

L'interleukine 10 dans le lupus érythémateux disséminé

par D. Emilie

Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique, Hôpital Bécélère, Institut Paris-Sud sur les Cytokines, Clamart

Reçu le 29 janvier 2002

SUMMARY Interleukin 10 in disseminated lupus erythematosus

A number of years ago several groups reported that Interleukin 10 (IL10) was vigorously overproduced in disseminated lupus erythematosus (reviewed in Llorente *et al.*, 2000). This hyperproduction obeys two different patterns. In one pattern, IL10 serum concentrations become elevated during disease and evolve in parallel with them. In the other, the patients' blood mononucleated cells spontaneously release increased IL10 quantities; contrary to serum variations in the first pattern, this increased output is not correlated with disease spurts. Interestingly an increase of this type is frequently found in disease-free parents of these patients (Llorente *et al.*, 1997; Gröndal *et al.*, 1999). Some studies relate this IL10 hyperproduction to a genetic origin (Mehrian *et al.*, 1998; Mok *et al.*, 1998), while others seem to indicate an environmental cause (Gröndal *et al.*, 1999). Together these findings suggest two different possible origins for lupus IL10 overproduction. The first would be due to intrinsic anomalous IL10 production by some immune cells, the second would result from high IL10 output by tissues damaged by the inflammatory process.

Considering the properties of IL10, which activates B lymphocytes and inhibits T lymphocytes, overproduction in lupus could explain the immune anomalies of this disease, which is characterized by anti-self antibodies production and by deficient T responses. Interestingly several of these anomalies are found independently from disease outbreaks and, in the case of some, in relatives of patients. The part played by IL10 in lupus has been inferred from the murine NZB-W model, in which an anti-IL10 monoclonal antibody prevents development of the disease (Ishida *et al.*, 1994); this antibody also prevents the appearance of human anti-ADN autoantibodies in immune-deficient mice restored with patients' lymphocytes.

A direct demonstration of the role of IL10 in the etiology of lupus symptoms has recently been adduced in a pilot study bearing on six lupus patients, refractory to anti-inflammatory and immuno-suppressive treatments, who were treated for 3 weeks

with a murine anti-IL10 monoclonal antibody (Llorente *et al.*, 2000). This treatment brought about a rapid amelioration of the clinical picture, in particular of the cutaneous and articular symptoms, which was maintained for six months after this trial. This symptomatic amelioration was accompanied by a decrease of the biological signs of immune system hyperactivity and a partial amelioration of T lymphocyte function. The better clinical control of the disease allowed a significant decrease of corticotherapy. While this was an open study, without a control group and without randomisation, the rapid and important evolution of clinical and biological parameters towards normal strongly pleads for a favorable effect of the treatment.

While confirming previous hypotheses about the role of IL10 in lupus, this study leaves several points unexplained. First the clinical and biological amelioration in these patients treated with anti-IL10 monoclonal antibody occurred independently of circulating anti-ADN auto-antibodies, indicating that the role of this interleukin in the disease is more complex than could be thought from the initial experiments in mouse. This unexpected result does not exclude that the beneficial effect of the antibody could be mediated by its action on B lymphocytes, since it is well known that these cells play important parts in development of auto-immune processes other than only the production of auto-antibodies. It is also possible that the negative effect of IL10 in this disease exerts on other targets than B lymphocytes, in particular on fibroblasts and endothelial cells. Indeed it should be recalled that, while IL10 has often been held as an anti-inflammatory cytokine, its biological properties are more ambiguous, since it can immuno-stimulate some cell types.

Among other remaining unknowns, the reason why some IL10 overproducing individuals, belonging to the family of lupus patients, do not develop lupus, is not understood. This fact underlines the multi-factorial origin of this disease, which must stem from associated genetic and environmental causes. IL10 overproduc-

tion, while it apparently promotes the symptoms, is certainly not sufficient.

The efficiency of anti-IL 10 monoclonal antibodies during lupus, which are well tolerated, points to their usefulness in the therapeutic arsenal, especially in forms that are refractory to conventional anti-inflammatory and immunosuppressive treatments. In order to be validated, this hypothesis must be submitted to more in depth, randomized, studies. Moreover humanized antibodies should be developed, which would

make it possible to reiterate the treatment during further outbreaks. Once all these conditions are fulfilled, the place of anti-IL10 treatment in lupus and the benefice-risk ratio should be compared to these of therapeutic approaches currently used in refractory forms. If further studies confirm the efficiency of- and tolerance to- IL10 neutralizing antibodies in lupus, it is well possible that these antibodies will eventually equate, for this disease, the recent use of TNF antagonists in the treatment of rheumatoid arthritis.

Une hyper-production importante d'interleukine 10 (IL-10) au cours du lupus érythémateux disséminé a été rapportée par différents groupes, il y a plusieurs années (*revue in 1*). Cette hyper-production revêt deux aspects. D'une part, au niveau sérique, des concentrations élevées d'IL-10 circulante sont retrouvées au moment des poussées de la maladie, et elles évoluent parallèlement avec celles-ci. D'autre part, les cellules mononucléées circulantes des patients produisent spontanément des quantités accrues d'IL-10, mais, contrairement aux variations sériques, cette production accrue n'est pas corrélée aux poussées de la maladie. De façon intéressante, elle est également souvent retrouvée chez les sujets apparentés à des patients atteints de lupus et ne présentant aucun symptôme (2, 3). Certains travaux indiquent que cette hyperproduction familiale d'IL-10 serait d'origine génétique (4, 5), tandis que d'autres études plaident plutôt en faveur d'une origine environnementale (3). L'ensemble de ces observations suggère donc une double origine à l'hyper-production d'IL-10 au cours du lupus. D'une part, une anomalie de fond se traduisant par une hyper-production d'IL-10 par des cellules immunitaires, et, d'autre part, la production d'IL-10 en quantités importantes par les tissus lésés par le processus inflammatoire.

Compte tenu des propriétés de l'IL-10, activatrice au niveau des lymphocytes B et inhibitrice au niveau des fonctions lymphocytaires T, cette hyper-production d'IL-10 au cours de lupus semblait pouvoir expliquer les anomalies immunitaires de cette maladie, caractérisée par une hyper-activité lymphocytaire B, conduisant notamment à la production d'auto-anticorps, et par un déficit des réponses lymphocytaires T. Il est intéressant de souligner qu'un certain nombre de ces anomalies immunitaires sont retrouvées indépendamment des poussées de la maladie et, pour certaines d'entre elles, chez des sujets apparentés aux patients. Des arguments sur le rôle de l'IL-10 au cours du lupus avaient été apportés dans le modèle murin des souris NZB/W, où un traitement par anticorps monoclonal anti-IL-10 prévient le développement de la maladie (6), et lors du traitement de souris immuno-déficientes reconstituées par des lymphocytes de patients, où un traitement par anticorps monoclonal anti-IL-10 prévient l'apparition des auto-anticorps anti-ADN d'origine humaine (7).

Une démonstration plus directe du rôle de l'IL-10 dans le développement des symptômes du lupus vient d'être apportée à l'occasion d'une étude pilote portant sur six

patients atteints de lupus, réfractaires à des traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, et traités pendant trois semaines par un anticorps monoclonal anti-IL-10 murin (1). Cette administration a entraîné une amélioration rapide des signes cliniques, en particulier cutanés et articulaires, qui s'est maintenue pendant les six mois de suivi de cet essai. Cette amélioration symptomatique s'est accompagnée d'une diminution des signes biologiques d'hyperactivité du système immunitaire et d'une amélioration partielle des fonctions lymphocytaires T. Le meilleur contrôle clinique de la maladie a permis une diminution significative de la corticothérapie. Bien qu'il s'agisse d'une étude ouverte, sans groupe témoin et sans randomisation, la rapidité et l'importance de l'amélioration clinique et biologique plaident fortement en faveur du rôle du traitement pour expliquer cette évolution.

Si elle confirme les hypothèses antérieures concernant le rôle de l'IL-10 au cours du lupus, cette étude laisse persister plusieurs inconnues. Tout d'abord, l'amélioration clinique et biologique chez les patients traités par anticorps monoclonal anti-IL-10 s'est faite indépendamment de l'évolution des auto-anticorps anti-ADN circulants, indiquant que le rôle de l'IL-10 dans cette maladie est plus complexe que ne le laissaient supposer les expériences initiales chez la Souris. Ce résultat inattendu n'exclut pas que l'effet bénéfique de l'anticorps soit médié par son action sur les lymphocytes B, car on sait que, au-delà de la seule production d'auto-anticorps, les lymphocytes B jouent d'autres rôles importants dans le développement du processus auto-immun. Il est également possible que le rôle néfaste de l'IL-10 dans cette pathologie s'exerce sur d'autres cibles cellulaires que les lymphocytes B, et en particulier sur les fibroblastes et les cellules endothéliales. Il faut en effet rappeler que, si l'IL-10 a été longtemps considérée comme une cytokine anti-inflammatoire, ses propriétés sont en fait plus ambiguës, puisqu'elle peut être immuno-stimulante pour certaines populations cellulaires.

Parmi les autres inconnues qui persistent, on continue à s'interroger sur la raison pour laquelle tous les individus hyper-producteurs d'IL-10 ne développent pas de lupus, y compris dans une même famille. Ceci souligne l'origine multi-factorielle de cette maladie, qui associe des causes génétiques et environnementales. L'hyper-production d'IL 10, si elle apparaît favoriser le développement des symptômes, n'est certainement pas suffisante.

L'efficacité des anticorps monoclonaux anti-IL-10 au cours du lupus, jointe à leur bonne tolérance, suggère que

les approches thérapeutiques visant à neutraliser cette cytokine pourraient avoir une place dans la panoplie thérapeutique de cette maladie, en particulier dans les lupus réfractaires aux traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs conventionnels. Pour être validée, cette hypothèse mérite d'être testée dans des études plus larges, et randomisées. Elle nécessite également le développement d'anticorps monoclonaux anti-IL-10 humanisés, qui permettraient seuls d'envisager des retraitements en fonction de la survenue de poussées ultérieures. Une fois ces conditions remplies, la place des anticorps monoclonaux anti-IL 10 dans le traitement du lupus et le rapport bénéfice-risques d'un tel traitement mériteraient d'être comparés à d'autres approches thérapeutiques actuellement envisagées dans les lupus réfractaires. Si les études ultérieures confirmaient la bonne efficacité et la bonne tolérance des anticorps neutralisant l'IL-10 au cours du lupus, il est possible que de tels anticorps puissent occuper dans le traitement de cette maladie la place prise récemment par les antagonistes du TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

BIBLIOGRAPHIE

1. Llorente L., Richaud-Patin Y., Garcia-Padilla C., Claret E., Jabez-Ocampo J., Cardiel M. H. *et al.*, Clinical and biologic effects of anti-interleukin 10, monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, 1790-1799.
2. Llorente L., Richaud-Patin Y., Coudere J., Alarcon-Segovia D., Ruiz-Soto R., Alcocer-Castillejos N. *et al.*, Dysregulation of interleukin 10 production in relatives of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40, 1429-1435.
3. Gröndal G., Kreistjansdottir H., Gunnlaugsdottir B., Amason A., Lundberg I., Klareskog L. *et al.*, Increased number of interleukin 10 producing cells in systemic lupus erythematosus patients and their first degree relatives and spouses in Icelandic multigenerational families. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42, 1649-1954.
4. Mehrian H., Quismorio F. P. Jr, Strassmann G., Stimmeler M. M., Hortwitz S. A., Kitridou R. C. *et al.*, Synergistic effect between IL-10 and bcl-2 genotypes in determining susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1998, 41, 596-602.
5. Mok C. C., Lanchbury J. S., Chan D. W. & Lau C. S., Interleukin 10 promoter polymorphisms in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1998, 41, 1090-1095.
6. Ishida H., Muchainuel S., Sakaguchi S., Andrade S., Menon S. & Howard M., Continuous administration of anti-interleukin 10 antibodies delays onset of autoimmunity in NZB-WF1 mice. *J. Exp. Med.*, 1994, 179, 305-310.
7. Llorente L., Zou W., Levy Y., Richaud-Patin Y., Wijdenes J., Alcocer-Varela J. *et al.*, Role of interleukin 10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.*, 1995, 181, 839-844.
8. Llorente L., Richaud-Patin Y., Fior R., Alcocer-Varela J., Wijdenes L., Morel-Fourrier B. *et al.*, *In vivo* production of interleukin-10 by non T cells in rheumatoid arthritis Sjögren's syndrome, and systemic lupus erythematosus: a potential mechanism of B lymphocyte hyperactivity and autoimmunity. *Arthritis Rheum.*, 1994, 37, 1647-1655.