaines études ont montré une présence plus importante de ces anticorps chez les populations noires.

D'autres anticorps peuvent être observés comme les anti-nucléosomes associés avec les atteintes rénales, les anticorps anti-RNP associés aux phénomènes de Raynaud ou les anticorps anti-Ro/SSA associés au syndrome sec [21].

Connectivite	Anticorps associés	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Lupus érythémateux systémique (LES)	• ANA	93 <sup>2</sup>	57
	• Anti-dsDNA	19-82 <sup>6</sup>	96-99
	• Antinucléosome	64 <sup>10</sup>	99
	• Anti-Sm	5-30 <sup>12</sup>	Elevée
	• Anti-RNP	25-45 <sup>12</sup>	–
	• Anti-Ro/SSA	25-35 <sup>15</sup>	87-94

*Tableau 1 : Tableau présentant les différents anticorps pouvant être retrouvés dans le LES ainsi que leur sensibilité et spécificité respective [22]*

## 2. Epidémiologie

En France, la prévalence du lupus était de 41/100 000 habitants en 2010 d'après l'étude épidémiologique utilisant les données nationales de santé (SNIIRAM et PMSI).

Dans le monde, la prévalence varie fortement en fonction des régions. La figure ci-dessous indique la prévalence du LES dans plusieurs pays. Ces données sont issues d'études épidémiologiques conduites ces dernières années. Aucune donnée n'apparaît pour l'Afrique. Néanmoins de nombreuses études ont évalué la maladie sur des populations d'origine africaine et ont montré une prévalence plus importante et des manifestations plus graves chez ces individus. Les pays ayant une forte proportion de personnes d'origine africaine tel que les Etats-Unis ont une prévalence globalement plus importante que pour d'autres pays : environ 100 personnes pour 100 000 habitants contre un peu plus de 40 pour 100 000 habitants au Danemark [13].



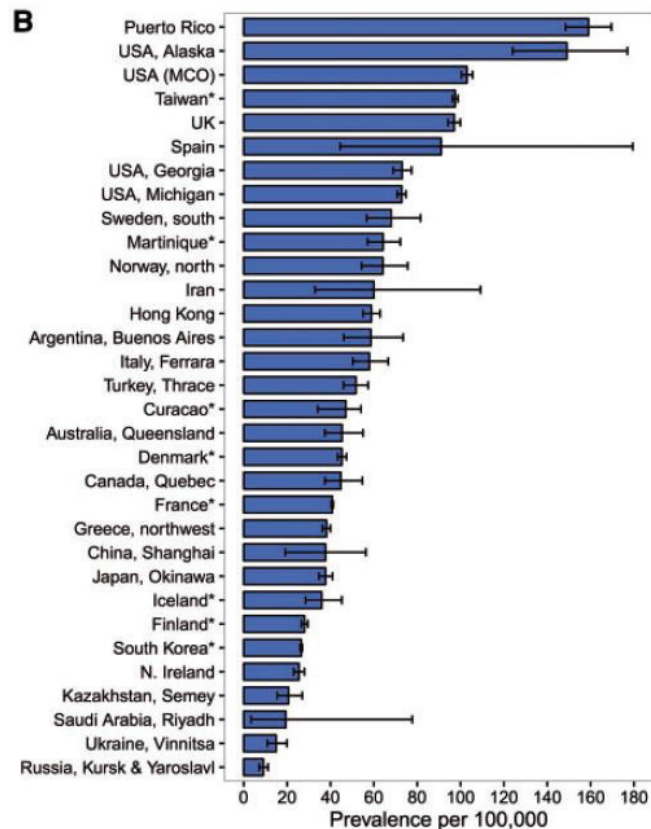


Figure 2 : Prévalence du LES dans différents pays à partir de d'études épidémiologiques [13]

Le LES touche principalement les femmes en période d'activité ovarienne principalement entre 30 et 39 ans. Le sexe ratio est de 8 pour 1. Les hommes, bien que moins touchés par la maladie, développent des symptômes plus graves.

### 3. Manifestations cliniques

Les manifestations du LES sont variés et hétérogènes par leur gravité. Elles sont décrites dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) [17]. Ce document est établi selon le guide méthodologique HAS 2012. Il s'agit d'un référentiel de bonne pratique visant à expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Les principales manifestations cliniques sont présentées ci-dessous.

### 3.1 Manifestations cutanées

Les lésions lupiques les plus caractéristiques sont les érythèmes dit « en loup » présents sur les joues, le nez pouvant s'étendre au niveau du front et du cou. Ces lésions sont souvent parallèles aux poussées systémiques de la maladie.



*Figure 3 : Lésions lupiques dit « en masque de loup »*

D'autres lésions peuvent apparaître en dehors de poussées principalement sur le torse et disparaissent sans cicatrice.

### 3.2 Manifestations rhumatologiques

Les manifestations articulaires apparaissent dans plus de 80% des cas. Les arthralgies sont fréquentes et touchent surtout les petites articulations distales des mains et des pieds.

Les patients lupiques sont également plus à risque de développer une ostéoporose et ont un risque accru de fractures. Les myalgies ou la faiblesse musculaire sont aussi fréquentes ainsi que des symptômes évocateurs de fibromyalgie.

### 3.3 Manifestations rénales

L'atteinte rénale (principalement glomérulonéphrite) survient chez 40 % des patients. Cette atteinte peut être très grave et peut conduire à une greffe rénale. Ces manifestations sont diagnostiquées à partir de la surveillance des urines (recherche d'une protéinurie) et l'estimation de la fonction rénale par la mesure de la créatinémie.

<b>Classe I</b>	<b>Glomérulonéphrite lupique avec atteinte mésangiale minime</b> Glomérule normal en microscopie optique, avec dépôts mésangiaux en IF.
<b>Classe II</b>	<b>Glomérulonéphrite lupique mésangiale proliférative</b> Hypercellularité mésangiale pure en MO avec dépôts mésangiaux en IF.
<b>Classe III</b>	<b>Glomérulonéphrite lupique focale (= touchant moins de 50 % des glomérules).</b>
<b>Classe IV</b>	<b>Glomérulonéphrite lupique diffuse (= touchant plus de 50 % des glomérules)</b> Prolifération endocapillaire ± extracapillaire, typiquement avec des dépôts sous-endothéliaux, active (A) et/ou inactive (C), avec ou sans altérations mésangiales.
<b>Classe V</b>	<b>Glomérulonéphrite lupique extra-membraneuse</b> Dépôts sous-épithéliaux, globaux ou segmentaires, en MO ou en IF ou en microscopie électronique. Les dépôts sous-épithéliaux doivent toucher plus de 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules en microscopie optique.
<b>Classe VI</b>	<b>Glomérulonéphrite lupique scléreuse avancée</b> Plus de 90 % des glomérules sont globalement sclérosés sans activité résiduelle.
Pour les classes IV, on distingue également le caractère : <b>SEGMENTAIRE (S)</b> : si la majorité des glomérules sont touchés sur moins de 50 % de leur surface, ou <b>GLOBAL (G)</b> : si la majorité des glomérules sont touchés sur plus de 50 % de leur surface.	

Tableau 2 : Classification des glomérulonéphrites lupiques selon l'International Society of Neurology and the Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003

### 3.4 Manifestations vasculaires

Le phénomène de Raynaud est fréquemment observé mais est souvent sans gravité. Les patients ont également un risque de 20 à 40 % de développer un syndrome des antiphospholipides (SAPL). Ce syndrome se caractérise au niveau clinique par des manifestations thromboembolique ou survenu de complications obstétricales ainsi que la présence de trois types d'anomalies biologiques :

- Anticoagulant circulant lupique
- Anticorps anti-cardiolipines
- Anticorps anti-beta2GPI

Le diagnostic de SAPL est posé si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents. On parle de syndrome catastrophique des antiphospholipides lorsque plusieurs thromboses ont lieu à diverses localisations conduisant à une défaillance multiviscérale pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

### 3.5 Manifestations respiratoires

Les manifestations respiratoires sont moins fréquentes et peuvent toucher une grande partie du système respiratoire. La plupart sont des atteintes pleurales avec ou sans épanchement. Une pneumopathie peut également survenir mais sont peu sévères. L'hypertension pulmonaire est quant à elle, une manifestation grave du LES et sa prévalence est estimée entre 0,5% et 1%.

### 3.6 Manifestations hématologiques

Les atteintes hématologiques sont représentées principalement par des cytopénies. D'autres atteintes peuvent être plus graves comme le syndrome d'activation macrophagique ou le purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun (PTT).

### 3.7 Manifestations neurologiques et psychiatriques

Plusieurs syndromes ont été définis par l'American College of Rheumatology (ACR). Ils sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Système nerveux central		Système nerveux périphérique	
1.	Méningite aseptique	1.	Syndrome de Guillain-Barré
2.	Atteinte cérébrovasculaire	2.	Syndrome dysautonomique
3.	Syndrome démyélinisant	3.	Mononeuropathie
4.	Céphalées	4.	Myasthénie
5.	Convulsions	5.	Atteinte des nerfs craniens
6.	État confusionnel aigu	6.	Plexopathie
7.	Myélite transverse	7.	Polyneuropathie
8.	Mouvements anormaux		
9.	Dysfonctions cognitives		
10.	Troubles de l'humeur		
11.	Troubles anxieux		
12.	Psychose		

*Tableau 3 : Classification des atteintes neuro-psychiatriques du LES par l'American College of Rheumatology (d'après le PNDS du lupus)*

Les manifestations psychiatriques sont également présentes et peuvent se manifester, entre autres, par des troubles de l'humeur, un syndrome hallucinatoire ainsi qu'une tendance suicidaire.

#### 4. Diagnostic

La classification de référence afin d'établir le diagnostic du LES est celle établie par l'American College of Rheumatology en 1982 et mise à jour en 1997 (Figure 7). La présence d'au moins quatre des critères ci-dessous permet d'établir l'existence d'un LES avec une sensibilité et spécificité de 96 %.

1. Rash malaire ;
2. Lupus discoïde ;
3. Photosensibilité ;
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées ;
5. Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement ;
6. Pleurésie ou péricardite ;
7. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie ;
8. Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique) ;
9. Atteinte hématologique :
  - Anémie hémolytique, ou
  - Leucopénie < 4 000/ $\mu$ l constatée à 2 reprises, ou
  - Lymphopénie < 1 500/ $\mu$ l constatée à 2 reprises, ou
  - Thrombopénie < 100 000/ $\mu$ l, en l'absence de drogues cytopéniantes ;
10. Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices) ;
11. Perturbations immunologiques :
  - Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine en IgG ou IgM.

*Figure 4 : Critères de classification du LES proposés par l'American College of Rheumatology (ACR)*

Une autre classification a été proposée en 2012 par le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Celle-ci comportent plus de critères avec l'ajout de critères immunologiques et neuropsychiatriques. Sa sensibilité est plus importante que celle de la classification développée par l'ACR mais sa spécificité est néanmoins moins élevée. Très récemment, une nouvelle classification a été proposée par la European League Against Rheumatism (EULAR) et l'ACR et a fait l'objet d'une publication en 2019 [25]. Cette nouvelle classification propose de placer la présence d'anticorps anti-nucléaires en tant que critère d'entrée et non plus en simple critère. Si ces anticorps ne sont pas détectés chez un patient, il ne pourra pas être diagnostiqué comme atteint de LES. Néanmoins, si les anticorps sont bien présents, d'autres critères seront à étudier sur sept domaines cliniques et

trois domaines immunologiques. Les critères n'ont plus le même poids, une atteinte grave aura un score plus élevé. Un score d'au moins dix points est nécessaire afin d'établir le diagnostic du LES.

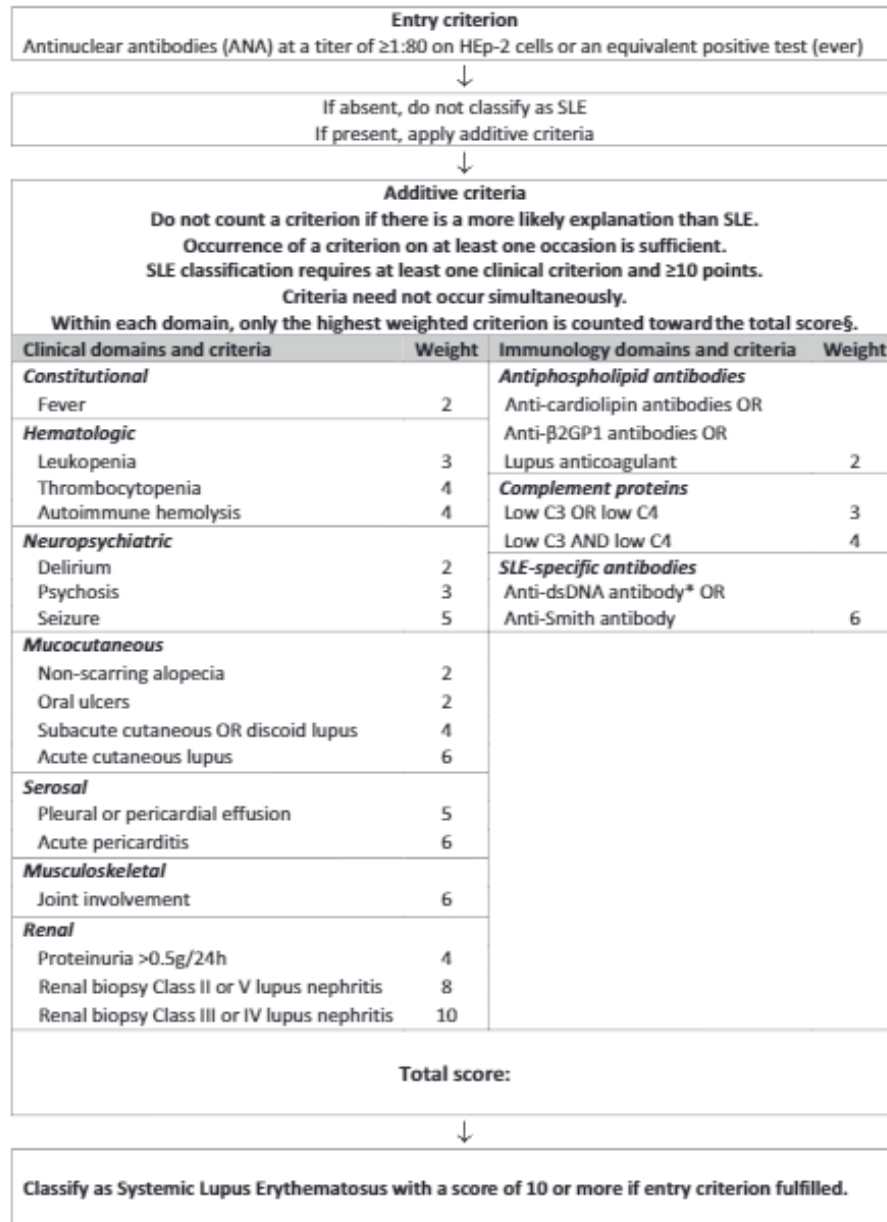


Tableau 4 : Nouveaux critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES) proposés par European League Against Rheumatism (EULAR) et l'American College of Rheumatology (ACR) [25]

## 5. **Prise en charge de la maladie**

### 5.1 Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique est une composante essentielle de la prise en charge du patient. Celle-ci a pour but d'aider les patients à acquérir des connaissances et compétences afin de gérer au mieux leur quotidien avec une maladie chronique. L'éducation thérapeutique est fondamentale dans cette pathologie car de nombreuses mesures préventives peuvent être prises pour limiter certaines manifestations de la maladie [17].

Les patients prennent des traitements nécessitant une grande vigilance. Des règles d'hygiène strictes sont à respecter dans le cas de la prise d'immunosuppresseurs. Un régime alimentaire adapté doit être instauré pour les patients prenant des corticoïdes à long terme. Le tabac est fortement déconseillé car il induit une augmentation de l'activité de la maladie et il est aussi à l'origine d'interférence avec l'hydroxychloroquine, un antimalarique utilisé en traitement de fond.

L'exposition solaire doit être limitée. Les rayons ultra-violetts sont souvent déclencheurs des lésions lupiques sur la peau des patients. En cas d'exposition, une photoprotection est indispensable ainsi qu'une tenue vestimentaire adaptée.

### 5.2 Traitements médicamenteux

Le LES étant une maladie chronique, un traitement de fond est nécessaire ainsi qu'un traitement adapté dans le cas de poussées de la maladie. Les traitements disponibles sont décrits dans le PNDS.

#### 5.2.1 *Traitement de fond*

Le traitement de fond de première intention repose sur la prise d'antimalariques comme l'hydroxychloroquine ou la chloroquine. Ce traitement doit être prescrit à tous les patients lupiques en prévention des rechutes sauf contre-indication.

Les corticoïdes ne sont pas indiqués en traitement de fond initial mais peuvent être maintenus si nécessaire après une poussée. Son utilisation est néanmoins hors AMM dans ce cas.

En deuxième intention, en cas de résistance aux antimalariques, le méthotrexate peut être prescrit à faible dose en hors AMM (d'après le PNDS Lupus), notamment pour les manifestations articulaires et cutanées. La thalidomide peut également être

prescrite dans le cadre de sa recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le traitement des formes cutanées du lupus érythémateux en deuxième ligne. Celle-ci est d'ailleurs plus souvent prescrite que le méthotrexate en raison son efficacité plus rapide.

En cas d'échecs des thérapies citées précédemment, un traitement de troisième ligne peut être instauré avec le belimumab, un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine Blys (B lymphocyte stimulator). Ce traitement est indiqué chez les patients adultes avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré le traitement standard.

### *5.2.2 Traitement des manifestations articulaires*

En cas de douleurs articulaires, le traitement de première intention est composé d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'antalgiques. Le méthotrexate et le belimumab peuvent également être efficace contre les arthralgies respectivement en deuxième et troisième intention. Les immunosuppresseurs n'ont pas démontré d'efficacité sur ce type de manifestation.

### *5.2.3 Traitement des manifestations rénales*

Le traitement est dépendant du type histologique de la glomérulonéphrite lupique. Les atteintes les plus graves nécessitent un traitement additionnel au traitement de fond.

Les glomérulonéphrites de classe III ou IV avec prolifération active sont traitées via un traitement d'induction et d'entretien. Le traitement d'induction comporte une corticothérapie par voie intraveineuse puis orale et un immunosuppresseur comme le cyclophosphamide ou le mycophénolate mofétil pendant 6 mois. Pour les formes réfractaires, le rituximab, le tacrolimus ou la ciclosporine peuvent être proposés.

Le traitement d'entretien doit être poursuivi pendant 2 à 3 ans et nécessite la prise d'immunosuppresseurs tels que le mycophénolate mofétil ou l'azathioprine.



#### 5.2.4 *Prise en charge du syndrome des antiphospholipides*

Un traitement AVK est instauré pour prévenir les thromboses induites par le SAPL. En cas de syndrome catastrophique des antiphospholipides, une corticothérapie et des immunoglobulines IV ou des plasmaphérèses sont mis en place.

#### 5.2.5 *Traitement des manifestations respiratoires*

La plupart des atteintes respiratoires sont sensibles aux corticoïdes. En cas d'hypertension artérielle pulmonaire, un traitement vasodilatateur spécifique peut être associé, en plus de l'administration de cyclophosphamide.

#### 5.2.6 *Traitement des manifestations hématologiques*

Les thrombopénies et anémies sont traitées par corticoïdes. Les immunoglobulines intraveineuses sont recommandées en cas de purpura thrombopénique immunologiques.

#### 5.2.7 *Traitement des manifestations neurologiques*

Les atteintes cérébrales sont traitées par corticothérapie et bolus de cyclophosphamide.

### 6. **Score d'activité et réponse au traitement**

L'établissement de scores permettant l'analyse de l'activité de la maladie est au cœur des préoccupations depuis la fin du XIXe siècle. La mise en place de tels scores répond au caractère polymorphique de la maladie, qui empêche l'évaluation simple de la réponse au traitement par un critère binaire (répondeur, non répondeur). De plus, une évaluation par une échelle quantitative et intégrative de l'ensemble des composantes des manifestations permet d'inclure dans les essais des patients avec des atteintes diverses, hors atteinte rénale qui fait l'objet d'étude spécifique. La réalisation d'essai thérapeutique est ainsi plus aisée dans le champ de cette maladie rare. Une mesure optimale de la maladie doit permettre d'évaluer l'activité de la maladie, la sévérité, la qualité de vie et les effets indésirables médicamenteux [9]. Plusieurs scores ont été utilisés ces dernières années en pratique clinique et en critère de jugement dans les essais cliniques.

- Le British Isles Lupus Assessment Group Index (BILAG) a été le premier score développé pour évaluer la maladie en 1988 par une équipe britannique

de Birmingham [9]. Ce score permettait d'évaluer la maladie selon 9 domaines : signes généraux, atteinte cutanée, neurologique, articulaire, cardiaque, respiratoire, rénale et hématologique. Il contenait 88 items puis 97 après la révision du score en 2004. Cinq niveaux d'activités pouvaient être attribués aux différents domaines d'organes (Figure 3).

Score BILAG	Définition
BILAG A	Maladie très active nécessitant des immunosuppresseurs ou une corticothérapie (> 20 mg/j)
BILAG B	Maladie active nécessitant une corticothérapie (< 20 mg/j) ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des antipaludéens de synthèse
BILAG C	Maladie stable nécessitant uniquement des traitements symptomatiques
BILAG D	Organe précédemment atteint actuellement inactif
BILAG E	Organe jamais atteint

*Tableau 5 : Niveaux d'activité des domaines du score BILAG*

Ce score a été largement utilisé en critère de jugement principal ou secondaire dans les essais cliniques randomisés de ces dernières années. Néanmoins, ce score ne permet pas d'avoir une évaluation globale de l'activité de la maladie.

- Le Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) est un score développé en 1992 permettant une analyse globale de la maladie [9]. Il permet de mesurer l'activité de la maladie jusqu'à dix jours avant l'évaluation. Il comporte 24 items couvrant 9 domaines d'organes. La pondération des items a été définie via une large cohorte de patients. Les symptômes les plus graves ont les scores les plus élevés jusqu'à 8 et les moins graves un score de 1 ou 2. Le calcul des scores se fait de manière binaire pour chaque item c'est-à-dire présence ou absente de l'atteinte. Certains items font intervenir la notion d'évolutivité, ils doivent être pris en compte uniquement s'ils sont nouveaux ou aggravés. Plusieurs modifications de ce score ont été instaurées dont le SELENA-SLEDAI et le SLEDAI-2000 (aussi appelé SLEDAI-2K). Le SELENA-SLEDAI a été mis au moins lors de l'étude prospective SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment) conduite de 1996 à 2002 et induit de légères

modifications au niveau de la description des paramètres mais les scores pondérés demeurent les mêmes que pour le SLEDAI [19]. Le SLEDAI-2000 ne prend pas en compte l'évolutivité de la maladie. Les symptômes nouveaux qui n'étaient pas répertoriés aux visites suivantes pouvaient entraîner une diminution du score révélant une amélioration de l'état du patient alors que le symptôme était bien toujours présent.

LE SLEDAI ne permet pas d'évaluer correctement la gravité de la maladie d'un patient. En effet, des patients présentant un même score peuvent avoir des manifestations très différentes : une seule atteinte mais très grave avec un score élevé ou la somme de petites atteintes conduisant au même score. Le SLEDAI ne permet pas non plus dévaluer efficacement l'intensité des poussées, la notation étant binaire (présence/absence de l'atteinte).

Un score permettant à la fois la prise en compte de l'évolution de la maladie au niveau des organes et au niveau global apparaît donc nécessaire pour évaluer précisément la maladie. Des scores dit composites ont ainsi été instaurés. Le plus connu est le Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI), mis au point au cours des essais cliniques de phase III évaluant le belimumab (essais BLISS 52 conduit de 2007 à 2008 et BLISS 76 de 2007 à 2010) [4,5]. Ce score permet de combiner le SELENA-SLEDAI, le BILAG et une échelle visuelle analogique (EVA) médecin. Un patient répondeur SRI doit présenter les signes suivants [6,9]:

- Diminution d'au moins 4 points du score SELENA-SLEDAI indiquant une amélioration de la maladie,
- Absence de nouvelles atteinte BILAG A et au maximum 1 nouvelle atteinte BILAG B qui indique une absence d'aggravation de la maladie,
- Absence d'aggravation significative de l'EVA médecin (moins de 0,3 point/3).

Un autre score composite, le BILAG-Based Composite Lupus Assessment (BICLA), a été mis au point dans l'essai EMBLEM évaluant l'épratuzumab conduit de 2007 à 2008. Ce score, très proche du SRI, comporte néanmoins quelques différences. Le score SELENA-2K est pris en compte à la place du SELENA-SLEDAI. Au moins une amélioration du BILAG doit être observé dans tous les domaines d'organes et aucun nouveau BILAG A et au maximum un BILAG B. L'EVA médecin ne doit pas présenter d'aggravation supérieur à 10% par rapport à sa valeur à l'inclusion du

patient. Enfin, aucun échec de traitement c'est-à-dire instauration d'immunosuppresseurs ou antimalariques, augmentation des doses de corticoïdes ou traitement non autorisé par le protocole de l'essai, ne doit être observé. Ce score est ainsi beaucoup plus rigide que le SRI.

L'utilisation de ces scores composites est limitée car ils ont été mis au point récemment. L'agence européenne du médicament (EMA) a publié une guideline sur l'investigation clinique des médicaments dans le traitement du LES en 2015 et indique que les scores composites sont fortement recommandés en tant que critères de jugement principaux dans les essais cliniques randomisés. Le SRI et le BICLA devraient ainsi être plus largement utilisés dans les prochaines années.

## Résumé de l'article en français

Le lupus érythémateux systémique est une maladie chronique et multifactorielle avec présence d'auto-anticorps affectant de nombreux organes comme le rein et la peau. Du fait de la diversité des causes et de la grande variété des atteintes possibles, l'expression de la maladie est très différente pour chaque individu et rend sa prise en charge thérapeutique complexe. Celle-ci repose principalement sur la prise d'antimalariques, de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. L'évaluation de la maladie se fait principalement en utilisant des scores permettant une évaluation d'un point de vue globale, par système d'organes ou via des scores composites. De nombreux anticorps monoclonaux ont été évalués lors d'études cliniques mais ont pour la plupart échoués en phase 3. Le belimumab, un anticorps dirigé contre la protéine BlyS (B lymphocyte stimulator), est la seule biothérapie ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement du lupus. Une des principales sources d'échec des essais cliniques évaluant ces anticorps dans le traitement de cette maladie est la sous-estimation du taux de réponse dans le bras placebo. Une méta-analyse d'essais cliniques évaluant des biothérapies dans le traitement du lupus érythémateux systémique était donc nécessaire afin de déterminer le taux de réponse dans le bras placebo. Les résultats ont été analysés pour deux scores : le Systematic Lupus erythematosus Responder Index (SRI) et le British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). Le taux de réponse était de 39% et 36% pour le SRI et BILAG respectivement. L'hétérogénéité observée était dans les deux cas très élevée et a été explorée par méta-régression. Une association significative a été observée pour les deux scores entre le pourcentage de personnes ayant des origines africaines et le taux de réponse. Celui-ci était moins élevé chez ce type de population. Cette information est ainsi intéressante à prendre en compte pour le design de futurs essais cliniques car cela peut modifier la différence d'effet entre le bras traitement et placebo et donc le nombre de sujet à inclure.

# Article: Response rate of systemic lupus erythematosus in trials assessing biologic agents: a meta-analysis

Clementine Poilroux<sup>1</sup>, Hasan Donat<sup>1</sup>, Engjellush Shumeri<sup>1</sup>, Alexandre Belot<sup>2,3</sup>, Hervé Devilliers<sup>4</sup>, Isabelle Durieu<sup>3,5</sup>, Quitterie Reynaud<sup>5</sup>, Sabine Mainbourg<sup>5,6</sup>, Jean-Christophe Lega<sup>3,5,6</sup>

1. Faculty of pharmacy, Université Lyon 1, 143 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69100 Villeurbanne, France
2. Department of Pediatric Nephrology, Rheumatology and Dermatology, Hospices Civils de Lyon, France
3. National Referral Centre for rare Juvenile Rheumatological and Autoimmune Diseases (RAISE)
4. Department of Internal medicine, CHU de Dijon, France
5. Department of Internal and Vascular Medicine, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, France
6. Université Lyon 1, UMR 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, CNRS, Claude Bernard University Lyon, F-69003, France

Corresponding author:

Pr Jean-Christophe Lega: Department of Internal Medicine, Centre Hospitalier Lyon Sud, 165 Chemin du grand Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France

Email: [jean-christophe.lega@chu-lyon.fr](mailto:jean-christophe.lega@chu-lyon.fr)

Keywords: Systemic lupus erythematosus, response rate, clinical trials, biological agents, meta-analysis.

## Abstract

### Background

Most of trials evaluating biotherapies for Systemic Lupus Erythematosus (SLE) failed to demonstrate a significant effect between placebo and treatment. The response rate in the control group is often underestimated or imprecise leading to incorrect calculation of sample size. The aim of the study is to estimate the response rate in SLE patients in the control group.

### Objectives

Randomized, placebo-controlled phase 2 and 3 trials were identified up to December 2018 by using Medline database (Pubmed) and clinicaltrials.gov. Response rate were pooled by random-effects model in case of heterogeneity ( $I^2 > 50\%$ ). Heterogeneity was explored by meta-regression with random-effects model.

### Results

22 studies were included in the meta-analysis testing abatacept, anifrolumab, atacicept, belimumab, epratuzumab, PF-04236921 (target of IL-6), peptide P140, rituximab, rontalizumab and sifalimumab. The response rate according to SLE Responder Index (SRI-4) and British Isles Lupus Assessment Group Index (BILAG) were 39% (95%CI 35-47%,  $I^2 = 71\%$ , 9 trials, 1672 patients) and 36% (95%CI 27-47%,  $I^2 = 94\%$ , 13 trials 1789 patients) respectively. A linear relationship between response rate and the proportion of included patients with African genetic background for SRI-4 ( $R^2 = 77\%$ ,  $p = 0.02$ , 8 studies) and BILAG ( $R^2 = 18\%$ ,  $p = 0.04$ , 13 studies) was found by meta-regression.

### Conclusion

Our results suggested a relation between the rate of patients with African origins. Our results did not allow to distinguish the effect of socioeconomic status or genetic background on response rate. The proportion of patients of such origin may modify the calculation of sample size of future trials in SLE.

## **Introduction**

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an auto-immune chronic disease which is presented under several clinical forms. The pathogenesis is linked to multiple factors including environmental, immunological and genetic anomalies [24]. Autoreactive B-cells, autoantibodies and immune complex formation causing tissue injury and organ damage are playing a central role in the pathogenesis. Genetic and environment factors are closely related to this disease. SLE has an annual incidence rate ranging from 1 to 10 per 100 000 person-years and affects predominantly women during their reproductive years [1].

The recommended medical care includes non-steroidal anti-inflammatory drugs, antimalarials drugs or immunosuppressive therapy including methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide [17]. Despite of this treatments, SLE causes morbidity, decrease of quality of life and multi-organ failure. Moreover, the drugs used are responsible of many adverse reactions [3]. Therefore, developing new drugs using biotechnology is essential to treat patients with more targeted therapies.

Many clinical trials were done on new biological agents in the last few years but they rarely produced a significant difference in the primary outcome measure [2,3]. Belimumab was the first antibody to obtain a market authorization indicated in the SLE treatment. The efficacy and safety assessment were conducted on two randomized and placebo controls phase III trials (BLISS 52 and BLISS 76). They both demonstrate a significant difference according to the primary outcome between the two groups [4,5]. The variety of SLE clinical manifestations and the different scales evaluating the disease could explained partly these failures [6,7,8,9]. Moreover, the response rate in placebo arm seems to be higher than expected. It could induce a false estimation of the effect size and finally overestimate the number of patients to be included in the phase III trial, leading to false negative results related to lack of power to detect a difference between experimental and control arms. Thus, in the trial evaluating peptide P140, a response rate occurred in 36% of patients enrolled in control arm while the anticipated response rate of was 25% in the calculation of sample size.



The aim of this systematic review and meta-analysis is to determine the response rate in the placebo/control arm in SLE clinical trials evaluating biological agents and explore its source of heterogeneity.

## **Methods**

The method of this systematic review is in accordance with the methodological guidelines for systematic reviews of randomized control trials from « Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions» [10]. No ethics approval was needed.

### *Literature search strategy*

The full search strategy was focused on specific selection criteria. All phase II and III placebo-controlled, randomized clinical trials about lupus erythematosus cutaneous and lupus erythematosus systemic, evaluating the effect and safety of biological agents, with a clear identification of a placebo comparator, are identified by using clinicaltrials.gov and Medline database (Pubmed) published in English and French, with individual MeSH terms (up to December 2018). The equation search was: ("Lupus Erythematosus, Cutaneous"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Lupus Nephritis"[Mesh]) AND (biothera\* OR immunothera\* OR "belimumab" [Supplementary Concept] OR "tabalumab" [Supplementary Concept] OR "AMG623 peptibody" [Supplementary Concept] OR "TACI receptor-IgG Fc fragment fusion protein" [Supplementary Concept] OR "epratuzumab" [Supplementary Concept] OR "Rituximab"[Mesh] OR "ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "abetimus" [Supplementary Concept] OR "Abatacept"[Mesh] OR "spliceosomal peptide P140" [Supplementary Concept] OR "edratide" [Supplementary Concept] OR "rontalizumab" [Supplementary Concept] OR "anifrolumab" [Supplementary Concept] OR "sifalimumab" [Supplementary Concept]).

### *Study selection and data synthesis*

Screening of articles was done by three authors (CP, HD, and ES). First, the screening was done by using title and abstracts found according to selection criteria. In the second time, the full text of selected articles was analysed and data were extracted using a standardized data abstraction form. Two reviewers independently

extracted information from all studies retained in the meta-analysis, including i) the study design, ii) patient characteristics, iii) drug exposition and iv) response rate. Duplicate of study obtain in different website (Pubmed and clinicaltrials.gov) were also identified and only one study was kept.

### *Quality assessment*

The risk of bias of the selected studies was evaluated independently by three reviewers (CP, HD, ES) using the Cochrane's Risk of Bias Assessment Tool which assesses sequence generation, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, selective reporting and other sources of bias [10]. The reviewers assigned a low, high or unknown risk of bias for each category. A study will be considered to have a high risk of bias or an unknown risk of bias if there is at least one category with a high risk or an unknown risk of bias, respectively.

### *Data analysis*

Response rate were pooled by random-effects model in case of heterogeneity, defined as  $I^2 > 50\%$ . Fixed-effect model was used in regard to negligible or moderate heterogeneity (i.e.  $I^2 \leq 50\%$ ). Logit transformation was used for the calculation of the 95% confidence interval (95%CI). Heterogeneity was explored by meta-regression using random-effects model. We selected several variables of heterogeneity including year of publication, number of patients, proportion of male sex, proportion of patient with African origin, drugs exposure antimalarial exposure. The risk of publication bias was determined by funnel plot. A p-value below 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using R software (meta package version 4.8-2, R Language and Environment for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## **Results**

### Study Selection and Characteristics of Included Randomized Controlled Trials

Two scores were explored: SLE Responder Index (SRI-4) and British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). Indeed only 2 scores were included as it was the scores for which there were the greater number of data available. Several other scores were used in the selected clinical trials such as SELENA-SLEDAI, SLEDAI-2k, BICLA or other scores derived from SRI but there were not enough data to perform the meta-analysis.

### *Estimation of response rate*

Among 180 studies screened, 22 studies (SRI-4 k=9 studies, BILAG k=13 studies) were included in the meta-analysis (Figure 2). Ten molecules including abatacept, anifrolumab, atacicept, belimumab, epratuzumab, PF-04236921 (target of IL-6), lupuzor, rituximab, rontalizumab and sifalimumab were evaluated in the included trials. The visual inspection of funnel plot was not in favour of publication bias (Figure 1). The response rates according to SRI-4 and BILAG were 39% (95%CI 35-44%, I<sup>2</sup>= 71%, 9 trials, 1672 patients (Figure 3) and 36% (95%CI 27-47%, I<sup>2</sup>= 94%, 13 trials, 1789 patients (Figure 4), respectively. Data for other SLE score (SRI-5, BICLA, renal response) were sparse.

### *Exploration of heterogeneity*

A significant association is observed by meta-regression with the African genetic background for SRI-4 score (95%CI -0.047 (-0.086; - 0.009), R<sup>2</sup>= 77%) (Figure 5 and Table 3) and for the BILAG score (95%CI -0.052 (-0.010; - 0.0015), R<sup>2</sup> = 18%) (Figure 6 and Table 4). The other parameters tested (number of patients, male sex, European origin and antimalarial exposure) were not significant and did not explain the heterogeneity.

## **Discussion**

The present meta-analysis reported a response rate in placebo/control arm ranging from 35% to 44% and from 27% to 47% for SRI-4 score and BILAG, respectively. The heterogeneity of this estimate was high, suggesting underlying factors modifying this response. The meta-regression showed that the proportion of patients with African origin was negatively correlated with the response rate.

Moreover, these patients are more exposed to specific clinical features than other populations. They are more frequently affected by discoid rash [26] and develop renal disease at an earlier stage of their illness [27, 28]. Another study shows that this population respond more slowly to treatment and shows less results regarding the evolution of disease activity compared with patients with European origin [30]. High expression of TLR9 and DNMT3A are observed in African population associated with higher serum concentrations of TNF and IL-6 compared to other populations [31, 32]. Another study suggests that HLA-DRB1\*15:03 and HLADRB1\*08 were more frequent in African population [33].

The socio-economic status of the patients could influence the association between patients with African genetic background and the response rate. In fact, patients with this genetic background are more likely in a poor economic situation [13]. This is particularly the case in countries such as the United States where the medical insurance is private. They could also be less observant than other patients with another genetic background. To avoid this bias, individual data from trials must be collected to see, for example, the treatment observance for the tested drug or for the other immunosuppressive treatments. These individual data will help to see whether or not the association is confirmed for patients with African genetic background. Epidemiological studies have shown that both genetic and socioeconomic characteristics, as well as other factors associated with Hispanic and African-American ethnicity, affect the presentation of SLE [15].

The response rate defined to calculate the sample size is very sparse among the selected trials and it was not available for each trial. The trial evaluating lupuzor has defined a response rate of 25% for the control group that is far less than the response rate observed in the meta-analysis. Indeed, this trial failed to demonstrate a significant result. Some trials such as BLISS trials shared only the effect size

between the expected response rate for control group versus experimental group. They chose a difference of 14% between the two groups. Bliss 52 showed a response rate of 44% and 58% (difference of 14%) in the control group and in the higher dose experimental group respectively. They have perfectly predicted the effect size therefore they could have demonstrated a significant result in favour of the belimumab.

### *Limitations*

The present meta-analysis suffered from several limitations. First, the meta-regression is exposed to ecological bias and confusion bias. The ecological bias occurs when the relationship between aggregate variables does not represent the relationship between the corresponding variables in individuals [29]. Confounders make the exposure and response rate more likely and can spuriously state that there is an association between the exposure and the outcome. Second, the estimate of SLE response rate could be difficult to use for the design of RCT. In fact, the remaining heterogeneity was still significant, irrespective of the results of the meta-regression. Nevertheless, it was to date the best available estimate for a such purpose. Third, few studies were included in the meta-analysis and only two scores were assessed. The SRI score was developed quite recently during the BLISS trials that were evaluating belimumab (2011). Moreover, only SRI score with a SELENA-SLEDAI score reduced by at least 4 points was taken into account as it was the score for which the greater number of data were available. Other trials were evaluating the SRI with a reduction of 5, 6 or 7 points but they were not included in the meta-analysis because there were not enough data for these scales [11,12]. Four, we performed multiple statistical test without the control of type 1 error. Thus, we could not exclude that the association between relapse rate and proportion of patient with African origin was a false positive result, despite the pathophysiological backgrounds. The analysis of patient level data may partially solve this pitfall.

### **Conclusion**

Beyond the computation of more precise estimates of response rate according to activity score ranging from 35 to 44% for SRI-4 and from 27 to 47% for BILAG, the study suggests a relation between the rate of patients with African origins. However, the results did not allow to distinguish the effect of socioeconomic status or genetic

background. The proportion of patients of such origin may modify the calculation of sample size of future trials in SLE.

## Discussion

La méta-analyse a montré un taux de réponse variant de 35 % à 44 % pour le score SRI-4 et de 27 % à 47 % pour le BILAG. Néanmoins, une forte hétérogénéité a été observée dans les deux cas. L'analyse de cette hétérogénéité par méta-régression a montré un résultat significatif en faveur d'une association entre le taux de réponse et le nombre de personnes ayant des origines africaines. Plus le nombre de patients inclut avec ces origines est important, moins le taux de réponse aux traitements sera élevé.

Plusieurs études épidémiologiques ont évalué le lien entre la maladie et les populations d'origine africaine et ont montré une prévalence plus importante de la maladie et des atteintes plus graves chez ces individus [13]. Des origines génétiques différentes pourraient en effet expliquer cette association. Les facteurs socio-économiques sont également à prendre en compte. Des patients ayant une situation économique difficile et un accès au soin limité ne vont pas avoir la même prise en charge que des patients ayant une situation confortable et vont développer des manifestations cliniques plus graves. C'est d'autant plus vrai dans les pays où l'assurance maladie est privée. Dans les essais cliniques, l'observance médicamenteuse peut être moins bonne chez ces populations pouvant expliquer un taux de réponse plus bas. Afin de limiter ce biais socio-économique, le recueil des données individuelles de grands essais randomisés comme BLISS 52 et BLISS 72 serait nécessaire.

### Limites

La méta-analyse comporte de nombreuses limites comme le biais écologique et le biais de confusion. L'estimation du taux de réponse est difficilement utilisable pour le design de prochains essais cliniques. L'hétérogénéité observée n'est pas complètement expliquée rendant difficile l'interprétation du résultat. Peu d'études ont été incluses dans la méta-analyse et seulement deux scores ont été pris en compte. Le score SRI-4 est en effet assez récent et n'est pas encore largement utilisé dans les essais. De plus, des variantes de ce score sont utilisées dans quelques essais (SRI-5, SRI-6) et n'ont pas été évaluées dans cette étude. Enfin, les analyses statistiques n'ont pas été réalisées en contrôlant le risque alpha alors que plusieurs paramètres étaient testés simultanément. Il n'est pas possible d'exclure

que l'association entre le taux de réponse et le nombre de patients ayant des origines génétiques africaines est un résultat faussement positif. L'analyse des données à l'échelle du patient pourrait en partie résoudre ce problème.



## Conclusions

THESE SOUTENUE PAR : Mme POILROUX Clémentine

Le lupus érythémateux systémique est une maladie chronique et multifactorielle avec présence d'auto-anticorps affectant de nombreux organes comme le rein et la peau. Du fait de la diversité des causes et de la grande variété des atteintes possibles, l'expression de la maladie est très différente pour chaque individu et rend sa prise en charge thérapeutique complexe. Celle-ci repose principalement sur la prise d'antimalariques, de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. L'évaluation de la maladie se fait principalement en utilisant des scores permettant une évaluation d'un point de vue global, par système d'organes ou via des scores composites.

De nombreux anticorps monoclonaux ont été évalués lors d'essais cliniques mais ont, pour la plupart, échoués en phase 3. Le belimumab, un anticorps dirigé contre la protéine BlyS (B lymphocyte stimulator), est la seule biothérapie ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement du lupus. Une des principales sources d'échec des essais cliniques évaluant ces anticorps dans le traitement de cette maladie est la sous-estimation du taux de réponse dans le bras placebo.

Une méta-analyse d'essais cliniques évaluant des biothérapies dans le traitement du lupus érythémateux systémique était donc nécessaire afin de déterminer le taux de réponse dans le bras placebo. Sur un total de 180 études sélectionnés sur PUBMED et clinicaltrials.gov, 22 ont été incluses dans la méta-analyse et évaluaient les scores suivants : le Systemic Lupus erythematosus Responder Index (SRI) et le British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). Le taux de réponse était de 39% et 36% pour le Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI) et le British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) respectivement.

Ces résultats n'étaient néanmoins pas exploitables, l'hétérogénéité observée étant dans les deux cas très élevée. Plusieurs paramètres ont été analysés par méta-régression pour étudier la relation entre certaines caractéristiques des essais cliniques et l'importance de l'effet du traitement. Une association significative a été observée pour les deux scores entre le pourcentage de personnes ayant des origines africaines et le taux de réponse. Celui-ci était moins élevé chez ce type de

population. Cette information est ainsi intéressante à prendre en compte pour le design de futurs essais cliniques car cela peut modifier la différence d'effet entre le bras traitement et placebo et donc le nombre de sujets à inclure. Ce résultat est néanmoins soumis à des biais comme le biais écologique et le biais socio-économique. Des études complémentaires sur des données individuelles seraient ainsi nécessaires pour confirmer ce résultat.


**Le Président de la thèse,**  
Nom : Pr Sylvain GOUTELLE

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **09 SEP. 2019**  
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



**Professeure C. VINCIGUERRA**

## Bibliographie

1. Squatrito D, Emmi G, Silvestri E, Ciucciarelli L, D'Elis MM, Prisco D, et al. Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: from bench to bedside. *Autoimmun Highlights*. 1 sept 2014;5(2):33-45.
2. Lazaro E, Scherlinger M, Truchetet M-E, Chiche L, Schaeffer T, Blanco P, et al. Biotherapies in systemic lupus erythematosus: New targets. *Joint Bone Spine*. mai 2017;84(3):267-74
3. Doria A, Cervera R, Gatto M, Chehab G, Schneider M. The new targeted therapy in systemic lupus erythematosus: Is the glass half-full or half-empty? *Autoimmunity Reviews*. 1 nov 2017;16(11):1119-24.
4. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. févr 2011;377(9767):721-31.
5. Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, Fettiplace J, Wilson B, Mistry P, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Continuation of a Seventy-Six-Week Phase III Parent Study in the United States. *Arthritis Rheumatol*. juin 2018;70(6):868-77.
6. Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, Cipriano E, Alessandri C, Spinelli FR, et al. Assessment of disease activity in Systemic Lupus Erythematosus: Lights and shadows. *Autoimmunity Reviews*. juill 2015;14(7):601-8.
7. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. [En ligne] 2015 [cité le 05 janvier 2019]. Disponible : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus_en.pdf)
8. FDA. Guidance for Industry Systemic Lupus Erythematosus - Developing Medical Products for Treatment . [En ligne] 2010 [cité le 10 décembre 2018]. Disponible : <https://www.fda.gov/media/71150/download>
9. Raphaëlle Seror. Évaluation thérapeutique dans le lupus érythémateux. Elsevier Masson SAS. [En ligne] 2012 [cité le 10 décembre 2018]. Disponible: [http://www.em-consulte.com/getInfoProduit/471447/extrait/chapitre\\_471447.pdf](http://www.em-consulte.com/getInfoProduit/471447/extrait/chapitre_471447.pdf)
10. Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials. [En ligne] 2011 [cité le 12 décembre 2018]. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115843/bin/appe-fm2.pdf>
11. Furie RA, Leon G, Thomas M, Petri MA, Chu AD, Hislop C, et al. A phase 2, randomised, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study. *Ann Rheum Dis*. sept 2015;74(9):1667-75.
12. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre,

- randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* févr 2016;75(2):323-31.
13. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 05 déc 2016;56(1):67-77.
  14. Reveille JD, Moulds JM, Ahn C, Friedman AW, Baethge B, Roseman J, Straaton KV, Alarcón GS. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: I. The effects of HLA class II, C4, and CR1 alleles, socioeconomic factors, and ethnicity at disease onset. *Wiley Online Library.* 7 July 1998;41(7):1161-72.
  15. Hopkinson ND. Racial group, socioeconomic status, and the development of persistent proteinuria in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 févr 2000;59(2):116-9.
  16. Leiffler J et al. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Annals of the rheumatic diseases.* 2014 Sep;73(9):1601-6
  17. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lupus Systémique [Enligne] 2019 [Cité le 12 août 2019]. Disponible : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds\\_lupus\\_systemique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_lupus_systemique.pdf)
  18. F. Spertini et al. Allergo-immunologie 1. Nouveaux concepts de traitement du lupus érythémateux disséminé. *Revue Medicale Suisse.* 2007;3(1) 3195-8
  19. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The Effect of Combined Estrogen and Progesterone Hormone Replacement Therapy on Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 21 juin 2005;142(12\_Part\_1): 953.
  20. Futura. Lupus : premier médicament approuvé depuis plus de 50 ans [En ligne]. Futura. [cité 13 août 2019]. Disponible : <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-lupus-premier-medicament-approuve-depuis-plus-50-ans-30081/>
  21. Hoffman IEA. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 sept 2004;63(9):1155-8.
  22. Petitpierre S, Aubert V, Leimgruber A, Spertini F. Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne. *Revue Médicale Suisse.* 2009;5(1):823-31
  23. Netgen et al. Un nouveau marqueur biologique pour le lupus : les auto-anticorps anti-nucléosome. *Revue Médicale Suisse.* 2001 ;3(1) : 2126-5
  24. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine.* 28 févr 2008;358(9):929-39.

25. Aringer et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019 Sep;71(9):1400-1412
26. Alarcó n GS, McGwin G Jr, Petri M et al. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* 2002;11:95101
27. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ et al. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:55660
28. Hopkinson ND, Jenkinson C, Muir KR, Doherty M, Powell RJ. Racial group, socioeconomic status, and the development of persistent proteinuria in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000;59:1169
29. Brooks John M. et al. What is the Effect of Area Size When Using Local Area Practice Style as an Instrument? *J Clin Epidemiol*. 2013 August ; 66(8 0): S69–S83.
30. Zhang J, González LA, Roseman JM et al. Predictors of the rate of change in disease activity over time in LUMINA, a multiethnic US cohort of patients with systemic lupus erythematosus: LUMINA LXX. *Lupus* 2010;19:72733.
31. Lyn-Cook BD, Xie C, Oates J et al. Increased expression of Toll-like receptors (TLRs) 7 and 9 and other cytokines in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: ethnic differences and potential new targets for therapeutic drugs. *Mol Immunol* 2014;61:38-4
32. Wiley KL, Treadwell E, Manigaba K, Word B, Lyn-Cook BD. Ethnic differences in DNA methyltransferases expression in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 2013;33:342-8
33. Reveille JD, Moulds JM, Ahn C et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: I. The effects of HLA class II, C4, and CR1 alleles, socioeconomic factors, and ethnicity at disease onset. LUMINA Study Group. *Lupus in minority populations, nature versus nurture*. *Arthritis Rheum* 1998;41:1161-72

## List of tables

**Table 1:** Characteristics of the studies included

**Table 2:** Assessment of the risk of bias according to the Cochrane Collaboration's tool

**Table 3:** Meta-regression exploring heterogeneity for relapse according to Systemic Erythematosus Responder Index 4

**Table 4.** Meta-regression exploring heterogeneity for relapse according to British Isles Lupus Assessment Group Index

## List of figures

**Figure 1.** Funnel Plot representing response rate assessed by Systemic Erythematosus Responder Index 4

**Figure 2.** PRISMA Flow Diagram

**Figure 3.** Response rate of systemic erythematosus lupus patients included in the placebo/control arms, assessed according to systemic erythematosus lupus Responder Index 4

**Figure 4.** Response rate of systemic erythematosus lupus patients included in the placebo/control arms, assessed for British Isles Lupus Assessment Group

**Figure 5.** Meta-regression Systemic Erythematosus Responder Index 4 according to proportion of patients with African origin

**Figure 6.** Meta-regression British Isles Lupus Assessment Group according to proportion of patients with African origin

## TABLES

**Table 1.** Characteristics of the studies included

Study No.	Authors	Year	Phase	Study duration	Intervention (ATC)	Duration (primary endpoint)	Double blind	Parallel/ Cross over
NCT01438489	R.A Furie et al	2016	2B	52 W	Anifrolumab	24 W	Yes	Parrallel
NCT01283139	M. Khamashta et al	2016	2B	52 W	Sifalimumab	52 W	Yes	Parrallel
NCT00071487	D. J. Wallace et al	2009	2	52 W	Belimumab	24 W	Yes	Parrallel
NCT01262365 (EMBODY 1)	M. E. B. Clowse et al	2016	3	48 W	Epratuzumab	48 W	Yes	Parallel
NCT01261793 (EMBODY 2)	M. E. B. Clowse et al	2016	3	48 W	Epratuzumab	48 W	Yes	Parallel
NCT00410384 (BLISS 76)	R.A Furie et al	2011	3	72 W	Belimumab	52 W	Yes	Parallel
NCT01405196	D. J. Wallace et al	2016	2	52 W	Interleukine 6	24 W	Yes	Parrallel
NCT00424476 (Bliss 52)	S.V Navarra et al	2011	3	52 W	Belimumab	52 W	Yes	Parrallel

NCT00962832 (ROSE)	K. C. Kalunian et al	2015	2	24	Rontalizumab	24 W	Yes	Parallel
NCT00624338 (APRIL)	D. Isenberg	2015	2 & 3	52	Atacicept	Any time during the 52 W	Yes	Parallel
NCT00282347 (LUNAR)	B. H.Rovin et al	2011	3	52	Rituximab	52 W	Yes	Parallel
NCT01484496	W.Stohl et al	2017	3	52 W	Belimumab	52 W	Yes	Parallel
NCT00119678	J. T. Merill et al	2010	2B	52 W	Abatacept	Any time during the 52 W	Yes	Parallel
NCT00137969	J.T Merrill et al	2010	2/3	52 W	Rituximab	52 W	Yes	Parallel
NCT00624351	D J. Wallace et al	2012	2B	12 W	Epratuzumab	12 W	Yes	Parallel
2007-004892-21(num eudraCT)	R. Zimmer et al	2012	2B	24 W	Lupuzor	12 W	Yes	Parallel
NCT00774852	A. Askanase et al	2014	2	52 W	Abatacept	24 W	Yes	Parallel



**Table 2.** Assessment of the risk of bias according to the Cochrane Collaboration’s tool

Study	Drug	Random sequence generation	Allocation concealment	Selective reporting	Other sources of bias	Blinding (participants and personnel)	Blinding (outcome assessment)	Incomplete outcome data
NCT00410384	Belimumab	low	low	low	unclear	low	low	unclear
NCT01438489	Anifrolumab	unclear	unclear	unclear	unclear	low	low	unclear
NCT01262365	Epratuzumab (Embody 1)	low	low	unclear	unclear	low	low	unclear
NCT01261793	Epratuzumab (Embody 2)	low	low	unclear	unclear	low	low	unclear
NCT01405196	Target of interleukin 6	low	low	unclear	unclear	low	low	unclear
NCT00071487	Belimumab	unclear	unclear	unclear	unclear	low	low	unclear
NCT01283139	Sifalimumab	low	low	unclear	unclear	low	low	unclear
NCT00424476	Belimumab	low	low	unclear	unclear	low	low	unclear
NCT00962832	Rontalizumab	low	low	unclear	unclear	low	low	unclear
NCT00624338	Atacicept	unclear	unclear	unclear	unclear	low	low	unclear
NCT00282347	Rituximab	unclear	unclear	unclear	unclear	low	unclear	low
NCT01484496	Belimumab	unclear	unclear	unclear	unclear	low	unclear	low
NCT00119678	Abatacept	unclear	unclear	unclear	unclear	low	low	low
NCT00137969	Rituximab	unclear	unclear	unclear	unclear	low	unclear	unclear
NCT00624351	Epratuzumab	low	low	unclear	unclear	low	low	unclear
2007-004892-21(num eudraCT)	Lupuzor	unclear	unclear	unclear	High	low	low	low
NCT00774852	Abatacept	unclear	unclear	unclear	unclear	low	unclear	unclear

**Table 3.** Meta-regression exploring heterogeneity for relapse according to Systemic Erythematosus Responder Index 4

Variable	Coefficient (95%CI)	P-value	R <sup>2</sup>
Year of publication	0.014 (-0.069 ; - 0.096)	0.74	0%
Number of patients (n)	-0.002 (-0.0023 ; - 0.0019)	0.86	0
Male sex (%)	-0.013 (-0.027 ; - 0.012)	0.07	53%
African origin (%)	-0.047 (-0.086 ; 0.009)	0.02	77%
European origin (%)	-0.0013 (-0.0046 ; - 0.0021)	0.70	0%
Antrimalarial exposure (%)	0.0013 (-0.0067 ; - 0.0092)	0.75	0%

**Table 4.** Meta-regression exploring heterogeneity for relapse according to British Isles Lupus Assessment Group Index

Variable	Coefficient (95%CI)	P value	R <sup>2</sup>
Year of publication	0.014 (-0.069 ; - 0.096)	0.74	0%
Number of patients (n)	-0.002 (-0.0023 ; - 0.0019)	0.86	0
Male sex (%)	-0.021 (-0.025 ; - 0.025)	0.98	0%
African origin (%)	-0.052 (-0.010 ; 0.0015)	0.04	18%
European origin (%)	-0.0005 (-0.035 ; - 0.034)	0.98	0%
Antimalarial exposure (%)	0.0036 (-0.073 ; - 0.15)	0.51	0%

# FIGURES

**Figure 1.** Funnel Plot representing response rate assessed by Systemic Erythematosus Responder Index 4

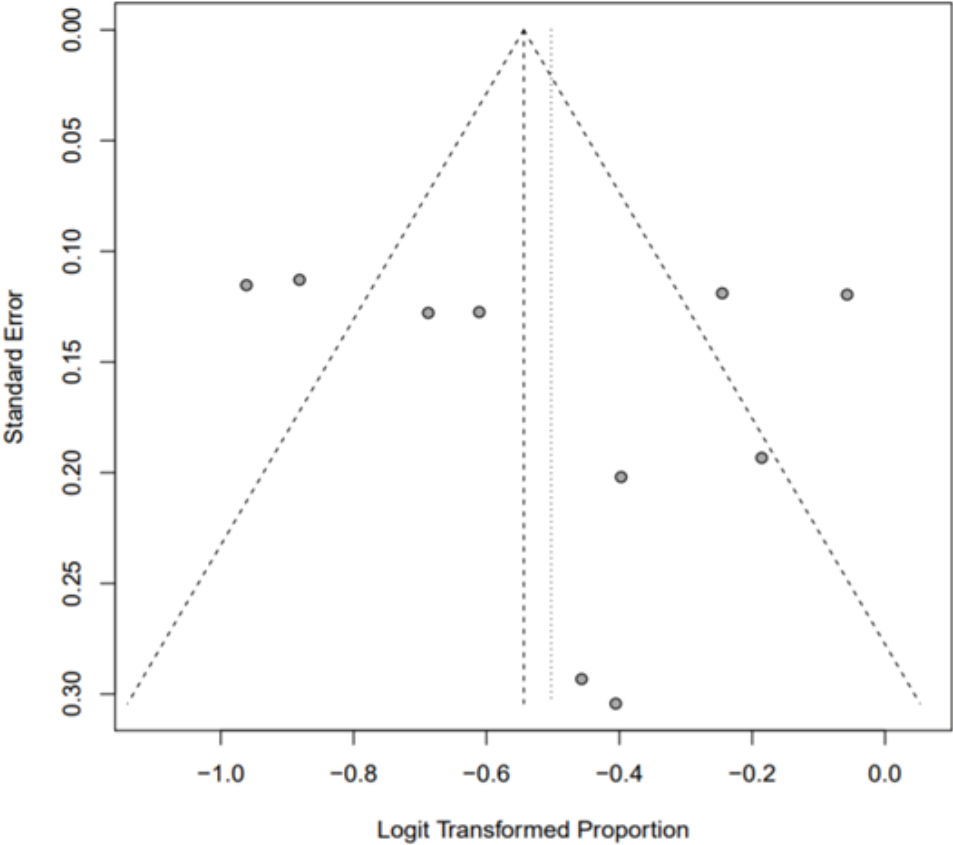
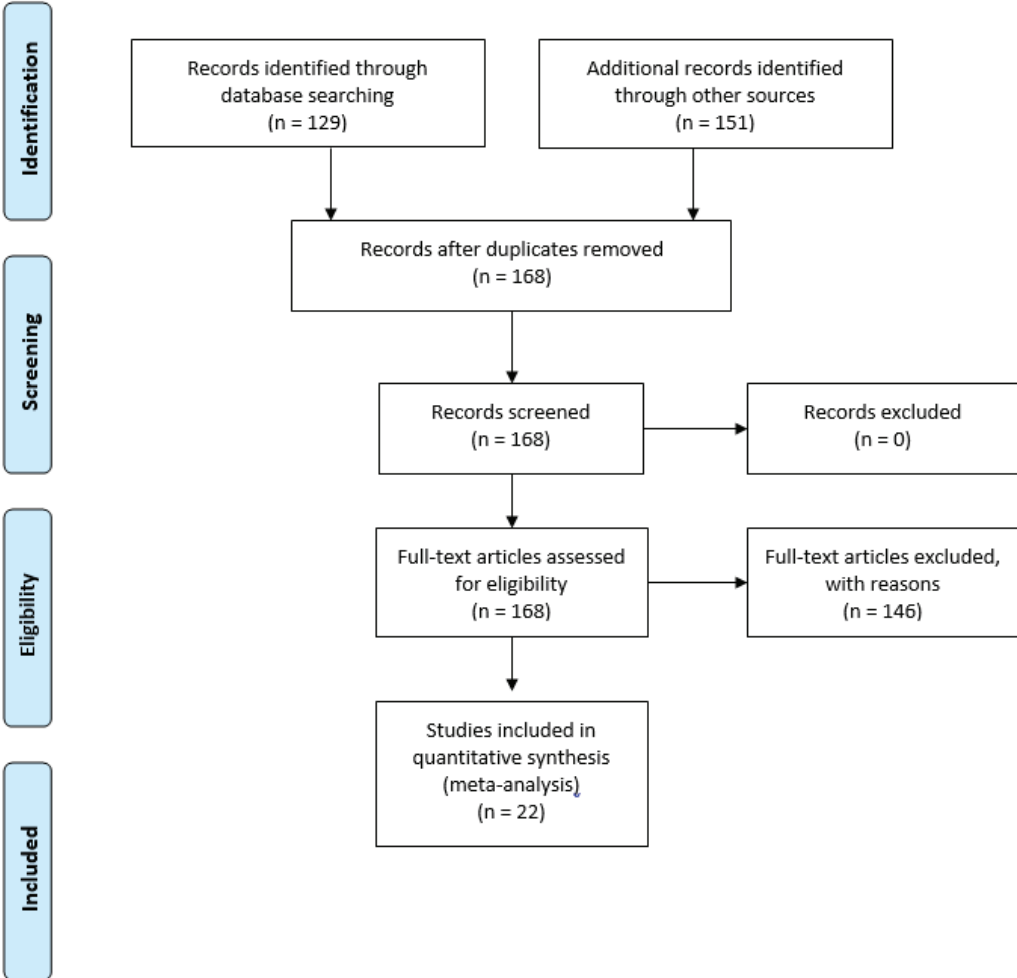
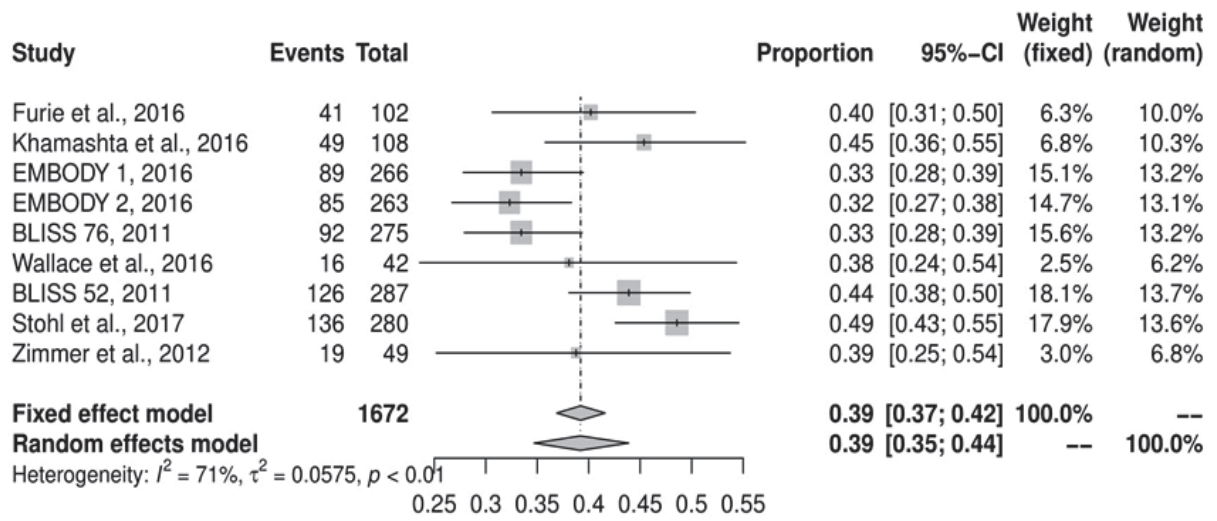


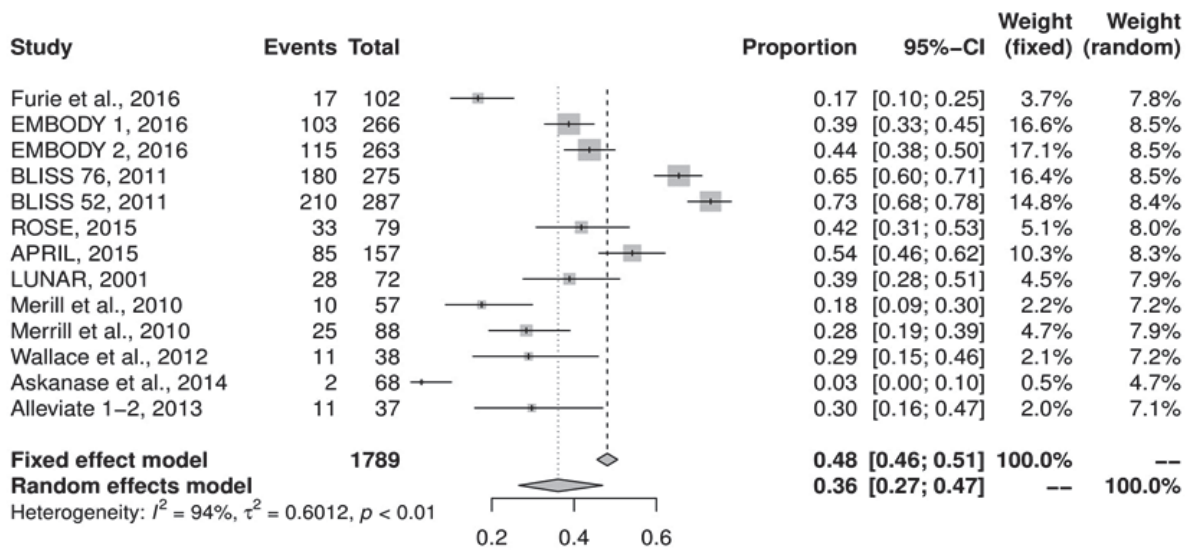
Figure 2. PRISMA Flow Diagram



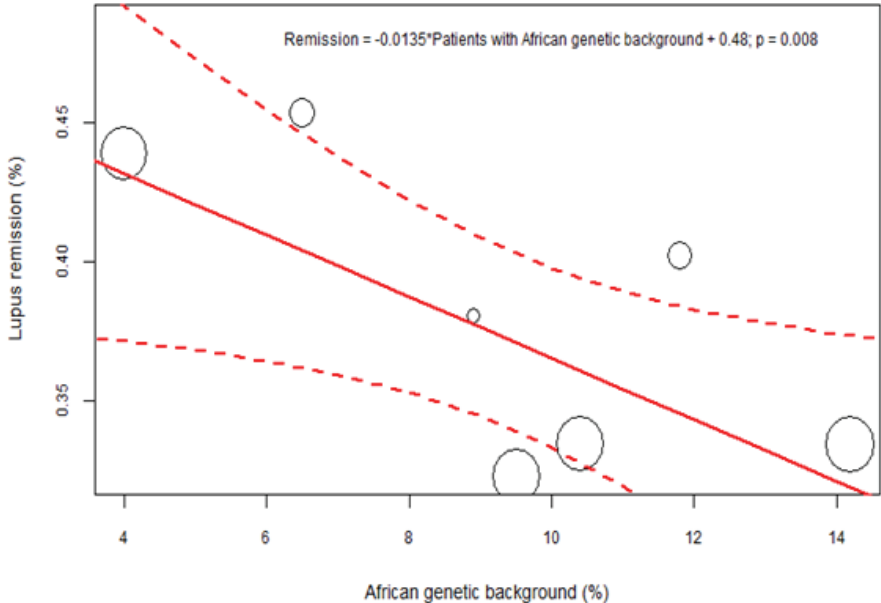
**Figure 3.** Response rate of systemic erythematosus lupus patients included in the placebo/control arms, assessed according to systemic erythematosus lupus Responder Index 4



**Figure 4.** Response rate of systemic erythematosus lupus patients included in the placebo/control arms, assessed for British Isles Lupus Assessment Group

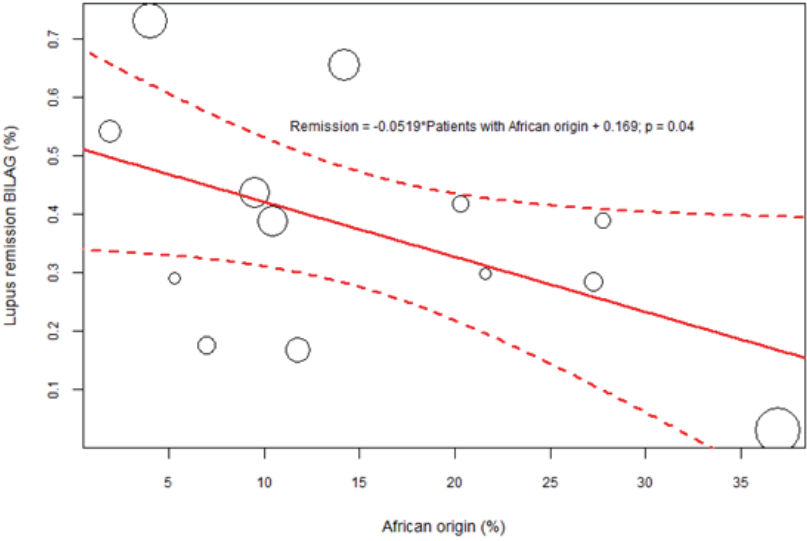


**Figure 5.** Meta-regression Systemic Erythematosus Responder Index 4 according to proportion of patients with African origin





**Figure 6.** Meta-regression British Isles Lupus Assessment Group according to proportion of patients with African origin



L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**POILROUX Clémentine**

**Pourcentage de rémission spontanée chez les patients atteints de lupus systémique érythémateux dans les essais cliniques évaluant des biothérapies: une méta-analyse**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2019, 57p.

**RESUME**

Le lupus érythémateux systémique est une maladie chronique et multi-factorielle avec présence d'auto-anticorps affectant de nombreux organes comme le rein et la peau. Du fait de la diversité des causes et de la grande variété des atteintes possibles, l'expression de la maladie est très différente pour chaque individu et rend sa prise en charge thérapeutique complexe. Celle-ci repose principalement sur la prise de corticoïdes, d'immunosuppresseurs et d'antimalariques.

L'évaluation de la maladie se fait principalement en utilisant des scores permettant une évaluation d'un point de vue globale, par système d'organes ou via des scores composites. De nombreux anticorps monoclonaux ont démarré des études cliniques mais ont pour la plupart échoués en phase 3. Le belimumab, un anticorps dirigé contre la protéine BlyS (B lymphocyte Stimulator), est la seule biothérapie ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement du lupus. Une des principales sources d'échec des essais cliniques évaluant ces anticorps dans le traitement de cette maladie est la sous-estimation du taux de réponse dans le bras placebo.

Une méta-analyse d'essais cliniques évaluant des biothérapies dans le traitement du lupus érythémateux systémique était donc nécessaire afin de déterminer le taux de réponse dans le bras placebo. Les résultats ont été analysés pour deux scores : le Systematic Lupus erythematosus Responder Index (SRI) et le British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). Le taux de réponse était de 39% et 36% pour le SRI et BILAG respectivement.

L'hétérogénéité observée était dans les deux cas très élevée et a été exploré par métarégression. Une association significative a été observée pour les deux scores entre le pourcentage de personnes ayant des origines africaines et le taux de réponse. Celui-ci était moins élevé chez ce type de population. Cette information est ainsi intéressante à prendre en compte pour le design de futurs essais cliniques car cela peut modifier la différence d'effet entre le bras traitement et placebo et donc le nombre de sujet à inclure.

**MOTS CLES**

Lupus  
Biothérapie  
Meta-analyse  
Essais cliniques

**JURY**

M. GOUTELLE Sylvain, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
M. LEGA Jean-Christophe, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
M.VIEL Sébastien, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

**DATE DE SOUTENANCE**

Lundi 23 Septembre

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

11 avenue Georges Bizet, 69720 Saint Bonnet de Mure