

EFFICACITÉ DU BELIMUMAB SUR UNE ATTEINTE CUTANÉE SÉVÈRE DE CONNECTIVITE MIXTE

1^{er} Auteur : Clémence ROBIN, Interne, Service de Médecine Interne, CHU Nîmes, Nîmes, FRANCE

Autres auteurs, équipe:

- Jonathan BRONER, Praticien Hospitalier, Service de Médecine Interne, CHU Nîmes
- Jan HOLUBAR, Praticien Hospitalier, Service de médecine Interne, CHU Nîmes
- Erik ARNAUD, Praticien Hospitalier, Service de médecine Interne, CHU Nîmes
- Blanche BERGERET, Chef de Clinique Assistante, Service de Dermatologie, CHU Nîmes
- Pascal ROGER, PU-PH, Service d'Anatomopathologie, CHU Nîmes
- Radjiv GOULABCHAND, PHU, Service de Médecine Interne, CHU Nîmes

INTRODUCTION

Nous rapportons le cas d'une patiente atteinte d'une connectivite mixte avec atteinte cutanée ulcérate traitée efficacement par Belimumab.

OBSERVATION

Une patiente de 51 ans est vue en consultation en octobre 2019 pour arthromyalgies d'horaire mixte, phénomène de Raynaud d'apparition tardive des mains et des pieds avec doigts boudinés, syndrome sec buccal. On observe également des lésions cutanées séquellaires des membres inférieurs, ce qu'elle a pris pour des piqûres de moustique surinfectées, ainsi qu'un livedo racemoso. On note une certaine sclérose cutanée avec un score de Rodnan évalué à 8/51.

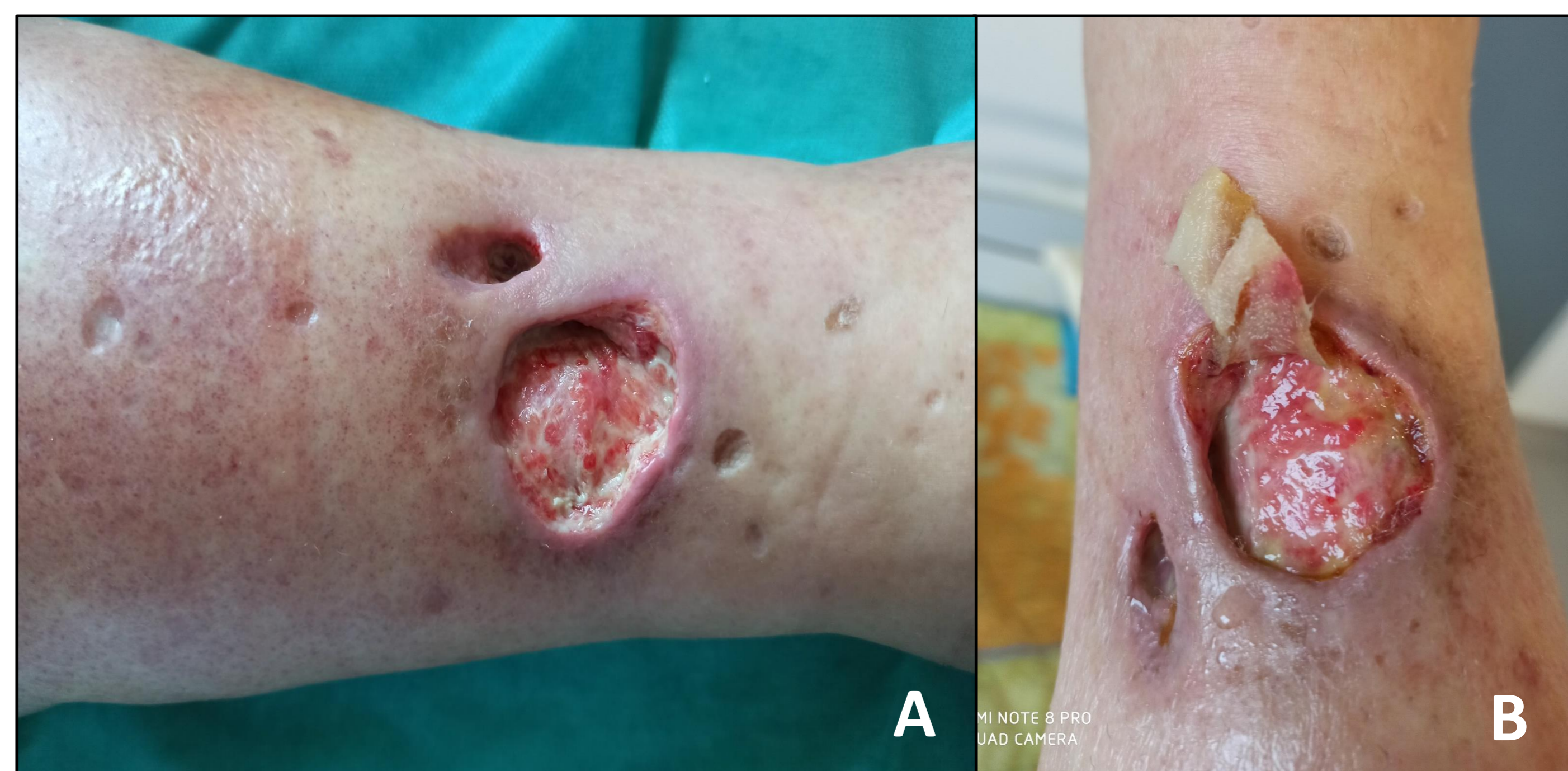
Le bilan retrouve des anticorps anti-nucléaires positifs à 1/1280 avec anti-RNP, anti-Sm et anti-ADN natif à 47 UI/ml (N < 15). Les CPK sont à 195 UI/L (N < 170). Il n'y a pas d'insuffisance rénale ni de protéinurie. Les fractions C3 et C4 du complément sont consommées respectivement à 0,52 et 0,06g/l. On note une hypergammaglobulinémie polyclonale à 28,1 g/l sans anomalie à l'immunofixation. Les anticorps anti-phospholipides sont absents, on ne détecte pas de cryoglobulinémie.

La présence de polyadénopathies profondes, hyperfixantes au 18FDG-TEP TDM, conduit à une biopsie d'un ganglion axillaire dont l'analyse histologique conclut à une lymphadénite avec hyperplasie lymphoïde sans signe de malignité.

Le MYCOPHENOLATE MOFETIL étant mal toléré, du MÉTHOTREXATE per os est prescrit en juin 2020, augmenté progressivement à 20mg par semaine, associé à une corticothérapie systémique. Ce traitement est efficace sur les arthromyalgies et sera poursuivi.

Néanmoins, l'atteinte cutanée s'aggrave progressivement avec des **lésions creusantes à l'emporte-pièce** des jambes puis des cuisses, en poussées successives (photo 1A/B)

La biopsie cutanée profonde objective une **hypodermite riche en polynucléaires**, une hyperplasie vasculaire dermique, des **micro-thrombi** des vaisseaux du plexus profond en faveur d'une vascularite cryoglobulinémique ou d'un pyoderma gangrenosum. Une **cryoglobulinémie de type III mixte** d'abondance moyenne est alors détectée.



Photos 1A/B : ulcères pré-tibiaux à l'emporte pièce



Photo 2 : ulcère cicatrisé sous Belimumab/Methotrexate

Devant l'échec de la corticothérapie forte dose sur ces lésions, et dans l'hypothèse d'un pyoderma gangrenosum, de l'INFLIXIMAB est administré à 5mg/kg/mois de novembre 2020 à avril 2021, sans succès. Finalement, du **BELIMUMAB en injections sous-cutanées hebdomadaires de 200mg** est débuté en avril 2021, en association au METHOTREXATE. Ce traitement permet une **cicatrisation en 3 mois des lésions existantes sans nouvelle poussée depuis (Photo 2)**.

DISCUSSION

Le BELIMUMAB est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la protéine de survie lymphocytaire BLyS. Plusieurs études contrôlées randomisées ont montré un bénéfice du BELIMUMAB dans le traitement du lupus systémique érythémateux et de la glomérulonéphrite lupique (1). Quelques cas sont décrits de vascularites cryoglobulinémiques résistantes traitées par une association RITUXIMAB et BELIMUMAB, avec une bonne efficacité mais un risque majoré d'infection sévère (57% des patients) (2).

CONCLUSION

Le BELIMUMAB, en association ou non au RITUXIMAB, semble être une option thérapeutique intéressante en cas de manifestations vascularitiques sévères et réfractaires aux traitements immunosuppresseurs classiques.

Références bibliographiques principales

1. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 2. Art. No.: CD010668
2. Pouchelon C, Visentini M, Emmi G, le Guern V, Quartuccio L, Samson M et al. Management of nonviral mixed cryoglobulinemia vasculitis refractory to rituximab: Data from a European collaborative study and review of the literature. Autoimmun Rev. 2022 Jan 4;21(4):103034