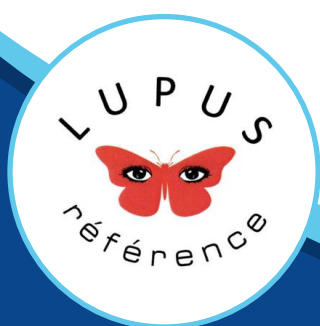


# Protocole National de Diagnostic et de Soins

## Lupus Systémique de l'adulte et de l'enfant



Ce PNDS a été rédigé sous l'égide de :

Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps anti-phospholipides et autres maladies auto-immunes rares

Et du

Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE

Et de la

Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares FAI<sup>2</sup>R

## Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Lupus systémique de l'adulte et de l'enfant »

Ce PNDS a été coordonné par le **Pr Zahir AMOURA** et le **Dr Brigitte BADER-MEUNIER**.

Zahir AMOURA<sup>1</sup>, Brigitte BADER-MEUNIER<sup>2</sup>, Marie ANTIGNAC<sup>3</sup>, Nathalie BARDIN<sup>4</sup>, Cristina BELIZNA<sup>5</sup>, Alexandre BELOT<sup>6</sup>, Bernard BONNOTTE<sup>7</sup>, Jean-David BOUAZIZ<sup>8</sup>, François CHASSET<sup>9</sup>, Laurent CHICHE<sup>10</sup>, Fleur COHEN<sup>1</sup>, Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU<sup>11</sup>, Eric DAUGAS<sup>12</sup>, Hervé DEVILLIERS<sup>7</sup>, Elisabeth DIOT<sup>13</sup>, Elisabeth ELEFANT<sup>14</sup>, Stanislas FAGUER<sup>15</sup>, Nicole FERREIRA<sup>13</sup>, Eric HACHULLA<sup>16</sup>, Thomas HANSLIK<sup>17</sup>, Miguel HIE<sup>1</sup>, Noémie JOURDE-CHICHE<sup>18</sup>, Véronique LE GUERN<sup>11</sup>, Thierry MARTIN<sup>19</sup>, Alexis MATHIAN<sup>1</sup>, Marc MICHEL<sup>20</sup>, Makoto MIYARA<sup>21</sup>, Thomas PAPO<sup>22</sup>, Christophe RICHEZ<sup>23</sup>, Marc SCHERLINGER<sup>24</sup>, Jean SIBILIA<sup>24</sup>, Yurdagul UZUNHAN<sup>25</sup>, Denis WAHL<sup>26</sup>, Géraldine WOJTASIK<sup>16</sup>, Cécile YELNIK<sup>16</sup> et collaborateurs\*

1. Médecine interne, Pitié-Salpêtrière, Paris
2. Rhumatologie pédiatrique, Necker, Paris
3. Pharmacie, Pitié-Salpêtrière, Paris
4. Immunologie, Marseille
5. Médecine interne, Angers
6. Rhumatologie pédiatrique, Lyon
7. Médecine interne, Dijon
8. Dermatologie, Saint-Louis, Paris
9. Dermatologie, Tenon, Paris
10. Médecine interne, Marseille
11. Médecine interne, Cochin, Paris
12. Néphrologie, Bichat, Paris
13. Médecine interne, Tours
14. CRAT
15. Néphrologie, Toulouse
16. Médecine interne, Lille
17. Médecine interne, Ambroise Paré, Boulogne
18. Néphrologie, Marseille
19. Médecine interne, Strasbourg
20. Médecine interne, Créteil
21. Immunologie, Pitié-Salpêtrière, Paris
22. Médecine interne, Bichat, Paris
23. Rhumatologie, Bordeaux
24. Rhumatologie, Strasbourg
25. Pneumologie, Avicenne, Bobigny
26. Médecine vasculaire, Nancy

\*Collaborateurs :





Marc ANDRE, Médecine Interne, Clermont-Ferrand ; Boris BIENVENU, Médecine Interne, 15-20, Paris ; Gilles BLAISON, Médecine Interne, Colmar ; Patrick BLANCO, Immunologie, Bordeaux ; Pascal CATHEBRAS, Médecine Interne, Saint-Etienne ; Dominique CHAUVEAU, Néphrologie, Toulouse ; Olivier CHOSIDOW, Dermatologie, Paris ; Johanna CLOUSCARD, Association Lupus France ; Christophe DELIGNY, Médecine Interne, Fort-de-France ; Pierre DUHAUT, Médecine Interne, Amiens ; Pierre GOBERT, Médecine Interne, Avignon ; Hervé LEVESQUE, Médecine Interne, Rouen ; Nadine MAGY-BERTRAND, Médecine Interne, Besançon ; Isabelle MELKI, Rhumatologie pédiatrique, Robert Debré, Paris ; Micheline PHA, Médecine interne, Pitié-Salpêtrière, Paris ; Xavier PUECHAL, Rhumatologie, Cochin, Paris ; Viviane QUEYREL, Médecine Interne, Nice ; Loïc RAFFRAY, Médecine Interne, La Réunion ; Bruno RANCHIN, Néphrologie pédiatrique, Lyon ; Marianne RIVIERE, Association Française du Lupus et autres maladies auto-immunes ; Pascal ROBLOT, Médecine Interne, Poitiers ; Amelie SERVETTAZ, Médecine Interne, Reims.

**Déclarations d'intérêt**





Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.





## Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients

Informations destinées aux professionnels de santé

	Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps anti-phospholipides et autres maladies auto-immunes rares	<a href="http://www.pitiesalpetriere.aphp.fr/lupus/">www.pitiesalpetriere.aphp.fr/lupus/</a>
	Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	<a href="http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr">www.maladiesrares-necker.aphp.fr</a>
	Liste des Centres de référence et de compétences de la filière FAI <sup>2</sup> R	<a href="#">Annexe 1</a>
	FAI <sup>2</sup> R, Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares	<a href="http://www.fai2r.org">www.fai2r.org</a>
	Orphanet	<a href="http://www.orpha.net">www.orpha.net</a>

Informations destinées aux patients

	Association Française du Lupus et autres maladies auto-immunes	<a href="http://www.lupusplus.com/">http://www.lupusplus.com/</a>
	Association Lupus France	<a href="http://www.lupusfrance.com/">http://www.lupusfrance.com/</a>
	Alliance Maladies Rares	<a href="http://www.alliance-maladies-rares.org">www.alliance-maladies-rares.org</a>
	EURORDIS - Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares	<a href="http://www.eurordis.org">www.eurordis.org</a>
	FAI <sup>2</sup> R - Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares	<a href="http://www.fai2r.org">www.fai2r.org</a>
	FMO - Fédération des maladies orphelines	<a href="http://www.maladies-orphelines.fr">www.maladies-orphelines.fr</a>

	<p>Maladies Rares Info Services</p>	<p><a href="http://www.maladiesraresinfo.org">www.maladiesraresinfo.org</a></p>
	<p>Annuaire ETP (Éducation Thérapeutique du Patient)</p>	<p><a href="https://etpmaladiesrares.com/">https://etpmaladiesrares.com/</a></p>
	<p>Cortisone Infos</p>	<p><a href="http://www.cortisone-info.fr/">http://www.cortisone-info.fr/</a></p>
	<p>France Assos Santé</p>	<p><a href="https://www.france-assos-sante.org/">https://www.france-assos-sante.org/</a></p>
	<p>Ligne Santé Infos Droits</p>	<p>01 53 62 40 30</p>

## Sommaire

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Lupus systémique de l'adulte et de l'enfant » .....	2
Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients .....	4
Sommaire .....	6
Liste des abréviations .....	8
Synthèse à destination du médecin traitant .....	11
<b>1. Introduction .....</b>	<b>14</b>
1.1 Objectifs .....	14
1.2 Méthode .....	14
1.3 Le lupus systémique .....	14
<b>2. Évaluation initiale .....</b>	<b>18</b>
2.1 Objectifs principaux .....	18
2.2 Professionnels impliqués .....	19
2.3 Examen clinique chez l'adulte .....	20
2.3.1 Interrogatoire .....	20
2.3.2 Examen physique .....	20
2.3.1 Manifestations systémiques .....	21
2.3.2 Manifestations dermatologiques (Tableau 3) .....	22
2.3.3 Manifestations rhumatologiques .....	28
2.3.4 Manifestations rénales .....	30
2.3.5 Manifestations neuro-psychiatriques .....	30
2.3.6 Manifestations cardiaques .....	35
2.3.7 Manifestations vasculaires extra-cardiaques .....	36
2.3.8 Manifestations respiratoires .....	37
2.3.9 Manifestations hématologiques .....	40
2.3.10 Manifestations hépato-gastro-entérologiques .....	41
2.3.11 Manifestations ophtalmologiques et ORL .....	44
2.4 Particularités de LS pédiatriques .....	44
2.5 Recherche d'une maladie associée .....	49
2.6 Explorations chez l'adulte et chez l'enfant .....	49
2.6.1 Examens biologiques permettant d'étayer le diagnostic .....	49
2.6.2 Examens permettant d'explorer les atteintes les plus fréquentes .....	52
2.6.3 Examens permettant de rechercher une maladie auto-immune/déficit immunitaire associé .....	58
2.6.4 Examens permettant d'établir un diagnostic différentiel .....	59
2.6.5 Examens permettant de préparer la prise en charge thérapeutique .....	59
<b>3. Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>60</b>
3.1 Objectifs .....	60
3.2 Professionnels impliqués .....	61
3.3 Education thérapeutique du patient .....	62
3.3.1 Définition .....	62
3.3.2 Le contenu de l'ETP .....	62
3.4 Traitements pharmacologiques .....	66
3.4.1 Traitements de fond .....	66
3.4.2 Prise en charge de la fatigue .....	67

3.4.3	Traitements des atteintes spécifiques et atteintes d'organe.....	67
3.4.4	Traitement des manifestations dermatologiques.....	67
3.4.5	Traitement des manifestations ostéo-articulaires.....	72
3.4.6	Traitement de l'atteinte rénale.....	74
3.4.7	Traitement des atteintes neuro-psychiatriques.....	83
3.4.8	Traitement des atteintes cardiovasculaires.....	84
3.4.9	Traitement des atteintes pleuro-pulmonaires.....	85
3.4.10	Traitement des cytopénies.....	85
3.4.11	Traitement des atteintes hépato-digestives spécifiques.....	88
3.4.12	Particularités de la prescription chez l'enfant et l'adolescent.....	88
3.4.13	Contraception.....	90
3.4.14	Prise en charge du lupus systémique pendant la grossesse.....	91
<b>3.5</b>	<b>Prise en charge des comorbidités chez l'adulte.....</b>	<b>97</b>
3.5.1	Généralités.....	97
3.5.2	Prise en charge du risque cardiovasculaire.....	97
3.5.3	Prise en charge du risque infectieux.....	99
3.5.4	Vaccinations.....	100
3.5.5	Antibioprophylaxie.....	103
3.5.6	Prévention du risque iatrogène.....	104
<b>3.6</b>	<b>Traitements non pharmacologiques.....</b>	<b>107</b>
<b>4.</b>	<b>Suivi.....</b>	<b>107</b>
4.1	Objectifs.....	107
4.2	Professionnel·les impliqué·es.....	107
4.3	Rythme et contenu des consultations.....	108
ANNEXE 1 – Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI <sup>2</sup> R pour les maladies auto-immunes systémiques et pour les maladies auto-inflammatoires.....		116
ANNEXE 2 – Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES).....		117
ANNEXE 3 – Critères de classification du lupus érythémateux systémique selon le SLICC (adapté de Petri et al. Arthritis Rheum 2012).....		118
ANNEXE 4 – Score CLASI activité (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index).....		121
BIBLIOGRAPHIE.....		122

## Liste des abréviations

<b>AAN</b>	Anticorps antinucléaires
<b>ACC</b>	Anticoagulant circulant
<b>ACPA</b>	Anticorps anti-peptide citrullinés
<b>ACR</b>	<i>American College of Rheumatology</i>
<b>AHAI</b>	Anémie hémolytique auto-immune
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>ALD</b>	Affection de Longue Durée
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>APA</b>	Activité physique adaptée
<b>aPL</b>	Antiphospholipides
<b>AQP4</b>	Aquaporine 4
<b>ARA2</b>	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
<b>ARTPO</b>	Antagoniste du récepteur à la thrombopoïétine
<b>AUC</b>	Aire sous la courbe
<b>AVK</b>	Anti vitamines K
<b>BAVc</b>	Bloc auriculo-ventriculaire complet
<b>BLyS</b>	B Lymphocyte Stimulator
<b>BU</b>	Bandelette Urinaire
<b>CAPS</b>	SAPL catastrophique
<b>CI</b>	Complexes immuns
<b>CLASI</b>	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
<b>CMV</b>	Cytomégalovirus
<b>CPK</b>	Créatine phosphokinase
<b>CQ</b>	Chloroquine
<b>CRAT</b>	Centre de Référence des Agents Tératogènes
<b>CRP</b>	C Reactive Protein (Protéine C réactive)
<b>CsA</b>	Ciclosporine A
<b>CYC</b>	Cyclophosphamide
<b>DLCO</b>	Diffusion du monoxyde de carbone
<b>ECBU</b>	Examen cytbactériologique des urines
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>EFR</b>	Explorations fonctionnelles respiratoires
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
<b>ENA</b>	Antigènes nucléaires solubles
<b>EP</b>	Embolie pulmonaire
<b>ESC</b>	European society of cardiology
<b>ETP</b>	Education thérapeutique du patient
<b>EULAR</b>	<i>European League against Rheumatisms</i>
<b>FAI<sup>2</sup>R</b>	Filière de santé des maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares
<b>FCS</b>	Fausse-couche spontanée
<b>FCU</b>	Frottis cervico-utérin



## PNDS Lupus Systémique de l'adulte et de l'enfant

<b>FDRCV</b>	Facteur de risque cardiovasculaire
<b>G-CFS</b>	Facteurs de croissance de la lignée granulocytaire
<b>GHS</b>	Groupe Homogène de Séjour
<b>GN</b>	Glomérulonéphrite
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBPM</b>	Héparine de bas poids moléculaire
<b>HCQ</b>	Hydroxychloroquine
<b>HELLP</b>	Hémolyse, augmentation des enzymes hépatiques, thrombopénie
<b>HIA</b>	Hémorragie intra-alvéolaire
<b>HRP</b>	Hématome rétroplacentaire
<b>HTA</b>	Hypertension Artérielle
<b>HTAP</b>	Hypertension Artérielle Pulmonaire
<b>HTP</b>	Hypertension Pulmonaire
<b>IDE</b>	Infirmière diplômée d'état
<b>IEC</b>	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
<b>IF</b>	Immunofluorescence
<b>IFI</b>	Immunofluorescence indirecte
<b>IFN</b>	Interféron
<b>IgIV</b>	Immunoglobulines intraveineuses
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>IPP</b>	Inhibiteurs de la pompe à protons
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>ISN/RPS</b>	<i>International Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i>
<b>LCR</b>	Liquide céphalo-rachidien
<b>LDH</b>	Lactate déshydrogénase
<b>LS</b>	Lupus Systémique
<b>MAT</b>	Microangiopathie thrombotique
<b>MCV</b>	Maladie cardiovasculaire
<b>MMF</b>	Mycophénolate Mofétil
<b>MO</b>	Microscopie optique
<b>MOG</b>	Myelin oligodendrocyte glycoprotein
<b>MTEV</b>	Maladie thrombo-embolique
<b>MTX</b>	Méthotrexate
<b>NIH</b>	<i>National Institutes of Health</i>
<b>NMO</b>	Neuromyéélite optique
<b>NP</b>	Neuro-psychiatrique
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OCT</b>	Tomographie par cohérence optique
<b>OMI</b>	Œdèmes des membres inférieurs
<b>PGA</b>	Physician global assessment
<b>PID</b>	Pneumopathie Interstitielle Diffuse
<b>PIL</b>	Pneumopathie interstitielle lymphocytaire
<b>PINS</b>	Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique
<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>PNDS</b>	Protocole National de Diagnostic et de Soins
<b>PO</b>	Pneumopathie Organisée

<b>PTI</b>	Purpura Thrombopénique Immunologique
<b>PTT</b>	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
<b>RCV</b>	Risque cardiovasculaire
<b>ROR</b>	Rougeole Oreillons Rubéole
<b>RTU</b>	Recommandations Temporaire d'Utilisation
<b>RTX</b>	Rituximab
<b>SA</b>	Semaines d'Aménorrhée
<b>SAM</b>	Syndrome d'activation macrophagique
<b>SAPL</b>	Syndrome des anticorps anti-phospholipides
<b>SEP</b>	Sclérose en plaques
<b>SLICC</b>	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
<b>SNC</b>	Système nerveux central
<b>SNIIRAM</b>	Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie
<b>SNP</b>	Système nerveux périphérique
<b>β2GP1</b>	Bêta 2 glycoprotéine 1
<b>TP, TCA</b>	Temps de prothrombine et temps de céphaline activée
<b>TPMT</b>	Thiopurine methyltransferase
<b>TPO</b>	Thrombopoïétine
<b>TSH</b>	Thyréostimuline
<b>TVP</b>	Thrombose veineuse profonde
<b>UV</b>	Ultraviolet
<b>VHB</b>	Virus de l'hépatite B
<b>VHC</b>	Virus de l'hépatite C
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>VS</b>	Vitesse de sédimentation

## Synthèse à destination du médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) disponible sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

Le premier Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour le Lupus érythémateux systémique a été élaboré en 2010 par le centre de référence labellisé avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008.

Cette version a été réactualisée en janvier 2017 puis en décembre 2023 selon le guide méthodologique HAS 2012.

Le lupus systémique (LS) est une maladie systémique, protéiforme, grave en l'absence de traitement, qui touche avec prédilection la femme en période d'activité ovulatoire (sex-ratio 9 femmes pour 1 homme). Elle est rare chez l'enfant, et plus grave que chez l'adulte, notamment du fait de la plus grande fréquence de l'atteinte rénale.

Elle est caractérisée sur le plan biologique par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN double brin. Le LS s'associe parfois au syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) ([Cf PNDS SAPL](#)) défini par l'association de thromboses ou d'évènements obstétricaux et d'anticorps anti-phospholipides (aPL).

Le pronostic vital dépend :

- De la présence de certaines atteintes viscérales sévères, notamment rénale,
- Du risque infectieux,
- Des complications cardio-vasculaires.

### ► Evaluation initiale

En raison de l'extrême polymorphisme de la maladie, tout médecin généraliste peut être confronté à un LS débutant. La première étape est la confirmation du diagnostic. La prise en charge initiale du patient atteint de LS pourra donc être assurée par le médecin généraliste. Compte tenu de la rareté de la maladie et de l'impact pronostique de la précocité de la prise en charge, il est préférable de faire confirmer le diagnostic par un médecin ayant l'expérience du LS (centres de référence, centres de compétences et leurs réseaux de correspondants).

Une fois le diagnostic du LS établi, il faut :

- Lister les atteintes présentes (extension de la maladie, notamment rénale par la recherche d'une protéinurie) ;
- Evaluer l'activité et la sévérité de la maladie ;
- Anticiper ses menaces potentielles ;
- Rechercher d'éventuelles maladies associées ;
- Situer le malade dans son environnement familial, socio-professionnel, scolaire et projet de parentalité ;

- Déterminer son degré d'information et le rassurer ;
- Apprécier son attitude psychologique vis-à-vis du LS ;
- Etablir un premier pronostic ;
- Poser les indications thérapeutiques.

La gravité des atteintes viscérales justifie leur recherche systématique par un interrogatoire dirigé, un examen clinique et des examens complémentaires, y compris en l'absence de symptômes évocateurs : leur prise en charge précoce est un facteur déterminant pour la survie des patients.

### ► Prise en charge thérapeutique

L'éducation thérapeutique est un élément clé de la prise en charge. Elle portera en particulier sur les points suivants :

- Connaissance des symptômes de la maladie, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation.
- Profil évolutif du LS qui doit être expliqué au patient et les objectifs thérapeutiques qui en découlent. Le patient doit pouvoir reconnaître seul les signes cliniques avant-coureurs de la poussée évolutive et consulter.
- Planification des examens de routine.
- Effets indésirables possibles des traitements prescrits, risques de l'arrêt intempestif du traitement.
- Sensibilisation au respect du calendrier vaccinal, place de la vaccination anti-COVID, vaccination spécifique en lien avec les éventuels traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs.
- Nocivité du tabac : facteur de risque cardiovasculaire, interférence avec l'efficacité de l'hydroxychloroquine et augmentation de l'activité du LS.
- Mise en garde vis-à-vis des risques d'une exposition au soleil. Protection vestimentaire. Nécessité d'une photoprotection passive (éviter l'exposition solaire directe ou indirecte) et active (application toutes les 2 heures d'un écran solaire d'indice très élevé sur les régions découvertes, *a fortiori* lors de la période estivale).
- Précision des règles de maniement et de surveillance d'un éventuel traitement par antivitamine K.
- Information diététique personnalisée : régime adapté en cas de corticothérapie, notion d'équilibre alimentaire.
- Encouragement quant à l'activité physique d'entretien.
- La grossesse devant être programmée, une contraception efficace sera évoquée dès la première consultation. Elle est absolument indispensable quand un traitement tératogène est administré (mycophénolate mofétil, acide mycophénolique, cyclophosphamide, méthotrexate, thalidomide).
- Nécessité du dépistage des cancers gynécologiques, en particulier liés à l'infection par l'HPV.

Un cadre associatif dédié est souvent utile, en particulier pour aider certains malades à sortir de leur isolement.

### Traitement médicamenteux

Le traitement de fond à proposer à tous les patients sauf contre-indication, repose sur l'hydroxychloroquine, parfois associée à un immunosuppresseur et/ou une corticothérapie à très faible dose ( $\leq 5$  mg/j d'équivalent prednisone).

Le traitement des poussées doit être adapté à leur gravité. Le plus souvent, le traitement repose sur l'HCQ (voire la CQ mais qui n'est plus commercialisée depuis septembre 2022 ; Cf partie traitement des atteintes cutanées), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), non photosensibilisants (à l'exception de l'ibuprofène contre-indiqué par le risque de méningite aseptique), plus rarement l'acide acétylsalicylique, et si besoin, une corticothérapie à faible dose. Afin de diminuer les complications iatrogéniques, l'épargne cortisonique doit être favorisée aussi souvent que possible.

Le traitement des poussées sévères repose sur la corticothérapie seule ou associée aux immunosuppresseurs et parfois aux biothérapies (en plus de l'HCQ).

En l'absence de traitement curatif, la prise en charge a plusieurs objectifs :

- À court terme : assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales dans les poussées graves ;
- À moyen terme : s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, prévenir les thromboses, préserver le cursus scolaire, les études et l'insertion socioprofessionnelle, préserver la fertilité ;
- À long terme : limiter les séquelles du LS et les effets délétères des traitements.

### ► Suivi

La fréquence des consultations varie en fonction de la sévérité initiale, du type d'atteinte viscérale et/ou de la survenue d'événements intercurrents.

Une évaluation clinique spécialisée est nécessaire à chaque modification de traitement.

De manière générale, la fréquence recommandée de l'examen clinique est tous les 3 (notamment chez l'enfant) à 6 mois en période de quiescence, plus rapprochée, mensuelle, en cas de lupus évolutif, notamment en cas d'atteinte viscérale grave.

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale.

Un bilan clinique et biologique des complications, des atteintes viscérales et de l'activité immunologique du LS est réalisé à chaque consultation (recherche de protéinurie par bandelette urinaire au minimum à chaque consultation, et à long terme tous les 3 mois).

# 1. Introduction

## 1.1 Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de lupus systémique (LS). Ce patient peut être admis en ALD au titre de l'ALD 21 « périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive ». Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Le PNDS est un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers... Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de LS.

## 1.2 Méthode

Ce PNDS a été effectuée sur la base du PNDS 2017. Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## 1.3 Le lupus systémique

### ► Définition

Le lupus systémique (LS), ou lupus érythémateux disséminé (ancienne terminologie), est une maladie systémique protéiforme et parfois spontanément grave caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif. Le LS s'associe parfois au syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) défini par l'association de 1/ thromboses et/ou de manifestations microvasculaires et/ou d'événements obstétricaux et 2/ d'anticorps antiphospholipides (aPL). Le LS pédiatrique est le plus souvent défini par un diagnostic posé avant l'âge de 16 ans.

### ► Épidémiologie

Le LS est une maladie rare en France.

L'étude épidémiologique nationale utilisant les données nationales de santé (SNIIRAM et PMSI), a permis d'estimer l'incidence et la prévalence du LS, en France. La prévalence était en 2010 de 41/100 000 et l'incidence à 3 à 4 nouveaux cas annuels pour 100 000. Il existe une

surprévalence du LS aux Antilles (prévalence de 94/100000 en Guadeloupe et de 127/100000 en Martinique).

Chez l'adulte, le LS survient 90 fois sur 100 chez la femme, généralement en période d'activité ovarienne (pic de prévalence entre 30 et 39 ans).

Il n'y a pas de donnée disponible sur la prévalence du LS pédiatrique mais dans l'étude basée sur les données nationales de santé, les LS dans la tranche d'âge entre 0 et 19 ans représentaient 2 % des cas prévalents.

Le LS peut débuter chez le sujet âgé. Il existe des formes familiales de LS.

### ► **Physiopathologie**

De manière très schématique, le LS résulte d'une rupture de tolérance immunitaire avec « immunisation » contre les composants des corps apoptotiques cellulaires : nucléosome, sous-unité élémentaire de la chromatine constituée d'ADN, histones, certaines ribonucléoprotéines et phospholipides. Cette immunisation se traduit par la production d'auto-anticorps anti-ADN, anti-histones, anti-nucléosomes, anti-ribonucléoprotéines et anti-phospholipides. Plusieurs facteurs amplifient la réponse auto-immune anormale comme l'activation des cellules dendritiques myéloïdes et plasmocytoïdes, des lymphocytes T et B, un déséquilibre de production des cytokines et des chémokines (notamment interférons et BlyS) et une perturbation de certaines sous-populations lymphocytaires régulatrices.

La majorité des lésions inflammatoires tissulaires sont secondaires à la présence anormale de complexes immuns (CI) dans les tissus cibles. Les CI résultent de la combinaison d'auto-antigènes et d'auto-Ac correspondants. Les CI dans les tissus activent la voie classique du complément (C1q). Les facteurs chimiotactiques libérés lors de la cascade d'activation du complément recrutent de nombreuses cellules immunitaires qui infiltrent l'organe cible. Par exemple, certains anticorps anti-ADN double brin interagissent avec des constituants de la membrane basale glomérulaire et se déposent dans le rein sous la forme de CI couplés avec des nucléosomes.

Cet important désordre immunologique résulte vraisemblablement d'interactions entre des gènes de susceptibilité et des facteurs d'environnement. Une prédisposition génétique est attestée par le caractère familial de l'affection observé dans environ 10 % des cas. Des anomalies monogéniques peuvent être la cause de « syndromes lupiques monogéniques ». Elles sont rares et surtout décrites dans le cadre du LS pédiatrique. Ainsi, les anomalies génétiques identifiées le plus souvent dans le LS de l'adulte sont polygéniques et impliquent des « gènes de susceptibilité » au développement d'un LS. Plusieurs dizaines de gènes sont impliqués, la plupart n'étant pas encore identifiés précisément. Parmi les facteurs d'environnement sont notamment incriminés les rayons ultraviolets, les œstrogènes, le tabac, la silice, certains médicaments et l'infection par le virus Epstein-Barr. Le rôle nocif du stress n'est pas évaluable à ce jour.

### ► **Classification**

Le lupus systémique est une maladie extrêmement protéiforme, chronique, évoluant par poussées, dont la gravité est variable en fonction de la sévérité des organes atteints.

Le lupus cutané isolé (ou « pur ») est une maladie atteignant de façon isolée la peau et/ou les muqueuses et les phanères. Il est le plus souvent chronique parfois invalidant, mais ne compromet pas le pronostic vital en raison de l'absence d'atteinte viscérale. Le lupus cutané isolé n'entre pas dans le cadre de l'ALD 21.

On distingue les LS spontanés qui sont très majoritaires des :

- Syndromes lupiques d'origine médicamenteuse qui sont des LS induits par l'exposition prolongée à un médicament, dont l'évolution est souvent favorable à l'arrêt du médicament inducteur.
- Syndromes lupiques monogéniques qui sont des LS secondaires à des anomalies monogéniques de transmission autosomique récessive ou dominante ou liée à l'X.

La classification de référence des LS a longtemps été celle de l'American College of Rheumatology ([Annexe 2](#)). Elle a été élaborée à partir de patients ayant une maladie à expression rhumatologique ; elle permet de distinguer les patients lupiques des patients atteints d'autres maladies inflammatoires systémiques (essentiellement polyarthrite rhumatoïde). Plus récemment, une nouvelle classification a été proposée par le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) ([Annexe 3](#)). Enfin en 2019 l'ACR et l'EULAR se sont associés pour proposer des critères actualisés qui sont ceux à présent préférentiellement utilisés ([Tableau 1](#)). Rappelons que ces critères sont des critères de classification (et non diagnostiques) destinés aux études cliniques qui nécessitent une excellente sensibilité au prix d'une spécificité réduite.



**Tableau 1 : Critères de classification du lupus systémique EULAR/ACR 2019**

[Lien vers calculatrice en ligne](#)

<b>Critère d'entrée obligatoire :</b> Recherche d'ANA $\geq$ 1/80e sur cellules HEp2 (ou test équivalent)	
+	
<b>Critère(s) supplémentaire(s)</b> Ne pas compter comme critère, si une autre explication que le LS est plus probable Une seule occurrence du critère est suffisante pour qu'il soit comptabilisé Il n'est pas nécessaire que les critères soient présents simultanément Pour chaque domaine c'est le critère au score le plus élevé qui est comptabilisé	
<b>Signes cliniques (critères)</b>	<b>Score</b>
<b>Signes constitutionnels</b> Fièvre	2 points
<b>Signes hématologiques</b> Leucopénie Thrombopénie Hémolyse d'origine auto-immune	3 points 4 points 4 points
<b>Signes neuro-psychiatriques</b> Délire Psychose Convulsions	2 points 3 points 5 points
<b>Signes cutanéomuqueux</b> Alopécie non cicatricielle Erosion buccale Lupus discoïde OU subaigu Lupus aigu	2 points 2 points 4 points 6 points
<b>Sérites</b> Epanchement pleural ou péricardique Péricardite aiguë	5 points 6 points
<b>Signes articulaires</b> Atteinte articulaire	6 points
<b>Signes rénaux</b> Protéinurie > 0,5 g/24h Glomérulonéphrite lupique de classe II ou V Glomérulonéphrite lupique de classe III ou IV	4 points 8 points 10 points
<b>Signes immunologiques</b> Anticardiolipine ou anti-beta2GP1 ou anticoagulant circulant C3 OU C4 bas C3 ET C4 bas Anti-ADN natif OU anti-Sm	2 points 3 points 4 points 6 points

La maladie peut être classifiée « LS » si un critère clinique ET un score total  $\geq$  à 10 avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 93 %.

## ► Traitement

Le traitement a plusieurs objectifs :

- À court terme : contrôler la poussée, assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales dans les poussées graves ;
- À moyen et long termes : maintenir la rémission (Cf [tableau 12](#)), tout en maintenant une qualité de vie (préserver le cursus scolaire, les études et l'insertion socioprofessionnelle, préserver la fertilité et accompagner les grossesses), prévenir les poussées et les thromboses, limiter les séquelles du LS et les effets délétères des traitements, notamment les corticoïdes.

L'éducation thérapeutique est un élément-clé de la prise en charge.

## ► Traitement médicamenteux

Le traitement de fond repose sur l'hydroxychloroquine (HCQ).

Le traitement des poussées doit être adapté à leur gravité.

Le plus souvent, le traitement des formes cutanées et/ou articulaires repose (en plus de l'HCQ) sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), non photosensibilisants (à l'exception de l'ibuprofène contre-indiqué), plus rarement l'acide acétylsalicylique, et si besoin, une corticothérapie à faible dose ( $\leq 5$  mg/j de prednisone) et/ou d'un immunosuppresseur (méthotrexate).

L'objectif pour toutes les formes de LS est d'atteindre la dose minimale efficace ( $\leq 5$  mg/j de prednisone) de corticoïde visant le sevrage complet, avec adjonction si besoin d'un immunosuppresseur/immunomodulateur à but d'épargne cortisonique (après vérification de l'adhésion au traitement).

## 2. Évaluation initiale

### 2.1 Objectifs principaux

Dans un premier temps : confirmer le diagnostic de LS. Le diagnostic de lupus systémique est fondé sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques (cf infra)

Dans un second temps : annoncer le diagnostic. La mise sous protocole de l'approche clinique du diagnostic n'est pas pertinente car le diagnostic est fondé sur des arguments clinico-biologiques très hétérogènes et variable d'un patient à l'autre. De plus, des règles trop strictes d'annonce du diagnostic risqueraient d'entamer la relation médecin-malade, essentielle dans la prise en charge de cette maladie chronique. Néanmoins, l'implémentation des modalités « d'annonce de mauvaise nouvelle » selon le protocole EPICES, permet une structuration de cette consultation bénéfique au malade et au médecin.

De plus, il existe des éléments communs aux consultations diagnostiques effectuées (1 ou plusieurs consultations) :

1. Préparation de l'entretien dans un cadre favorable, s'assurer de la présence d'un accompagnant si c'est le souhait du patient, d'un interprète si nécessaire...
2. Évaluer ce que le patient sait déjà : chaque patient est entendu, ses antécédents familiaux et personnels évalués, les documents sont examinés.
3. Annoncer d'une phrase la transition vers l'annonce diagnostique et marquer un court temps de pause.
4. L'annonce diagnostique peut se faire en plusieurs temps, selon les capacités du patient.
5. Un certain nombre d'éléments clés (Cf. liste infra) concernant la maladie et sa prise en charge peuvent ensuite être abordés en s'assurant pas à pas à la fois de la compréhension du patient (reformulation) et de l'impact émotionnel ;
6. Le temps de l'annonce doit absolument se clore par un moment de synthèse (qui permet de vérifier que les principales informations ont été comprises) et de stratégie de planification à court et moyen termes, en abordant le projet thérapeutique (si la personne est prête) et/ou en fixant un second rendez-vous pour compléter l'annonce, celui-ci pouvant se faire dans certains centres par et/ou avec IDE ou membres de l'équipe d'ETP. Il est également possible de proposer de rencontrer les proches du patient pour l'accompagner dans l'annonce de sa maladie, s'il le désire. Dans tous les cas, cette phase finale de la consultation d'annonce doit permettre au patient de poser ses questions et mentionner les différentes modalités à disposition pour le patient de trouver des réponses aux nombreuses interrogations qui vont à coup sûr émerger à la suite de cet entretien éprouvant (par exemple : [Orphanet](#), [FAI<sup>2</sup>R](#), site [www.adolupus.fr](http://www.adolupus.fr) et/ou cadre associatif dédié).
7. Il est souhaitable qu'un document récapitulant ces points soit remis à ce moment par exemple sous la forme du [triptyque](#) développé par FAI<sup>2</sup>R.

Une fois le diagnostic du LS établi et annoncé, il faut :

- Lister les atteintes présentes (extension de la maladie, notamment rénale) ;
- Mesurer l'activité et la sévérité de la maladie ;
- Anticiper ses menaces potentielles ;
- Rechercher d'éventuelles maladies associées ;
- Poser les indications thérapeutiques.

La gravité des atteintes viscérales justifie leur recherche systématique par un interrogatoire dirigé, un examen clinique et des examens complémentaires, y compris en l'absence de symptômes évocateurs. En effet, leur prise en charge précoce est un facteur déterminant pour la survie des patients.

## 2.2 Professionnels impliqués

En raison de l'extrême polymorphisme de la maladie, tout médecin peut être confronté à un LS débutant. La prise en charge initiale du patient atteint de LS pourra donc être assurée par :

- Le médecin d'adulte ou le pédiatre généraliste. Le diagnostic doit alors être confirmé par un médecin ayant l'expérience du LS ;

- Les spécialistes d'adultes ou pédiatriques les plus souvent impliqués : médecin interniste, dermatologue, rhumatologue, néphrologue, neurologue, hématologue, gynécologue et obstétricien ;
- Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique peut être consulté.

Si besoin, un avis pourra être pris auprès des centres de référence, des centres de compétence et de leurs réseaux de correspondants.

Les examens recommandés dans le cadre de l'évaluation initiale sont décrits ci-dessous.

## 2.3 Examen clinique chez l'adulte

### 2.3.1 Interrogatoire

L'interrogatoire est un élément-clé de la démarche diagnostique de LS.

- Antécédents personnels et/ou familiaux de maladies auto-immunes ou de déficits immunitaires ; la recherche d'une consanguinité peut être intéressante en fonction du contexte ;
- Antécédents de manifestations cliniques compatibles avec un LS et/ou un SAPL ;
- Prise de médicaments potentiellement inducteurs.

### 2.3.2 Examen physique

Le lupus étant une maladie protéiforme, l'examen physique doit être complet. La fréquence des manifestations initiales et apparaissant pendant le suivi est indiquée dans le [tableau 2](#).

**Tableau 2 : Fréquence des manifestations lupiques initialement et au cours du suivi sur 1000 patients (d'après Cervera R, Medicine 1993)**

Manifestations cliniques	Initialement (%)	Pendant le suivi (%)
Éruption malaire	40,1	57,9
Lupus discoïde	6,3	10,4
Lupus subaigu	2,7	5,6
Photosensibilité	29,4	45,3
Ulcération buccales	10,8	23,8
Polyarthrite	68,9	84,3
Sérite	17,2	36,4
Atteinte rénale	15,0	39,5
Atteinte neurologique	11,7	26,8
Thrombopénie	9,4	22,0
Anémie hémolytique	3,8	8,2
Atteinte pulmonaire	2,9	7,3

### 2.3.1 Manifestations systémiques

- Fièvre
- Asthénie
- Anorexie
- Amaigrissement
- Parfois splénomégalie ou adénomégalies périphériques qui peuvent se chroniciser

#### ► La fatigue

La fatigue est le symptôme le plus fréquemment rapporté au cours du Lupus. Des enquêtes récentes ont révélé qu'il s'agit d'une plainte rapportée par près de 80% des patientes et patients interrogés. L'approche diagnostique et thérapeutique de ce symptôme, en particulier en dehors des poussées, est rendue complexe par l'intrication des conséquences physiques et psychologiques de la maladie et de ses séquelles, l'appréciation des comorbidités et l'absence de traitement pharmacologique spécifique à l'efficacité démontrée. Des travaux récents ont démontré que la fatigue pourrait expliquer la faible corrélation entre l'activité clinique de la maladie mesurée par le médecin et les limitations physiques quotidiennes liées au lupus telle que perçue par les patientes et patients.

Lors de la consultation de routine, le signalement d'une fatigue inhabituelle doit faire l'objet d'une démarche systématique :

- Pendant les périodes de poussée, la prise en charge de la fatigue impose le contrôle de l'activité de la maladie et l'obtention d'une rémission prolongée.
- En dehors des périodes de poussée, l'interrogatoire fera préciser la plainte, qui pourra comprendre des troubles du sommeil, une fatigabilité musculaire, des difficultés de concentration, ou des éléments en faveur d'un syndrome dépressif réactionnel. On recherchera également les facteurs favorisants tels que l'arrêt du traitement, en particulier d'une corticothérapie prolongée, une situation personnelle ou professionnelle difficile, l'arrêt ou la diminution de la pratique d'une activité physique régulière, une variation pondérale récente.
- L'examen clinique permettra de rechercher des signes physiques évoquant une cause spécifique. Outre les signes cliniques habituels d'une poussée, il est utile de réaliser un testing musculaire complet à la recherche d'une myopathie associée à la corticothérapie ou d'une myosite de chevauchement en lien avec le lupus, de documenter et de quantifier une amyotrophie, de rechercher des signes de dysthyroïdie, d'anémie, ou d'insuffisance corticotrope, de quantifier une variation pondérale, et de rechercher une complication infectieuse.
- En fonction des éléments d'orientation, on pourra réaliser outre le bilan à la recherche d'une activité du lupus et le dosage d'hydroxychloroquine : TSH et éventuellement anticorps anti-TPO, CPK, cortisol et ACTH à jeun ou test au synacthène, anticorps associés à la myasthénie, la recherche d'une anémie inflammatoire, ferriprive ou hémolytique, ou le dépistage d'un syndrome d'apnées du sommeil.

- En dehors des périodes de poussée de la maladie, et en l'absence de cause identifiée la prise en charge de la fatigue repose essentiellement sur un accompagnement personnalisé.
- Aucune prise en charge pharmacologique spécifique (autre que celle destinée à maintenir la rémission prolongée) n'a démontré son efficacité.
- Un syndrome dépressif avéré, ou des éléments anxieux doivent faire l'objet d'une prise en charge spécifique (psychothérapie de soutien, éventuellement traitement pharmacologique) et d'une consultation spécialisée.

### 2.3.2 Manifestations dermatologiques [\(Tableau 3\)](#)

Fréquentes et variées, elles ont un intérêt diagnostique majeur. On distingue :

#### Les lésions lupiques dites « spécifiques » du fait d'une histologie évocatrice de lupus

Elles prédominent sur les zones exposées en raison de leur fréquente photosensibilité :

- Lésions aiguës [\(Figure 1\)](#) :
  - L'érythème (papules) en masque de « loup » ou vespertilio ou « aile de chauve-souris ou papillon », typique par sa localisation, sur les joues, les pommettes et le nez, respectant relativement les sillons nasogéniens, s'étendant souvent sur le front, les orbites, le cou dans la zone du décolleté et le haut du dos. Nous soulignons ici que la présence de lésions de topographie « malar » n'est pas synonyme de lésions aiguës et peut se rencontrer dans les lésions subaiguës et chroniques. L'œdème, parfois important, peut gêner l'ouverture des yeux. Parfois sont présentes des formes diffuses moins typiques, avec des lésions morbilliformes, papuleuses, ou bulleuses parfois difficile à distinguer d'une nécrolyse épidermique toxique ou d'un syndrome de Steven Johnson (Lupus-Lyell). Sur les mains, les lésions lupiques atteignent surtout la face dorsale (avec respect relatif des surfaces articulaires) et atteignent parfois la pulpe et la paume des mains.
  - Les lésions buccales érosives (palais dur en particulier) et des lèvres (chéilite érosive et crouteuse) doivent être recherchées.
  -

Toutes ces lésions ont souvent une évolution parallèle à celle des poussées systémiques. Elles régressent souvent sans cicatrice en dehors d'une possible dyschromie séquellaire (hyper ou hypochromie) ou d'une atrophie épidermique minime.

Figure 1 : Lésions de lupus aigu



- Lésions subaiguës ([Figure 2](#)) fortement associées à la présence d'anticorps anti-SSA/Ro (7 à 21 % des LS) ; elles prédominent dans la moitié supérieure du corps et sont de type annulaire ou psoriasiforme. Les lésions disparaissent le plus souvent sans cicatrice avec parfois une hypochromie séquellaire. Le lupus érythémateux cutané subaigu peut être induit par des médicaments ([tableau 4](#)).

Figure 2 : Lésions de lupus subaigu



- Lésions chroniques (laissant des cicatrices) qui comprennent :
  - Le lupus discoïde ([Figure 3](#)), le plus fréquent (10 à 20 % des LS avec une prévalence plus importante chez les patients à phototypes foncés, jusqu'à 40-50 % des patients) : plaques bien limitées associant trois lésions élémentaires: érythème parcouru de fines télangiectasies ; squames plus ou moins épaisses s'enfonçant en clou dans les orifices folliculaires ; atrophies cicatricielles définitives, souvent multiples et symétriques, surtout localisées au visage sur l'arête du nez, les pommettes – avec parfois une disposition en « aile de papillon », les régions temporales et l'ourlet des oreilles, et sur le cuir chevelu avec alopecie cicatricielle définitive. L'atteinte palmoplantaire est souvent érosive, très douloureuse, particulièrement résistante aux traitements, invalidante sur le plan fonctionnel, gênant la marche en cas de lésions plantaires et empêchant toute activité manuelle en cas de lésions palmaires. L'atteinte unguéale est rare, à

l'origine de dystrophies pseudo-lichéniennes. Les lésions buccales simulent un lichen cliniquement et histologiquement ;

- Le lupus engelure : simule cliniquement des engelures, persistant cependant au-delà de la saison froide ;
- La panniculite lupique (ou lupus profundus) : nodules ou plaques infiltrées de taille variable, évoluant vers une lipo-atrophie en cupule permettant un diagnostic rétrospectif.
- Le lupus tumidus : considéré comme un sous-type à part par certains auteurs européens (lupus intermittent) en raison de son extrême photosensibilité et de l'absence d'association avec un lupus systémique. Il se caractérise par un ou plusieurs placards nettement saillants, arrondis ou ovalaires, de teinte rouge violacée, à bords nets comme « tracés au compas », de consistance œdémateuse, sans hyperkératose folliculaire visible à l'œil nu. Il ne donne jamais de cicatrice mais il est parfois difficile de différencier des lésions initiales de lupus tumidus et de lupus discoïde au stade initial.

**Figure 3 : Lésions de lupus discoïde**





Tableau 3 : Signes cutanés ayant une signification diagnostique ou pronostique au cours du lupus érythémateux

Aspects des lésions cutanées	Caractères de la maladie lupique	Signification
I. LESIONS SPECIFIQUES DU LE		Permet le <i>diagnostic</i> de l'affection : signes « spécifiques »
- Aigu	Atteinte systémique constante	
- Subaigu	Atteinte systémique présente (50 %, peu agressive), anticorps anti-Ro (SSA)	
- Chronique localisé (notamment tête)	Atteinte systémique rare (10 %)	
- Chronique diffus (sous le cou)	Atteinte systémique plus fréquente (30 à 40 %)	
- LE tumidus	Atteinte systémique très rare	
- Panniculite lupique	Atteinte systémique possible (30 %)	
II. LESIONS ORIENTANT VERS UNE VASCULOPATHIE THROMBOSANTE Micro-infarctus dermiques Gangrènes périphériques et nécroses cutanées Hémorragies sous-unguéales en flammèches Livedo (ramifié) Purpura non-infiltré, surtout distal (pulpe, orteils) Anétodermie Thrombophlébites	Atteinte systémique présente ; Chercher un syndrome des anticorps antiphospholipides/cofacteurs associés au LS	Implications <i>pronostiques</i> et thérapeutiques : signes indicateurs de phénomènes thrombotiques
III. LE NEUTROPHILIQUE LE bulleux Dermatose neutrophilique urticarienne Dermatoses neutrophiliques au cours du LE Vascularite urticarienne Vascularite hypocomplémentémique de Mac Duffie Pustulose amicrobienne des plis	Atteinte systémique présente.	Physiopathologie <i>différente</i> ; implication <i>thérapeutique</i> importante.

PNDS Lupus Systémique de l'adulte et de l'enfant

<p>IV. DIVERS                  Fibromes éruptifs                  Phénomène de Raynaud                  Erythromélgie                  Dermatite granulomateuse interstitielle et granulomes de Churg-Strauss ; nodules rhumatoïdes                  Vascularites                  Alopécie                  Calcinose                  Sclérodactylie                  Urticaire*                  ....</p>	<p>Atteinte systémique présente</p>	<p>Peu connue.</p>
--	-------------------------------------	--------------------

\* ne correspondant ni à une vascularite urticarienne, ni à une dermatose neutrophilique urticarienne

**Tableau 4 : Médicaments inducteurs potentiels de lupus cutané subaigu**

Classes thérapeutiques	Molécules incriminées*
Antibiotiques	Pénicilline, doxycycline, minocycline, isoniazide, fluoroquinolones
Anti-hypertenseurs	
Inhibiteurs calciques	Diltiazem, Nifédipine, Nitrendipine, Vérapamil
Diurétiques	Chlorothiazide, Hydrochlorothiazide, Hydrochlorothiazide + triamterene
Bétabloquants	Acebutolol, Oxprenolol
IEC/ARA2	Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril, Valsartan, Candesartan, Irbesartan

PNDS Lupus Systémique de l'adulte et de l'enfant

Anti-fongiques	Griseofulvine, Terbinafine, Voriconazole
Antidépresseurs/ thymoregulateurs	Fluoxetine, Bupropion
Chimiothérapies	Capecitabine, Docetaxel, Paclitaxel, Tamoxifene, 5-FU, Doxorubicine, Palbociclib, Pazopanib, Bevacizumab
Anti-histaminiques	Brompheniramine, Cinnarizine + thiethylperazine, Ranitidine, Desloratadine
Immunomodulateurs	Leflunomide, Interferon $\alpha$ et $\beta$ , Immunoglobulines Intra-veineuse
Inhibiteurs de check-points	Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Ipilimumab
Anti-épileptiques	Carbamazepine, Phénytoïne, Lamotrigine
Statines	Pravastatine, Simvastatine, Rosuvastatine
Biothérapies	Etanercept, Efalizumab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Infliximab, Secukinumab, Ustekinumab, Abatacept
Inhibiteurs de pompe à protons	Lansoprazole, Omeprazole, Esomeprazole, Pantoprazole
AINS	Naproxene, Piroxicam

\*non exhaustif, adapté de Lowe GC, Henderson CL, Grau RH, Hansen CB, Sontheimer RD. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Br J Dermatol. 2011 Mar;164(3):465-72.

### Les lésions lupiques non spécifiques

- Lésions vasculaires secondaires à une atteinte vasculaire inflammatoire (lésions urticariennes) ou thrombotique (livedo, nécrose cutanée extensive) ;
- Lésions non vasculaires : l'alopecie diffuse (non cicatricielle contrairement à l'atteinte discoïde) est la plus fréquente, contemporaine des poussées de LS ou survenant 3 mois après, pouvant donner un cuir chevelu clairsemé, disparaissant progressivement après traitement.

La place de la biopsie cutanée est discutée au [paragraphe 2.6.2](#).

### 2.3.3 Manifestations rhumatologiques

Les manifestations articulaires sont fréquentes (plus de 80 % des cas) et souvent inaugurales. Il peut s'agir :

#### ► D'arthralgies et arthrites

Les arthralgies résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Elles sont vives, et de rythme inflammatoire, souvent polyarticulaires et symétriques. Elles s'accompagnent souvent de myalgies. Elles touchent surtout les mains et poignets, et intéressent rarement la racine des membres. Certains patients rapportent des rachialgies qui sont plutôt liées à des myalgies ou des douleurs plus fonctionnelles souvent dans un contexte d'asthénie et de polyalgie.

La présence d'arthrites est moins fréquente mais il existe d'authentiques polyarthrites bilatérales et symétriques.

Ces arthralgies/arthrites ont les caractéristiques suivantes :

- Une discordance importante entre l'intensité des douleurs et les signes objectifs à l'examen ;
- Un caractère fugace des arthralgies/arthrites. L'atteinte d'une articulation précise peut ainsi disparaître en quelques heures ;
- Des ténosynovites (surtout des fléchisseurs des doigts) sont retrouvées ainsi que des tendinites et des atteintes des enthèses. Ce type d'atteinte peut être identifié par une échographie articulaire, y compris à des stades pré-cliniques.
- Un caractère non destructeur et non déformant.
- Rarement, l'atteinte des structures périarticulaires peut être responsable de déformations avec une subluxation des métacarpo-phalangiennes, de déviation ulnaire, et de laxité articulaire. Une des particularités sémiologiques de cette atteinte est la réductibilité des déformations. L'ensemble de ces atteintes peut alors constituer un rhumatisme de Jaccoud, qui résulte d'une laxité capsulaire et ligamentaire responsable de subluxations articulaires parfois très handicapante.
- Des polyarthrites sévères et érosives associées à la présence d'anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA/anti-CCP) sont très rarement associées au LS. Cette association est appelée « Rhupus » pour Rheumatoid arthritis et lupus, et justifie une thérapeutique adaptée.
- Les monoarthrites sont rares et doivent faire évoquer une complication infectieuse.

- D'autres atteintes lupiques peuvent mimer une atteinte articulaire. C'est notamment le cas des atteintes vasculaires caractérisées par un acrosyndrome marqué (parfois un authentique syndrome de Raynaud) associé à des doigts boudinés qui peuvent parfois être confondus avec une polyarthrite œdémateuse. Un échec du traitement spécifique de l'atteinte articulaire doit faire évoquer une erreur diagnostique et la possibilité d'une atteinte vasculaire, s'intégrant possiblement dans un syndrome de Raynaud ou une érythromélgie.

### ► D'ostéoporose

L'ostéoporose observée au cours du LS intéresse principalement l'os trabéculaire. Les données disponibles dans la littérature sont limitées, mais la prévalence de cette ostéoporose est estimée à plus de 16 %. Les patients lupiques sont plus à risque qu'une population de sujets sains de même âge, du fait de l'activité de la maladie, de la carence en vitamine D (favorisée par l'éviction solaire), de l'apparition d'une insuffisance ovarienne précoce (favorisée par l'utilisation de médicaments cytotoxiques) et de la prise de corticoïdes.

Les patients atteints de LS ont une augmentation du risque de fracture de hanche.

### ► D'ostéonécroses

Ces ostéonécroses qui sont épiphysaires ou métaphysaires intéressent principalement les têtes fémorales, et moins souvent les têtes humérales, le plateau tibial et le scaphoïde. Elles sont fréquemment bilatérales et souvent asymptomatiques.

La prise de corticoïdes au cours du LS, et notamment de fortes doses lors des poussées sévères, est un facteur de risque d'ostéonécrose. Cette complication peut survenir lors des premiers mois d'évolution de la maladie. L'activité importante de la pathologie lupique et la présence d'anticorps anti-phospholipides pourraient aussi exposer à un risque accru de développer une ostéonécrose.

### ► De myalgies

Les plaintes à type de myalgies et de faiblesse musculaire sont fréquentes. Elles peuvent même être le motif initial de consultation. En revanche, des atteintes plus sévères comme les myosites sont rares. Les myosites sont notamment retrouvées dans les tableaux de connectivites mixtes (ou syndrome de Sharp) et s'associent à la présence d'arthrite, d'un phénomène de Raynaud, de reflux gastro-œsophagien voire de pneumopathie interstitielle, et biologiquement à la présence d'anti-ribonucléoprotéines (anti-RNP), mais aussi d'anti-Sm.

La découverte d'une myosite justifie un bilan étiologique systématique à la recherche d'une cause associée (génétique, toxique, médicamenteuse (hydroxychloroquine), endocrinienne). Des symptômes moins spécifiques comme des myalgies intermittentes ou une sensation de faiblesse musculaire sont souvent décrits dans un contexte de douleurs d'effort (fibromyalgie). Il faut rester prudent et bien explorer ces manifestations avant de considérer qu'elles sont fonctionnelles.

La prise de corticoïdes et plus rarement d'hydroxychloroquine peut aussi être responsable d'une symptomatologie musculaire, principalement une faiblesse musculaire. Dans ce cas, les enzymes

musculaires restent à des concentrations normales ou peu élevées et l'arrêt de ces traitements améliore les symptômes, mais lentement. Certaines co-morbidités ou co-traitements, notamment les statines, peuvent aussi être associés à une myotoxicité.

L'intérêt d'une biopsie musculaire est discuté au [paragraphe 3.5.6](#).

### ► De fibromyalgie

Des mécanismes de sensibilisation (centrale ou périphérique) peuvent être responsables de tableaux de douleurs diffuses appelées fibromyalgie. Ces douleurs nociplastiques (liées à une altération de la nociception sans lésion évidente) dont l'induction pourrait être liée à des mécanismes neuroinflammatoires et/ou des facteurs psychosociaux sont difficiles à traiter. La fibromyalgie souvent marquée par une asthénie importante, n'est pas rare au cours du LS.

Cette fibromyalgie n'est pas corrélée à l'activité du lupus et ne nécessite donc pas d'intensification thérapeutique médicamenteuse. Une prise en charge d'accompagnement non médicamenteuse pourra être proposée.

## 2.3.4 Manifestations rénales

L'atteinte rénale survient souvent lors des premières années et peut être inaugurale. La fréquence de cette atteinte rénale est estimée à 30 - 40 % des patients adultes ; les patients pédiatriques et les adultes non-caucasiens étant encore plus fréquemment atteints.

L'apparition d'une hypertension artérielle (HTA) et/ou d'œdèmes des membres inférieurs (OMI) chez un patient lupique connu ou suspecté, ou présentant des signes d'activité extra-rénale d'un lupus, doit faire l'objet d'une recherche de protéinurie. Cette recherche doit être guidée par le contexte clinique et le profil du patient et doit être faite au minimum à chaque consultation.

Le plus souvent, les manifestations cliniques initiales de cette atteinte rénale sont assez pauvres, et c'est la surveillance systématique des urines au moins à chaque consultation, par réalisation d'une bandelette urinaire ou recherche d'une protéinurie. L'existence d'un rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon d'urine  $\geq 0,5$  g/g ou d'une protéinurie des 24h  $\geq 0,5$  g/jour ou d'une protéinurie persistante (en l'absence d'une infection urinaire ou associée à des menstruations) à des taux inférieurs à ces seuils doit conduire à un avis spécialisé rapide pour discuter l'indication de la biopsie rénale. L'hématurie peut être absente.

## 2.3.5 Manifestations neuro-psychiatriques

Les manifestations neuro-psychiatriques (NP) du LS incluent les syndromes neurologiques centraux et périphériques, les atteintes du système nerveux autonome et les syndromes psychiatriques observés chez les patients atteints d'un LS et pour lesquels les causes autres que le LS ont été éliminées.

Tout l'enjeu pour le clinicien est de différencier une atteinte liée au LS ou au SAPL d'une pathologie liée à une autre cause. Il n'existe pas d'examen complémentaire permettant de poser

avec certitude le diagnostic de lupus NP. **La chronologie entre l'apparition de la symptomatologie NP et le diagnostic de LS est un élément majeur.**

Les manifestations NP au cours du LS sont nombreuses et hétérogènes. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont divers ce qui explique en partie cette hétérogénéité. En effet, les manifestations NP peuvent être d'origine inflammatoire, ischémique, en lien avec des dysfonctionnements de la barrière hémato-encéphalique ou encore causées par l'action de médiateurs ou molécules circulants dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Le collège Américain de Rhumatologie (ACR) a défini en 1999 une liste 19 syndromes et atteintes NP qui peuvent être rencontrés dans le LS, dans un objectif d'homogénéisation de la terminologie et d'amélioration de la recherche et de la pratique clinique ([tableau 5](#)). Cette liste n'est pas exhaustive. Elle n'est pas spécifique du LS puisque ces atteintes peuvent être associées à beaucoup d'autres causes que le LS.

Les données épidémiologiques récentes montrent qu'environ 50 % des patients ont eu au moins une manifestation NP dans les 8 années après le diagnostic du LS. Ces manifestations impliquent le système nerveux central (SNC) dans environ 90 % des cas et le système nerveux périphérique (SNP) dans 10 % des cas. Les manifestations NP ne sont attribuables directement au LS (et au SAPL ou biologie aPL associée) que dans 20 à 30 % des cas. Les fréquences relatives des atteintes NP attribuées au LS et celles non directement liées au LS sont listées dans le [tableau 5](#) :

- Les événements NP directement secondaires au LS les plus fréquents sont les troubles épileptiques, les troubles de l'humeur et les manifestations cérébrovasculaires.
- Les céphalées sont de façon exceptionnelle une manifestation directe du LS.
- Les atteintes du SNP sont la plupart du temps secondaires au LS.

Les patients atteints de LS avec manifestations NP ont un risque de mortalité plus élevé, même si la cause du décès n'est pas nécessairement attribuée à l'atteinte NP.

### ► Manifestations neurologiques centrales

La plupart des événements NP impliquant le SNC, qu'ils soient directement liés au LS ou indépendants, survient de façon précoce dans l'histoire de la maladie.

Parmi les atteintes centrales les plus sévères, on distingue schématiquement :

- Les crises épileptiques de tous types, dépourvues de signification péjorative quand elles sont cliniquement isolées. Elles sont souvent associées à la présence des anticorps antiphospholipides. Elles peuvent précéder les autres manifestations systémiques de plusieurs années, posant alors le problème d'un lupus induit par les anticorps antiphospholipides ;
- Les manifestations focales dominées par les accidents vasculaires cérébraux constitués ou transitoires, essentiellement ischémiques et fortement associés à la présence d'anticorps antiphospholipides. En l'absence de traitement antithrombotique, ils comportent un risque majeur de récurrence à court ou moyen terme ;
- Les manifestations cérébrales diffuses : les troubles de l'humeur, les troubles mnésiques et les troubles cognitifs, sont fréquents mais généralement mineurs. Le diagnostic de

trouble cognitif nécessite une documentation par des tests neuropsychologiques, qui peuvent être répétés pour évaluer l'efficacité des interventions réalisées. Les troubles de conscience peuvent être d'importance variable. Le syndrome confusionnel aigu spécifique est une véritable encéphalite inflammatoire.

- Les syndromes démyélinisants du SNC qui surviennent dans le contexte du LS peuvent être une manifestation du lupus NP ou d'une sclérose en plaques (SEP) ou d'une atteinte du spectre des neuromyérites optiques (NMO) associées au LS. Le diagnostic différentiel entre ces trois entités a des implications importantes car les prises en charge thérapeutiques diffèrent dans ces trois maladies. L'analyse de l'histoire clinique, l'analyse du LCR notamment la présence de bandes oligoclonales, la localisation des lésions de la substance blanche à l'IRM du cerveau et de la moelle épinière et leur évolution peuvent orienter en faveur de la SEP quand les lésions impliquent la moelle épinière, le corps calleux, les régions infratentorielles et périventriculaires. Le chevauchement SEP-LS est associé à une probabilité accrue de poussées neurologiques, tandis que les patients atteints de démyélinisation du LS sont moins susceptibles de présenter des déficits neurologiques et suivent une évolution plus bénigne. En cas d'atteinte des nerfs optiques et/ou de la moelle épinière, une myélite transverse avec atteinte longitudinale extensive sur une hauteur de plus de trois segments vertébraux est évocatrice d'une NMO, plus qu'une atteinte de LS. Dans ce contexte, la présence d'anticorps anti-aquaporine de type 4 (anti-AQP4) dans le sérum ou le LCR, permettra d'orienter le clinicien vers le diagnostic et le traitement d'une NMO associée à un LS. La présence d'anticorps anti-myélin oligodendrocyte glycoprotéine (anti-MOG) dans le sérum ou le LCR est aussi évocatrice d'une NMO associée à un LS. Cette association n'a pour l'instant été que très rarement rapportée dans la littérature.

### ► Manifestations psychiatriques

Beaucoup de manifestations psychiatriques sont rencontrées dans le LS : dépressions, état psychotique et troubles anxieux notamment. Il est souvent difficile de déterminer s'il s'agit d'atteinte directement liées au LS ou de réactions psychologiques secondaires au stress d'avoir une maladie chronique potentiellement sévère ou d'un effet secondaire du traitement ou de comorbidité. La collaboration avec un psychiatre et un psychologue clinicien est indispensable, et ce d'autant qu'il existe un risque suicidaire.

L'expression psychiatrique la plus typique se manifeste précocement dans l'histoire de la maladie, parfois révélatrice du LS, et peut associer troubles de l'humeur, syndrome hallucinatoire, syndrome délirant et syndrome confusionnel. Des syndromes catatoniques, des troubles de la personnalité et des troubles obsessionnels compulsifs ont été également décrits. Les événements psychotiques en lien direct avec le LS sont rares, touchant moins de 1 % des patients, généralement dans l'année précédant et les trois ans suivant le diagnostic de LS.

Attribuer des troubles NP directement au LS peut être difficile, en particulier lorsque les symptômes sont exclusivement psychiatriques :

- Une éventuelle induction du lupus par les traitements psychotropes, en particulier les phénothiazines, est évoquée quand les troubles psychiques précèdent de longue date les autres manifestations du LS.



- Les manifestations directement liées au LS doivent être distinguées des fréquents états anxiodépressifs en rapport avec toute maladie chronique ou événements de vie.
- Les manifestations psychiatriques associées à la corticothérapie surviennent en général de façon précoce après le début du traitement, dans les 15 premiers jours de traitement dans plus de 50 % des cas. Les éléments en faveur de l'imputabilité des corticoïdes dans les troubles psychiatriques sont principalement la dose utilisée (en particulier à partir de 40 mg par jour ou 0,5 mg/kg/j d'équivalent prednisone) et la chronologie (instauration du traitement ou augmentation récente des doses). Les doses supérieures à 60 mg/j s'associent à des troubles psychologiques chez 30 à 60 % des patients. Les symptômes psychotiques comme les hallucinations visuelles ou auditives et les épisodes maniaques sont beaucoup moins fréquents que l'anxiété, l'insomnie ou l'irritabilité.
- D'autres traitements utilisés dans le LS peuvent être associés à des manifestations NP : hydroxychloroquine (céphalées, vertiges, acouphènes, troubles de l'audition et vision floue due à des troubles de l'accommodation) ou mycophénolate mofétil (céphalées, dépression, anxiété, troubles de la pensée et insomnie) ou belimumab (dépression).

### ► Manifestations neurologiques périphériques

La liste des atteintes possibles (selon la nomenclature ACR 1999) et leur fréquence relative est rapportée dans le [tableau 5](#). Les polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques et les neuropathies des petites fibres, ces dernières se présentant avec un électromyogramme normal peuvent également être secondaires au LS même si elles ne sont pas incluses dans la nomenclature ACR 1999.

Les polyneuropathies sont en majorité sensibles et motrices, rarement l'une ou l'autre de façon isolée.

Les lésions dans les polyneuropathies et les mononeuropathies sont axonales dans 2/3 des cas et démyélinisantes dans 1/3 des cas.

Les atteintes du SNP les plus fréquentes (polyneuropathies, mononeuropathies uniques ou multiples et neuropathies crâniennes) (voir [tableau 5](#)) peuvent apparaître tout au long de l'histoire de la maladie lupique, sans prédominance de précocité, au contraire des atteintes neurologiques centrales souvent précoces. Elles se stabilisent, s'améliorent et peuvent, dans environ 60 % des cas, se résoudre, avec une cinétique très lente sous traitement. Les aggravations sont rares.

Les mononeuropathies, simples et multiples doivent faire rechercher une cryoglobulinémie de type II et une hémopathie lymphocytaire B.

Ces manifestations doivent faire rechercher une maladie de Sjögren associée.

► **Comment faire le diagnostic de Lupus NP ?**

L'attribution au LS de manifestations NP représente un enjeu important. Tout l'enjeu est de différencier une atteinte liée au LS ou au SAPL d'une autre cause pouvant être responsable des manifestations NP.

Il n'y a pas d'examen complémentaire qui permette de poser le diagnostic de lupus NP avec certitude. L'attribution des événements NP au SLE doit prendre en compte plusieurs facteurs :

1. l'activité générale du LS, clinique et immunologique (consommation du complément et/ou augmentation du titre d'anticorps anti-ADN double brin) : la survenue des événements NP directement liés au LS est souvent associée à une activité extraneurologique et/ou immunologique de la maladie. Les manifestations NP peuvent être inaugurales du LS.
2. la temporalité de l'apparition du ou des événements NP par rapport au diagnostic de LS et à l'instauration des différents traitements du LS, notamment la corticothérapie.
3. l'exclusion des troubles neurologiques non directement liés au LS : athérosclérose accélérée, manifestations thrombo-emboliques ou hémorragiques, infections, troubles métaboliques, iatrogénie médicamenteuse et une pathologie associée (maladie migraineuse, céphalées de tension, lymphome cérébral, neuromyéélite optique...).
4. l'exclusion des troubles psychiatriques ou psychologiques non directement liés au LS :
  - primaire (par exemple, schizophrénie, troubles bipolaires...),
  - induit par une substance ou un médicament (corticostéroïdes, hydroxychloroquine...)
  - induit par un stress psychosocial (brève psychose réactive secondaire à un stress majeur...)

**Tableau 5 : Atteintes neuro-psychiatriques observées au cours du LS**

D'après le comité *ad hoc* du Collège Américain de Rhumatologie pour la Nomenclature du Lupus neuro-psychiatrique et leur fréquence relative (adapté de Hanly, Ann Rheum Dis 2020). La population d'étude est une cohorte créée sous l'égide de la SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), comportant 1827 patients avec LS, inclus au le début de leur maladie, entre 1999 et 2011, dans 31 centres en Europe, Asie, Amérique du nord et Mexique, surveillés pour une durée moyenne de 7,6 ans. La fréquence des événements cérébrovasculaires est possiblement sous-estimée en raison de la conception de l'étude, ces événements survenant plus tard dans l'évolution chronologique.

Système nerveux central		Événements NP attribués au LS (n=616)	Événements NP attribués à une autre cause que le LS (n=1283)
1	Méningite aseptique	5 (0,8)	3 (0,2)
2	Atteintes cérébrovasculaires	100 (16,2)	3 (0,2)
3	Syndromes démyélinisants	7 (1,1)	0 (0,0)
4	Céphalées (dont migraine et hypertension intracrânienne bénigne)	0 (0,0)	913 (71,2)
5	Mouvements anormaux (chorée)	12 (1,9)	3 (0,2)

6	Myélopathies	16 (2,6)	1 (0,1)
7	Troubles épileptiques	112 (18,2)	16 (1,2)
8	Syndromes confusionnels aigus	31 (5,0)	11 (0,9)
9	Troubles anxieux	0 (0,0)	92 (7,2)
10	Troubles cognitifs	43 (7,0)	30 (2,3)
11	Troubles de l'humeur	117 (19,0)	193 (15,0)
12	Psychoses	28 (4,5)	3 (0,2)
<b>Système nerveux périphérique</b>			
13	Polyradiculonévrite aiguë inflammatoire démyélinisante (Syndrome de Guillain-Barré)	3 (0,5)	0 (0,0)
14	Neuropathies autonomes	3 (0,5)	1 (0,1)
15	Mononeuropathie, unique/multiple	44 (7,1)	0 (0,0)
16	Myasthénie	3 (0,5)	0 (0,0)
17	Neuropathie crânienne	34 (5,5)	4 (0,3)
18	Plexopathie	0 (0,0)	2 (0,2)
19	Polyneuropathie	58 (9,4)	8 (0,6)

Les valeurs sont exprimées en nombre absolu (% des évènements).

### 2.3.6 Manifestations cardiaques

L'atteinte des 3 tuniques est possible :

#### ► Péricardite souvent inaugurale (30 % des cas)

Manifestation cardiaque la plus fréquente, souvent précoce, parfois inaugurale ; elle peut survenir en cours d'évolution. Le tableau associe fièvre, tachycardie et douleurs thoraciques, frottement péricardique (fugace, inconstamment trouvé). L'ECG est souvent évocateur (élévation du segment ST et ondes T amples). L'échographie cardiaque va permettre d'affirmer le diagnostic d'épanchement péricardique. L'épanchement est souvent modéré (la tamponnade rarement décrite, à évoquer devant un tableau de péricardite avec aggravation rapide du tableau clinique et des troubles hémodynamiques).

#### ► Myocardite ou myopéricardite

Manifestation cardiaque plus rare, 3 à 15 % des patient.e.s. Elles peuvent se manifester par une douleur thoracique, une insuffisance cardiaque aiguë, des troubles du rythme ou de la conduction, et peuvent évoluer vers une cardiomyopathie dilatée et/ou une insuffisance cardiaque définitive.

Dans une série multicentrique française de 29 patients ayant une myocardite lupique, inaugurale dans 58,6 % des cas, l'élévation de la troponine était fréquente mais non constante (80 %) tandis que l'échographie cardiaque montrait une fraction d'éjection altérée dans la plupart des cas. Confirmation du diagnostic : IRM cardiaque voire biopsie endomyocardique.

### ► Atteinte valvulaire cardiaque

Valvulopathie mitrale ou aortique à type d'épaississement diffus, localisé ou présence de végétations (endocardite de Libman-Sacks, fortement associée à la présence d'aPL). La description initiale indiquait également une localisation tricuspidiennne de cette endocardite verruqueuse mais celle-ci est plus rare que les localisations mitrales prédominantes et aortiques.

### ► Atteinte coronarienne

L'atteinte coronarienne est le plus souvent d'origine athéro-thrombotique (favorisée par l'athérosclérose accélérée du LS et les facteurs de risque conventionnels associés). L'insuffisance coronarienne résultant de thromboses sans athérosclérose, notamment dans le cadre d'un SAPL est plus rare. Enfin une artérite inflammatoire coronarienne est décrite dans le LS mais exceptionnelle, de même que les dissections coronariennes spontanées.

### ► Cardiopathies iatrogéniques

Cyclophosphamide : L'atteinte cardiaque du cyclophosphamide est dose-dépendante et doit être suspectée en cas de dose cumulée importante.

Hydroxychloroquine : Atteinte cardiaque associant des troubles de la conduction et/ou une insuffisance cardiaque congestive, peut s'améliorer avec l'arrêt du traitement.

## 2.3.7 Manifestations vasculaires extra-cardiaques

- Phénomène de Raynaud fréquent (environ 1/3 des patients) mais rarement compliqué et sans microangiopathie organique ectasiente.
- Hypertension artérielle souvent présente en cas de glomérulopathie, de microthromboses intrarénales ou favorisée par de fortes doses de corticoïdes.
- Thromboses veineuses, artérielles ou microvasculaires, parfois révélatrices, fortement associées à la présence d'aPL ([Tableau 6](#)) :
  - L'atteinte veineuse concerne surtout les veines profondes des membres inférieurs, mais de siège parfois atypique (veines sus-hépatiques, veines surrenaliennes, veines cérébrales, membres supérieurs...);
  - L'atteinte artérielle affecte principalement les vaisseaux intracrâniens, mais comporte aussi des infarctus viscéraux de gravité variable et sur le long terme, la survenue d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs dont le pronostic est moins favorable que celui de la population générale.
  - Les thromboses veineuses ou artérielles peuvent survenir dans le cadre d'un syndrome néphrotique et dans d'autres situations prothrombotiques liées au LS.

**Tableau 6 : Critères de classification ACR EULAR 2023 du SAPL**

(D'après Barbhैया et al. Ann Rheum Dis ; Oct 2023)

Domaines	Levels	Score
<b>Cliniques</b>		
1: Macrovasculaire, maladie thrombo-embolique veineuse	MTEV provoquée	1
	MTEV non provoquée	3
2: Macrovasculaire, thrombose artérielle	TA avec FDR Cv majeurs	2
	TA sans FDR Cv majeurs	4
3: Atteinte microvasculaire	Suspectée	2
	Confirmée	5
4: Manifestations obstétricales	≥ 3 fausses couches spontanées (< 10 sem) ou perte fœtale	1
	Prééclampsie (PEC) sévère ou insuffisance placentaire sévère (< 34 sem) avec ou sans perte fœtale	3
	PEC sévère et insuffisance placentaire sévère (<34 sem) avec ou sans perte fœtale	4
5: Atteinte valvulaire cardiaque	Epaississement valvulaire	2
	Végétation	4
6: Manifestation hématologique	Thrombocytopénie (20-130 G/L)	2
<b>Biologiques</b>		
7: Lupus Anticoagulant	Présent à une seule reprise	1
	Positif persistant	5
8: ELISA Anticardiolipine et Anti-β <sub>2</sub> -Glycoprotéine-I IgG/M ELISA (persistant)	(IgM seule, concentration moyenne ou élevée) (aCL et/ou aβ <sub>2</sub> GPI)	1
	Concentration moyenne (IgG) (aCL ou aβ <sub>2</sub> GPI)	4
	Concentration élevée (IgG) (aCL <u>ou</u> aβ <sub>2</sub> GPI)	5
	Concentration élevée (IgG) (aCL <u>et</u> aβ <sub>2</sub> GPI)	7

Classification selon le score

**Score total** : ne compter que le critère avec la plus haute pondération dans chaque domaine (0-34)

**Score requis pour la classification** : au moins 3 points dans les domaines cliniques et 3 points dans les domaines biologiques

American College of Rheumatology (ACR) / European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), Maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), thrombose artérielle (TA), facteurs de risque (FDR), prééclampsie (PEC)

### 2.3.8 Manifestations respiratoires

Les manifestations respiratoires du LS sont fréquentes, parfois inaugurales. Elles sont surtout non spécifiques liées à une complication infectieuse ou à une maladie thrombo-embolique, qui sont à rechercher en premier lieu.

Ces atteintes pleuro-pulmonaires contribuent à l'altération de la qualité de vie et au pronostic global des patients.

Tous les compartiments du système respiratoire (plèvre, parenchyme pulmonaire, voies aériennes, circulation pulmonaire et muscles respiratoires) peuvent être touchés au cours du LS. Les plus fréquentes sont les atteintes pleurales. Les autres atteintes sont beaucoup plus rares avec les pneumopathies interstitielles diffuses, le syndrome des poumons rétractés ou la pneumonie lupique.

### ► **Atteinte pleurale**

Avec ou sans épanchement (pleurésie « sèche »), c'est la manifestation respiratoire la plus fréquente, souvent associée à la péricardite. L'atteinte des séreuses fait dorénavant partie des critères de classification ACR/EULAR de 2019 pour le LS. Elle peut être asymptomatique ou donner une douleur thoracique, une toux sèche, de la fièvre et une dyspnée. Une pleurésie est observée dans 25 % des cas, uni ou bilatérale, exsudative et lymphocytaire. Elle doit faire éliminer une embolie pulmonaire et/ou une infection.

Le syndrome des poumons rétractés ou « shrinking lung syndrome », est rare, rapporté chez 0,6 % des patients lupiques, caractéristique du LS mais non corrélé aux signes d'activité de la maladie. Sa physiopathologie est encore mal élucidée, intégrant une atteinte pleurale douloureuse responsable d'une diminution de la course diaphragmatique avec hypoventilation conduisant à une baisse de la compliance. Les hypothèses de paralysie du nerf phrénique et de myosite diaphragmatique ont été infirmées. Le tableau clinique est celui de douleurs souvent bibasales d'allure pleurales associées à une dyspnée progressive caractérisée par une orthopnée associée, rarement à une toux sèche. L'examen clinique est paradoxalement pauvre : il peut mettre en évidence une diminution de murmure vésiculaire des bases et une diminution de l'ampliation thoracique.

### ► **Atteintes parenchymateuses pulmonaires**

On distingue les condensations alvéolaires et le syndrome interstitiel diffus.

#### **Les condensations alvéolaires**

Au cours d'un LS traité, des condensations alvéolaires imposent d'écarter formellement une origine infectieuse (pneumonie à pneumocoque, tuberculose, pneumocystose) chez des patients immuno-déprimés.

La pneumopathie organisée est caractérisée par des condensations alvéolaires souvent migratrices.

La pneumonie aiguë lupique est rare (3 % des patients). Elle est caractérisée par des opacités en verre dépoli ou des condensations alvéolaires fébriles aseptiques. Elle est presque toujours contemporaine d'une poussée de la maladie avec des atteintes d'autres organes.

## Hémorragie intra-alvéolaire

La survenue d'une hémorragie intra-alvéolaire (HIA) est rare mais grave, associée à une poussée de la maladie : tableau brutal de dyspnée, fièvre, toux, hémoptysies, crépitants diffus, hypoxémie et anémie. Les signes cardinaux classiques avec hypoxémie, infiltrats pulmonaires, hémoptysies et anémie peuvent être incomplets et sont souvent brutaux. Ces HIA surviennent dans un contexte de maladie active marquée par des manifestations neuropsychiatriques plus fréquentes, une atteinte rénale, un complément, une hémoglobine et des plaquettes diminués. Enfin, l'hémorragie alvéolaire peut parfois être la conséquence d'une insuffisance cardiaque gauche qu'il convient d'évoquer et rechercher dans tous les cas.

## Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) chroniques

Les PID chroniques sont très rares. L'aspect de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) domine, suivi par les aspects de pneumopathie organisée (PO), de PID indéterminée pour une pneumopathie interstitielle commune, de pneumopathie interstitielle commune et de pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL) surtout en cas de maladie de Sjögren associée avec anticorps anti-Ro (SSA). Ces PID sont plus fréquentes chez les hommes et au-delà de 50 ans. Le retentissement est souvent modéré et la découverte parfois fortuite sur la TDM thoracique.

### ► L'hypertension pulmonaire

Son dépistage repose sur l'écho-doppler cardiaque par voie trans-thoracique et le diagnostic est confirmé par le cathétérisme cardiaque droit permettant de distinguer l'existence d'une hypertension post-capillaire en lien avec une atteinte cardiaque gauche spécifique. Sa prévalence est estimée inférieure à 5 % si on se base sur les données hémodynamiques du cathétérisme cardiaque droit. La prévalence de l'HTP au cours du lupus (incluant HTAP et HTP post-embolique) est augmentée chez les patients ayant des aPL. Les éléments associés sont généralement un phénomène de Raynaud, une atteinte des séreuses et la présence d'anticorps anti-phospholipides ou encore d'anti-RNP.

L'HTAP est une complication grave du LS avec un impact significatif sur la qualité de vie et sur la survie. Les patients rapportent une asthénie, une dyspnée d'effort avec une imagerie thoracique normale et le diagnostic est souvent retardé.

### ► Maladie thrombo-embolique

La thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou l'embolie pulmonaire (EP) sont observées chez 10 - 20 % des patients atteints de LS. Ce risque augmente chez les patients ayant une maladie active et en cas de syndrome des anti-phospholipides (SAPL) associé avec des taux d'évènements thrombo-emboliques de 35 à 42 %. Il est donc recommandé de rechercher des aPL au diagnostic et dans la surveillance du LS.

Les embolies pulmonaires chroniques peuvent conduire au développement d'une hypertension pulmonaire post-embolique.

### 2.3.9 Manifestations hématologiques

Les atteintes hématologiques se manifestent surtout par des cytopénies pouvant toucher toutes les lignées, les mécanismes en sont variables mais résultent le plus souvent de la présence d'auto-anticorps. Elles peuvent précéder de plusieurs années l'installation des manifestations cutané-articulaires et/ou viscérales du lupus.

**La lymphopénie** est très fréquente au cours du LS et profonde ( $< 500/\text{mm}^3$ ) dans 10 % des cas. Elle touche toutes les sous-populations lymphocytaires. Elle est associée à l'activité de la maladie, au risque de poussée lupique, aux séquelles viscérales. La lymphopénie ne justifie pas en soi de traitement spécifique. La prophylaxie anti-infectieuse doit rester exceptionnelle et à discuter au cas par cas.

**La thrombopénie** est présente chez environ 10 à 20 % des patients lupiques. Elle est souvent modérée, survenant lors d'une poussée systémique de la maladie et parfois satellite d'un syndrome des antiphospholipides. Elle est rarement ( $< 5\%$ ) profonde ( $< 30 \text{ Giga/L}$ ) et symptomatique, mais peut dans ce cas se révéler par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux voire plus exceptionnellement des hémorragies graves (gastro-intestinales, intracrâniennes...) comme dans le purpura thrombopénique immunologique (PTI) primaire.

**Une anémie centrale** normocytaire modérée accompagne souvent les poussées systémiques sévères de LS. Elle ne justifie en soi pas de traitement spécifique. L'anémie hémolytique auto-immune à anticorps « chauds » est plus rare et concerne environ 2 % des patients, elle se révèle par un syndrome anémique d'intensité variable  $\pm$  associé à un ictère.

Thrombopénie, anémie hémolytique  $\pm$  leuconéutropénie auto-immunes peuvent survenir, de façon synchrone ou dissociée dans le temps chez un même patient définissant alors un syndrome d'Evans.

**L'érythroblastopénie** est encore plus rare dans le cadre du lupus. Elle est révélée par une anémie normocytaire d'aggravation rapidement progressive avec une réticulocytopénie (= taux de réticulocytes  $< 10 \text{ Giga/L}$ ). Son diagnostic formel implique la réalisation d'un myélogramme couplé (chez les patients ayant une immunodépression acquise liée aux traitements du lupus) à une PCR à la recherche de Parvovirus B19 sur la moelle.

**La neutropénie** n'a habituellement pas de traduction clinique, les accidents infectieux étant très rares même en cas de neutropénie profonde. L'interprétation du taux de neutrophiles doit tenir compte de l'origine ethnique du patient (neutropénie physiologique chez les patients africains). De façon exceptionnelle, des dysmyélopoïèses ou des myélofibroses auto-immunes peuvent survenir dans le contexte du lupus.

Des complications plus rares mais graves peuvent mettre en jeu à court terme le pronostic vital :

- Activation macrophagique ou lymphohistiocytose hémophagocytaire se manifeste par de la fièvre, une organomégalie, une pancytopénie par hémophagocytose, une cytolyse hépatique, une hyperferritinémie, une hypofibrinogénémie et parfois, une autre atteinte



viscérale (cardiaque). Elle peut être contemporaine d'une poussée de la maladie et/ou être déclenchée par une infection intercurrente notamment virale.

- Un syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT) dont la cause peut être difficile à préciser : un purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun (PTTa) (50 %) ou un syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS) (15 %). Le PTTa se caractérise par une thrombopénie profonde (<30 000/mm<sup>3</sup>) et une activité ADAMTS 13 < 5-10 %. La MAT se caractérise par une thrombopénie moins profonde, une anémie régénérative avec schizocytose et une atteinte rénale au premier plan (protéinurie, insuffisance rénale rapidement progressive). Elle est confirmée à la biopsie rénale par l'objectivation de thromboses dans la microcirculation artérielle intrarénale et intraglomérulaire. Le CAPS est difficile à distinguer, il doit être évoqué largement chez les patients présentant une biologie aPL fortement positive (notamment avec la présence d'un ACC) et des signes de souffrance d'organe (cœur, rein, SNC, tube digestif...).

**Tableau 7 : Caractéristiques clinico-biologiques comparatives pour aider à la démarche diagnostique devant une thrombopénie associée à une anémie hémolytique entre un purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun (PTTa), un syndrome d'Evans ou un syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)**

	PTTa	Sd d'Evans	CAPS
Terrain : sexe, âge moyen	Femme (70 %) 40-45 ans	Femme (60 %) 55 ans	Femme (70 %), 35 ans, Lupus (40 %)
Défaillance d'organes	OUI + (SNC, cœur)	NON	OUI ++ (rein, SNC, poumon, cœur)
Thrombopénie < 30 G/L Anémie hémolytique	+++ +	+++ ++	+/- +/-
Syndrome hémorragique	Absent ou discret	OUI ++ si plaq. < 20 G/L	Absent ou discret
Insuffisance rénale	Minime à modérée	Absente (sauf si GN lupique)	Modéré à sévère
HTA	NON	NON	OUI ++
Présence de schizocytes sur le frottis sanguin	Nombreux à très nombreux	Absents ou peu nombreux	Peu nombreux à nombreux
Test direct à l'antiglobuline	rarement + (10-20 %)	++ dans 95 % des cas	Parfois +
Anticorps anti-phospholipides	Rarement +	Rarement +	Constants et fortement positifs
Activité ADAMTS13	< 5-10 %	Normale	Le plus souvent normale

### 2.3.10 Manifestations hépato-gastro-entérologiques

L'atteinte gastrointestinale est généralement non spécifique mais peut aussi être liée aux traitements ou à une infection voire plus rarement à une manifestation spécifique de la maladie.

► **Dysphagie**

L'atteinte œsophagienne est rapportée dans 1,5 – 25 % des cas et peut être spécifique:

- reflux gastro-œsophagien compliqué d'œsophagite,
- ulcérations spécifiques,
- hypomotilité, voire apéristaltisme complet avec une dyskinésie (de mécanisme inconnu) inconstamment associée au syndrome de Raynaud et à la présence d'anticorps anti-RNP voire à une pseudo-obstruction intestinale.

► **Douleurs abdominales. Abdomen aigu.**

Les douleurs abdominales sont fréquentes et non spécifiques le plus souvent. L'approche diagnostique doit être aussi systématique que dans la population générale, car l'éventail des causes est varié (Cf [Tableau 8](#)).

La suspicion clinique d'abdomen aigu chirurgical doit être renforcée chez les patients traités par corticothérapie, susceptible de gommer les signes péritonéaux. L'examen par un chirurgien est nécessaire dans les douleurs aiguës.

**Tableau 8 : Lupus systémique : causes spécifiques des douleurs abdominales d'après Mok et al. Best Practice & research 2005.**

Sérite péritonéale
Entérite
Vascularite
Pseudo-obstruction
Pancréatite
Cholécystite alithiasique
Ischémie mésentérique
Thrombose des veines sus-hépatiques
Infarctus splénique
Thrombose des veines rénales

► **Entérite lupique**

Le tableau clinique est aspécifique, centré par les douleurs abdominales. Le diagnostic est scanographique montrant essentiellement un épaississement diffus de la paroi intestinale avec prise de contraste, une trop bonne visibilité des vaisseaux mésentériques, un aspect dense de la graisse péritonéale voire une ascite. Cette atteinte de l'intestin grêle est parfois multifocale, surtout jéjuno-iléale, sans systématisation vasculaire. Le duodénum et le colon peuvent être également atteints. La responsabilité d'une ischémie par occlusion vasculaire, artérielle ou veineuse, liée à des phénomènes d'inflammation (classique vascularite mésentérique) dans la paroi ou à la présence d'un caillot fibrinocruorique (thrombose sur athérome, SAPL, embole à point de départ cardiaque) dans la lumière des vaisseaux est en fait rarement prouvée. Dans ce contexte, la maladie lupique est quasi-constamment active, en poussée, souvent associée à d'autres atteintes viscérales.

### ► Pseudo-obstruction intestinale

L'hypomotilité est de mécanisme mystérieux et touche souvent l'œsophage et l'estomac en plus de l'intestin grêle. Les symptômes liés à l'apéristaltisme sont chroniques et aspécifiques (douleur, ballonnement, troubles du transit) mais peuvent parfois confiner à l'abdomen aigu chirurgical avec syndrome sub-occlusif. Le scanner objective des anses dilatées avec niveaux hydro-aériques. Cette dyskinésie peut aussi concerner les voies urinaires, alors responsable de cystite interstitielle et d'urétéro-hydronéphrose.

### ► Pancréatite aigüe

Il s'agit le plus souvent d'une pancréatite lupique spécifique. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique. Elle est plus fréquente chez l'enfant et peut être inaugurale.

La mortalité est de 61 % chez les patients non traités alors qu'elle est de 20 % chez les lupiques traités par corticothérapie. La pancréatite survient le plus souvent au cours d'un LS actif.

La symptomatologie n'est pas spécifique.

Une toxicité médicamenteuse doit être évoquée lorsque les patients sont traités par thiazidiques ou azathioprine. Les corticoïdes ne sont pas responsables de pancréatite.

### ► Ascite

Les causes d'ascite sont :

- sérite péritonéale spécifique, entérite lupique ;
- anasarque par hypoalbuminémie (syndrome néphrotique, entéropathie exsudative) ;
- thrombose des veines sus-hépatiques ;
- insuffisance cardiaque droite ;
- péritonite bactérienne spontanée, dont la tuberculose...

Une ponction d'ascite est discutée en fonction du contexte.

### ► Maladie hépatique

Les causes d'atteinte hépatique spécifique sont :

- Les hépatites auto-immunes : l'hépatite auto-immune de type 1 (anciennement appelée lupoïde) est une entité autonome qui rend compte de la majorité des cas d' « hépatite lupique » et qui peut comprendre des symptômes systémiques (fièvre, arthrite...), la présence d'anticorps antinucléaires, d'anticorps anti-ADN double brin et anti-nucléosome. A contrario, les anticorps anti-muscle lisse (marqueur de l'hépatite auto-immune de type 1) et anti-mitochondrie de type 2 (marqueur de la cholangite biliaire primitive) sont rarement retrouvés à un titre significatif dans le lupus systémique et sont donc, à côté de la biopsie hépatique, utiles au diagnostic différentiel d'hépatite auto-immune non lupique. Une association à une cholangite biliaire primitive est rare.
- Les atteinte vasculaire (foie cardiaque, péliose, syndrome porto-sinusoïdal dont hyperplasie nodulaire régénérative, artérite, SAPL...).
- Un syndrome hémophagocytaire (syndrome d'activation macrophagique - SAM).

Les anomalies hépatiques non spécifiques sont plus fréquentes : causes médicamenteuses (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil, AINS...), infections, stéatose.

### ► Autres entités décrites dans le lupus systémique

- Ulcérations buccales
- Xérostomie (rechercher une maladie de Sjögren associée)
- Vasculite œsophagienne
- Eruption bulleuse de la muqueuse œsophagienne, épidermolyse acquise
- Maladie des spasmes étagés
- Maladie de Biermer associée (exceptionnelle)
- « Estomac pastèque » (rare forme d'ectasies vasculaires antrales avec un aspect endoscopique caractéristique)
- Entéropathie exsudative, malabsorption
- Pneumatose intestinale
- Angor mésentérique, athérome précoce
- Colite microscopique (collagène)
- Maladie veino-occlusive du foie
- Cholangite sclérosante

### ► Ulcère gastro-duodéal

Des épigastralgies sont notées chez 21-50 % des patients. Un ulcère, surtout gastrique, serait trouvé chez 4-21 % des patients.

Les AINS et l'aspirine sont de grands pourvoyeurs, avec une toxicité potentialisée par l'association à une corticothérapie. La responsabilité directe des corticoïdes dans la survenue d'ulcère, si elle existe, est minime. Le rôle du lupus dans la susceptibilité gastroduodénale aux AINS n'est pas prouvée. La recherche d'une infection par *Helicobacter pylori* est systématique, surtout si l'ulcère est duodéal et même si une association négative a été objectivée chez les patients lupiques afro-américains (séroprévalence diminuée).

#### **2.3.11 Manifestations ophtalmologiques et ORL**

- Atteintes oculaires diverses : rétinite dysorique, neuropathie optique, thrombose artérielle ou occlusion veineuse rétinienne, atteinte de la microcirculation rétinienne, uvéites, épisclérites, sclérites, pseudo-rétinopathie de Purtscher ;
- Syndrome sec oculaire dans le cadre d'une maladie de Sjögren associée ;
- Chondrite auriculaire.

#### **2.4 Particularités de LS pédiatriques**

L'interrogatoire est identique à celui de l'adulte. Le carnet de santé est consulté et un arbre généalogique effectué systématiquement. L'examen physique comporte les mêmes éléments que celui de l'adulte, avec systématiquement la mesure du poids, de la taille, l'évaluation de l'IMC et l'évaluation du stade pubertaire.

Chez l'enfant de rares formes de lupus monogéniques ([Tableau 9](#)) ont été identifiées (déficits constitutionnels de fractions du complément, déficit en DNASE1L3, interféronopathies monogéniques, déficit en PKC- $\delta$  notamment). Ces formes génétiques doivent être particulièrement suspectées en cas de début très précoce, de lupus familial, de consanguinité, d'atteintes syndromiques associées (notamment neurologiques), de petite taille non expliquée par le traitement ou de déficit endocrinien et chez le garçon.

Elles représentent au moins 10 % des formes à début pédiatrique.

Tableau 9. Récapitulatif des principales formes de lupus monogéniques

[Lien vers annuaire en ligne des analyses génétiques](#)

Déficit en complément				
Gène	Protéine	Mode de transmission	Principales manifestations	Y penser si
(C1QA, C1QB, C1QC), C1R, C1S	C1Q, C1R, C1S	Autosomique récessif	Atteinte SNC, Néphrite lupique, début précoce	Infections récidivantes à germes encapsulés, AAN+ et Anti-DNA- ; Complément (CH50) bas en permanence.
C4A, C4B	C4A, C4B	C4A et C4B sont des gènes dupliqués, Déficit complet rare, partiel fréquent	Lupus juvénile>adulte, Pénétrance 75%	
C2	C2	Autosomique récessif	Lupus de l'adulte, cutané-articulaire, pénétrance 20 %	
MBL2	MBL	Autosomique récessif	Pénétrance incomplète, adulte	
Interféronopathies et apparentés				
Gène	Protéine	Mode de transmission	Principales manifestations	Y penser si
TREX1	TREX1	Autosomique récessif / Dominant	Engelure, Lupus systémique	Début précoce Autoimmunité familiale Spasticité Engelure, Calcification
SAMHD1	SAMHD1	Autosomique récessif	Engelure, Lupus systémique, Moya Moya	
RNASEH2A, B, C	RNASEH2A, B, C	Autosomique récessif	Lupus systémique	
IFIH1	MDA5	Autosomique Dominant	Lupus systémique	
TMEM173	STING	Autosomique Dominant	Lupus systémique, pneumopathie interstitielle	

PNDS Lupus Systémique de l'adulte et de l'enfant

<i>COPA</i>	COPA	Autosomique Dominant	Hémorragie alvéolaire, glomérulonéphrite lupique	cérébrale, Atteinte neurologique,
<i>ACP5</i>	TRAP	Autosomique récessif	Lupus, atteinte rénale et hématologique, dysplasie osseuse responsable de petite taille	Signature interféron type 1 positive
<i>DNASE2</i>	DNASE2	Autosomique récessif	Pancytopénie et atteinte hépatique néonatale, lupus systémique	
<b>Déficit de l'apoptose</b>				
Gène	Protéine	Mode de transmission	Principales manifestations	Y penser si
<i>PRKCD</i>	PKC- $\delta$	Autosomique récessif	Lupus systémique, déficit immunitaire	Lympho-prolifération
<b>Autres mutations associées au développement de lupus systémique</b>				
Gène	Protéine	Mode de transmission	Principales manifestations	Y penser si
<i>DNase1L3</i>	DNase1L3	Autosomique récessif	Lupus systémique, atteinte rénale, ANCA	Signature interféron type 1 transitoirement positive
<i>STAT 1</i>	STAT1	Autosomique Dominant	Lupus systémique, infections bactériennes, à mycobactéries, candidose chronique cutanéomuqueuse	
<i>IKZF1</i>	IKAROS	Autosomique Dominant	Lupus systémique, déficit immunitaire	Infections récidivantes
<i>PIK3CD</i>	PIK3	Autosomique Dominant	Lupus systémique, infections ORL et	

PNDS Lupus Systémique de l'adulte et de l'enfant

			pulmonaires, lymphoprolifération	
<i>SAT1</i>	SSAT1	Lié à l'X	Lupus systémique, atteinte rénale	Survenue chez le garçon
<i>DOCK11</i>	DOCK11	Lié à l'X	Lupus systémique, atteinte cutanée, atteinte inflammatoire digestive Aphthose	
<i>TNFAIP3</i>	A20	Autosomique Dominant	Lupus systémique, péricardite	Aphthose buccale
Rasopathies <i>PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS NRAS, SHOC2</i>		Autosomique récessif	Dysmorphie faciale, retard de croissance, malformations cardiaques, anomalies squelettiques, retard des acquisitions	Anomalies constitutionnelles
<i>TLR7</i>	TLR7	Dominant lié à l'X	Lupus systémique, SAPL	



## 2.5 Recherche d'une maladie associée

Le LS peut être associé à d'autres maladies auto-immunes :

- Thyroïdite auto-immune : il s'agit le plus souvent d'une thyroïdite de Hashimoto, alors que la survenue d'une hyperthyroïdie ne semble pas être plus fréquente que dans la population générale ;
- Maladie de Sjögren se traduisant par un syndrome sec cutanéomuqueux (de 15 à 30 % des patients environ).
- Syndrome des anticorps anti-phospholipides.

## 2.6 Explorations chez l'adulte et chez l'enfant

Le diagnostic de LS est affirmé devant un faisceau d'arguments cliniques et biologiques convergents.

Les principaux examens paracliniques vont permettre :

1. D'étayer le diagnostic,
2. D'évaluer l'extension des différentes atteintes,
3. De rechercher une maladie associée,
4. D'éliminer un diagnostic différentiel,
5. De préparer la prise en charge thérapeutique.

### 2.6.1 Examens biologiques permettant d'étayer le diagnostic

#### ► Auto-anticorps antinucléaires (AAN)

Ils doivent être recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp-2 qui est la méthode de référence. C'est un excellent test de dépistage car leur négativité avec un titre < 1/80 rend extrêmement improbable le diagnostic de LS. En revanche, leur présence est peu spécifique car également décelables dans de nombreuses circonstances, notamment dans d'autres maladies systémiques, certaines hépatopathies, hémopathies et viroses, prise de médicaments, voire chez des sujets sains. En cas de positivité des AAN, le laboratoire doit en préciser le titre et l'aspect. Il peut à son initiative pratiquer une recherche d'anticorps anti-ADN natif et d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA ou ECT) même si elle n'est pas prescrite (par la technique de son choix).

- Auto-anticorps anti-ADN double brin (ou natif) d'isotype G

Leur recherche est moins souvent positive que celle des AAN dans le LS, mais ils sont beaucoup plus spécifiques.

Ils sont recherchés par différentes techniques (par ordre de spécificité décroissante) :

- Test radio-immunologique (test de Farr), examen de référence. Ce test détecte les Ac anti-ADN double brin de haute affinité et précipitant sous la forme de complexes immuns, d'isotype G ou M. Il est cependant réservé aux laboratoires pouvant utiliser les radio-isotopes,

- Test d'immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae*. Ce test est réservé aux laboratoires spécialisés. Il est très spécifique mais peu sensible et dépendant de l'opérateur. Il est utile dans certaines situations mais très peu réalisé en pratique,
- Méthodes immunologiques quantitatives. Ces tests ont dans l'ensemble de bonnes performances analytiques et permettent de doser l'isotype G. Ces tests sont plus sensibles et moins spécifiques que le test de Farr pour la détection des anticorps anti-ADN double brin.

Devant un tableau clinique évocateur de LS, la présence d'un titre significatif d'AAN associée à la positivité des anticorps anti-ADN natif permet de retenir le diagnostic de LS.

Devant un tableau clinique discutable de LS, la positivité des anticorps anti-ADN natif par méthodes immunologiques quantitatives (notamment si le taux est faiblement positif) peut justifier un contrôle par test de Farr ou *crithidia luciliae* afin de ne pas retenir un diagnostic de LS par erreur.

En revanche l'absence d'anticorps anti-ADN natif n'exclut pas le diagnostic de LS.

Les autoanticorps anti-ADN dénaturé (= simple brin) et les autoanticorps anti-ADN natif d'isotype IgM n'ont pas de valeur diagnostique pour le lupus systémique.

- Auto-anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (= anticorps anti-ENA)

Différentes techniques immunologiques permettent de rechercher différents panels d'auto-anticorps anti-antigènes nucléaires solubles.

Schématiquement, ces panels d'anticorps anti-ENA doivent comprendre au minimum les anticorps suivants :

- Anticorps anti-Sm : peu fréquents mais hautement spécifiques du LS.
- Anticorps anti-Ro60/SSA, et anti-La/SSB : rencontrés au cours de la maladie de Sjögren et/ou du LS, du lupus subaigu et du lupus néo-natal. Les anticorps anti-Ro60 sont dirigés contre la molécule ribonucléoprotéine Ro60 ou SSA 60kDa. Pour rappel, les auto-anticorps anti-Ro52, mal nommés, ne sont pas des anticorps anti-SSA mais des anticorps dirigés contre la molécule TRIM21.
- Anticorps anti-U1 ribonucléoprotéines (anti-RNP) : ils sont également rencontrés dans la connectivite mixte dont ils sont les critères biologiques de définition.

L'absence d'anticorps anti-ENA n'exclut pas le diagnostic de LS.

Leur présence peut contribuer au diagnostic en cas de suspicion de LS avec recherche négative d'anticorps anti-ADN natif.

D'autres anticorps peuvent être retrouvés au cours du lupus mais ne sont pas à rechercher de façon systématique (anti-nucléosomes, anti-protéines P ribosomales, anti-ku, anti-C1q).

Leur présence peut contribuer au diagnostic en cas de suspicion de LS avec recherche négative d'anticorps anti-ADN natif. Ainsi les anticorps anti-nucléosome sont présents chez 10 % des LS sans anticorps anti-ADN natif.

Les anticorps anti-protéines P ribosomales sont statistiquement associés à la présence d'une atteinte neuropsychiatrique centrale et d'une atteinte hépatique dans le lupus systémique mais ils n'ont pas de valeur diagnostique au niveau individuel pour poser le diagnostic de ce type d'atteinte.

Les anticorps anti-C1q sont statistiquement associés à la présence d'une glomérulonéphrite proliférative.

Autrefois attribué au LS, l'anticorps anti-PCNA (proliferating cell nuclear antigen) n'a pas de valeur diagnostique et n'est donc pas spécifique de la maladie lupique.

Des anticorps anti-DFS70 isolés se rencontrent chez le sujet sain et n'ont pas de valeur diagnostique.

### ► Auto-anticorps anti-phospholipides

Ils sont fréquents lors du LS, même en l'absence d'événement thrombotique ou obstétrical.

Le groupe des auto-anticorps antiphospholipides (APL) comprend des marqueurs conventionnels, c'est-à-dire qu'ils entrent dans les critères de classification du syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) (Cf [Tableau 6](#)) :

- Anti-coagulant circulant de type lupique (décelable par l'allongement d'un temps de la coagulation dépendant des phospholipides (temps de céphaline avec activateur ou temps de venin de vipère Russel dilué – (dilute Russel viper venom time dRVVT), non corrigé en présence de plasma normal et corrigé en présence d'un excès de phospholipides),
- Anticorps anti-cardiolipide d'isotype IgG et IgM (techniques immunologiques) à titre moyen ou élevé pour le laboratoire (à titre indicatif, les critères proposent 40 pour titre moyen et 80 pour titre élevé pour les tests ELISA ; les tests en chimiluminescence n'ayant pas les mêmes seuils),
- Anticorps anti- $\beta$ 2glycoprotéine 1 ( $\beta$ -2GPI) d'isotype IgG et IgM (technique immunologique) à titre moyen ou élevés pour le laboratoire pour le laboratoire (à titre indicatif, les critères proposent 40 pour titre moyen et 80 pour titre élevé pour les tests ELISA ; les tests en chimiluminescence n'ayant pas les mêmes seuils).
- Afin de poser un diagnostic de SAPL, un de ces marqueurs biologiques de définition, dits « conventionnels » doit être présent de façon persistante (12 semaines après le premier dosage). Cf [PNDS SAPL](#)

Il est important de rappeler que les auto-anticorps seuls ne font pas le diagnostic de LS qui est évoqué d'abord sur des symptômes cliniques compatibles avec le diagnostic.

### ► Dosage du complément CH50 et des fractions C3, C4

Au cours du LS, il existe une activation de la voie classique du complément qui se manifeste par la baisse dans le sérum de l'activité hémolytique totale (CH50) et des concentrations du C3 et du C4. Il existe également une activation de la voie alterne (manifeste par exemple par la baisse du facteur B). **La présence d'une « hypocomplémentémie » est donc un argument en faveur du diagnostic de LS.** Les baisses du CH50 et du C4 sont très sensibles et peu spécifiques. **Seule la**

**baisse du C3 est un biomarqueur plus spécifique du LS.** Il existe cependant d'autres maladies que le LS dans lesquelles existe une activation de la voie classique du complément. Il est important de noter que la baisse du C3 sérique est statistiquement surtout associée aux atteintes rénales prolifératives. De nombreuses poussées de LS, parfois sévères, ne sont pas associées à une activation de la voie classique du complément. Un déficit génétique en composants du système du complément sera évoqué en cas d'hypocomplémentémie permanente chez un patient en rémission prolongée. Une valeur effondrée du CH50 associée à un taux normal de C3 et C4 doit faire rechercher un déficit génétique en fractions précoces du complément.

► **Autres examens biologiques (liste non limitative)**

- Hémogramme avec compte des réticulocytes à la recherche :
- D'une leucopénie modérée, d'une lymphopénie, et parfois d'une neutropénie,
- D'une anémie, notamment hémolytique,
- D'une thrombopénie.
- Recherche de protéinurie, leucocyturie, hématurie, créatinine sérique,
- Électrophorèse des protéines sériques,
- Test direct à l'antiglobuline (= test de Coombs direct),
- La protéine C-réactive est le plus souvent normale sauf en cas d'infection, d'atteinte des séreuses ou de syndrome d'activation macrophagique...

► **Dosage d'interféron-alpha et mesure des scores interféron de type I**

Les mesures des concentrations sériques d'IFN-alpha et des scores transcriptomiques interféron de type I sont effectuées en France dans des laboratoires très spécialisés. Le lupus actif est associé à une augmentation des concentrations sériques d'IFN-alpha et des scores interféron de type I (= signature interféron) chez presque tous les cas pédiatriques et chez 50-95% des lupus systémiques adultes, en fonction de l'activité de la maladie. Ces analyses ne doivent pour l'instant pas être utilisées en pratique clinique de routine dans l'objectif de poser le diagnostic de lupus spontané ou de guider la thérapeutique. En revanche, l'élévation durable dans le temps des taux sériques d'IFN-alpha et des scores transcriptomiques IFN-I, notamment en phase de rémission et en dehors d'une infection intercurrente, est un argument pour le diagnostic d'interféronopathie de type I mendélienne.

## **2.6.2 Examens permettant d'explorer les atteintes les plus fréquentes**

► **Atteinte cutanée**

**Biopsie cutanée pour histologie standard et immunofluorescence directe : elle n'est pas systématique.** La biopsie peut être utile pour confirmer la nature lupique de la lésion (présence d'une dermite d'interface) et éliminer un diagnostic différentiel. Elle est fortement recommandée devant un purpura vasculaire (pour trancher entre lésion lupique spécifique, vascularite ou vasculopathie thrombosante dans le cadre d'un SAPL). L'immunofluorescence directe a un intérêt limité en peau lésionnelle (recherche d'une bande lupique) et n'a pas d'intérêt en peau saine.

## ► Atteinte ostéo-articulaire

### Atteinte articulaire

En cas de douleurs articulaires, des radiographies initiales, en particulier des mains, des poignets et des pieds, sont recommandées notamment si l'atteinte articulaire est isolée.

**Les radiographies articulaires sont habituellement normales** mais peuvent permettre de rechercher des diagnostics différentiels. L'atteinte articulaire du lupus systémique est non destructrice.

L'échographie articulaire peut permettre d'objectiver une atteinte spécifique à type d'arthrite, ou de ténosynovite, de tendinite et d'enthésite. Il s'agit aussi d'un outil utile pour éliminer certains diagnostics différentiels, et documenter le caractère inflammatoire de certaines lésions. Toutefois, sa normalité ne permet pas d'exclure l'origine spécifique des douleurs articulaires.

Il n'y a pas d'indication à l'IRM, sauf en cas de douleurs articulaires chroniques persistantes ne s'expliquant pas à la radiographie standard ni à l'échographie, en particulier quand il s'agit de douleurs d'une grosse articulation (notamment pour rechercher une ostéonécrose). Il n'y a pas non plus d'intérêt à réaliser une scintigraphie osseuse.

### Atteinte osseuse

La mesure de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie est indiquée en cas de facteurs de risque d'ostéoporose et notamment de corticothérapie prolongée ( $\geq 3$  mois), quelle que soit la dose. Cette mesure est remboursée lorsqu'une corticothérapie est prescrite pour une durée prévisionnelle d'au moins trois mois consécutif, à une dose  $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone.

La recherche d'ostéonécrose de la tête fémorale est indiquée en cas de symptômes cliniques. Une radiographie des têtes fémorales plus ou moins complétée par une IRM de la tête fémorale pourra alors être réalisée.

## ► Atteinte rénale

Créatinine plasmatique avec estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule CKD-EPI 2009 (adultes) ou la formule de Schwartz (enfants); Ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon et/ou sur urines des 24 heures ; Étude du sédiment urinaire (ECBU) : recherche d'hématurie, d'une leucocyturie voire de cylindres urinaires (hématiques et/ou granuleux) ; Biopsie rénale : réalisée par voie percutanée ou transjugulaire (en cas de trouble de l'hémostase), indiquée devant un rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon d'urine  $\geq 0,5$  g/g ou une protéinurie des 24h  $\geq 0,5$  g/jour ou une protéinurie persistante (en l'absence d'une infection urinaire associée ou des menstruations) à des taux inférieurs à ces seuils et/ou d'une insuffisance rénale inexpliquée. Elle doit comporter un examen en microscopie optique sur au moins 10 glomérules et un examen en immunofluorescence. L'étude histologique montre des anomalies principalement glomérulaires, mais également tubulo-interstitielles et parfois vasculaires. On distingue des lésions actives, susceptibles de régresser sous traitement, et des lésions chroniques (inactives) séquellaires et irréversibles.

Un examen en microscopie électronique est exceptionnellement réalisé.

Les résultats de la biopsie rénale sont donnés selon la classification de l'ISN/RPS 2003, qui établit :

- 6 classes ([Tableau 10](#))
- Un indice d'activité et de chronicité ([Tableau 11](#)).

### Interprétation

Les atteintes mésangiales sont sans lésion active ni chronique (classe I et II) et peuvent avoir un pronostic favorable sans traitement spécifique ciblé sur l'atteinte glomérulaire.

Lorsqu'il existe des lésions glomérulaires actives (prolifération et/ou dépôts immuns atteignant les capillaires glomérulaires, Cf. [Tableau 10](#)) focales (classe III(A)) ou diffuses (classes IV(A)), le pronostic rénal est menacé (d'autant plus que le % d'activité est élevé) et un traitement spécifique est indiqué pour faire régresser ces lésions.

Les lésions chroniques des classes III(C) ou IV(C) sont séquellaires, et ne nécessitent pas de surenchère thérapeutique spécifique. Néanmoins une chronicité élevée est associée à l'insuffisance rénale chronique.

Enfin, isolés ou associés aux précédentes lésions, il peut exister des dépôts extra-membraneux : les glomérulopathies extra-membraneuses isolées (classes V pures) ont un pronostic intermédiaire et une nécessité de traitement spécifique dépendant de l'importance de la protéinurie.

Les classes mixtes, les classes III(A) ou IV(A) + V ont la même signification péjorative que les classes III(A) ou IV(A) ; les classes III(C)+V ou IV(C)+V ont une indication thérapeutique en cas de protéinurie élevée attribuée à la classe V.

Des lésions tubulo-interstitielles ou vasculaires peuvent être surajoutées aux lésions glomérulaires. Les premières ont une signification pronostique mais font rarement l'objet d'une indication thérapeutique agressive.

Les lésions vasculaires sont

- soit liées au lupus avec des dépôts immuns vasculaires et/ou lésions de vascularite artériolaire, les lésions de vascularite ayant la même signification que les lésions actives glomérulaires,
- soit thrombotiques et alors secondaires à des entités nosologiques associées mais différentes du lupus : syndrome des anticorps anti-phospholipides, syndrome hémolytique et urémique atypique le plus souvent de mécanisme auto-immun (anticorps anti-H, anti ADAMTS13), HTA maligne...

Tableau 10 : Classification des glomérulonéphrites lupiques (ISN/RPS 2003)

Classe I	Glomérulonéphrite lupique avec atteinte mésangiale minimale <b>Glomérule normal</b> en microscopie optique, avec dépôts mésangiaux en IF.	
Classe II	Glomérulonéphrite lupique mésangiale proliférative <b>Hypercellularité mésangiale pure</b> en MO avec dépôts mésangiaux en IF.	
Classe III	<b>Prolifération endocapillaire et/ou extracapillaire</b> , typiquement avec des dépôts sous-endothéliaux, <b>active (A) et/ou inactive (C)</b> , avec ou sans altérations mésangiales.	Glomérulonéphrite lupique focale (touchant <50 % des glomérules)
Classe IV		Glomérulonéphrite lupique diffuse (touchant >50 % des glomérules)
Classe V	Glomérulonéphrite lupique extra-membraneuse Dépôts <b>sous-épithéliaux</b> , globaux ou segmentaires, en MO ou en IF ou en microscopie électronique.	
Classe VI	Glomérulonéphrite lupique scléreuse avancée Plus de 90 % des glomérules sont <b>globalement sclérosés</b> sans activité résiduelle.	

Tableau 11. Lésions histologiques glomérulaires actives ou chroniques

<b>Lésions actives (le % d'activité correspond au % de glomérules présentant des lésions actives)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercellularité endocapillaire ± leucocytes avec réduction luminale substantielle,</li> <li>• Caryorrhéxis,</li> <li>• Nécrose fibrinoïde,</li> <li>• Rupture de la membrane basale glomérulaire,</li> <li>• Croissants cellulaires ou fibrocellulaires,</li> <li>• Dépôts sous-endothéliaux (wire-loops),</li> <li>• Agrégats intra-luminaux.</li> </ul>
<b>Lésions chroniques (le % de chronicité correspond au % de glomérules présentant des lésions de chronicité)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sclérose glomérulaire (segmentaire, globale),</li> <li>• Adhérences fibreuses,</li> <li>• Croissants fibreux.</li> </ul>

La ponction biopsie rénale est indiquée en cas de protéinurie > 0,5 g/24h ou ratio UPCR > 0,5 g/g ou 0,05 g/mmol. En cas de néphropathie lupique traitée, la PBR doit être rediscutée en cas de non-diminution significative, ou *a fortiori* d'augmentation, de la protéinurie (pour différencier la persistance de lésions actives de lésions chroniques). La diminution attendue chez un patient traité pour une néphropathie lupique proliférative est de - 25 % du ratio UPCR à M3, - 50 % du ratio UPCR à M6, et l'obtention d'une rémission clinique (UPCR ≤ 0,5 à 0,7 g/g) à M12. Chez un patient initialement néphrotique, la rémission peut prendre plus de temps (18-24 mois).

### ► Atteinte neuro-psychiatrique

Tout l'enjeu est de définir si la manifestation neuro-psychiatrique est bien en lien avec le LS. Les explorations complémentaires visent donc à conforter la suspicion clinique.

Il n'y a pas d'auto-anticorps spécifiques des atteintes neuro-psychiatriques lupiques, centrale ou périphérique. Les auto-anticorps anti-ribosome P ont été décrits associés aux manifestations NP du LS, mais avec une sensibilité et une spécificité insuffisantes pour un usage pratique clinique. La présence d'un anticoagulant circulant est associée à un risque accru de thrombose intracrânienne.

La corrélation entre l'atteinte neuro-psychiatrique et les signes d'activité immunologique classiques du LS, comme l'élévation des taux d'anti-ADN natifs et l'activation du complément, est mauvaise.

Les anticorps anti-AQP4 et anti-MOG doivent être recherchés en urgence en cas de myélite et/ou de névrite optique.

Une cryoglobulinémie et une immunoglobuline monoclonale doivent être recherchées en cas de mononeuropathie simple ou multiple.

Les examens à réaliser en première intention, visant surtout à éliminer un diagnostic différentiel car aucun signe n'est spécifique du lupus NP, sont :

- IRM encéphalique avec injection de Gadolinium, lorsque cela est possible : anomalies dans 20 à 70 % des cas, non spécifiques (hypersignaux de la substance blanche et/ou de la substance grise, lésions ischémiques focales ou diffuses...)
- Analyse du LCR : anomalies dans 40 % des cas, non spécifiques (hypercellularité, hyperprotéinorachie, bandes oligoclonales)
- Des études sont en cours à la recherche de biomarqueurs (interféron alpha dans la LCR, néoptérines et autres neurotransmetteurs) et d'examens d'imagerie, notamment fonctionnelle, spécifiques d'une atteinte lupique neuro-psychiatrique. Des algorithmes ont été proposés pour aider au diagnostic de lupus NP.

D'autres examens peuvent se justifier en fonction du contexte clinique :

- IRM médullaire : pour rechercher des lésions ischémiques ou inflammatoires, ou un aspect évocateur de NMO,
- Evaluation neuropsychométrique,
- Examen du fond d'œil,
- Electroencéphalogramme,
- Electroneuromyogramme,
- Echocardiographie (thrombus, valvulopathie, endocardite de Libman Sacks) notamment en présence de manifestations ischémiques cérébrales,
- Tomographie par émission de positons cérébrale, complémentaire d'une imagerie morphologique, peut aider à juger du caractère actif des lésions,
- Bilan des facteurs de risque cardio-vasculaire,
- Dosages vitaminiques (vitamines B12, acide folique).



Ces examens, notamment l'analyse du LCR et l'IRM encéphalique auront comme objectif d'éliminer une complication infectieuse ou néoplasique (méningoencéphalite virale, abcès intracérébral à toxoplasme, leucoencéphalopathie multifocale progressive, lymphome cérébral...), ou une méningite aseptique.

La normalité de ces examens ne doit pas faire récuser le diagnostic de lupus neuro-psychiatrique.

#### ► **Atteinte cardiaque et vasculaire**

- Recherche des facteurs de risques cardiovasculaires, exploration des anomalies des bilans lipidique et glucidique ;
- ECG ;
- Radiographie de thorax face/profil ;
- Échocardiographie transthoracique de référence ;
- Autres explorations en fonction des données cliniques (échocardiographie de stress, épreuve d'effort, IRM cardiaque, Holter...) ;
- La recherche des aPL fait partie du bilan systématique ;
- Bilan vasculaire de référence (index de pression systolique, échographies vasculaires).

#### ► **Atteinte respiratoire**

- Radiographie de thorax face/profil : examen de débrouillage permettant un examen grossier des coupes (ascension, épanchements), du parenchyme (images interstitielles, systématisées...), calibre des artères pulmonaires ;
- Scanner thoracique sans et avec injection et en coupes fines : précisera le type d'atteinte parenchymateuse (PINS, LIP, PO) et recherche une embolie pulmonaire ;
- En cas de pleurésie : le plus souvent, la ponction pleurale n'est pas nécessaire (résolution sous corticoïdes). Elle est indiquée en cas de suspicion d'infection ;
- EFR/étude de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) :
  - Syndrome restrictif associé à une diminution de la DLCO en cas d'atteinte parenchymateuse ;
  - Diminution isolée de la DLCO en cas d'embolie pulmonaire ou d'HTAP ;
  - Augmentation de la DLCO en cas d'hémorragie alvéolaire ;
  - Syndrome restrictif isolé en cas de syndrome des poumons rétractés ;
- Gazométrie artérielle, à la recherche en particulier d'un effet shunt en cas de suspicion d'embolie pulmonaire ;
- Lavage broncho-alvéolaire : en cas de suspicion de pneumopathie infectieuse (germes opportunistes, BK), ou recherche d'hémorragie alvéolaire (score de Golde) ;
- Echocardiographie : en cas de suspicion d'HTAP qui sera toujours à confirmer par un cathétérisme cardiaque droit (indispensable pour diagnostiquer le mécanisme de l'HTP) ;
- Test de marche des 6 minutes.

- En cas de suspicion de syndrome des poumons rétractés :

Suspecté sur la radiographie thoracique : rétraction du volume pulmonaire liée à une surélévation des coupes diaphragmatiques parfois unilatérale, fréquemment associée à des atélectasies en bandes basales et parfois à un émoussement des culs-de-sacs pleuraux. L'angio-TDM thoracique

éliminera une maladie pleuro-pulmonaire ou vasculaire, notamment une embolie pulmonaire. Le diagnostic sera conforté, selon le plateau technique dont on dispose, par :

- Mesure des pressions inspiratoires maximum et minimum ;
- Échographie des coupes diaphragmatiques ;
- Électromyogramme des coupes diaphragmatiques (dans les centres spécialisés).

#### ► **Atteinte hématologique**

- Hémogramme avec numération des réticulocytes en cas d'anémie ;
- Haptoglobine, LDH, bilirubine libre
- Test direct à l'antiglobuline (= test de Coombs direct) ;
- Frottis sanguin à la recherche de schizocytes (ou plus exceptionnellement de dacryocytes)
- Myélogramme en cas de cytopénie présumée d'origine centrale : anémie arégénérative persistante et/ou avec réticulocytopenie, neutropénie profonde ( $< 500/\text{mm}^3$ ) ; bi- voire pancytopenie faisant suspecter une hémophagocytose ou une myélofibrose (qui nécessite alors une biopsie ostéo-médullaire pour confirmation).
- En cas de suspicion de syndrome d'activation macrophagique : recherche d'une hypofibrinogénémie, d'une hyperferritinémie, d'une hypertriglycéridémie, d'une augmentation des LDH, d'une hépatite mixte (cytolyse + cholestase). Le diagnostic est facilité par la mise en évidence d'images cytologiques d'hémophagocytose sur le myélogramme (leur absence n'élimine toutefois pas le diagnostic).
- En cas de suspicion de purpura thrombotique thrombocytopenique : dosage de l'activité de la protéase du facteur Von Willebrand (ADAMTS 13) couplée si l'activité est  $< 10\%$  à la recherche d'un anticorps anti-ADAMTS 13.
- Exploration de l'hémostase en cas de syndrome hémorragique inexpliqué : anticorps anti-facteur II, VIII...

#### ► **Atteinte hépato-gastro-entérologique**

- ASAT, ALAT, gamma GT, Phosphatases alcalines, bilirubine, amylase, lipase ;
- Selon orientation clinique : échodoppler abdominal et scanner abdominal (entérite ou « vascularite » lupique).

### **2.6.3 Examens permettant de rechercher une maladie auto-immune/déficit immunitaire associé**

Ces examens seront réalisés en fonction du contexte clinique et/ou biologique.

#### ► **Thyroïdite auto-immune**

- Dosage de TSH,
- Anticorps antithyroperoxydase et antithyroglobuline.

#### ► **Maladie de Sjögren (Cf [PNDS Maladie de Sjögren](#))**

- Recherche d'un syndrome sec oculaire et buccal ;
- Anticorps anti-SSA et anti-SSB ;

- Biopsie des glandes salivaires accessoires pour rechercher une sialadénite lymphocytaire focale histologique ;
- Éventuellement, échographie des glandes salivaires principales.

► **SAPL - Anticorps antiphospholipides** ([Cf PNDS SAPL](#))

- Anticoagulant circulant de type lupique ;
- Anticorps anticardiolipide d'isotype IgG et IgM ;
- Anticorps anti- $\beta$ 2glycoprotéine 1 ( $\beta$ -2GPI) d'isotype IgG et IgM.

► **Déficit immunitaire associé (particularité pédiatrique)**

- IgG, A et M (hypogammaglobulinémie)
- Phénotypage lymphocytaire (T et B naïfs et mémoire, anomalie des populations B transitionnelles), à discuter avec un centre spécialisé.

### **2.6.4 Examens permettant d'établir un diagnostic différentiel**

- Sérologies VIH, VHC, parvovirus B19 pour l'exclusion d'une infection virale simulant parfois initialement un LS ;
- Anticorps antiprotéines citrulinées (anti-CCP) (diagnostic différentiel entre LS et polyarthrite rhumatoïde) ;
- Selon la symptomatologie, autres auto-anticorps : anti-mitochondries, anti-LKM, anti-actine, anticytoplasme des polynucléaires (liste non exhaustive).

### **2.6.5 Examens permettant de préparer la prise en charge thérapeutique**

Ces examens seront proposés en fonction du contexte clinique et des options thérapeutiques envisagées.

- Ionogramme sanguin, glycémie, albuminémie ;
- Électrophorèse des protéines plasmatiques ;
- Calcémie – phosphorémie ;
- CPK ;
- TP, TCA ;
- Bilan lipidique ;
- Dosage des IgA sériques : recherche d'un déficit associé ;
- Recherche d'un déficit en fractions C1q, C1r, C1s, C2 du complément dans les LS avec activité effondrée du CH50 persistante pendant les périodes prolongées de rémission ;
- ECG ;
- Bilan ophtalmologique lors de la mise sous HCQ, ce bilan pouvant être fait dans les mois suivant la mise en route du traitement : examen ophtalmologique, champ visuel central automatisé 10° et OCT-SD.
- Test de grossesse ;
- Avant instauration d'un traitement par azathioprine : mesure de l'activité thiopurine méthyltransférase (TPMT) (non systématique) ;

- Avant instauration d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, d'un immunosuppresseur ou d'une biothérapie : sérologie VIH, hépatite C et B (AgHBs, AcHBs et Ac HBc) et radiographie de thorax (Cf [Fiches du CRI](#)).

### 3. Prise en charge thérapeutique

#### 3.1 Objectifs

En l'absence de traitement définitivement curatif, la prise en charge se fixe plusieurs objectifs, prenant en compte le facteur temps :

À court terme :

- Contrôler la poussée
- Obtenir la rémission

La reconnaissance relativement récente du caractère chronique de la maladie lupique, a considérablement modifié la prise en charge thérapeutique du LS. En s'inspirant de l'approche adoptée dans d'autres maladies chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde, une stratégie treat-to-target (T2T) a été proposée dans le LS. Dans cette stratégie, l'objectif cible à atteindre est la rémission. La rémission au cours du LS a été définie par le groupe DORIS (definition of remission in SLE) ([Tableau 12](#)). Si cet objectif n'est pas atteignable, l'état de « faible activité de la maladie », LLDAS (lupus low disease activity state) développé par le consortium APLC (the Asia Pacific lupus collaboration) paraît être un objectif thérapeutique.

Ces définitions ne sont toutefois pas consensuelles ; compte tenu de son manque de reproductibilité, la PGA (Physician global assessment) n'est parfois pas nécessaire. Elles constituent néanmoins une base intéressante qui permet de définir l'objectif thérapeutique à atteindre. C'est un objectif difficile à atteindre au cours du LS : 15 à 20 % à 1 an dans les essais thérapeutiques, 30 à 40 % dans les cohortes en vie réelle.

Lorsqu'un patient est en rémission pendant 1 à 2 ans (selon les études), la progression du score de séquelles est considérablement ralentie ce qui permet de diminuer l'accumulation des comorbidités et la mortalité.

**Tableau 12 : Définition de la rémission et du LLDAS au cours du LS.**

Critères	Rémission (sous traitement)	LLDAS
Activité de la maladie	Score SLEDAI <sup>1</sup> clinique = 0	Score SLEDAI-2K <sup>2</sup> ≤ 4, sans activité dans les systèmes d'organes majeurs (rein, système nerveux central, coeur, vascularite et fièvre), et sans anémie hémolytique ni activité gastro-intestinale
Nouvelle atteinte d'organes		Pas de nouvelle atteinte depuis la dernière évaluation

Évaluation par le clinicien	Score PGA <sup>3</sup> < 0,5 (sur une échelle visuelle analogique de 0 à 3)	Score PGA <sup>3</sup> ≤ 1 (sur une échelle visuelle analogique de 0 à 3)
Activité sérologique	Possible	Possible
Dose de corticoïdes	Prednisone ≤ 5 mg/j	Prednisone ≤ 7,5 mg/j
Autres traitements	Antipaludéens et/ou immunosuppresseurs à doses stables (incluant les traitements biologiques)	Traitement de maintien à doses standard par immunosuppresseurs et biothérapies (à l'exclusion des molécules en cours d'investigation)

<sup>1</sup> Systemic lupus erythematosus disease activity Index. <sup>2</sup> Systemic lupus erythematosus disease activity-Index 2000. <sup>3</sup> Physician global assessment.

À moyen terme :

- S'opposer à l'évolution prévisible des atteintes graves notamment rénales,
- Prévenir partiellement les poussées,
- Prévenir les manifestations thrombotiques (prévention primaire ou secondaire),
- Faciliter la conception et la maternité dans des conditions optimales,
- Préserver la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle,
- Chez l'enfant :
- Préserver l'insertion scolaire,
- Préserver le développement psychosocial de l'adolescent(e),
- Surveiller le développement statural et pubertaire et discuter de traitements spécifiques en cas d'anomalies,
- Assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte ;

À long terme :

- Limiter les séquelles de la maladie,
- Limiter les effets délétères différés du traitement,
- Préserver l'appareil cardiovasculaire qui est souvent le siège d'une athérosclérose précoce.
- Conserver une bonne qualité de vie.

### 3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par le médecin spécialiste du LS d'un centre expert en lien avec le médecin traitant et les spécialistes.

Les spécialistes le plus souvent impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section évaluation initiale (Cf [paragraphe 2.2](#)).

Si nécessaire :

- Recours à des professionnels paramédicaux : diététicien (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux), psychologue (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux) ;

- Recours à d'autres professionnels : assistante sociale, aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), auxiliaire de vie, kinésithérapeutes.

### **3.3 Education thérapeutique du patient**

#### **3.3.1 Définition**

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un élément clé de la prise en charge globale du patient. Cette démarche qui se doit pluridisciplinaire a été définie par l'OMS. L'HAS (Haute Autorité de Santé) a émis des guides de recommandations pour aider à la mise en œuvre de programmes ou démarches éducatives.

L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient ; elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.

Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient.

L'ETP participe à l'amélioration de la santé du patient (biologique, clinique) et à l'amélioration de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

Les finalités spécifiques de l'ETP sont l'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto-soins et la mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation.

#### **3.3.2 Le contenu de l'ETP**

Pour l'acquisition des compétences ciblées par l'ETP dans le domaine de la maladie lupique, les objectifs pédagogiques peuvent être synthétisés dans le [tableau 13](#) ci-dessous :

Tableau 13. Objectifs pédagogiques dans l'ETP du LS

Thèmes à aborder	Objectifs pédagogiques
<b>Qu'est-ce que le lupus ?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Être en mesure de s'expliquer et expliquer avec ses mots à son entourage le mécanisme de la maladie (caractère chronique, mécanisme auto-immun, évolution par poussées, les manifestations quotidiennes...).</li> <li>- Donner du sens au respect du suivi médical. Le patient doit disposer des informations sur les examens dits de routine du suivi de sa maladie, afin d'en comprendre la nécessité et l'importance, d'en respecter la planification quand elle existe et/ou de l'anticiper.</li> </ul>
<b>Prévenir les poussées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reconnaître les signes d'alarme avant-coureurs d'une aggravation/poussée potentielle devant amener à consulter.</li> <li>- Identifier parmi ces signes ceux qui témoignent d'une gravité potentielle de la maladie.</li> <li>- Mettre en place les actions adéquates face aux signes ou symptômes évocateurs d'une poussée.</li> <li>- Identifier les facteurs susceptibles de déclencher une poussée.</li> <li>- Mettre en œuvre des stratégies pour se protéger des facteurs susceptibles de déclencher une poussée.</li> </ul>
<b>Vivre avec le lupus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exprimer son vécu de la vie avec la maladie, ses propres représentations, ses souffrances.</li> <li>- Clarifier ses propres émotions.</li> <li>- Identifier ses ressources personnelles et externes à mobiliser pour répondre aux difficultés rencontrées.</li> <li>- Découvrir de nouvelles ressources utilisables ; envisager des stratégies personnelles.</li> <li>- S'autoriser à envisager des projets pour mieux vivre avec le lupus.</li> <li>- Mieux gérer sa fatigue.</li> </ul>
<b>Les traitements du lupus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Optimiser le suivi de son traitement au long cours : connaître son action, ses effets indésirables possibles, les risques de son arrêt intempestif, les règles de surveillance et de maniement (ex : AVK, Plaquenil®, corticoïdes, biothérapies...).</li> <li>- Gérer son traitement dans certaines situations de la vie quotidienne (travail, invitation, vacances...)</li> <li>- Donner du sens à la notion de traitement de fond comme :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le plaquenil®, celui que l'on prend même si on se sent bien, si aucun signe d'activité de la maladie...</li> <li>- La crème solaire et/ou crème de jour traitée anti UVA et anti UVB, indice fort (min 30) à appliquer quotidiennement même en dehors des périodes estivales.</li> </ul> </li> <li>- Importance des règles d'hygiène en cas de traitement immunosuppresseur (sensibilisation au calendrier vaccinal, éviction des contacts potentiels aux virus...).</li> <li>- L'éviction du tabac (facteur de risque cardiovasculaire mais aussi interférence avec l'efficacité du Plaquenil® et augmentation de l'activité du lupus).</li> </ul>

<p><b>Prévention</b></p> <p><b>Mesures hygiéno-diététiques</b></p>	<p>Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie en terme :</p> <p>Hygiéno-diététique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adaptation diététique en cas de corticothérapie. Pas d'unanimité sur le régime alimentaire optimal à prescrire en association à une corticothérapie. Cette prescription doit dépendre des caractéristiques propres du patient (âge, risque de diabète...) et de la corticothérapie prescrite (posologie, durée) <a href="http://www.cortisone-info.fr/">http://www.cortisone-info.fr/</a></li> <li>- Encourager une augmentation de l'activité physique d'entretien de façon adaptée.</li> <li>- Encourager une alimentation saine et équilibrée.</li> </ul> <p>De prévention :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Importance des règles d'hygiène en cas de traitement immunosuppresseur (sensibilisation au calendrier vaccinal, éviction contacts potentiels aux virus...).</li> <li>- L'éviction du tabac (facteur de risque cardiovasculaire mais aussi interférence avec l'efficacité du Plaquenil® et augmentation de l'activité du lupus).</li> <li>- Importance des risques de l'exposition solaire :             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Préconisation de l'évitement de l'exposition directe ou indirecte, de la fréquentation des lieux où la réverbération est forte, comme au bord de mer, en haute montagne, des sorties et de l'exposition aux heures les plus chaudes, soit entre 12h et 16h, où le rayonnement ultraviolets (UV) est maximal.</li> <li>o Photoprotection indispensable (même sous un temps nuageux et /ou brumeux et/ou un parasol) par :                 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Tenue vestimentaire adaptée (coton, manches longues, chapeau à large bord, traité anti UV, couleur foncée, lunettes avec filtre anti UVA/UVB...)</li> <li>➤ Écran solaire indice 50 anti-UVA et UVB en application cutanée 30 minutes avant l'exposition, à renouveler toutes les 2 heures et après chaque baignade</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><a href="http://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=856">http://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=856</a></p> <p><a href="https://youtu.be/RxeXxjwbbzo">https://youtu.be/RxeXxjwbbzo</a></p> <p><a href="https://www.youtube.com/watch?v=RxeXxjwbbzo">https://www.youtube.com/watch?v=RxeXxjwbbzo</a></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Activité physique</li> </ul>
<p><b>Grossesse</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comprendre la nécessité d'une consultation avec son médecin référent avant tout projet de grossesse, qui se doit d'être validé médicalement par celui-ci et donc l'importance d'une contraception efficace en amont.</li> <li>- Comprendre la nécessité d'un suivi pluridisciplinaire rapproché au cours de la grossesse dans le cadre d'un lupus ou d'un SAPL.</li> <li>- Identifier les signes d'alerte qui doivent faire consulter en urgence au cours d'une grossesse dans le cadre du lupus.</li> <li>- Envisager la grossesse le plus sereinement possible</li> <li>- Connaître les médicaments contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement</li> </ul>



L'ensemble de l'offre nationale en ETP dans le LS est disponible sur [l'annuaire ETP maladies rares](#).

### ► Chez l'enfant

L'éducation thérapeutique reprend la plupart des items discutés chez l'adulte et s'adapte aux différents niveaux de maturation/compréhension de l'enfant. Elle assure la bonne compréhension de la maladie par l'enfant ou l'adolescent et ses parents, des traitements et de leurs complications.

La période de la transition doit être anticipée afin de permettre une autonomisation vis à vis de la maladie et d'aborder des points spécifiques ; elle est le moment pour répondre et solliciter les questions sur le tabagisme, les drogues, la sexualité, la fécondité, l'orientation professionnelle et le parcours scolaire, le traitement et l'adhésion thérapeutique... L'aménagement des activités scolaires et sportives en fonction des manifestations de la maladie doit être envisagés si besoin.

L'ETP dans le cadre de la transition doit permettre

- de mieux se préparer au changement du suivi de la pédiatrie à la médecine de l'adulte ;
- d'exprimer le ressenti vis-à-vis du moment du changement du suivi de la pédiatrie vers la médecine de l'adulte ;
- de faire émerger les différences entre la prise en charge en pédiatrie et en médecine d'adulte afin de mieux appréhender la transition.
- L'ensemble des sujets de l'ETP pour l'adolescent·e avec un lupus sont abordés sur le site : [www.adolupus.fr](http://www.adolupus.fr)

Les autres aspects de l'éducation thérapeutique sont identiques à ceux de l'adulte.

### ► Rôle des associations de patients

Un cadre associatif dédié est souvent utile, en particulier pour aider certains malades à sortir de leur isolement.

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par le centre de référence, le centre de compétence, la filière, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie

- en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.
- en s'associant à des projets de conférences, de programme d'ETP...

Les coordonnées des associations de patients concernées par le LS sont transmises à la famille. Il n'existe pas en 2023 d'association spécifiquement dédiée au LS pédiatrique.

### ► Rôle des représentants des usagers

L'implication des représentants des usagers dans les établissements de santé est à encourager dans la construction du programme d'ETP et également dans sa réalisation.

## 3.4 Traitements pharmacologiques

Pour des raisons de simplicité, les guides médecins citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si, pour des raisons explicites, tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

### 3.4.1 Traitements de fond

Le LS étant une maladie chronique, un traitement de fond susceptible de prévenir efficacement les poussées sans avoir d'effets indésirables majeurs est justifié et doit être proposé à tous les lupiques (sauf contre-indication). Ce traitement de fond repose essentiellement sur l'HCQ et parfois les corticoïdes et les immunosuppresseurs et les biothérapies.

#### ► Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine (HCQ) a l'AMM en « traitement d'appoint ou en prévention des rechutes des lupus systémiques ». **L'HCQ doit être prescrite en prévention des rechutes à tous les patients lupiques (sauf contre-indication)** (Niveau de preuve = 2 ; recommandation = A). La posologie quotidienne reste discutée. **L'efficacité de l'hydroxychloroquine a été démontrée à 6,5 mg/kg/j. Le risque de maculopathie est augmenté quand la prise effective quotidienne dépasse 5 mg/kg/j au long cours (supérieure à 5 ans) ;** il s'agit d'une toxicité cumulative et qui reste cependant faible. Il est aussi possible de s'aider des taux sanguins d'HCQ pour ajuster la posologie ce qui permet de mieux prendre en compte l'adhésion variable des patients (augmentation du risque de rechute pour des taux inférieurs à 750 ng/mL).

Le dépistage régulier après 5 ans (Cf [Tableau 17](#)) permet de détecter les anomalies infra-cliniques très précoces, d'adapter la posologie et de prévenir les complications cliniques.

De plus, en raison de la seule présentation disponible de l'HCQ sous la forme de comprimés non sécables à 200 mg, une dose quotidienne en hydroxychloroquine de 400 mg/j si la fonction rénale est normale est généralement utilisée. La posologie de l'HCQ doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale. Des préparations magistrales peuvent être effectuées pour l'enfant en fonction de son poids.

La dose d'HCQ peut également être diminuée en cas d'insuffisance hépatique, petit masse corporelle... (Cf [Tableau 17](#)).

Un examen ophtalmologique initial (Cf [Tableau 17](#)) recherche une éventuelle rétinopathie dont l'existence peut contre-indiquer ce traitement mais ne doit pas retarder la mise en route du traitement.

### ► Chloroquine

La chloroquine (CQ) a également l'AMM mais n'est disponible qu'en préparation magistrale remboursable dans le traitement préventif des rechutes de lupus systémique à la dose quotidienne initiale de 200 mg/j.

Il est possible de prescrire une préparation magistrale de gélules de phosphate de chloroquine 160 mg (correspondant à 100 mg de chloroquine base) et en prescrivant initialement 2 gélules par jour.

## **3.4.2 Prise en charge de la fatigue**

La reconnaissance par le médecin et l'entourage du caractère invalidant et imprévisible de la fatigue est fondamental à l'acceptation des conseils hygiéno-diététiques qui seront prodigués à la patiente ou au patient. On pourra ainsi proposer une prise en charge diététique d'erreurs nutritionnelles ou d'un surpoids, l'adoption d'un rythme veille sommeil fixe, l'adaptation des horaires ou de l'activité professionnelle en lien avec le médecin du travail, et insister sur l'importance de l'adhésion au traitement de fond de la maladie.

Le bénéfice d'une activité physique régulière sur la fatigue au cours du lupus a été démontré dans plusieurs études et permet de prévenir le déconditionnement à l'effort et les conséquences d'une corticothérapie au long cours (lipodystrophie, amyotrophie). La prescription d'une APA (activité physique adaptée) conformément aux [recommandations de la HAS](#) est d'une grande aide. Les modalités de remboursement dans le cadre de l'ALD doivent être précisées prochainement et il est utile d'inciter la patiente ou le patient à se renseigner auprès de sa mutuelle sur les possibilités de remboursement d'un programme d'APA.

## **3.4.3 Traitements des atteintes spécifiques et atteintes d'organe**

Le [chapitre 3.4.11](#) abordera les points plus spécifiques de la prescription chez l'enfant.

## **3.4.4 Traitement des manifestations dermatologiques**

La première mesure thérapeutique à mettre en œuvre dans le traitement du lupus cutané est la photoprotection, en évitant l'exposition solaire et au moyen de crèmes protectrices et de vêtements protecteurs contre les UV.

Les lupus cutanés sont plus ou moins difficiles à traiter selon leur type et leur localisation. Dans l'ensemble, les lupus les plus résistants sont surtout les lupus discoïdes. Il est important de distinguer les lésions cutanées actives (érythème, desquamation), des lésions cutanées cicatricielles (atrophie et dyschromie) qui ne sont pas accessibles à un traitement anti inflammatoire (laser à discuter, lipofilling si atrophie de l'hypoderme).

**Lupus aigu :** La prise en charge thérapeutique des atteintes extra-cutanées très fréquentes peut permettre de traiter ces lésions. L'association à un traitement local est parfois nécessaire (Cf ci-dessous).

**Lupus subaigu :** En cas de lupus érythémateux subaigu, il convient de chercher la possibilité d'un médicament inducteur (Cf [Tableau 4](#)) et de discuter son arrêt en fonction de la balance bénéfice/risque.

**Lupus discoïde :** Il est essentiel d'évaluer le risque cicatriciel et de proposer une thérapeutique efficace rapidement afin de prévenir l'apparition d'atrophie définitive.

### Traitements locaux

- Corticoïdes locaux : AMM dans le lupus érythémateux discoïde, 1 fois/jour avec diminution progressive : dermocorticoïdes légers (visage : désionide 0.5%, courte période car risque d'atrophie sur le visage) et fort à très fort (cuir chevelu et tégument hors visage ; fort = dipropionate de bétaméthasone ; très fort : clobétasol). Il existe des formes en crème, en pommade (lésions sèches et lèvres), en gel (muqueuse buccale) et en mousse (cuir chevelu). A ne pas appliquer autour des yeux.
- En cas de résistance aux corticoïdes locaux : traitement local à base de tacrolimus 0,1 % (hors AMM), 0,1 à 0,03 % chez l'enfant, en 1 à 2 applications par jour sur ordonnance d'exception, prescription réservée aux dermatologues et pédiatres.

### Traitement systémique de première intention

Le choix des traitements systémique dépend de la sévérité de l'atteinte cutanée qui peut être évaluée par le score CLASI activité (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index) : faible CLASI activité 0 - 9 ; modérée : 10 - 20, sévère > 20, la demande du patient (décision médicale partagée) ; le risque cicatriciel, les autres atteintes systémiques, le désir de grossesse et les autres comorbidités (Cf [Annexe 4](#)).

**Hydroxychloroquine (HCQ)** et Chloroquine (CQ) ont l'AMM dans ces 2 indications à utiliser en cas d'échec des traitements locaux ou d'emblée, en association en cas de formes modérées à sévères :

- Aux doses de 6,5 mg/kg/j pour l'HCQ et de 3-4 mg/kg/j pour la CQ (actuellement uniquement disponible en préparation magistrale, Cf ci-dessus),
- Amélioration clinique nette dans plus de 60 % des cas. L'efficacité pleine peut être jugée après 3 à 4 mois de traitement,
- En cas d'échec, s'assurer :
- De la prise correcte du médicament en dosant l'hydroxychloroquine dans le sang
- De l'absence de facteurs inducteurs : exposition solaire, tabagisme actif (facteur de résistance à l'HCQ et la CQ).

Le changement de l'HCQ par la CQ ne semble avoir d'intérêt qu'en cas d'intolérance de l'HCQ.

Corticoïdes par voie générale

Ils sont souvent utilisés pour l'atteinte extra-cutanée du LS et semblent être plus efficaces pour l'atteinte cutanée aiguë et subaiguë que discoïde. Pour l'atteinte cutanée la corticothérapie générale doit être donnée sur la période la plus courte possible en pesant le bénéfice risque mais peut parfois être utile pour contrôler les lésions lupiques inflammatoires. L'utilisation des corticoïdes semble en particulier intéressante pour les panniculites lupiques en début de traitement.

### Traitements de deuxième intention

Ils sont associés à la poursuite du traitement par HCQ.

- Méthotrexate

Le Méthotrexate est prescrit **hors AMM** à des doses allant de 15 mg à 25 mg par semaine chez l'adulte (voie orale ou sous cutanée).

Le Méthotrexate est en 2ème position dans les recommandations européennes après l'HCQ. Son efficacité nécessite un minimum de 3 à 4 mois de traitement.

- Thalidomide

Il est indiqué dans « les formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2ème ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine) », dans le cadre d'une **Recommandation Temporaire d'Utilisation** (RTU : <http://www.rtu-thalidomide-celgene.fr>).

Il est prescrit en traitement d'attaque à la dose initiale de 50-100mg/j pendant 1 mois :

- Meilleure tolérance en débutant à 50mg/j. Augmentation à 100mg/j en cas d'amélioration insuffisante après 1 à 2 mois
- Rémission des lésions dans plus de 70 % des cas, obtenue en moins de 3 mois (études ouvertes) mais risque de rechute à l'arrêt,
- Baisse progressive de la dose d'entretien jusqu'à la dose la plus faible permettant d'éviter les rechutes (50 mg, 2 à 4 fois par semaine),
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant 4 semaines avant le début du traitement, pendant toute la durée de celui-ci et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du thalidomide, même en cas d'interruption du traitement, à moins qu'elles ne déclarent une abstinence totale et continue, qui sera confirmée de façon mensuelle. Un dosage des  $\beta$ HCG plasmatique doit être effectué tous les mois.
- En raison du passage possible du thalidomide dans le sperme, tous les hommes doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de méthode contraceptive, et pendant 1 semaine à l'issue du traitement et/ou en cas d'interruption des prises.
- **La remise d'un carnet et d'un formulaire de soin est indispensable.** La prescription doit être renouvelée tous les mois. La délivrance est uniquement hospitalière et conditionnée à la négativité du dosage des  $\beta$ HCG plasmatiques réalisé mensuellement.
- Effets indésirables les plus fréquents : neuropathie axonale sensitive et distale (contre-indication chez sujets prédisposés : alcooliques, diabétiques compliqués...)

avec possibilité de réaliser une étude des vitesses de conduction nerveuse initiale puis régulière et un arrêt du thalidomide en cas d'apparition de signes cliniques de neuropathie, somnolence (mieux acceptée en cas de prise le soir), constipation, prise de poids, aménorrhée ou impuissance chez l'homme, céphalées,

- Risque de thrombose artérielles et veineuses liée à l'administration du thalidomide, accru dans le LS par la présence fréquente des anticorps antiphospholipides. Du fait de cet effet prothrombotique du thalidomide, il est conseillé de l'associer systématiquement à 100 mg d'aspirine et à la poursuite de l'HCQ.

- Anifrolumab (Saphnelo®)

Anticorps monoclonal humain de type IgG1κ dirigé contre le récepteur des interférons de type 1, IFNAR1. Il a l'AMM dans les formes cutanées modérées à sévères, actives avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard et est remboursé en sus du GHS dans le LS avec une atteinte cutanée active chez les patients inéligibles au belimumab ou en cas d'échec du belimumab. Il a démontré son efficacité sur des critères de jugements secondaires sur un score spécifique d'évaluation de l'activité cutanée, le score CLASI activité avec une efficacité supérieure au placebo dès la semaine 8. L'anifrolumab semble être actif sur tous les types de lésions cutanées lupiques (lésions aiguës, subaiguës et discoïdes) et son efficacité semble rapide (1 mois). Il est donné par voie intra-veineuse (300 mg/mois).

- Belimumab (Benlysta®)

Anticorps monoclonal humain de type IgG1λ dirigé contre la forme soluble de Bly, il a l'AMM en association au traitement habituel, chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard. Il a également l'AMM dans la néphropathie lupique. L'administration se fait par voie intra-veineuse à la posologie de 10 mg/kg aux jours 0, 14 et 28 du traitement, puis toutes les 4 semaines ou par voie sous-cutanée à la dose de 200 mg toutes les semaines. Le traitement par Benlysta® doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus systémique. Les 2 premières injections sous-cutanées doivent être effectuées en milieu hospitalier. L'arrêt du Benlysta® doit être envisagé en l'absence d'amélioration du contrôle de la maladie après 6 mois de traitement. Cependant, un début d'efficacité tardif, jusqu'à 12 mois de traitement, est possible. Le belimumab semble être plus actif sur les lésions cutanées de lupus aigu et subaigu que sur les lésions de lupus chronique. Le belimumab intra-veineux est remboursé en sus du GHS dans le LS. Le belimumab sous-cutané n'est pas remboursé en sus du GHS quelle que soit son indication.

### Thérapeutiques d'exception : alternatives thérapeutiques pour les lupus cutanés résistants

- **Mycophénolate mofétil** (hors AMM) : il est rarement utilisé en France spécifiquement pour le traitement du lupus cutané. Il est recommandé en 3<sup>e</sup> ligne dans les recommandations européennes du lupus cutané et est volontiers utilisé en 2<sup>e</sup> ligne aux Etats-Unis. Une étude rétrospective récente de faible effectif (34 patients) utilisant le CLASI-50 comme critère de jugement principal a retrouvé un taux de réponse de 71 % dans le lupus subaigu et 70 % dans le lupus discoïde aux doses de 2 à 3 grammes par

jour. En cas d'intolérance digestive, le Mycophénolate mofétil peut être remplacé par l'acide mycophénolique comprimés à 360 mg 4 à 6 comprimés par jour.

- **Azathioprine** (AMM dans les formes sévères de LS, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes) : l'azathioprine est rarement prescrite spécifiquement dans l'atteinte cutanée du lupus. Il n'est pas recommandé dans le lupus cutané isolé dans les recommandations européennes. Une étude européenne rétrospective chez 27 patients avait rapporté des taux de réponse de l'ordre de 80 % dans le lupus subaigu et 50 % dans le lupus discoïde.
- **Dapsone** (AMM dans les dermatoses à médiation neutrophilique dont le lupus cutané neutrophilique et le lupus bulleux) : 100 à 150 mg/j. Elle peut aussi être efficace dans le lupus subaigu, à une dose parfois < 100 mg/j. Effets indésirables : méthémoglobinémie et hémolyse, dose dépendantes (une prescription concomitante de 5 mg d'acide folique par jour, et non d'acide folinique, sera associé au traitement par dapsone).
- **Rétinoïdes** (hors AMM) pour des lupus discoïdes hyperkératosiques : acitrétine, alitrétinoïne ou isotrétinoïne à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j. Chez une jeune femme, la longue durée (2 ans) de la contraception imposée par la prise d'acitrétine conduit à choisir plutôt l'alitrétinoïne ou l'isotrétinoïne.
- **Lenalidomide** (Revlimid®) 5 mg/j en cas de lupus cutané réfractaire aux traitements de première et deuxième ligne ou en cas d'intolérance au thalidomide en association avec de l'aspirine à dose anti-agrégante (hors AMM : séries ouvertes). De façon intéressante, aucune neuropathie ou aggravation de neuropathie induite par le thalidomide n'a été rapporté à la dose de 5 mg/j. La prescription est réservée aux hématologues ou au médecin compétents en cancérologie ou maladie du sang. **Le lenalidomide n'a aucune efficacité sur les manifestations extra-cutanées du lupus.** Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant 4 semaines avant le début du traitement, pendant toute la durée de celui-ci et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt, même en cas d'interruption du traitement, à moins qu'elles ne déclarent une abstinence totale et continue, qui sera confirmée de façon mensuelle. En raison du passage possible dans le sperme, tous les hommes doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de méthode contraceptive, et pendant 1 semaine à l'issue du traitement et/ou en cas d'interruption des prises. Revlimid® faisant l'objet d'une surveillance renforcée du fait de son risque tératogène, les mesures additionnelles de réduction des risques mises en place pour ce produit sont [disponibles sur le site de l'ANSM](#). Comme pour le thalidomide, un carnet de surveillance et un formulaire de soin doivent être remis. Le traitement doit être renouvelé tous les mois.

### 3.4.5 Traitement des manifestations ostéo-articulaires

#### ► Arthralgies et arthrites

##### Traitement de première intention

**Les AINS et antalgiques** sont utiles lorsque les patients souffrent d'arthralgies peu intenses. Toutefois, l'utilisation des AINS en cas d'atteinte rénale, neurologique ou vasculaire est déconseillée. Leur tolérance digestive, cardio-vasculaire et rénale devra être surveillée attentivement. **L'ibuprofène est contre-indiqué en cas de lupus (risque de méningite aseptique). Il faut se méfier du risque photosensibilisant de certains AINS.**

**L'hydroxychloroquine** est en général prescrite à la dose de 400 mg/jour (une prise par jour possible). Son délai d'efficacité sur les signes articulaires est de 2 à 12 semaines.

**Les corticoïdes par voie générale** : ils sont généralement prescrits à une dose < 0,3 mg/kg/j de prednisone et dégressive. En fonction de l'intensité de l'atteinte articulaire, des bolus de solumédrol peuvent également être prescrits, en association à la corticothérapie orale, voire isolément, sans relais per os, en attente de l'efficacité des traitements de fond. La dose doit être la plus faible possible dans l'indication rhumatologique et arrêtée si possible. **L'absence de déformation ou de destruction à long terme permet d'essayer de différer autant que possible le début d'une corticothérapie pour peu que les douleurs soient contrôlées.**

##### Traitement de deuxième intention

**Le méthotrexate à faible dose (hors AMM)**, en association avec l'hydroxychloroquine, est prescrit en cas de polyarthrite lupique persistante ou récidivante, résistante à l'hydroxychloroquine. Il peut aussi se discuter précocement en cas de polyarthralgie inflammatoire invalidante, en particulier en cas de corticodépendance. La dose habituelle est de 10 à 25 mg/semaine, avec un délai d'efficacité sur les signes articulaires de 4 à 12 semaines. Au-delà de 15 mg/semaine, la dose hebdomadaire per os peut être fractionnée en 2 prises pour améliorer l'absorption ; la voie sous-cutanée ne pose pas ce problème. Ce traitement peut avoir un effet d'épargne cortisonique. Il sera associé à une supplémentation folique, avec la prise de 5 ou 10 mg d'acide folique le lendemain ou le surlendemain de la prise de méthotrexate.

L'efficacité des **autres immunosuppresseurs** sur les signes articulaires (azathioprine, mycophénolate mofétil (**hors AMM**) ou acide mycophénolique (**hors AMM**), leflunomide (**hors AMM**), cyclophosphamide) n'est pas démontrée mais un effet bénéfique est possible.

**Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes** peuvent être proposées en cas d'arthrites chroniques, notamment des grosses articulations, ne répondant pas aux traitements médicamenteux. En cas de monoarthrite, une origine infectieuse devra être préalablement éliminée.



### Traitement de troisième intention

Ces traitements de troisième intention ont un intérêt soit en cas de résistance (ou intolérance) aux traitements de seconde intention ou à visée d'épargne cortisonique.

Le **Belimumab** (Benlysta®). Les données cliniques suggèrent une certaine efficacité sur le domaine articulaire, avec un potentiel d'épargne cortisonique.

L'**anifrolumab** (Saphnelo®). Des données post-hoc sur des études poolées suggèrent une efficacité possible sur le domaine articulaire et une épargne cortisonique. Il n'est cependant éligible au remboursement que dans les formes de LS avec atteinte cutanée active malgré un traitement standard, chez les patients non éligibles ou en échec au belimumab.

Le **Rituximab** (hors AMM), un anticorps chimérique anti-CD20 qui induit une déplétion des lymphocytes B. Bien que le rituximab n'ait pas montré son efficacité dans une étude randomisée (EXPLORER), **il peut être discuté en cas de forme articulaire réfractaire, notamment en cas de présence d'ACPA (Rhupus).**

L'**Abatacept** (hors AMM), une molécule agoniste du point de contrôle CTLA4 (CTLA4-Ig), peut avoir un intérêt dans les formes articulaires érosives (Rhupus).

#### ► Rhumatisme de Jaccoud

Le traitement médical n'est pas efficace sur les déformations acquises et les douleurs qui en découlent, mais un contrôle optimal d'une atteinte articulaire inflammatoire associée pourrait freiner son évolution. Le port d'orthèse et la réadaptation sont proposés. La prise en charge chirurgicale est déconseillée, hormis la réalisation d'une arthrodèse en cas de luxation responsables d'un handicap fonctionnel.

#### ► Ostéonécrose aseptique

En dehors de l'utilisation la plus pertinente possible des corticoïdes, il n'y a pas de traitement préventif des ostéonécroses aseptiques. La mise en évidence d'une ostéonécrose symptomatique d'une grosse articulation justifiera d'un avis chirurgical.

#### ► Prévention de l'ostéoporose cortico-induite

Une supplémentation vitamino-calcique est recommandée de même qu'une activité physique régulière. Il est recommandé de suivre les recommandations sur la prévention de l'ostéoporose corticoinduite. Chez les sujets de moins de 50 ans, traités par corticoïdes pour plus de 3 mois, un traitement antiostéoporotique (bisphosphonates/tériparatide) ne sera pas systématique. Une évaluation individuelle du risque devra être effectuée et un traitement antiostéoporotique (bisphosphonates/tériparatide) sera proposé en fonction de cette évaluation ou en cas de fracture de faible traumatisme.

On rappellera que chez la femme non ménopausée, la mise en route d'un traitement antiostéoporotique nécessite une contraception. Les bisphosphonates qui ont un faible effet

rémanent (risédronate) devront être privilégiés. Une grossesse est à déconseiller pendant le traitement et dans les 6 mois suivant l'arrêt du bisphosphonate.

### 3.4.6 Traitement de l'atteinte rénale

Le traitement est dépendant du type histologique de la glomérulonéphrite lupique ([Tableau 10 classification de l'ISN/RPS 2003](#)).

#### ► Glomérulonéphrites lupiques de classe I et de classe II

Aucun traitement spécifique n'a démontré son intérêt. En cas de syndrome néphrotique, on peut suspecter une atteinte podocytaire du lupus et être amené à proposer une corticothérapie telle celle proposée dans les syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimales.

#### ► Glomérulonéphrites lupiques de classe III C ou IV C, sans activité (notées A 0%), sans classe V ajoutée

Aucun traitement spécifique supplémentaire n'est nécessaire. **Un traitement non spécifique (ou non immunologique) de la maladie rénale chronique est requis (hormis le traitement néphroprotecteur).** Le traitement de fond doit être poursuivi. Le traitement d'entretien (Cf. § concernant les classes III ou IV A) peut être (re)discuté selon le contexte (chronologie, sévérité antérieure, rechutes antérieures, projet de grossesse, importance de la chronicité...).

#### ► Glomérulonéphrites lupiques de classe III(A) ou IV(A)+/-C+/-V

Ce sont les formes les plus sévères. Il faut obtenir la rémission de la glomérulonéphrite. Les définitions actuelles de la rémission rénale sont multiples et controversées. On considère schématiquement que la rémission est obtenue cliniquement lorsque la fonction rénale est restée stable ou revenue à sa valeur basale, lorsque la protéinurie a idéalement disparu (< 0,5 g/g (ou 50 mg/mmol de créatininurie) ou 0,5 g/24 heures) ou est < 0,7 g/24 heures après 1 an de traitement. La rémission doit être amorcée au plus tard 2 à 3 mois après le début du traitement (diminution de 25 % de la protéinurie<sup>1</sup> à M3, et de 50 % à M6) et obtenue le plus tôt possible dans les 12 mois qui suivent le début du traitement. **Il est essentiel de rappeler ici la mauvaise corrélation entre les résultats histologiques et la protéinurie ; la règle étant de rebiopsier en cas de doute sur l'évolution.**

L'élément pronostique majeur de la réponse rénale est la diminution de la protéinurie, idéalement dans l'année suivant le début du traitement. L'hématurie n'a pas de valeur pronostique. **L'absence de dégradation de la fonction rénale est également importante.**

En cas de doute sur l'obtention de la rémission et en l'absence de rémission à 12 mois, il faut refaire une biopsie rénale pour l'affirmer ou l'infirmer. La réalisation d'une biopsie rénale systématique de réévaluation à 12 mois est non consensuelle.

<sup>1</sup> L'objectif proposé de réduction de la protéinurie est de 25 % ou plus à 3 mois et 50 % ou plus à 6 mois. En cas de non atteinte de cet objectif, il est conseillé de demander avis auprès d'un centre de référence ou de compétence.

Pendant longtemps le traitement était séparé en 2 phases : induction de la rémission (traitement d'attaque) puis maintien de la rémission (traitement d'entretien) dont l'objectif principal est la prévention des rechutes. Cette séparation est probablement artificielle, l'évolution de l'atteinte rénale étant un continuum et les traitements dits « d'entretien » étant souvent débutés avant l'obtention de la rémission. Nous avons cependant maintenu la séparation du traitement en 2 phases : traitement d'attaque suivi par le traitement de maintien.

### Traitement d'attaque

Il repose nécessairement sur l'association d'une corticothérapie et d'un immunosuppresseur (niveau de preuve = 1 ; recommandation = A).

- Corticothérapie

Il faut limiter les doses de stéroïdes pour éviter leurs effets indésirables à court et à long termes... Le corticoïde per os de référence est la prednisone (**AMM**). La dose initiale fait l'objet de controverse et reste empirique.

La corticothérapie à doses moyennes (autour de 0,5 mg/kg/j de prednisone), surtout après des bolus de Méthylprednisolone, est venue progressivement supplanter la corticothérapie à fortes doses, avec des résultats équivalents, notamment chez les patients caucasiens ou sans signes histologiques de sévérité.

Chez les patients afro-américains ou en présence de croissants, certaines équipes recommandent comme posologie initiale de prednisone des doses fortes (0,5 à 1 mg/kg/j) sans dépasser 60 à 80 mg/j en cas de poids élevé.

Quel que soit le schéma, la corticothérapie peut être initiée par voie intraveineuse (perfusion de 500 ou de 1000 mg de méthylprednisolone (solumédrol®)), 3 jours de suite, puis relayée par voie orale.

Les mesures diététiques d'accompagnement de la corticothérapie doivent être suivies. Le sevrage éventuel doit prendre en compte le risque potentiel d'insuffisance surrénalienne.

Nous proposons deux schémas à titre indicatif ([Tableau 14](#)) : une corticothérapie pour les cas usuels et une corticothérapie pour les formes sévères (associées à une insuffisance rénale aigüe et/ou à une activité histologique > 50 %).

Tableau 14 : Schémas indicatifs pour la corticothérapie

<b>CORTICOTHERAPIE à dose MODEREE (cas usuels)</b>							<b>CORTICOTHERAPIE POUR LES FORMES SEVERES</b> (Insuffisance rénale aigue et/ou activité histologique >50% ou atteinte sévère neurologique centrale, myocardite)						
M0		Méthylprednisolone 500 à 1000 mg/j					J1, J2, J3		Méthylprednisolone 500 à 1000 mg/j				
Poids (kg)		80	70	60	50	40	Poids (kg)		80	70	60	50	40
		Prednisone en mg/j							Prednisone en mg/j				
S1 et S2 (1/2mg/kg/j)		40	35	30	25	20	S1 et S2 (1mg/kg/j)		80	70	60	50	40
S3 et S4		35	30	25	20	17,5	S3 et S4		60	50	45	35	30
M1		S5 et S6					S5 et S6 (1/2mg/kg/j)		S5 et S6				
		30	25	20	17,5	15			40	35	30	25	20
		S7 et S8					S7 et S8		S7 et S8				
		25	20	17,5	15	15			30	25	20	20	17,5
M2		S9 et S10					S9 et S10		S9 et S10				
		20	17,5	15	12,5	12,5			22,5	20	15	15	12,5
		S11 et S12					S11 et S12		S11 et S12				
		17,5	15	12,5	10	10			17,5	15	12,5	12,5	10
M3		S13 et S14					S13 et S14		S13 et S14				
		15	12,5	10	10	7,5			15	12,5	10	10	7,5
		S15 et S16		10		7,5	S15 et S16		12,5		10		7,5
M4		S17 et S18					S17 et S18		S17 et S18				
		10	7,5						10	7,5			
		S19 à M6					S19 à M6		S19 à M6				
		7,5							7,5				
		M7 à M12					M7 à M12		M7 à M12				
		5							5				
1 an		Arrêt à discuter					1 an		Arrêt à discuter				

Trois agents peuvent être utilisés en plus de la corticothérapie :

- **Le cyclophosphamide** (Niveau de preuve = 1 ; recommandation = A) (AMM).

Plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés :

- Par voie IV 500 mg toutes les 2 semaines pendant 3 mois (6 injections) (schéma type EURO-LUPUS) (Niveau de preuve = 4 ; recommandation = B).
- Par voie IV de 0,5 à 0,7 g/m<sup>2</sup> de surface corporelle (à adapter selon le nadir leucocytaire, la fonction rénale et l'âge) toutes les 4 semaines pendant 6 mois (schéma type NIH court).

Le schéma EURO-LUPUS permet de limiter la dose cumulée de cyclophosphamide et doit être préféré en l'absence d'éléments de gravité pouvant justifier le schéma NIH.

La forme orale du Cyclophosphamide n'est plus qu'exceptionnellement utilisée (formes réfractaires) du fait de sa toxicité (fortes doses cumulées).

La préservation ovarienne sera abordée plus tard dans le document (Cf [Chapitre 3.5.6](#)).

- **Mycophénolate mofétil (MMF)** (hors AMM, niveau de preuve = 2 ; recommandation = A)

La dose de MMF recommandée à atteindre est de 3 g/j en deux prises chez l'adulte, pendant 6 mois. La dose utilisée en pratique se situe le plus souvent entre 2 et 3 grammes/jour (du fait d'une fréquente intolérance digestive à 3 grammes/jour). Une suspension buvable est également disponible.

L'acide mycophénolique sodique (Myfortic®) (1 cp de 500 mg de Cellcept® = 1 cp de 360 mg de Myfortic®) est également disponible, les données sont cependant limitées.

- Le belimumab

Le belimumab (inhibiteur de BLYS ; par voie intraveineuse de 10mg/kg à J1, J15, M1 puis tous les mois) a désormais une AMM comme traitement associé d'emblée au cyclophosphamide ou au MMF, et à la corticothérapie, au cours des glomérulonéphrites lupiques de classe III(A) ou IV(A), puis poursuivi pendant au moins 24 mois.

Les injections sous-cutanées hebdomadaires de Belimumab peuvent être proposées avec une dose de 400 mg par semaine le premier mois relayées par des doses de 200 mg par semaine ensuite.

Il n'y a pas actuellement de consensus sur son adjonction à tous les patients ou selon la situation clinique (rechute, atteintes extra-rénales, atteinte rénale sévère). Les 2 schémas thérapeutiques peuvent être proposés.

**La voclosporine**, inhibiteur de la calcineurine, augmente la probabilité de réduction de la protéinurie dans un essai, randomisé, multicentrique, en sus du traitement associant le MMF et une corticothérapie. La commission de transparence en France n'a pas retenu la voclosporine dans cette indication.

La place des anti-CD20 de 2<sup>ème</sup> génération (obinutuzumab) et des anti-récepteur de l'interferon (anifrolumab) en traitement d'induction est en cours d'évaluation.

Des traitements sans corticothérapie orale sont potentiellement intéressants mais n'ont pas été validés (essai clinique en cours).

Les objectifs du traitement d'attaque sont évalués entre 3 et 6 mois (en fonction des paramètres initiaux) et sont :

- D'arrêter la dégradation de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale aiguë initiale,
- De réduire la protéinurie d'au moins 50 % à 6 mois
- De permettre une décroissance de la corticothérapie (schématiquement prednisone 5 à 10 mg/ j entre 3 et 6 mois)

Il est essentiel avant d'évoquer une forme résistante de vérifier l'adhésion thérapeutique (médicaments per os ou en sous-cutané). En cas de validation de l'observance, une nouvelle biopsie rénale peut être proposée, pour distinguer des lésions actives persistantes, de lésions chroniques séquellaires, notamment en cas de persistance d'une protéinurie (> 0,7 g/24h à 12 mois) malgré un traitement bien conduit.

### Formes résistantes

En cas de forme résistante avérée (décroissance insuffisante de la protéinurie à 3 mois ou de moins de 50 % à 6 mois ou dérive de la fonction rénale) avec un des 2 immunosuppresseurs (CYC ou MMF), il est recommandé d'essayer l'autre immunosuppresseur, voire d'ajouter du belimumab si non mis d'emblée, entre M6 et M12 du traitement.

### Formes réfractaires

Les néphropathies lupiques de classe IIIA ou IVA réfractaires sont celles qui ne répondent pas voire s'aggravent en dépit d'un traitement bien conduit (ci-dessus). Plusieurs traitements peuvent être proposés :

- Le rituximab (hors AMM) (375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle à J1, J8, J15, J22, ou 1 g à J1 et J15) ou l'obinutuzumab (hors AMM, 1g à J1 et J15), éventuellement suivi par un traitement d'entretien bi-annuel et basé sur le taux de lymphocytes B CD19+ circulants) peut être utilisé en 3<sup>e</sup> intention au cours du traitement d'attaque.
- Le tacrolimus (ou la ciclosporine) peut être proposé dans des cas difficiles, en association avec des stéroïdes +/- le MMF. Le risque de rechute à son arrêt n'est pas évalué puisqu'il s'agit d'un potentiel néphrotoxique.

Dans cette indication, il est recommandé de prendre l'avis d'un centre de référence, d'un centre de compétence ou d'un centre expert.

## Traitement d'entretien

- Chez qui initier un traitement d'entretien ?

Un traitement d'entretien est nécessaire pour tous les patients ayant une glomérulonéphrite lupique proliférative avec signes d'activité histologique (glomérulonéphrites de classe III ou IV A +/-C +/-V de la classification de l'ISN/RPS 2003) dans le but de prévenir les rechutes (près de 35% des patients traités par corticoïdes et immunosuppresseurs auront au moins une rechute rénale avec un risque plus élevé dans les années qui suivent le traitement d'attaque).

- Quand débiter le traitement d'entretien ?

Le traitement d'entretien est nécessaire dès la fin du traitement d'attaque.

- Quels traitements utiliser pour l'entretien ?

Il n'y a aujourd'hui plus d'indication pour le cyclophosphamide en traitement d'entretien.

**Le MMF** est efficace (voire plus efficace que l'azathioprine selon l'étude ALMS2), sa posologie doit être entre et 1g matin et soir et 500 mg matin et soir (on débute le traitement d'entretien à 1 g matin et soir et l'on peut réduire ensuite progressivement). Le MMF est incompatible avec la grossesse.

**L'azathioprine** est efficace. Il est initié à 2mg/kg/j en une prise, et peut être réduit progressivement à 1mg/kg/j. Il est compatible avec la grossesse.

Le mycophénolate sodique n'a pas fait l'objet d'étude spécifique au cours du lupus rénal. Son utilisation comme traitement d'entretien peut être discutée et fondée sur sa similarité d'action avec le MMF. Il est incompatible avec la grossesse.

**Le rituximab** n'a pour l'instant pas été validé en entretien mais peut être discuté chez les patients ayant présenté une forme réfractaire au traitement d'induction standard mais sensible au rituximab ou des patients en échec d'entretien avec l'Azathioprine ou le MMF (rechutes en dépit de ces traitements en l'absence d'inobservance).

**Le belimumab** est utilisé en période d'entretien puisque poursuivi au moins deux ans lorsqu'initié avec l'induction. Son initiation pendant la phase d'entretien n'a pas été validée. Son utilisation comme traitement d'entretien sans immunosuppresseur classique n'est pas validée.

- Quelle est la durée du traitement d'entretien ?

Le traitement d'entretien doit être maintenu 2 à 3 ans au minimum.

Au-delà de 2 à 3 ans, sa poursuite est efficace pour réduire le risque de rechute mais le rapport bénéfique (prévention des rechutes) / risque (effets indésirables) n'est pas établi pour tous les patients : l'arrêt ou la poursuite doivent faire l'objet d'une évaluation personnalisée.

Il faut probablement poursuivre au-delà de 3 ans chez les patients à risque élevé de rechutes (antécédents de rechutes, persistance de l'activité non rénale du lupus, persistance d'une consommation du complément, persistance d'une protéinurie (supérieure à 0,5 g/g), persistance d'une faible activité histologique de la glomérulonéphrite en l'absence de protéinurie, situation à risque de rechute telles une grossesse en cours ou souhaitée...) ou patients chez lesquels un risque de rechute exposerait à un risque d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique (risque de recours définitif à la dialyse ou la transplantation).

Il est possible de réaliser une biopsie rénale pour juger la possibilité d'interrompre ou le besoin de poursuivre l'entretien : la persistance de lésions d'activité malgré une rémission clinique de la glomérulonéphrite est corrélée à un risque de rechute de la glomérulonéphrite en cas d'interruption du traitement d'entretien, à l'inverse il est réduit en l'absence d'activité histologique.

Il est possible d'interrompre après deux ou trois ans, progressivement sur 6 à 12 mois chez les patients qui ne présentent pas de risque de rechute, ni clinique, ni histologique.

### ► Glomérulonéphrites lupiques de classe V pure, ou de classe IIIC+V ou de classe IVC+V

Peu d'études évaluant le traitement des glomérulonéphrites lupiques de classe V pures étaient d'effectif suffisant et de méthodologie appropriée en raison de la rareté de ces formes. La seule étude contrôlée randomisée dédiée a porté sur 41 patients. Elle montre que les protocoles comprenant de la ciclosporine A (CsA) ou du cyclophosphamide intraveineux associés à de la prednisone sont plus efficaces que la prednisone seule pour induire une rémission de la protéinurie, avec un risque élevé de rechute à l'interruption de la ciclosporine. D'autres données proviennent d'études non contrôlées ou d'essais contrôlés incluant des classes V pures en plus d'autres classes. Les propositions de traitement développées ici sont des avis d'experts.

### Indications thérapeutiques

Il ne faut traiter que les formes cliniques à risque de développer des complications, soit uniquement en cas de :

- Syndrome néphrotique
- Ou protéinurie  $\geq 2$  g/24 heures ( $\geq 2$  g/g de créatininurie)
- Et/ou progression d'une insuffisance rénale sans autre cause que la glomérulonéphrite classe V pure.

Les classes V pures (ou IIIC+V ou IVC+V) sans ces facteurs de risque ne nécessitent pas de traitement spécifique, mais un traitement néphroprotecteur et une surveillance régulière pour le dépistage de transformation de classe ou d'aggravation.

### Traitements proposés

Les stéroïdes seuls sont inefficaces. Plusieurs possibilités existent :

- Prednisone (initiée à 0,5 mg/kg/j puis décroissance (même schéma que pour les IIIA ou IVA, [tableau 14](#) ci-dessus)) + MMF (2 à 3 g/j en 2 prises orales pendant 6 à 12 mois).
- RTX (1 g J1 et J15)
- Prednisone + Ciclosporine A (5 mg/kg/j en 2 prises quotidiennes, espacées de 12 heures, posologie ajustée pour un résiduel entre 75 et 125  $\mu$ g/L pendant 12 mois). Il existe un important risque de rechute (60 %) après l'arrêt de la ciclosporine.
- Prednisone (idem) + Cyclophosphamide IV (500 mg à 1g/m<sup>2</sup> de surface corporelle tous les 2 mois pendant 12 mois soient 6 injections). Le risque est la toxicité de ces doses cumulées élevées de cyclophosphamide.
- Prednisone (idem) + Azathioprine (2 mg/kg/j en une prise orale, pendant 12 mois).



- Dans une analyse en sous-groupe, avec un effectif limitant la puissance statistique de l'analyse, l'adjonction du belimumab n'a pas montré de bénéfice supplémentaire aux associations stéroïdes + cyclophosphamide ou stéroïdes + MMF.

Il n'y a pas d'indication démontrée à un traitement d'entretien pour les classes V ayant nécessité un traitement initial.

► **Glomérulonéphrites lupiques de classe VI**

Aucun traitement supplémentaire spécifique de l'atteinte rénale du lupus n'est nécessaire. Le traitement de la maladie rénale chronique doit être institué ou poursuivi.

Tableau 15 : Traitements immunosuppresseurs et d'accompagnement des glomérulonéphrites lupiques chez l'adulte (Cf [chapitre 3.4.11](#) pour les doses utilisées chez l'enfant)

	Induction de la rémission (immunosuppresseur associé à la corticothérapie)	Entretien de la rémission	Ne pas oublier
<b>1ère ligne</b>	MMF (2 à 3 g/jour)  Cyclophosphamide selon « Euro-lupus : 500 mg tous les 15 j X 6 »  +/- Belimumab (IV : 10 mg/kg à J1, J15, M1 puis tous les mois ou 400 mg/ semaine en SC le 1 <sup>er</sup> mois puis 200 mg/semaine)	MMF (2 g puis 1 g/j)  ou  Azathioprine (2 mg/kg/j)  Pendant ≥ 2 à 3 ans (poursuite ultérieure?)	Bloqueur du SRA voire gliflozine en cas de protéinurie > 1g/g et/ou HTA  Hydroxychloroquine  Prophylaxie anti-infectieuse = vaccins +/- prophylaxie de la pneumocystose
<b>En cas de sévérité importante</b>	Discuter cyclophosphamide selon NIH court (0,7 g/m <sup>2</sup> /4 semaines X 3 à 6)		
<b>Rechuteurs</b>	Ajout du belimumab si non proposé d'emblée	Poursuite du belimumab si initié	
<b>2e ligne (résistant)</b>	Switch de CYC au MMF ou du MMF au CYC +/- adjonction du belimumab si pas encore utilisé	Patients rechuteurs malgré MMF : discuter rituximab ou obinutuzumab (1g à J1 / J15 tous les 6 mois) ou tacrolimus (0.06-0,1 mg/kg/j) (ou ciclosporine)	Prophylaxie primaire antithrombotique en cas de syndrome néphrotique sévère (albumine < 20 g/L) ou de SAPL associé
<b>3e ligne (réfractaire)</b>	En ajout au traitement standard : rituximab ou obinutuzumab (1g à J1 / J15) ou tacrolimus (0,06-0,1 mg/kg/j) (ou ciclosporine) (Cf. 1 <sup>ère</sup> ligne) Avis centre de référence ou de compétence ou expert		Traitement hypolipémiant en cas d'hypercholestérolémie

### 3.4.7 Traitement des atteintes neuro-psychiatriques

#### ► Ischémiques

La prise en charge des manifestations neurologiques en lien avec une atteinte cérébrale ischémique associée aux aPL repose sur les traitements antithrombotiques et/ou antiagrégant (se reporter au [PNDS SAPL](#)).

La prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires est nécessaire (objectifs de prévention secondaire).

#### ► Inflammatoires

Concernant les manifestations neuro-psychiatriques en lien avec une atteinte cérébrale diffuse ou focale inflammatoire attribuée au LS (syndrome confusionnel aigu, psychose, myélite, catatonie), les données disponibles dans la littérature sont rares et reposent principalement sur des petites séries de patients, des études rétrospectives ou non-randomisées.

A l'instar du traitement des glomérulonéphrites lupiques de classe 3 et 4, le traitement de première intention de ces manifestations, évalué dans un seul essai randomisé, repose sur l'association d'une corticothérapie forte dose (prednisone 0,5 à 1 mg/kg/jour), souvent initiée par des bolus de méthylprednisolone (15 mg/kg/injection sans dépasser 1 g), au cyclophosphamide selon un schéma de perfusions mensuelles. Le MMF est un immunosuppresseur alternatif au CYC en raison des risques gonadiques et oncologiques induits par le CYC. Ce médicament n'a cependant jamais été comparé au CYC en essai thérapeutique. La durée du traitement corticoïde et immunosuppresseur n'est pas standardisée et doit être adaptée à la réponse thérapeutique et la tolérance du patient.

Dans les formes de lupus neuro-psychiatrique sévères et réfractaires aux corticoïdes et immunosuppresseurs, des petites séries de cas suggèrent une efficacité du rituximab et des échanges plasmatiques. Des injections intra-thécales d'immunosuppresseurs comme le méthotrexate ont été proposées. Ces stratégies n'ont jamais été correctement évaluées.

Les échanges plasmatiques peuvent être proposés de façon relativement précoces, associés au traitement corticoïde et immunosuppresseur, dans les formes catatoniques de lupus NP.

A côté du traitement immunosuppresseur, la prise en charge des manifestations psychiatriques repose également sur les traitements psychotropes conventionnels et un suivi spécialisé, en alertant le psychiatre sur les éléments suivants :

- Prendre en compte l'état somatique du patient limitant la prescription de certains psychotropes (insuffisance rénale, interactions médicamenteuses...);
- Eviter dans la mesure du possible les inducteurs de lupus (chlorpromazine...);
- S'assurer en cas de résistance aux traitements de l'absence d'iatrogénie.

L'amélioration puis la guérison sous traitement sont la règle. Elles peuvent être obtenues rapidement, en quelques jours à quelques semaines, mais en règle générale l'amélioration est plus lente. La moitié des psychoses est résolue en 3 à 6 mois. Les séquelles neuropsychologiques sont

fréquentes. La plupart des patients n'ont qu'un seul événement neuropsychiatrique au cours de l'évolution du LS.

La prise en charge des manifestations neuropsychiatriques non liées au LS repose principalement sur le traitement des affections comorbides et les thérapies symptomatiques comportant anxiolytiques, antipsychotiques, antidépresseurs et psychothérapies non médicamenteuses.

En cas de manifestation neuro-psychiatrique induite par la corticothérapie, l'évolution est spontanément favorable à l'arrêt ou à la franche réduction de la dose quotidienne de corticothérapie dans 90 % des cas.

La collaboration avec un psychiatre et un psychologue clinicien est indispensable.

### **3.4.8 Traitement des atteintes cardiovasculaires**

#### **► Prévention et correction des FDRCV traditionnels**

Cela concerne la correction/le contrôle d'une obésité, d'un surpoids, d'un diabète, d'une hypercholestérolémie, d'une HTA (objectif PA < 130/80 mmHg), l'arrêt du tabac et l'incitation à l'activité physique (y compris par le recours à un programme d'activité physique adaptée).

#### **► Péricardite**

Une corticothérapie à doses modérées est habituellement nécessaire, de 0,3 à 0,5 mg/kg/jour, parfois initiée dans les formes sévères par des bolus de méthylprednisolone (500 à 1000 mg, 1 à 3 jours de suite).

Un traitement par AINS/aspirine est possible lorsque l'épanchement péricardique est peu important et paucisymptomatique (sous réserve de la fonction rénale pour les AINS).

L'adjonction d'un traitement par colchicine est justifiée.

#### **► Myocardite symptomatique**

La corticothérapie à forte dose est nécessaire (prednisone 1 mg/kg/jour) :

- Parfois associée à des immunosuppresseurs, le plus souvent cyclophosphamide (surveillance hémodynamique rigoureuse) ou MMF ou azathioprine ;
- En cas d'échec des corticoïdes associés à au moins une ligne d'immunosuppresseurs, le recours au rituximab peut être discuté.

Un traitement cardiologique symptomatique y est associé. Une anticoagulation peut être nécessaire.

#### **► Atteintes valvulaires**

La corticothérapie et l'anticoagulation sont en général inefficaces sur les valvulopathies. Une surveillance échographique doit être réalisée régulièrement. Elle est souvent associée au SAPL (Cf [PNDS SAPL](#)).

Antibiothérapie prophylactique recommandée avant tout soin dentaire, tout acte portant sur les voies aériennes supérieures ou toute procédure chirurgicale dès lors qu'il existe une atteinte valvulaire significative cliniquement ou à l'échocardiographie.

► **SAPL (Cf [PNDS SAPL](#))**

### **3.4.9 Traitement des atteintes pleuro-pulmonaires**

► **Atteintes pleurales**

Les formes pauci-symptomatiques (constat radiologique) ne requièrent pas systématiquement de traitement médicamenteux. En cas d'atteinte symptomatique, une corticothérapie générale à dose moyenne ou faible, qui est souvent et rapidement efficace, est utilisée en association à l'HCQ. Rarement, des immunosuppresseurs sont prescrits dans les formes réfractaires et/ou cortico-dépendantes.

► **Atteintes pulmonaires**

Les tableaux d'hémorragies intra-alvéolaires aiguës sont souvent graves et nécessitent un traitement urgent basé sur des bolus de solumedrol, du cyclophosphamide et éventuellement des échanges plasmatiques dans les formes réfractaires. L'utilisation de rituximab et de mycophénolate mofétil (MMF) est plus récente et il n'y a pas de donnée permettant de définir une attitude thérapeutique consensuelle.

Le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses au cours du LS est proposé par extrapolation des données disponibles dans les autres connectivites avec une corticothérapie et des traitements immunosuppresseurs/biothérapies comme le cyclophosphamide, le MMF, l'azathioprine et le rituximab. Les fibroses pulmonaires progressives peuvent faire l'objet d'un traitement anti-fibrosant.

Les manifestations pulmonaires doivent impérativement faire rechercher une cause infectieuse. La prévention anti-infectieuse passe par la vaccination selon les recommandations en vigueur (pneumocoque, grippe et Covid). Les mesures associées à la prise en charge médicamenteuse incluent l'oxygénothérapie si besoin et le maintien de l'activité physique avec programme de réhabilitation à l'effort selon les cas.

► **Hypertension artérielle pulmonaire**

Si l'hypertension artérielle pulmonaire est pré-capillaire, elle peut répondre à la combinaison corticoïdes et immunosuppresseur (CYC/MMF) pour les patients ayant une dyspnée NYHA stade 1 et 2 et nécessite une association au traitement spécifique de l'HTAP pré-capillaire pour les patients ayant une dyspnée NYHA stade 3 et 4.

### **3.4.10 Traitement des cytopénies**

► **Thrombopénie immunologique associée au LS**

En cas de thrombopénie profonde (< 20-30 Giga/L) et/ou symptomatique : prednisone à la dose de 1 mg/kg/j éventuellement précédée de bolus intraveineux de methylprednisolone (sans dépasser 15 mg/kg par bolus) sur 1 à 3 jours en cas de syndrome hémorragique cutanéomuqueux marqué. Ces traitements ne sont en général que suspensifs et peu adaptés à un usage

prolongé ; la corticothérapie est habituellement stoppée après 3 semaines de traitement. En cas de manifestation extra-hématologique du LS relevant d'une corticothérapie, au bout de 3 semaines la dose sera ramenée et poursuivie à 10 mg/j. Il n'y a pas de données disponibles dans la littérature sur l'intérêt, dans le PTI associé au lupus, de remplacer la prednisone par une cure courte de dexaméthasone à la dose de 40 mg/j de J1 à J4.

Dans les formes les plus symptomatiques (score hémorragique de Khellaf *et al* ;  $\geq 8$ ), par analogie avec le PTI primaire, les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peuvent être proposées à la dose de 1 g/kg/j à renouveler à J3 en fonction de l'évolution du syndrome hémorragique soit une dose totale maximale de 2 g/kg (**AMM dans le purpura thrombopénique immunologique**). **En cas d'insuffisance rénale, la dose totale doit être répartie sur plusieurs jours (0,4 g/kg/j sur 5 jours). Ce traitement n'est que suspensif.**

Lorsque la thrombopénie reste non seulement cortico-dépendante mais profonde et symptomatique et, en l'absence d'atteintes extra-hématologiques justifiant un traitement immunosuppresseur, **le rituximab (hors AMM)** et les agonistes du récepteur à la TPO (ARTPO) sont des alternatives possibles par analogie avec le PTI primaire et sur la base de données rétrospectives. Le rapport bénéfices/risques des ARTPO doit bien être soupesé dans le contexte de lupus en raison du risque de thrombose (qui est élevé en cas de présence d'APL).

Des études rétrospectives suggèrent par ailleurs que **l'hydroxychloroquine** associée à une corticothérapie prolongée à faible dose (sans dépasser 0,15 mg/kg/j) permettrait de maintenir dans 2/3 des cas un taux de plaquettes  $> 30$  Giga/L. Ce traitement n'est souvent efficace qu'après 8 à 12 semaines. Ce seuil est habituellement suffisant pour mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique.

En cas d'échec des traitements de 2<sup>ème</sup> ligne, l'ajout d'un traitement immunosuppresseur par MMF peut s'avérer utile même en l'absence d'atteinte extra-hématologique. Il n'y a pas de données disponibles dans la littérature à ce jour sur l'intérêt du belimumab ou d'un traitement par fostamatinib dans cette indication.

Dans les formes les plus réfractaires, le recours à la splénectomie peut aussi se discuter au cas par cas en fonction du rapport bénéfice/risque individuel (risque thrombotique ? SAPL associé ?). Les études rétrospectives retrouvent une efficacité comparable de la splénectomie dans les PTI primaires et les PTI associés au lupus<sup>9</sup>. En cas de splénectomie, la prévention des infections notamment à pneumocoque, est indispensable (risque infectieux, vaccination, antibiothérapie prophylactique, éducation du patient et de son entourage) (Cf [chapitre 3.5.2](#)).

Lorsque la thrombopénie entre dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides avec des complications thrombotiques nécessitant un traitement anticoagulant, le seuil de plaquettes requis pour le maintien des anticoagulants à dose efficace est au minimum de 50 Giga/L. L'utilisation des ARTPO doit être très prudente et bien soupesée dans ce contexte du fait de complications thrombotiques potentiellement très graves rapportées dans ce contexte<sup>7-8</sup>.

### ► Anémie hémolytique auto-immune

Le traitement repose sur les corticoïdes administrés initialement à forte dose (prednisone 1 mg/kg/j) avec ensuite une décroissance progressive sur plusieurs mois.

En cas de corticorésistance primaire ou de corticodépendance à haute dose ou pour des patients à haut risque de complications de la corticothérapie à forte dose, les alternatives suivantes doivent être envisagées avec par ordre de priorité décroissante :

- Le rituximab (hors AMM mais RTU dans le traitement de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) cortico-résistante), même en cas de rechute après splénectomie,
- La splénectomie
- Un traitement immunosuppresseur (MMF, azathioprine).

### ► Neutropénie

En l'absence de complications infectieuses, elle ne nécessite pas de traitement. Le patient devra être averti de la nécessité de consulter immédiatement en cas de fièvre et devra être en possession d'une antibiothérapie probabiliste (par exemple, association amoxicilline-acide clavulanique et quinolone) à prendre en cas de fièvre si la neutropénie est profonde (< 0,5 Giga/L).

En cas de neutropénie chronique profonde symptomatique, le traitement n'est pas codifié et relève d'un avis spécialisé. En cas d'infection sévère active, le recours transitoire au G-CSF est le plus souvent efficace pour passer le cap. En traitement de « fond », la corticothérapie est le plus souvent efficace en 1<sup>ère</sup> ligne ; le recours à la ciclosporine et ses dérivés, le méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs peut parfois s'avérer nécessaire (avis spécialisé).

### ► Prise en charge d'un syndrome d'activation macrophagique dans le contexte de LS

Lorsqu'une infection déclenchante est documentée et accessible à un traitement (infection/réactivation à CMV, infection à pyogène ou à mycobactérie...) le traitement ciblé de l'infection doit être associé au traitement spécifique de l'activation macrophagique (etoposide si besoin et contact d'un centre de référence).

En l'absence d'infection intercurrente documentée, le traitement du LS souvent actif sous-jacent doit primer avec une corticothérapie à forte dose ± associée à un traitement par cyclophosphamide IV en cas de critère de gravité ± de défaillance d'organes.

### ► Prise en charge de la microangiopathie thrombotique (MAT) au cours du lupus

Il est souvent difficile de distinguer dès la prise en charge la cause d'une MAT associée au lupus. Le traitement des formes sévères (signes neurologiques, thrombopénie <30G/L, défaillances d'organes) repose sur la corticothérapie et la mise en œuvre en urgence d'échanges plasmatiques. Il faudra associer d'emblée une anticoagulation, de maniement souvent délicat, en cas de suspicion de CAPS (Cf [PNDS SAPL](#)). Le traitement devra ensuite être ajusté en fonction du diagnostic : rituximab et caplacizumab en cas de PTTa ; équilibre tensionnel strict en cas de MAT associée à une HTA maligne. Le caplacizumab doit être manié avec prudence au cours du lupus car il augmente le risque de saignement en cas d'association à un antiagrégant ou à un anticoagulant. Par analogie avec le traitement des syndromes hémolytiques et urémiques

atypiques, l'eculizumab est parfois utilisé dans le traitement des MAT sévères associées aux glomérulonéphrites ou du CAPS. Cette utilisation n'est pas validée et relève d'un avis spécialisé auprès d'un centre de référence.

### 3.4.11 Traitement des atteintes hépato-digestives spécifiques

#### ► Ascite

Elle est rarement traitée en tant que telle. La sérite péritonéale lupique est corticosensible et nécessite exceptionnellement un traitement immunosuppresseur (azathioprine, cyclophosphamide) (50).

#### ► Entérite lupique

Corticothérapie souvent initiée par des bolus de méthylprednisolone par voie intraveineuse, 500 à 1000 mg/j pendant les 3 premiers jours, relayée par prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j, éventuellement associée à une immunosuppression d'épargne et à une anticoagulation si un syndrome des antiphospholipides est suspecté.

#### ► Dysphagie

IPP, fluconazole, dilatation endoscopique. Le traitement de la dyskinésie (erythromycine...) est la même que dans la sclérodermie ([Cf PNDS SSC](#)).

#### ► Pancréatite aigüe

Le traitement est urgent et comporte :

- Corticothérapie intraveineuse à fortes doses.
- Mesures symptomatiques.
- Éviction des médicaments ayant une toxicité pancréatique.
- Le traitement anti-coagulant est à proposer en cas de syndrome des anti-phospholipides associé (46).

### 3.4.12 Particularités de la prescription chez l'enfant et l'adolescent

#### ► Traitements pharmacologiques

Les indications des anti-inflammatoires, de l'HCQ voire la CQ, de la corticothérapie et des immunosuppresseurs sont les mêmes que chez l'adulte. Une évaluation par un centre spécialisé pédiatrique est indispensable pour poser l'indication du traitement. Il existe certaines particularités pédiatriques concernant les AMM, les effets indésirables et les doses :

- **HCQ et CQ** : (comprimés) ont une AMM chez l'enfant âgé de plus de 6 ans. La dose recommandée est de 6,5 mg/kg/j. Des préparations galéniques peuvent être demandées par adaptation au poids de l'enfant. Le sirop de nivaquine n'a pas été évalué dans cette situation chez les enfants de moins de 6 ans et n'a pas l'AMM dans cette situation. Les recommandations de surveillance ophtalmologique sont actuellement identiques à celles de l'adulte. La toxicité à long terme d'une administration prolongée de ce traitement depuis l'enfance n'a fait l'objet d'aucune étude.



- **Corticoïdes** : la diminution de la vitesse de croissance staturale pour une dose supérieure à 0,3 mg/kg/j environ est un effet indésirable propre à l'enfant.
- **L'azathioprine, le mycophénolate mofétyl** (hors AMM), le tacrolimus (hors AMM), le méthotrexate (hors AMM), le cyclophosphamide, et le rituximab (hors AMM) peuvent être prescrits avec les mêmes indications que chez l'adulte :
- Les doses initiales de mycophénolate mofétyl sont de 1200 mg/m<sup>2</sup> en 2 prises, et peuvent être adaptées secondairement en fonction de l'AUC (AUC cible).
- Les doses de méthotrexate sont de 15 à 20 mg/m<sup>2</sup>/semaine sans dépasser 20 mg (voie SC recommandée au-delà de 15 mg/semaine).
- Les doses de **cyclophosphamide** dans le traitement de l'atteinte rénale (protocole Eurolupus) sont de 500 mg/1,73 m<sup>2</sup> IV toutes les 2 semaines (6 boli).
- Les doses de **Rituximab** sont de 750 mg/m<sup>2</sup> sans dépasser 1 g à J1 et J14
- **Le belimumab** a l'AMM chez l'enfant âgé de plus de 5 ans en association au traitement habituel dans le LS actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard. La posologie recommandée pour les enfants âgés de 5 ans et plus, est de 10 mg/kg aux jours 0, 14 et 28 du traitement, puis toutes les 4 semaines. Sa prescription hors AMM peut être discutée avec un centre expert pour les autres indications.
- **L'anifolumab** n'a pas d'AMM chez l'enfant en 2023.

Des traitements spécifiques peuvent être discutés avec un centre de référence dans les rares cas de lupus monogénique (par exemple JAK inhibiteurs dans une interféronopathie monogénique).

#### ► Schémas thérapeutiques dans la néphropathie lupique

Les protocoles thérapeutiques proposés chez l'enfant découlent des essais effectués chez l'adulte et les indications thérapeutiques sont identiques.

#### ► Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Dans certains cas exceptionnels de lupus monogénique, une greffe de moelle osseuse peut se discuter avec un centre expert.

#### ► Prise en charge des comorbidités

Chez l'enfant, la prévention du risque infectieux est la même que chez l'adulte ; la prévention du risque cardiovasculaire n'est pas codifiée.

Concernant la prévention des complications iatrogènes, les seules différences sont :

Concernant la corticothérapie, les seules différences dans la prévention des complications liées à la corticothérapie par rapport aux recommandations chez l'adulte sont :

- Discuter un traitement par hormone de croissance (hors AMM) avec un endocrinopédiatre en cas d'infléchissement statural (survenant pour une dose d'équivalent de prednisone supérieure à 0,3 mg/kg/j environ) ;
- Prévention de l'ostéoporose : stimulation de l'activité physique, régime riche en calcium ou suppléments de calcium (1000 – 1500 mg/jour), et apport suffisant en vitamine D. En l'absence d'études prospectives pédiatriques prolongées, l'indication d'un traitement par bisphosphonates (hors AMM) avant la fin de la puberté ne doit être portée que dans un centre spécialisé.

Concernant le cyclophosphamide, les toxicités sont identiques chez l'enfant et l'adulte. Il n'existe pas de données précises concernant le risque de toxicité gonadique du cyclophosphamide chez les filles prépubères. On estime que ce risque existe chez le garçon lorsque la dose cumulative excède 200 mg/kg. Une cryopréservation de sperme doit être proposée avant traitement par cyclophosphamide chez l'adolescent pubère.

### **3.4.13 Contraception**

Ce point doit être systématiquement abordé avec les patientes lupiques en âge de procréer, notamment compte tenu de la nécessité de planifier les grossesses.

Une contraception est indispensable quand un traitement tératogène est administré (méthotrexate, thalidomide, cyclophosphamide, acide mycophénolique, MMF). En plus de la contraception chez les patientes sous mycophénolate (Cellcept® ou Myfortic®), les patientes doivent signer le formulaire attestant qu'elles sont informées de cette nécessité.

Les principaux moyens de contraception sont l'utilisation de contraceptions hormonales, de dispositifs intra-utérins ou de contraception type barrière mécanique (préservatif, diaphragme).

- Les dispositifs intra-utérins, y compris ceux délivrant de petites doses de lévonorgestrel peuvent être utilisés au cours du lupus systémique (y compris en cas d'utilisation d'AVK, d'AINS, de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs).
- Il est également possible d'utiliser des progestatifs implantables.
- Les micropilules progestatives (AMM) sont largement employées en France. La place de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de cyprotérone (hors AMM) a été considérablement réduite suite aux alertes sur le risque de méningiome. Les dérivés norpregnanes dont l'acétate de nomégestrol ne sont pas recommandés.

Si besoin, l'emploi des œstroprogestatifs peut être envisagé chez des patientes sans antécédent de thrombose, sans biologie antiphospholipide, sans manifestation active du lupus et sans antécédent de manifestation sévère.

Notons enfin qu'il est possible de prescrire des contraceptifs d'urgence type pilule du lendemain, qui contiennent des progestatifs.

La contraception masculine doit être poursuivie après l'arrêt du traitement par MMF ou acide mycophénolique (3 mois).

### **3.4.14 Prise en charge du lupus systémique pendant la grossesse**

Le pronostic des grossesses au cours du LS s'est drastiquement amélioré durant ces dernières décennies mais ces grossesses restent associées à des complications maternelles et fœtales plus importantes que dans la population générale. Les complications possibles sont les poussées lupiques, les complications obstétricales fœtales (pertes fœtales, retard de croissance in utero, prématurité) et maternelles (pré-éclampsie) ainsi que le lupus néonatal.

Une biologie ou un syndrome des antiphospholipides augmente nettement ce risque obstétrical. L'existence d'une insuffisance rénale augmente le risque obstétrical et la grossesse expose au risque d'aggravation irréversible de l'insuffisance rénale.

La présence d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB expose au risque, faible, de lupus néonatal chez le fœtus.

La prise en charge de ces grossesses est optimisée par leur planification, idéalement au cours d'une consultation préconceptionnelle et par une prise en charge multidisciplinaire par des équipes entraînées, avec des consultations au moins mensuelles dans le cadre des « grossesses à risque ».

#### **► Programmation de la grossesse : consultation pré-conceptionnelle**

La programmation d'une grossesse lupique doit donc être envisagée au cours d'une consultation pré-conceptionnelle qui permettra d'évaluer et de prendre en charge 4 points essentiels qui conditionnent le pronostic de la grossesse (lupus/APL/anti-SSA/traitements, Cf. ci-dessous).

La visite pré-conceptionnelle est l'occasion de s'assurer que la patiente est immunisée contre la rubéole et de la vacciner si besoin (en l'absence de contre-indication), de mettre à jour ses vaccinations (sauf DTCoq polio qui sera plutôt faite en fin de grossesse), de s'assurer qu'elle reçoit des folates, notamment si elle est susceptible d'être carencée (anémie hémolytique, traitement par méthotrexate antérieur).

Cette consultation est également l'occasion de rechercher des circonstances déconseillant temporairement ou définitivement la planification d'une grossesse : poussée lupique récente (par exemple la rémission d'une atteinte rénale sévère depuis moins d'un an), corticodépendance (> 10 mg/j), débit de filtration glomérulaire < 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, HTA sévère, hypertension pulmonaire imparfaitement contrôlée et valvulopathie mal tolérée.

#### **► Prise en charge du lupus systémique**

##### **Rappel**

Le LS doit être le plus quiescent possible. L'existence d'un lupus actif est associée à un mauvais pronostic obstétrical avec notamment une augmentation de la prématurité. Il est donc habituellement recommandé de ne débuter la grossesse qu'à 12 mois de la rémission d'une poussée lupique sévère (notamment rénale) et lorsque le lupus est inactif cliniquement depuis 6 mois. Un antécédent d'atteinte rénale et l'HTA sont également des facteurs de plus mauvais pronostic.

## Traitement

Il doit permettre de contrôler le lupus tout en étant compatible avec un bon déroulement de la grossesse.

Un consensus international a validé la poursuite au cours de la grossesse des médicaments suivants :

- Hydroxychloroquine (les données scientifiques restent très rassurantes sur l'utilisation de cette molécule pendant la grossesse [Cf fiches du CRI](#)) ;
- Corticothérapie (prednisone ou prednisolone) ne devant idéalement pas excéder 5 à 7 mg par jour. Les corticoïdes fluorés (bétaméthasone et dexaméthasone) qui passent « la barrière placentaire » ne sont utilisés que dans des indications très particulières ;
- Azathioprine, ciclosporine, tacrolimus ;
- Aspirine à faible dose (100 mg/j par exemple) et HBPM (voir ci-dessous).

La surveillance régulière (Cf. infra) s'assurera de l'absence d'apparition ou d'aggravation des manifestations du lupus qui seraient alors une indication à renforcer le traitement.

### ► Prise en charge du syndrome des antiphospholipides ([Cf PNDS SAPL](#))

#### Rappel

Les aPL doivent systématiquement être recherchés chez toute patiente lupique puisque les femmes ayant une telle biologie sont exposées à une morbidité obstétricale augmentée.

La survenue d'au moins 3 fausses couches spontanées (FCS) consécutives inexplicées avant 10 SA ou la survenue d'au moins une mort fœtale dès 10 SA, inexplicée par ailleurs, ou l'existence d'une naissance prématurée (< 34 SA) d'un nouveau-né normal, liée à une (pré)éclampsie ou à une insuffisance placentaire faisait d'ailleurs partie intégrante de la définition du SAPL, mais dans les nouveaux critères de classification du SAPL les 3 FCS consécutives inexplicées avant 10 SA ne suffisent plus à classer la patiente comme ayant un SAPL ([Tableau 6](#)).

Les risques obstétricaux sont très corrélés à la présence d'un anticoagulant circulant lupique.

#### Traitement

Ces complications sont en partie évitables lorsqu'elles sont prises en charge et leurs conséquences peuvent être limitées par une surveillance adaptée.

Le traitement repose sur l'acide acétylsalicylique à dose antiagrégante et sur les HBPM.

Ces traitements n'ont cependant pas l'AMM dans cette indication chez la femme enceinte mais un consensus international valide leur maintien au cours de la grossesse :

- L'acide acétylsalicylique à dose antiagrégante, généralement à 100 mg/jour (voire 160 mg/jour dans certaines situations), peut être prescrit pendant la grossesse ;
- La tolérance des HBPM est excellente et il n'est plus recommandé de surveiller systématiquement les plaquettes chez ces patientes.

### **Patientes ayant un SAPL avec un antécédent de thrombose artérielle ou veineuse**

La prise en charge est consensuelle. Ces patientes sont en principe au long cours sous AVK, traitement qui est contre-indiqué à partir de 6 SA (ceci devant leur être expliqué en pré-conceptionnel). Le relais par HBPM à dose efficace et acide acétylsalicylique (AAS) à dose antiagrégante sera donc fait dès le diagnostic de la grossesse, la patiente possédant idéalement une ordonnance remise lors de cette consultation pré-conceptionnelle. L'AAS pourra être interrompu à 35-36 SA, les HBPM étant poursuivies et une fenêtre d'anticoagulation la plus courte possible lors de l'accouchement, tout en sachant que le risque hémorragique est alors loin d'être négligeable.

### **Patientes ayant un SAPL obstétrical**

La prise en charge n'est pas consensuelle. L'acide acétylsalicylique est proposé par la plupart des auteurs. Les HBPM à dose prophylactique et l'héparine non fractionnée peuvent être associées et poursuivies au moins 6 semaines en post-partum.

### **Patientes ayant une biologie antiphospholipides isolée**

L'acide acétylsalicylique est généralement recommandé. L'adjonction d'HBPM est discutée dans certains cas, notamment en présence d'un anticoagulant circulant lupique.

### **► Prise en charge du risque lié à la présence d'un anticorps anti-SSA ou anti-SSB**

#### **Rappel**

Rarement, les fœtus ou les enfants des femmes porteuses d'un anticorps anti-SSA/Ro (52 ou 60kDa), ou anti-SSB/La, peuvent présenter un « lupus néonatal ». Ce syndrome peut se manifester par une atteinte cutanée, hématologique, hépatique et/ou un bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) survenant sur un cœur indemne de cardiopathie malformative sévère. Les atteintes cutanée et systémique sont transitoires, contrairement au BAVc qui est définitif et est associé à une morbidité et une mortalité qui font toute la gravité de ce syndrome. Ce BAVc survient dans 1 % des cas, généralement entre 16 et 26 SA. Lorsqu'une femme a eu un enfant avec BAVc, le risque de récurrence du BAVc est de 10 à 17 % lors d'une grossesse ultérieure.

Un [registre Français des BAV institué sous l'égide de la SNFM](#) est actif.

#### **Traitement**

Le traitement curatif du BAVc par bétaméthasone ne semble associé à aucun bénéfice dans les études récentes, l'intérêt de ce traitement devenant donc très discutable. La seule prise en charge actuelle repose donc sur un suivi et une naissance en milieu cardiologique pédiatrique hautement spécialisé.

Concernant le traitement préventif secondaire des BAVc, l'hydroxychloroquine a montré un bénéfice sur la prévention de la récurrence du BAVc par rapport à un groupe contrôle historique, avec un risque < 10 % dans l'étude PATCH.

## Dépistage in utero du BAV

Lorsque les mères ont un anticorps anti-SSA, il a longtemps été recommandé de surveiller le rythme cardiaque fœtal tous les 15 jours entre 16 et 26 SA. Cette surveillance étant de facto inutile dans 99 % des cas et en l'absence de traitement curatif efficace à proposer, elle a été largement remise en question.

### ► Agents pharmacologiques du lupus contre-indiqués au cours de la grossesse

Plusieurs médicaments utilisés pour traiter le lupus sont contre-indiqués, cette contre-indication devant toujours être mise en balance avec le bénéfice potentiel attendu. Le site du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) délivre une information actualisée et peut être consulté pour prendre la décision de prescription : [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr).

- **AINS** : L'utilisation chronique de tous les AINS (y compris l'acide acétylsalicylique  $\geq 500$  mg/j et les inhibiteurs de COX-2) est déconseillée au cours de la grossesse et est formellement contre-indiquée à partir de 24 SA.
- **AVK** : Pour les femmes exposées entre 6 et 9 SA, les AVK peuvent entraîner dans 4 à 7 % des cas, un syndrome malformatif (essentiellement hypotrophie, hypoplasie des os propres du nez, hypertélorisme, ponctuations au niveau des épiphyses des os longs et du squelette axial), appelé warfarin embryopathy ou « embryopathie aux anti-vitamines K ». L'exposition à ce terme justifie une surveillance échographique orientée sur la face, le squelette et la croissance fœtale.
- **Biphosphonates** : À éviter chez les femmes en âge de procréer compte tenu de leur stockage au niveau osseux et des incertitudes sur leur effet à long terme chez l'enfant. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées aux biphosphonates, bien que peu nombreuses, n'ont pas rapporté d'élément inquiétant.
- **Immunosuppresseurs** : Plusieurs sont contre-indiqués au cours de la grossesse compte tenu de leurs effets tératogènes. Il s'agit du mycophénolate mofétil (Cellcept®) ou de l'acide mycophénolique (Myfortic®), du cyclophosphamide (Endoxan®), du méthotrexate. Il faut s'assurer de l'absence de grossesse avant la mise sous l'un de ces traitements ainsi que de la prise d'une contraception efficace. En cas d'exposition à l'un de ces traitements pendant le 1er trimestre, un dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites est souhaitable. Ces traitements seront donc interrompus avant la conception et relayés si nécessaire par une autre thérapeutique (azathioprine (Imurel®), ciclosporine ou tacrolimus), suffisamment à l'avance pour s'assurer de la bonne efficacité du traitement de relais. Un délai minimum de 6 semaines entre l'arrêt du mycophénolate et la conception est actuellement recommandé. L'exposition aux immunosuppresseurs durant la grossesse augmente le risque de complications infectieuses chez la mère (en particulier récurrence ou primo-infections à CMV).
- **Thalidomide et lenalidomide** : Ne peuvent être prescrit qu'après négativité d'un test de grossesse.
- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans)** : Ils sont contre-indiqués aux 2e et 3e trimestres de la grossesse et déconseillés au 1er. Lors de la consultation pré-conceptionnelle, il est donc souhaitable de changer le traitement et d'envisager une alternative thérapeutique.

### ► Surveillance de la grossesse

Lorsqu'une grossesse survient, la surveillance multidisciplinaire va rechercher des signes d'évolutivité du lupus, une complication des anticorps antiphospholipides avec notamment la survenue d'un retard de croissance intra-utérin, d'une pré-éclampsie, d'un syndrome HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets), voire d'un hématome rétroplacentaire (HRP).

Elle comprend donc **mensuellement** :

#### Sur le plan clinique

Outre la pression artérielle, et surtout la bandelette urinaire, qui sont essentielles pour rechercher une pré-éclampsie ou une poussée rénale de lupus, il faut rechercher d'autres signes d'évolutivité du lupus (arthralgies, éruption cutanée, perte de cheveux, ulcérations buccales, signes de pleurésie ou de péricardite, voire manifestations neurologiques...), ou de complications obstétricales (HTA, protéinurie à la bandelette urinaire, douleur abdominale notamment en barre épigastrique, œdèmes des membres inférieurs...).

#### Sur le plan biologique

La créatininémie, la protéinurie, le dosage du complément (qui augmente physiologiquement au cours de la grossesse), le dosage des anticorps anti-ADN natif, les transaminases, les plaquettes, l'hémoglobine (voire LDH, haptoglobine), la glycémie, les sérologies toxoplasmose et rubéole si négatives. Il est également intéressant d'évaluer le rapport s-FLT1/PIGF chez des patientes avec un profil de grossesse à risque permettant d'évaluer le risque de pré-éclampsie.

#### Sur le plan échographique

Trois échographies sont proposées à toutes les femmes enceintes en France (aux alentours de 12 SA ; 20-22 SA ; 32-34 SA). Si la patiente est porteuse d'un anticorps anti-SSA ou anti-SSB, des échographies supplémentaires peuvent être proposées tous les 15 jours (et toutes les semaines en cas d'antécédent de BAVc) entre 16 et 26 SA mais cela est très discuté (Cf. supra). Si la patiente a un SAPL, voire si elle a une biologie antiphospholipide, une étude des dopplers utérins et ombilical sera réalisée à partir de 20 SA. La présence d'un notch sur 1 ou 2 artères utérines sur l'échographie-doppler du 2e trimestre est un facteur prédictif péjoratif de l'issue de la grossesse. Surtout, cet examen sera répété pour dépister un retard de croissance intra-utérin.

#### En cas d'anomalie

Si une anomalie est constatée, elle doit rapidement aboutir à une discussion pluridisciplinaire pour en établir le diagnostic et une prise en charge adaptée. Une telle prise en charge relève le plus souvent du recours à des centres spécialisés.

### ► Accouchement et post-partum

L'acide acétylsalicylique est habituellement interrompu entre 35 et 37 SA, mais il peut être poursuivi au-delà dans certaines situations particulières. Ce traitement n'est pas considéré comme une contre-indication formelle à l'analgésie péridurale. Selon la situation et en particulier

en cas de prise d'anticoagulants à dose anti-thrombotique, l'accouchement peut être programmé à 38 SA même si cela n'est pas systématique.

Lorsqu'elle est indiquée pendant la grossesse, l'HBPM doit être suspendue durant une fenêtre la plus courte possible, en particulier en cas de SAPL, pour permettre l'anesthésie péridurale et réinstituée après l'accouchement pendant 6 semaines, en raison du risque thrombotique majoré dans cette période du post-partum (à mettre en balance avec le risque hémorragique qui est également élevé, surtout en cas de complications obstétricales placentaires). La reprise des AVK, le cas échéant, aura lieu au moins une semaine après l'accouchement, par warfarine en cas d'allaitement.

La surveillance doit être maintenue en post-partum car des poussées lupiques peuvent survenir.

### ► Allaitement

L'allaitement est le plus souvent possible, mais il faut s'assurer que les traitements soient compatibles. Le site du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) délivre une information actualisée et peut être consulté pour prendre la décision de prescription : [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr).

- **Acide acétylsalicylique** : De substantielles concentrations ont été retrouvées chez les nouveau-nés allaités par leur mère, le pic apparaissant dans le lait 2 heures après le pic sérique maternel. Utilisé à dose anti-agrégante plaquettaire, l'allaitement maternel est possible.
- **HBPM** : Elles ne sont pas excrétées dans le lait du fait de leur poids moléculaire élevé.
- **Hydroxychloroquine** : Elle est retrouvée à de faibles concentrations dans le lait maternel. Plusieurs études portant sur des enfants nés de mère traitée par hydroxychloroquine n'ont pas montré d'effet adverse.
- **Corticoïdes** : Retrouvés en petite quantité dans le lait de femme pour des posologies maternelles inférieures ou égales à 60 mg/j et aucun effet adverse n'a été rapporté chez les enfants allaités.
- **Azathioprine** : L'enfant allaité ingère 0,6 % de la dose maternelle (en mg/kg). Chez les enfants allaités, les concentrations sanguines de 6-mercaptopurine et de ses métabolites sont indétectables. Aucun effet clinique particulier n'a été rapporté parmi plusieurs centaines d'enfants allaités par des mères sous azathioprine. Au vu de l'ensemble de ces éléments, l'allaitement est possible lors d'un traitement par azathioprine.
- **Ciclosporine** : L'enfant reçoit moins de 1% de la dose maternelle (en mg/kg), la ciclosporine est indétectable dans le sang d'enfants allaités et aucun évènement particulier n'a été rapporté parmi eux à ce jour. Au vu de ces éléments, l'utilisation de la ciclosporine est possible chez la femme qui allaite.
- **Tacrolimus** : La quantité de tacrolimus ingérée via le lait est très faible : l'enfant reçoit moins de 1 % de la dose maternelle orale (en mg/kg). Chez les enfants allaités, les concentrations sanguines de tacrolimus sont indétectables. Aucun évènement particulier n'a été rapporté à ce jour chez des enfants allaités de mère traitée par tacrolimus, y compris chez des prématurés. Au vu de ces éléments, l'utilisation du tacrolimus par voie orale ou cutanée, est possible chez la femme qui allaite même si l'enfant est prématuré.



- **Cyclophosphamide** : Des concentrations non négligeables de cyclophosphamide sont présentes dans le lait maternel et contre-indiquent l'allaitement.
- **Méthotrexate** : Il est préférable d'attendre 24h après chaque prise de méthotrexate pour allaiter un enfant.

► **Cas particuliers : les procédures d'induction de l'ovulation**

Elles ne sont plus contre-indiquées mais non dénuées de risque et donc envisageables lorsque le lupus est en rémission. Elles justifient une prise en charge très spécialisée.

### **3.5 Prise en charge des comorbidités chez l'adulte**

#### **3.5.1 Généralités**

Les causes de morbi-mortalité des patients lupiques sont, en dehors des atteintes sévères de la maladie, liées à des événements cardiovasculaires, infectieux et/ou iatrogènes. La prise en charge et surtout, la prévention, de ces comorbidités est aussi importante que la prise en charge pharmacologique spécifique du LS elle-même, et doit être initiée dès le début du suivi, sans attendre les premières complications. Elle fait idéalement l'objet d'une proposition d'éducation thérapeutique dédiée (Cf. [chapitre 3.3](#)) proposée dans la plupart des territoires ([Votre thématique : Lupus systémique – Votre annuaire ETP Maladies Rares](#)). Bien que la prise en compte active des comorbidités soit bien identifiée parmi les indicateurs de qualité de prise en charge du LS au niveau international, l'implémentation des mesures correspondantes reste insuffisante du côté des cliniciens. L'utilisation de Checklists dédiées pour faciliter un repérage systématique à la consultation du lupologue semble une initiative pertinente, à l'instar de l'initiative « BASIC » (B : bébé-contraception-fertilité, A : artères-facteurs de risques cardio-vasculaire-antiphospholipides, S : soleil-surveillance cutanée, I : infection-vaccinations, C : cortisone et mesures associées) inspirée de la démarche préventive adoptée par les cardiologues dans la prévention post-infarctus du myocarde ([HAS, 2007](#)).

#### **3.5.2 Prise en charge du risque cardiovasculaire**

► **Préambule**

Les maladies cardiovasculaires (MCV) ont une incidence augmentée de deux à trois fois dans le LS par rapport à la population générale. Elles surviennent à un âge plus précoce que dans la population générale. Leur spectre s'étend au-delà des atteintes spécifiques du lupus et du SAPL et concerne également l'athérosclérose, qui inclut l'angor, l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Plusieurs observations sont à prendre en compte pour la prévention des MCV dans le LS :

- L'augmentation de l'incidence des MCV et de l'athérosclérose dans le LS n'est pas suffisamment expliquée par l'augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire athérosclérotiques traditionnels.
- L'inflammation chronique liée au lupus est un facteur de risque cardiovasculaire (RCV) important, actuellement non pris en compte dans les estimateurs chiffrés du RCV.
- La maladie rénale chronique est un facteur de RCV important et fréquent dans le LS.

Les recommandations de prise en charge du RCV qui suivent reprennent largement celles de deux groupes d'experts Français et Européens. Elles concernent principalement la prévention de l'athérosclérose. Par ailleurs, **l'obtention d'une rémission durable de l'activité du LS, la prise en charge d'un SAPL et la bonne tolérance des traitements, sont parties prenantes de la prévention des MCV et de l'athérosclérose précoce.**

### ► Outils de prédiction du risque cardiovasculaire dans le LS

Il est recommandé d'effectuer une évaluation approfondie des facteurs de RCV traditionnels et des facteurs de risque liés au LS **tous les 5 ans** afin de guider leurs modifications. Les estimateurs classiques du RCV tels que le score de Framingham et le score SCORE sous-estiment le RCV dans le LS, même avec des adaptations de calcul. Leur utilisation n'est donc pas suffisante pour évaluer correctement le RCV dans le LS. Les séquelles cumulatives de la maladie et le degré récent d'inflammation sont des déterminants importants à intégrer lors de l'évaluation du RCV.

### ► Intervention sur les facteurs traditionnels de RCV

#### Principes généraux

Le RCV dans le LS doit être pris en charge avec des interventions similaires à celles de la population générale en classant les patients avec LS dans les populations à haut risque cardiovasculaire. Lors de la rédaction du PNDS, les recommandations en vigueur pour la prévention primaire et secondaire du RCV en Europe sont celles de la Société Européenne de Cardiologie (ESC). Ces recommandations sont présentées sous la forme d'algorithmes décisionnels avec stratifications des risques et options thérapeutiques. Les lecteurs sont invités à s'y reporter. Dans le cadre de la prévention primaire en population générale, les objectifs de pression artérielle systolique et de cholestérol LDL, et donc les indications de traitement qui en découlent, dépendent de l'existence d'un diabète 2, de l'âge, des comorbidités, du caractère modifiable des facteurs de risque, du score SCORE2 et des préférences du patient. Le diagramme SCORE2 permet de prédire le risque de survenue d'évènement cardiovasculaire majeur à 10 ans, chez des individus présumés sains, sans antécédent de maladie cardiovasculaire, sans diabète 2, sans HTA et sans maladie rénale chronique. **Les experts de l'ESC reconnaissent que le score SCORE2 sous-estime le RCV dans les maladies inflammatoires chroniques et donc dans le LS.** Ils proposent pour la polyarthrite rhumatoïde (qui est associée à une augmentation du RCV de 50%), de multiplier par un facteur 1,5 le score SCORE2, mais ils ne se prononcent pas pour le LS. D'autres auteurs ont proposé de multiplier par un facteur deux les scores de RCV pour guider le traitement préventif de l'athérosclérose dans le LS. Ces adaptations des scores existants n'ont pas été validées de manière prospective. **En pratique, il est donc actuellement conseillé d'augmenter l'estimation du RCV selon le niveau d'activité et de séquelles du LS et de prendre en compte la présence de ces conditions en cas de doute quant au déclenchement d'interventions préventives.**

**En raison du LS, il est conseillé d'appliquer les mesures additionnelles suivantes chez l'adulte (ces recommandations ne s'appliquent pas à l'enfant)**

- **Traitement antihypertenseur** : une cible de tension artérielle <130/80 mmHg doit être envisagée. En cas de néphropathie chronique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont recommandés pour tous les patients présentant un rapport protéine/créatinine urinaire >500 mg/g ou une hypertension artérielle.
- **Traitement hypolipémiant** : ses indications doivent suivre les recommandations ESC utilisées dans la population générale (Cf intervention sur les facteurs traditionnels de RCV, principes généraux). Le diagnostic de LS n'est pas suffisant en soi pour prescrire un traitement hypolipémiant en prévention cardiovasculaire primaire.
- **Traitement antithrombotique** : les patients avec LS peuvent être candidats à des stratégies préventives par aspirine à faible dose, comme dans la population générale, en fonction de leur profil individuel de RCV et selon les recommandations de l'ESC. De plus, chez les patients sans antécédent de thrombose ni de complications liées à la grossesse, un traitement prophylactique par aspirine à faible dose (75 à 100 mg par jour) est recommandé pour ceux ayant un profil aPL à haut risque et peut être envisagé pour ceux ayant un profil aPL à faible risque. En cas de score SCORE >5% à 10 ans, un groupe d'experts a proposé de l'aspirine à faible dose en prévention primaire.

► **Intervention sur les facteurs de RCV liés au LS**

- Un faible niveau d'activité du LS doit être maintenu pour réduire le RCV.
- Limiter la prescription de corticoïde au minimum nécessaire pour obtenir puis maintenir une rémission durable de l'activité du LS.
- Aucun immunosuppresseur spécifique ne peut être recommandé dans le but de réduire le RCV.
- Le traitement par HCQ est associé statistiquement à la réduction du RCV.

► **Dépistage de l'athérosclérose préclinique**

L'échographie carotidienne avec mesures de l'épaisseur intima-media et des plaques est un facteur prédictif indépendant d'évènement cardiovasculaire dans le LS. Il n'existe cependant pas assez de données dans le LS pour se prononcer sur les indications et les modalités du dépistage de l'athérosclérose préclinique dans le LS qui doivent donc être décidées au cas par cas selon chaque patient.

### **3.5.3 Prise en charge du risque infectieux**

Les infections restent l'une des premières causes de mortalité, de surmortalité et de morbidité au cours du lupus systémique en France. Le risque infectieux est la conséquence de la baisse de l'immunité induite par les glucocorticoïdes, les immunosuppresseurs et les atteintes viscérales, notamment rénales, de la maladie. Le lupus en lui-même pourrait aussi constituer un facteur indépendant de susceptibilité aux infections.

Les infections sont statistiquement associées à la corticothérapie, au traitement immunosuppresseur, à la lymphopénie et à l'hypocomplémentémie. Elles surviennent surtout chez les patients avec un lupus systémique actif.

Les principes élémentaires d'hygiène et d'éducation doivent être conseillés : lavage des mains et éviction des patients susceptibles de transmettre une maladie infectieuse.

L'ensemble des recommandations sur la prévention des infections et la vaccination dans le LS repose en très grande majorité sur des avis d'experts avec des niveaux de preuve scientifique faibles. De plus, l'extrapolation **au lupus des données établies à partir d'autres maladies avec immunodépression doit se faire avec prudence. La prévention des infections repose sur les vaccinations et l'antibioprophylaxie.**

Des recommandations globales de recherche et de prophylaxie d'infections chroniques et opportunistes au cours des maladies auto-immunes inflammatoires ont été publiées en 2022.

Bien que ne s'adressant pas spécifiquement au lupus systémique, elles permettent de définir certaines stratégies notamment concernant les dépistages préthérapeutiques.

### 3.5.4 Vaccinations

#### ► Généralités

Les patients lupiques doivent bénéficier de la prévention des infections par la vaccination, tout autant que la population générale. Le « Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales », élaboré par le ministère chargé de la Santé, après avis de la Haute autorité de santé, est mis à jour chaque année. Il réunit l'ensemble des recommandations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge et émet les recommandations vaccinales « **générales** », ainsi que des recommandations vaccinales « **particulières** » propres à des expositions professionnelles ou à des situations spécifiques souvent rencontrées dans le contexte du lupus systémique (risques accrus d'exposition ou de complications de la maladie à prévention vaccinale par exemple).

Il est important de rappeler que les recommandations vaccinales évoluent au cours du temps, et qu'il faut tenir compte de l'acquisition de nouvelles connaissances et de l'arrivée de nouveaux vaccins. **Patients et médecins doivent donc s'assurer chaque année de la mise en œuvre de recommandations vaccinales actualisées.**

Par ailleurs, patients et médecins sont appelés à se référer à deux autres documents plus anciens, qui apportent des informations détaillées concernant la vaccination des personnes immunodéprimées ou présentant d'autres comorbidités, comme cela peut être le cas dans un contexte du lupus systémique :

- [Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques](#)
- [Guide pour l'immunisation en post-exposition : vaccination et immunoglobulines](#)

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer avec précision **l'efficacité clinique** des vaccins chez les personnes présentant un lupus systémique. Comme c'est habituellement le cas

dans le contexte de toute maladie chronique, l'**immunogénicité** des vaccins est diminuée, comparativement à une population en bonne santé. Toutefois, cette immunogénicité existe, confirmée dans de multiples études. A noter que la réponse humorale est particulièrement altérée chez les patients traités par rituximab. Des schémas vaccinaux particuliers, tenant compte de ces observations, sont ainsi proposés aux personnes atteintes d'une maladie chronique telle que le lupus systémique (voir infra).

Enfin, il est nécessaire de rappeler qu'en dehors des risques spécifiques associés à l'usage des vaccins vivants chez les personnes immunodéprimées, aucun problème de **tolérance** des vaccinations n'a été identifié spécifiquement chez les personnes souffrant d'un lupus systémique. Ainsi, le **rapport bénéfique / risque** de la vaccination des personnes atteintes de lupus systémique reste clairement favorable.

### ► Modalités pratiques de la vaccination dans le contexte du lupus systémique

- Les vaccinations recommandées sont celles du « Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales » de l'année en cours, auquel il faut se référer.
- Les vaccins inactivés ou sous-unitaires, y compris les vaccins ARN messenger, peuvent être administrés sans restriction particulière.
- Les vaccins vivants ne peuvent être utilisés en cas d'immunodépression (notamment chez les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive).
- Pendant une corticothérapie, l'administration d'un vaccin vivant est contre indiquée au-delà des doses et durées suivantes (corticothérapie immunosuppressive) :
  - chez l'adulte : 10 mg d'équivalent-prednisone par jour, depuis plus de deux semaines,
  - chez l'enfant : 2 mg/kg d'équivalent-prednisone par jour (et au-delà de 20 mg par jour chez les enfants de plus de 10 kg), depuis plus de deux semaines,
  - les « bolus » de corticoïdes contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent.
- Après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est au minimum de trois mois (six mois après un traitement par rituximab).
- Un délai doit être respecté entre l'administration d'un produit sanguin labile ou d'immunoglobulines intraveineuses et l'administration d'un vaccin vivant (contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle), afin de ne pas inactiver le vaccin par les immunoglobulines présentes dans le produit sanguin ([en savoir plus](#))
- La mise à jour des vaccinations doit se faire le plus tôt possible au cours de la maladie, si possible avant la mise en route d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, d'un traitement immunosuppresseur ou d'une biothérapie, en particulier pour les vaccins vivants atténués qui ne pourront plus être administrés ensuite.
- Les vaccinations doivent être réalisées de préférence au cours d'une phase inactive de la maladie lupique. Pendant les poussées, l'immunogénicité est probablement moindre, mais la vaccination reste possible.

- Avant de vacciner, il faut s'assurer de la bonne tolérance des vaccinations antérieurement reçues, informer le patient et recueillir son consentement pour la vaccination, dans le cadre d'une décision médicale partagée avec l'équipe soignante.
- Après avoir vacciné, aucun suivi particulier n'est recommandé. Toutefois, si un effet indésirable grave ou inattendu est observé, il doit être déclaré aux services de pharmacovigilance (même s'il ne s'agit que d'une suspicion d'effet indésirable).
- La vaccination de l'entourage, y compris les professionnels de santé en contact, contribue à la protection des personnes atteintes de lupus systémique potentiellement immunodéprimées ou vulnérables.

► **Recommandation de vaccination « particulières » dans le contexte du lupus systémique**

- La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque est proposée à tous patients lupiques immunodéprimés, porteurs d'une maladie chronique sous-jacente prédisposant à la survenue d'infection invasive à pneumocoque (une insuffisance rénale par exemple) ou dans les rares cas de déficit constitutionnels en fraction du complément. Elle doit se faire avec le vaccin polysodique conjugué 13-valent selon le schéma adapté à l'âge, suivi 8 semaines après du vaccin polysodique non conjugué 23-valent.
- **La vaccination contre la grippe saisonnière est proposée chaque année** aux patients ayant un lupus systémique avec complication exposant à un risque de grippe sévère (immunodépression médicamenteuse ou néphropathie chronique grave par exemple, voire le « Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales »).
- **La primovaccination diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche de l'enfant est effectuée selon un schéma renforcé à trois doses** avec rappel à 11 mois, 6 ans, 11-13 ans et 25 ans. Quant au rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite, il est réalisé chez l'adulte tous les 10 ans (dans le contexte de l'immunodépression).
- **La vaccination contre le papillomavirus est recommandée chez les garçons comme les filles immunodéprimées**, aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus. Chez les enfants des deux sexes, candidats à une transplantation d'organe solide, la vaccination peut être initiée dès l'âge de 9 ans.
- La vaccination par un vaccin tétravalent conjugué ACWY et par le vaccin contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B est recommandée en cas d'asplénie ou dans les rares cas de déficit constitutionnel en fraction du complément.
- L'incidence du zona est plus élevée chez les personnes immunodéprimées. Au moment de la rédaction de ce texte, le vaccin Zostavax® était le seul disponible en France pour la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué, contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées. En revanche, le vaccin sous-unitaire Shingrix® pourrait prochainement être pris en charge par la sécurité sociale en France chez les patients à risque de zona. Les données disponibles montrent un rapport bénéfice / risque favorable de l'utilisation de ce vaccin chez l'adulte immunodéprimé (malgré une réactogénicité plus élevée que la plupart des autres vaccins). Les conditions d'utilisation du Shingrix® devraient être précisées lors de sa prochaine évaluation par les autorités de santé.

- Pour la Covid-19, les recommandations et les vaccins disponibles étant amenés à évoluer, les professionnels de santé sont invités à consulter régulièrement le site Internet du ministère de la Santé et de la Prévention et celui de la Haute Autorité de Santé. Au moment de la rédaction de ce document, il restait préconisé de vacciner contre la Covid-19 les personnes les plus à risque de forme grave de la maladie, incluant les personnes immunodéprimées et les personnes atteintes de toute autre comorbidité, comme cela peut être le cas chez les personnes atteintes d'un lupus systémique.

### 3.5.5 Antibioprophylaxie

#### ► Prévention des infections à *Pneumocystis jiroveci*

**La survenue d'une pneumocystose est un événement rare au cours du lupus.** La prophylaxie peut se discuter chez les patients les plus fortement à risque de développer une pneumocystose : maladie lupique très active, surtout en cas d'atteinte rénale, traitement par corticoïdes à doses importantes ou par immunosuppresseur, surtout en cas de lymphopénie profonde. Il existe très peu de données sur le parallélisme entre le taux de lymphocytes ou de CD4 et la survenue d'une pneumocystose. Il n'y a pas de données non plus sur l'existence d'un chiffre seuil en dessous duquel le risque augmenterait de façon significative. L'utilisation d'une prophylaxie primaire pour les patients traités par corticoïde et/ou immunosuppresseurs ne doit pas être systématique car elle ne repose sur aucune donnée scientifique au cours du lupus systémique.

Dans le cas où une prophylaxie primaire est décidée, les médicaments utilisés sont :

- Triméthoprim 80 mg/jour + sulfaméthoxazole 400 mg/jour ;
- En cas d'allergie aux sulfamides : aérosols de pentamidine (300 mg/dose) toutes les 3 ou 4 semaines ou atovaquone par voie orale (1500 mg/j) (hors AMM).

#### ► Prévention des infections à *Mycobacterium tuberculosis*

Concernant le dépistage d'une infection tuberculeuse latente, il n'existe aucune recommandation spécifique au cours du lupus. Chez les patients devant recevoir une corticothérapie à dose importante et ayant des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, ou ayant eu un contact récent avec une personne atteinte, ou provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse, une prophylaxie pourra être proposée en fonction de l'enquête infectieuse qui sera effectuée (test à la tuberculine, radiographie de thorax). Il n'existe aucune donnée fiable sur la valeur des tests in vitro de sécrétion d'Interféron-Gamma par les lymphocytes T dans le dépistage des infections tuberculeuses latentes au cours du LS. Dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque à traiter une éventuelle infection tuberculeuse latente, il est important de rappeler le rôle inducteur enzymatique de la rifampicine et le rôle inducteur ou accélérateur de lupus de l'isoniazide.

### 3.5.6 Prévention du risque iatrogène

#### ► Lié à l'hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine est recommandée pour l'ensemble des patients présentant un lupus systémique en raison de ses bénéfices multiples (amélioration de la survie, diminution de l'activité, diminution des séquelles rénales, diminution du risque de thrombose veineuse). L'hydroxychloroquine ne confère aucune protection contre le COVID. Cependant, l'intérêt de cette molécule est contrebalancé par le risque d'une toxicité rare mais potentiellement sévère, dose dépendante, ophtalmologique (rétinopathie en « œil de bœuf »), cardiaque et/ou musculaire.

#### Risque ophtalmologique

La rétinopathie aux antipaludéens de synthèse est une complication rare, sévère car irréversible, liée à une exposition prolongée à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine, et qui justifie une surveillance ophtalmologique dédiée régulière (Cf surveillance HCQ).

Néanmoins, il a été démontré que la vision centrale peut être préservée si les lésions rétinienne sont dépistées avant qu'il n'y ait de modifications de l'épithélium pigmentaire rétinien. Avec un dépistage approprié, la rétinopathie en « œil de bœuf », telle que classiquement décrite avec ces médicaments, ne devrait plus être observée.

Le risque de rétinopathie infraclinique a été largement étudié au cours de ces dernières années, et 2 études de l'académie américaine d'ophtalmologie recommandent de ne pas dépasser une utilisation (dispensation en pharmacie) d'hydroxychloroquine de 5 mg/kg/jour, c'est-à-dire la prise effective de cette posologie.

Sur ces données, les recommandations de l'EULAR sur le traitement du lupus systémique éditées en 2019, du fait d'une possible mauvaise interprétation des données américaines recommandent la prescription d'une dose quotidienne d'hydroxychloroquine n'excédant pas 5 mg/kg/j de poids corporel.

Dans ces recommandations, le dosage sanguin de l'HCQ est encouragé, mais seulement en évaluation de l'adhésion au traitement.

Sur ce sujet, plusieurs études rétrospectives, à partir de 2016, et après mise en pratique de ces nouvelles recommandations, ont montré que la diminution de la dose d'HCQ prescrite exposait à un risque majoré de poussée.

L'adaptation de la dose prescrite d'HCQ doit donc tenir compte de l'adhésion au traitement, et le dosage sanguin de l'hydroxychloroquine pourrait permettre, en plus de détecter la non adhésion sévère, même si non recommandé, de proposer la juste posologie, permettant de diminuer les risques de toxicité rétinienne, tout en prévenant les risques de poussées.



## Risque musculaire et cardiaque

Le diagnostic de myopathie et/ou de cardiopathie aux APS doit être évoqué devant une atteinte musculaire souvent proximale avec myopathie et abolition des réflexes ostéo-tendineux, une atteinte cardiaque qui se présente sous la forme d'une cardiopathie restrictive et/ou de troubles conductifs (atrioventriculaires et intra-ventriculaires), une atteinte des muscles respiratoires ou encore une atteinte des muscles d'innervation bulbaire avec dysphagie et dysphonie. Enfin, une fatigabilité musculaire pouvant mimer un tableau de myasthénie a également été décrite.

Ces cardiopathies et atteintes musculaires surviennent le plus souvent chez des patients exposés de façon très prolongée à la molécule.

Il n'y a pas de recommandations de réalisation d'un ECG systématique à l'initiation d'un traitement par HCQ/CQ, à doses standard. En revanche, la survenue de signes cliniques d'appel (insuffisance cardiaque, syncope) doit conduire à un bilan cardiologique (ECG, échographie cardiaque), éventuellement une biopsie endomyocardique ou, de façon moins invasive, une biopsie musculaire, et qui peut permettre de poser le diagnostic).

L'utilisation de HCQ/CQ a augmenté au début de 2020 à la suite des premiers essais réalisés au cours de la COVID 19. Des essais contrôlés randomisés, en plus de conclure à l'inefficacité de ce traitement dans cette indication, ont signalés des anomalies de conduction cardiaques avec un intervalle QT corrigé prolongé (QTc) et des arythmies cardiaques ce qui alerte quant à la sécurité cardiovasculaire de ces médicaments.

Dans ce contexte, une étude publiée en 2022 notait l'absence de corrélation entre QTc et hydroxychloroquinémie.

Cependant, les patients à risque et ceux qui utilisent un autre traitement allongeant le QTc à un traitement par HCQ/CQ justifient aussi la réalisation d'une surveillance cardiaque.

### ► Lié à la corticothérapie

- Mesures diététiques restreignant les apports glucidiques et caloriques et limitant les apports sodés lorsque cela est nécessaire (HTA, insuffisance rénale et/ou syndrome néphrotique, atteinte cardiaque) ;
- Strict contrôle des paramètres tensionnels, glucidiques et lipidiques ;
- Supplémentation potassique si nécessaire ;
- Prévention de l'ostéoporose. Le médecin est invité à se reporter aux recommandations révisées en 2016 : apport de vitamine D, régime riche en calcium, recommander l'exercice physique régulier, biphosphonates (étidronate et alendronate (hors AMM), risedronate et acide zolédronique (AMM)), téraparatide chez l'adulte ;
- Dépistage et traitement des foyers bactériens latents ;
- Prophylaxie d'une éventuelle anguillulose si le contexte le justifie ;
- **L'adjonction d'une gastroprotection systématique n'est pas justifiée en cas de corticothérapie**, la prise d'IPP au long cours étant elle-même associée à des effets indésirables (ostéopénie, carences vitaminiques, infections à Clostridium...) ;
- Dépistage d'une cataracte par un fond d'œil annuel ;
- Surveillance de la courbe staturale chez l'enfant ;

- Les stratégies d'épargne cortisonique et de façon plus générale de désescalade thérapeutique avec un objectif minimum d'atteindre une dose  $\leq 5\text{mg/jour}$  et lorsque c'est possible, un arrêt complet de la corticothérapie, doivent être proposées dès que le contrôle de l'activité de la maladie le permet.

► **Lié au cyclophosphamide**

- Prévention des cystopathies induites par le cyclophosphamide : hyperhydratation parentérale lorsqu'elle est possible, pouvant être associée à l'administration d'uromitexan (AMM) ;
- Contraception efficace pour les patients des 2 sexes en période d'activité génitale :
- Chez les femmes en âge de procréer : l'absence de grossesse doit être vérifiée avant l'administration de cyclophosphamide ;
- Chez la femme non ménopausée, en l'absence de possibilité de préservation de la fertilité autre, une protection ovarienne par agoniste de la GnRH (leuproréline 3,75 mg/ mois en sous-cutané) (hors AMM) peut être envisagée, soit en 2ème partie de cycle, soit sous progestatif afin d'éviter l'effet flare up ;
- Cryoconservation du sperme.

► **Lié aux autres immunosuppresseurs classiques**

De la même façon que pour la cortisone, une désescalade thérapeutique doit être envisagée lorsque cela possible, logiquement après un arrêt complet de la corticothérapie, et doivent être proposées dès que le contrôle de l'activité de la maladie le permet, la durée minimum du traitement d'une néphrite lupique étant de 3 ans. Malgré le faible nombre d'essais randomisés concernant les modalités de sevrage, des modalités de sevrage progressif des IS sont proposées. Les traitements immunosuppresseurs sont aussi un facteur important pouvant diminuer la réponse vaccinale en général et plus récemment contre la COVID, ou des stratégies d'interruption transitoires de l'IS (MTX) ont montré un intérêt pour optimiser la réponse vaccinale.

► **Lié aux biologiques**

Chez les patients recevant une biothérapie (rituximab ou belimumab), un travail récent a surtout souligné l'impact délétère en termes de survenue d'infections sévères d'une corticothérapie associée, renforçant l'importance du sevrage de la cortisone autant que possible. Concernant le risque de COVID sévères, le rôle négatif du rituximab a été identifié dans plusieurs travaux. Le risque de COVID sévère associé à l'utilisation de l'anifrolumab n'est pas encore assez étudié, mais le blocage thérapeutique des interférons de type I doit logiquement conduire à une attention particulière vis-à-vis du risque d'infections virales (VZV notamment), comme suggéré par les données concernant les patients lupiques qui développent naturellement des anticorps anti-interférons de type I.

### 3.6 Traitements non pharmacologiques

#### ► Rééducation associée au port d'orthèses et ergothérapie

Une rééducation associée au port d'orthèses et une prise en charge ergothérapique peuvent se discuter en cas de rhumatisme de Jaccoud. La prise en charge chirurgicale doit être réservée à des situations particulières. La réalisation d'une arthrodèse est possible en cas de luxation majeure et de handicap fonctionnel. Elle devra être effectuée par un chirurgien de la main expérimenté.

#### ► Décharge articulaire ± chirurgie prothétique

En cas d'ostéonécrose symptomatique avérée, une décharge articulaire est justifiée. En cas de destruction articulaire, une chirurgie prothétique peut être discutée en fonction du handicap.

#### ► Ponction du liquide péricardique

La ponction du liquide péricardique n'est en pratique nécessaire qu'en cas de tamponnade ou si un processus septique surajouté est craint. Dans les formes chroniques constrictives, résistantes au traitement corticoïde, la résection du sac péricardique peut être nécessaire.

#### ► Splénectomie

Dans le PTI, en cas d'échec ou de rechute après les traitements de première ligne.  
Dans les AHAI, en cas de corticorésistance ou de corticodépendance de haut niveau.

#### ► Pratiques psycho-corporelles

L'activité physique est indispensable non seulement pour contrôler les comorbidités (cardiovasculaires) mais aussi maintien de l'autonomie et la modulation du stress.  
Les pratiques psycho-corporelles (corps-esprit) représentent des thérapies complémentaires intéressantes pour aider le patient à gérer le stress et les douleurs quotidiennes.

## 4. Suivi

### 4.1 Objectifs

- Préciser l'activité et la sévérité de la maladie ;
- Dépister d'éventuelles atteintes viscérales infra-cliniques liées au lupus ;
- Évaluer l'adhésion, l'acceptabilité, l'efficacité et la tolérance des traitements ;
- Rechercher d'éventuelles comorbidités, évaluer le risque vasculaire et infectieux.

### 4.2 Professionnel·les impliqué·es

Le lupus systémique nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant.

La surveillance implique en fonction du bilan initial et de l'évolution :

- L'implication des centres de référence ou de compétences ;
- Des consultations spécialisées (internistes, rhumatologues, néphrologues, dermatologues, pédiatres, hématologues, gynécologues et obstétriciens) ;
- Des consultations avec le médecin traitant ;
- Une éventuelle prise en charge par des kinésithérapeutes, diététiciennes, psychologues et assistantes sociales.

D'autres médecins spécialistes peuvent intervenir, généralement à la demande des médecins sus-cités.

### 4.3 Rythme et contenu des consultations

Une prise en charge exclusivement ambulatoire n'est pas toujours possible au cours du lupus, et une hospitalisation doit pouvoir être organisée à tout moment en cas de nécessité.

Dans les autres situations, la fréquence des consultations et des examens doit être adaptée :

- À l'état clinique du patient, à son degré d'autonomie ;
- À la sévérité et au profil évolutif de la maladie, au type d'atteinte viscérale et/ou à la survenue d'événements intercurrents ;
- Aux traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables) ;
- À d'éventuelles situations particulières (lupus pédiatrique, grossesse, difficultés d'adhésion au traitement par exemple).

On peut ainsi proposer de faire un examen clinique :

Chez l'adulte :

- Tous les mois, en cas de grossesse ou de lupus évolutif, notamment en cas d'atteinte viscérale grave ;
- Tous les 3 mois dans les situations intermédiaires ;
- Tous les 6 mois en période de quiescence ;
- voire 1 fois par an après plusieurs années de quiescence ou pour des lupus de phénotype peu sévère.

Chez l'enfant, compte tenu du risque élevé de néphropathie lupique, une consultation tous les 3 mois est recommandée.

#### ► Entretien et examen clinique

L'entretien médical et l'examen clinique de suivi sont identiques à ceux réalisés lors de l'évaluation initiale. Une attention toute particulière devra être portée à l'hygiène de vie (lutte contre le tabagisme, activité physique), à la vérification de la compréhension par le patient de sa maladie et de son traitement (en s'appuyant le cas échéant sur une démarche d'ETP spécifique), aux modalités de contraception et à un éventuel projet de grossesse.

Chez l'enfant, on prendra un soin particulier à l'évaluation régulière du poids, de la taille, du stade pubertaire et du développement psychosocial.

### ► Examens paracliniques

De même, la fréquence des examens complémentaires est adaptée :

- À l'état clinique du patient ;
- À l'activité et à la sévérité de la maladie ;
- Aux comorbidités ;
- Aux traitements.

Ces examens visent :

- À surveiller le lupus et à dépister des atteintes spécifiques parfois asymptomatiques (rénales surtout, mais aussi hématologiques) ;
- À dépister les complications des traitements (Cf. [Tableau 16](#)).

Les examens qui paraissent essentiels sont :

- La recherche de protéinurie par bandelette urinaire (BU) ou sur échantillon, complétée si elle est positive d'une quantification précise (rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon ou protéinurie des 24 heures), effectuée tous les 3 à 6 mois. Ceci peut être fait lors des consultations ou par le patient dans l'intervalle. Si une protéinurie est présente, recherche d'une hématurie (BU ou ECBU) ;
- Hémogramme ;
- Créatininémie ;
- Transaminases et phosphatases alcalines ;
- Exploration des anomalies du bilan glucidique et lipidique : 1 fois/an si corticoïdes, tacrolimus ou autres facteurs de risque particuliers et sinon selon les recommandations dans la population générale ;
- Recherche d'infections virales (VHC, VHB, VIH) si utilisation d'immunosuppresseurs ou d'une biothérapie ;
- Dosage des fractions C3 voire C4 du complément (il faut cependant souligner qu'une maladie active peut s'associer à un taux normal de C3 et inversement) ;
- Dosage des anticorps anti-ADN natif (il n'y a généralement pas d'intérêt à les répéter plus souvent que tous les 6 à 12 mois) ;
- Dosage du taux sanguin d'hydroxychloroquine surtout si suspicion de non-adhésion (notamment en cas de poussée) ;
  
- Dépistage primaire des lésions du col de l'utérus :

Pour rappel, actuellement, *dans la population générale*, le dépistage des lésions du col de l'utérus s'effectue entre 25 et 65 ans ([en savoir plus](#)) de la façon suivante :

- Pour les femmes entre 25 et 29 ans, par un examen cytologique des cellules prélevées lors du frottis du col de l'utérus (FCU) :
  - les deux premiers tests réalisés à 1 an d'intervalle,
  - puis, si les résultats sont normaux, un FCU 3 ans plus tard.
- Pour les femmes de 30 ans à 65 ans, par la détection des virus HPV (Human papillomavirus) à Haut Risque (HPV-HR) réalisé sur des cellules prélevées au

niveau du col de l'utérus, lors des FCU. Il remplace l'examen cytologique du frottis. Il est réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal, puis tous les 5 ans, jusqu'à l'âge de 65 ans, dès lors que le résultat du test est négatif.

Le dépistage ne s'applique pas chez les femmes n'ayant jamais eu de rapports sexuels ou ayant eu une hystérectomie totale. Il s'applique même en cas de vaccination complète contre les HPV.

Les femmes ayant eu un traitement conservateur pour une lésion précancéreuse ou cancéreuse du col de l'utérus ont un suivi spécifique.

*Les femmes atteintes d'un LS* présentent un risque majoré de dysplasie de haut grade et de cancer du col de l'utérus. En dehors des facteurs de risque connus dans la population générale, les facteurs de risque spécifiques de développer une dysplasie de haut grade ou un cancer du col de l'utérus chez la femme avec LS ne sont pas connus. Il est donc conseillé que *toutes les femmes atteintes d'un LS* bénéficient d'une surveillance plus rapprochée qu'en population générale. A titre d'exemple, un groupe d'experts Américains a proposé en 2019 :

- Avant l'âge de 30 ans : un dépistage par examen cytologique du FCU à un rythme initialement annuel puis espacé tous les 3 ans en cas de 3 résultats consécutifs normaux.
  - Après l'âge de 30 ans : un co-dépistage par examen cytologique du FCU et détection directe des virus HPV sur FCU est préférable. Si le résultat de la cytologie est normal et celui du test HPV négatif, le co-dépistage peut être espacé à tous les trois ans.
  - Le dépistage peut débuter avant 25 ans et être poursuivi au-delà de 65 ans, en fonction du risque individuel et notamment de l'exposition aux traitements immunosuppresseurs.
- Suivi ophtalmologique si utilisation d'hydroxychloroquine (Cf [Tableau 17](#)) ou si signes de cataracte ou autres complications de la corticothérapie ;
  - Examen dermatologique annuel en cas de traitement immunosuppresseur
  - Ostéodensitométrie à la recherche d'une ostéopénie si corticothérapie.

D'autres examens peuvent être répétés, notamment en vue d'une grossesse : anticorps anti-phospholipides (anticardioline, anti  $\beta$ 2GP1, anticoagulant circulant lupique) et anticorps anti-SSA.

Certains examens supplémentaires pourront bien sûr être demandés selon le contexte clinique (CRP par exemple devant une sérite, bilan infectieux devant une fièvre, albuminémie si protéinurie...) : ces examens ne sont pas détaillés ici.

**Remarques :** Les anticorps antinucléaires et les autres anticorps non spécifiques du lupus ne sont pas des marqueurs d'évolutivité de la maladie. Ils ne doivent pas être répétés systématiquement.

Tableau 16 : Proposition de surveillance des traitements du lupus systémique

Médicaments	Bilan pré-thérapeutique	Surveillance	Remarques
<b>Corticoïdes</b>	Pression artérielle, poids ECG Glycémie à jeun, bilan lipidique, ionogramme Ostéodensitométrie*	Pression artérielle, poids, taille (chez l'enfant) Glycémie à jeun et deux heures après les repas/an, bilan lipidique/an Surveillance ophtalmologique x 1/an	Mesures associées : Mesures hygiéno diététiques Supplémentation vitamino-calcique, +/- biphosphonate ou teriparatide
<b>Hydroxychloroquine</b>	Bilan ophtalmique (Cf <a href="#">Tableau 17</a> ) Possible ECG (vérifier l'absence de QT long)	Surveillance ophtalmologique (Cf <a href="#">Tableau 17</a> ) Dosage sanguin (non remboursé en laboratoire de ville) Possible : ECG, CPK	Association contre indiquée : citalopram, escitalopram, hydroxyzine, dompéridone et pipéraquline A utiliser avec prudence en association avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT
<b>Azathioprine</b>	NFSp, créatininémie, bilan hépatique, albumine, Recherche d'un déficit génétique en thiopurine méthyltransférase par phénotypage ou génotypage	NFSp et transaminases 1 fois/ semaine pendant 8 semaines puis 1 fois/mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois, et 1-2 semaine après une modification Créatininémie	Association contre-indiquée avec allopurinol et febuxostat Dosage des 6-TGN : intérêt pour vérifier l'observance
<b>Ciclosporine</b>	Pression artérielle, créatininémie, bilan lipidique, bilan hépatique, potassium, magnésium	Pression artérielle Créatininémie /15 jours pendant 3 mois puis 1 fois/4-8 semaines : Si le DFG estimé diminue de plus de 25 % par rapport à sa valeur initiale à plus d'une reprise, la dose ciclosporine doit être réduite de 25 à 50 %. Si le DFG estimé diminue de plus de 35 % par rapport à la valeur initiale, une réduction plus importante de la dose de ciclosporine doit être envisagée. Si la réduction	Interactions médicamenteuses multiples

PNDS Lupus Systémique de l'adulte et de l'enfant

		de la dose n'a pas permis d'améliorer le DFG estimé dans un délai d'un mois, le traitement doit être arrêté Bilan hépatique, magnésémie, kaliémie, bilan lipidique Dosage du résiduel de ciclosporinémie	
<b>Méthotrexate</b>	NFSp, créatininémie, bilan hépatique, albumine Radio pulmonaire de moins de 1 an Contraception	NFSp et transaminases 1 fois/ semaine pendant 1 mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois Albumine et créatininémie	Utiliser avec précaution en cas d'insuffisance rénale et/ou d'hépatopathie et/ou hypoalbuminémie Réduction de la dose ou arrêt si transaminases > 3N, Hb < 10g/dL, plaquettes < 100 000/mm <sup>3</sup> , leucocytes < 3000/mm <sup>3</sup>
<b>Mycophénolate mofétil</b>	NFSp, créatininémie, bilan hépatique Contraception	NFSp 1 fois/ semaine pendant 1 mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois Créatininémie Electrophorèse des protéines sériques (hypogammaglobulinémie)	
<b>Cyclophosphamide</b>	CRP, NFSp, créatininémie Contraception	NFSp 7 à 10 jours après perfusion	Hydratation et mesna (surtout pour les schémas NIH) pour prévenir la cystite hémorragique Utiliser avec précaution en cas d'insuffisance rénale
<b>Belimumab</b>	Evaluation de l'humeur Contraception		
<b>Anifrolumab</b>	Antécédent de zona Contraception		Conseiller la vaccination contre le pneumocoque, la grippe et le



			SARS-CoV-2 (en fonction des recommandations en vigueur) et le zona Prévention HPV (Cf <a href="#">paragraphe 4.3</a> )
<b>Tout immunosuppresseur</b>	<p>Évaluation du risque infectieux</p> <p>Mise à jour du calendrier vaccinal</p> <p>Conseiller la vaccination contre le pneumocoque, la grippe et le SARS-CoV-2 (en fonction des recommandations en vigueur) et le zona</p> <p>Prévention HPV (Cf <a href="#">paragraphe 4.3</a>)</p> <p>Sérologies hépatites B et C et VIH</p> <p>Pour MMF, CYC et MTX : contraception</p>	Suivi dermatologique et gynécologique	
<p>*La mesure de la DMO (densité minérale osseuse) est recommandée chez tous les patients commençant un traitement par glucocorticoïdes par voie orale et chez ceux qui prennent des glucocorticoïdes par voie orale depuis plus de 3 mois en l'absence de mesure de référence de la DMO, indépendamment de la dose de glucocorticoïdes (Briot et al. 2014). Le système de santé français rembourse la mesure de la DMO pour les patients devant recevoir un traitement par glucocorticoïdes oraux pendant plus de 3 mois consécutifs à une dose <math>\geq 7,5</math> mg/jour d'équivalent prednisone. Chez les jeunes adultes, le score T peut être utilisé à la place du score Z, car les deux sont équivalents dans ce groupe d'âge. Chez les patients sous traitement glucocorticoïde à long terme, la mesure de la DMO n'est pas suffisante pour prédire le risque de fracture, et une diminution des valeurs de la DMO seule n'est généralement pas une raison suffisante pour débiter un traitement médicamenteux contre l'ostéoporose.</p>			

**Tableau 17 : Proposition de suivi ophtalmologique pour dépister la rétinopathie liée à l'HCQ**

	Bilan de référence	< 5 ans d'exposition	≥ 5 ans d'exposition
Examen ophtalmologique avec FO	OUI	*	/an
CV central automatisé 10-2 (test de Humphrey) (ajouter un CV 24-2 ou 30-2 pour les patients d'origine asiatique)	OUI	*	/an
OCT-SD (ajouter un OCT plus large, par exemple 30°, pour les patients d'origine asiatique)	OUI	*	/an
ERG multifocal ou clichés du FO en auto-fluorescence	Possible, dans l'objectif d'aider à établir le diagnostic de rétinopathie		

Le bilan de référence doit être réalisé les premiers mois de l'utilisation de l'HCQ pour dépister les rétinopathies préexistantes qui pourraient compromettre la fonction rétinienne ou rendre difficile le suivi ophtalmologique.

Chaque fois que cela est possible, le dépistage devrait commencer par une OCT-SD, car les changements anatomiques sont plus spécifiques pour détecter la toxicité.

Le CV central nécessite une participation active des patients, ainsi certains patients ne peuvent être explorés par les examens ophtalmologiques proposés (par exemple en cas de difficultés de compréhension des conditions de déroulement du champ visuel). Chez ces patients, la poursuite de l'HCQ doit être envisagée après évaluation de la balance bénéfice-risque. En tant que test subjectif, les champs visuels peuvent varier considérablement d'un test à l'autre et sont difficiles à réaliser pour de certains patients. Ainsi, ils ne devraient pas être considérés comme une preuve définitive de rétinopathie jusqu'à ce que des tests répétés montrent un scotome partiel ou complet de manière cohérente.

L'examen ophtalmologique est nécessaire dans la surveillance mais ce n'est pas un examen de dépistage de la rétinopathie car lorsque les anomalies au FO apparaissent, elles témoignent déjà d'une rétinopathie évoluée (rétinopathie clinique).

La rétinopathie toxique secondaire à l'HCQ se développe sur des années. Il est recommandé d'adresser le patient à une consultation spécialisée en cas d'anomalie, de façon à confirmer la rétinopathie toxique. L'ophtalmologue pourra alors réaliser des tests supplémentaires (électrorétinogramme multifocal et clichés du fond d'œil en autofluorescence par exemple) pour confirmer le diagnostic. L'arrêt de l'HCQ est alors impératif dès le dépistage des premiers signes objectifs de rétinopathie toxique.

\* entre la 1<sup>ère</sup> et la 5<sup>ème</sup> année de prescription de l'HCQ, la surveillance ophtalmologique est à proposer tous les ans en cas de facteurs de risques de toxicité (utilisation de la posologie habituelle de 400 mg/j chez un patient de petits poids, posologie supérieure à 400 mg/jour, insuffisance rénale, utilisation chez

## PNDS Lupus Systémique de l'adulte et de l'enfant

les sujets âgés et chez les patients ayant une rétinopathie voire une maculopathie pré-existante, coprescription de tamoxifen).

FO : fond d'œil, CV : champ visuel ; ERG : électrorétinogramme ; OCT-SD : tomographie par cohérence optique de type Spectral Domain.

selon : American College of Rheumatology, American Academy of Dermatology, Rheumatologic Dermatology Society, and American Academy of Ophthalmology 2020 Joint Statement on Hydroxychloroquine Use With Respect to Retinal Toxicity. Rosenbaum JT et al. Arthritis Rheumatol. 2021 Jun;73(6):908-911.

## **ANNEXE 1 – Liste des centres de référence et de compétence de la filière FAI<sup>2</sup>R pour les maladies auto-immunes systémiques et pour les maladies auto-inflammatoires**

<https://www.fai2r.org/les-centres-fai2r/>

## **ANNEXE 2 - Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES)**

Proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1982 et mis à jour par l'ACR en 1997.

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.

La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité et une spécificité de 96 %. Ces critères, qui surreprésentent les items dermatologiques, sont des critères de classification et ne doivent pas être utilisés dans un but diagnostique à l'échelon individuel (par exemple : le diagnostic de lupus systémique pourra être posé chez un patient avec une polyarthrite, des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-Sm alors qu'il n'a que 3 critères ACR). Ils ne sont notamment pas pertinents pour identifier un éventuel LS chez un malade porteur d'un SAPL.

## ANNEXE 3 – Critères de classification du lupus érythémateux systémique selon le SLICC (adapté de Petri et al. Arthritis Rheum 2012)

Critères cliniques	
1.	<p>Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde),</li> <li>- Lupus bulleux,</li> <li>- Nécrolyse toxique épidermique lupique,</li> <li>- Éruption maculo-papuleuse lupique,</li> <li>- Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite,</li> </ul> <p>OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies).</p>
2.	<p>Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lupus discoïde classique : <ul style="list-style-type: none"> <li>o localisé (au-dessus du cou)</li> <li>o généralisé (au-dessus et en dessous du cou),</li> </ul> </li> <li>- Lupus hypertrophique ou verruqueux,</li> <li>- Panniculite lupique ou lupus cutané profundus,</li> <li>- Lupus chronique muqueux,</li> <li>- Lupus tumidus,</li> <li>- Lupus engelure,</li> <li>- Forme frontière lupus discoïde / lichen plan.</li> </ul>
3.	<p>Ulcères buccaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Palatins,</li> <li>- Bouche,</li> <li>- Langue,</li> </ul> <p>OU Ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behcet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle et acides.</p>
4.	<p>Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique.</p>
5.	<p>Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement, OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes.</p>
6.	<p>Sérites</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pleurésie typique &gt; 24 h,</li> </ul> <p>OU Épanchement pleural, OU Frottement pleural,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) &gt; 24 h,</li> </ul>

	<p>OU Épanchement péricardique,                  OU Frottement péricardique,                  OU Signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler.</p>
7.	<p>Atteinte rénale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie &gt; 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée)</li> </ul> <p>OU Cylindres hématiques.</p>
8.	<p>Atteinte neurologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Convulsions,</li> <li>- Psychose,</li> <li>- Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive,</li> <li>- Myélite,</li> <li>- Neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs craniens en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète,</li> <li>- Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse).</li> </ul>
9.	Anémie hémolytique.
10.	<p>Leucopénie (&lt; 4000/mm<sup>3</sup>, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...),                  OU Lymphopénie (&lt; 1000/mm<sup>3</sup>, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections).</p>
11.	<p>Thrombopénie (&lt; 100 000/mm<sup>3</sup>, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT).</p>
<b>Critères immunologiques</b>	
1.	Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire.
2.	Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA).
3.	Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm.
4.	<p>Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence d'un anticoagulant circulant,</li> <li>- Sérologie syphilitique faussement positive,</li> <li>- Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort,</li> <li>- Anticorps anti- β2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM).</li> </ul>
5.	<p>Diminution du complément :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- C3 bas,</li> <li>- C4 bas,</li> <li>- CH50 bas.</li> </ul>
6.	Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique).

La présence d'au moins 4 critères, dont au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique, simultanés ou successifs ou une histologie de glomérulonéphrite lupique avec des AAN et/ou des anticorps anti-DNA natifs permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 92%.

## PNDS Lupus Systémique de l'adulte et de l'enfant

SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics ; HTP = hypertension portale ; PTT = purpura thrombocytopénique thrombotique ; AAN = anticorps antinucléaires ; anti- ADNdb = anti-ADN double brin ; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay.



# ANNEXE 4 – Score CLASI activité (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index)

Select the score in each anatomical location that describes the most severely affected cutaneous lupus-associated lesion

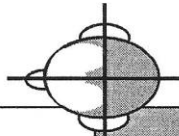
Extent	activity			damage		
	Anatomical Location	Erythema	Scale/Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/Atrophy/Panniculitis	Anatomical Location
		0-absent 1-pink; faint erythema 2- red; 3-dark red; purple/violaceous/ crusted/ hemorrhagic	0-absent; 1-scale 2- verrucous/ hypertrophic	0-absent, 1-dyspigmentaton	0 ... absent 1 ... scarring 2 ... severely atrophic scarring or panniculitis	
	Scalp				See below	Scalp
	Ears					Ears
	Nose (incl. malar area)					Nose (incl. malar area)
	Rest of the face					Rest of the face
	V-area neck (frontal)					V-area neck (frontal)
	Post. Neck &/or shoulders					Post. Neck &/or shoulders
	Chest					Chest
	Abdomen					Abdomen
	Back, buttocks					Back, buttocks
	Arms					Arms
	Hands					Hands
	Legs					Legs
	Feet					Feet

**Mucous membrane**

Mucous membrane lesions (examine if patient confirms involvement)	Report duration of dyspigmentation after active lesions have resolved (verbal report by patient ... tick appropriate box)
0-absent; 1-lesion or ulceration	<input type="checkbox"/> Dyspigmentation usually lasts less than 12 months (dyspigmentation score above remains) <input type="checkbox"/> Dyspigmentation usually lasts at least 12 months (dyspigmentation score is doubled)

**Dyspigmentation**

**Alopecia**



Recent Hair loss (within the last 30 days/as reported by patient)	NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both	
1-Yes 0-No		
Divide the scalp into four quadrants as shown. The dividing line between right and left is the midline. The dividing line between frontal and occipital is the line connecting the highest points of the ear lobe. A quadrant is considered affected if there is a lesion within the quadrant.		
Alopecia (clinically not obviously scarred)	Scarring of the scalp (judged clinically)	
0-absent 1-diffuse; non-inflammatory 2-focal or patchy in one quadrant; 3-focal or patchy in more than one quadrant	0- absent 3- in one quadrant 4- two quadrants 5- three quadrants 6- affects the whole skull	

**Total Activity Score**  
(For the activity score please add up the scores of the left side i.e. for Erythema, Scale/Hypertrophy, Mucous membrane involvement and Alopecia)

**Total Damage Score**  
(For the damage score, please add up the scores of the right side, i.e. for Dyspigmentation, Scarring/Atrophy/Panniculitis and Scarring of the Scalp)

## BIBLIOGRAPHIE

1. Abhishek A, Boyton RJ, Peckham N, McKnight Á, Coates LC, Bluett J, et al. Effect of a 2-week interruption in methotrexate treatment versus continued treatment on COVID-19 booster vaccine immunity in adults with inflammatory conditions (VROOM study): a randomised, open label, superiority trial. *Lancet Respir Med.* sept 2022;10(9):840-50.
2. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 7 nov 2015;36(42):2921-64.
3. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* sept 2019;71(9):1400-12.
4. Arnaud L, Mathian A, Adoue D, Bader-Meunier B, Baudouin V, Belizna C, et al. [Screening and management of cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus: Recommendations for clinical practice based on the literature and expert opinion]. *Rev Med Interne.* juin 2015;36(6):372-80.
5. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 28 août 2023;
6. Barron N, Arenas-Osuna J, Medina G, Cruz-Dominguez MP, González-Romero F, Velásques-García JA, et al. Splenectomy in systemic lupus erythematosus and autoimmune hematologic disease: a comparative analysis. *Clin Rheumatol.* avr 2018;37(4):943-8.
7. Bataille P, Chasset F, Monfort JB, De Risi-Pugliese T, Soria A, Francès C, et al. Cutaneous drug-induced lupus erythematosus: Clinical and immunological characteristics and update on new associated drugs. *Ann Dermatol Venereol.* déc 2021;148(4):211-20.
8. Breillat P, Mathian A, Rozenberg F, Duthel A, Barbaud A, Amoura Z, et al. Is there an increased risk of severe COVID-19 among patients with systemic lupus erythematosus treated with anifrolumab? *Lupus.* mars 2023;32(3):453-5.
9. Brenes-Castro D, Toledo-Alemán E, Argüello Bolaños J, Torres Araujo LV, Araiza-Garaygordobil D. Coronary Artery Vasculitis as a Substrate for Myocardial Infarction in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Can J Cardiol.* mai 2023;39(5):607-10.
10. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine.* déc 2014;81(6):493-501.
11. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore).* mars 1993;72(2):113-24.
12. Chavatzas K, Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Gioti O, Togia K, Andreoli L, et al. Quality indicators for systemic lupus erythematosus based on the 2019 EULAR

- recommendations: development and initial validation in a cohort of 220 patients. *Ann Rheum Dis.* sept 2021;80(9):1175-82.
13. Chevalier K, Genin M, Jean TP, Avouac J, Flipo RM, Georgin-Lavialle S, et al. CovAID: Identification of factors associated with severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatism or autoimmune diseases. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1152587.
  14. Chiche L, Jousse-Joulin S, Jourde-Chiche N. [From « Treat to Target » to « Think to Untreat »: Therapeutic de-implementation as a new paradigm in systemic lupus erythematosus]. *Rev Med Interne.* mars 2023;44(3):101-4.
  15. Conrad N, McInnes IB, McMurray JJV, Sattar N. Patients with a range of rheumatic diseases are at increased risk of cardiovascular disorders towards a re-evaluation of the European League against Rheumatism (EULAR)'s recommendations for cardiovascular risk management? *Ann Rheum Dis.* 28 nov 2022;ard-2022-223315.
  16. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet.* 3 sept 2022;400(10354):733-43.
  17. Costedoat-Chalumeau N, Morel N, Fischer-Betz R, Levesque K, Maltret A, Khamashta M, et al. Routine repeated echocardiographic monitoring of fetuses exposed to maternal anti-SSA antibodies: time to question the dogma. *The Lancet Rheumatology.* 1 nov 2019;1(3):e187-93.
  18. Desmarais J, Rosenbaum JT, Costenbader KH, Ginzler EM, Fett N, Goodman S, et al. American College of Rheumatology White Paper on Antimalarial Cardiac Toxicity. *Arthritis Rheumatol.* déc 2021;73(12):2151-60.
  19. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* juin 2022;81(6):768-79.
  20. Duron L, Cohen-Aubart F, Diot E, Borie R, Abad S, Richez C, et al. Shrinking lung syndrome associated with systemic lupus erythematosus: A multicenter collaborative study of 15 new cases and a review of the 155 cases in the literature focusing on treatment response and long-term outcomes. *Autoimmun Rev.* oct 2016;15(10):994-1000.
  21. Ednalino C, Yip J, Carsons SE. Systematic Review of Diffuse Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Outcome and Therapy. *J Clin Rheumatol.* sept 2015;21(6):305-10.
  22. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* juin 2019;78(6):736-45.
  23. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 12 oct 2023;ard-2023-224762.
  24. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* juin 2023;82(6):742-53.

25. González-Naranjo LA, Betancur OM, Alarcón GS, Ugarte-Gil MF, Jaramillo-Arroyave D, Wojdyla D, et al. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2016;45(6):675-83.
26. Guitton Z, Terriou L, Lega JC, Nove-Josserand R, Hie M, Amoura Z, et al. Risk of thrombosis with anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus treated with thrombopoietin-receptor agonists. *Rheumatology (Oxford).* 1 août 2018;57(8):1432-8.
27. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, Clerson P, Rottat L, Launay D, et al. Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus: Results From the French Pulmonary Hypertension Registry. *Chest.* janv 2018;153(1):143-51.
28. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Clarke A, et al. Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* oct 2011;70(10):1726-32.
29. Hanly JG, Gordon C, Bae SC, Romero-Diaz J, Sanchez-Guerrero J, Bernatsky S, et al. Neuropsychiatric Events in Systemic Lupus Erythematosus: Predictors of Occurrence and Resolution in a Longitudinal Analysis of an International Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol.* déc 2021;73(12):2293-302.
30. Hanly JG, Li Q, Su L, Urowitz MB, Gordon C, Bae SC, et al. Psychosis in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* févr 2019;71(2):281-9.
31. Hanly JG, Li Q, Su L, Urowitz MB, Gordon C, Bae SC, et al. Peripheral Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* janv 2020;72(1):67-77.
32. Hanly JG, Urowitz MB, Gordon C, Bae SC, Romero-Diaz J, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of outcomes in an international inception cohort using a multistate model approach. *Ann Rheum Dis.* mars 2020;79(3):356-62.
33. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* déc 2010;49(12):2243-54.
34. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* sept 1997;40(9):1725.
35. Hoffman BI, Katz WA. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* mai 1980;9(4):237-47.
36. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum.* févr 2008;58(2):521-31.
37. Jorge AM, Mancini C, Zhou B, Ho G, Zhang Y, Costenbader K, et al. Hydroxychloroquine Dose per Ophthalmology Guidelines and the Risk of Systemic Lupus Erythematosus Flares. *JAMA.* 11 oct 2022;328(14):1458-60.
38. Jourde-Chiche N, Bobot M, Burtey S, Chiche L, Daugas E. Weaning Maintenance Therapy in Lupus Nephritis: For Whom, When, and How? *Kidney International Reports.* 1 août 2023;8(8):1481-8.
39. Jourde-Chiche N, Costedoat-Chalumeau N, Baumstarck K, Loundou A, Bouillet L, Burtey S, et al. Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-

- Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* oct 2022;81(10):1420-7.
40. Jovaisas A, Kraag G. Acute gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Can J Surg.* mai 1987;30(3):185-8.
  41. Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, Lok SD, Adderley NA, Dobosz KM, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 31 mars 2023;32(167):220210.
  42. Kawka L, Mertz P, Chasset F, Lebrun-Vignes B, Salem JE, Arnaud L. Characterization of drug-induced cutaneous lupus: Analysis of 1994 cases using the WHO pharmacovigilance database. *Autoimmun Rev.* janv 2021;20(1):102705.
  43. Kawka L, Schlenker A, Mertz P, Martin T, Arnaud L. Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus: An Update on Its Impact, Determinants and Therapeutic Management. *J Clin Med.* 3 sept 2021;10(17):3996.
  44. Keyes E, Jobanputra A, Feng R, Grinnell M, Vazquez T, Diaz D, et al. Comparative responsiveness of cutaneous lupus erythematosus patients to methotrexate and mycophenolate mofetil: A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* août 2022;87(2):447-8.
  45. Lenfant T, Dion J, Maisonobe T, Costedoat-Chalumeau N. [A rare cause of impaired general condition: Muscular and cardiac toxicity of antimalarials]. *Rev Med Interne.* mai 2020;41(5):335-8.
  46. Lobbes H, Mahévas M, Alviset S, Galicier L, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, et al. Pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus, a nationwide retrospective cohort and review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 24 déc 2021;61(1):355-66.
  47. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med.* 1 mai 1990;112(9):682-98.
  48. Lowe GC, Henderson CL, Grau RH, Hansen CB, Sontheimer RD. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* mars 2011;164(3):465-72.
  49. Lusa A, Carlson A. Safety and efficacy of thrombopoietin mimetics for refractory immune thrombocytopenia purpura in patients with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome: a case series. *Lupus.* sept 2018;27(10):1723-8.
  50. Maclsaac J, Siddiqui R, Jamula E, Li N, Baker S, Webert KE, et al. Systematic review of rituximab for autoimmune diseases: a potential alternative to intravenous immune globulin. *Transfusion.* nov 2018;58(11):2729-35.
  51. Mathian A, Breillat P, Dorgham K, Bastard P, Charre C, Lhote R, et al. Lower disease activity but higher risk of severe COVID-19 and herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus with pre-existing autoantibodies neutralising IFN- $\alpha$ . *Ann Rheum Dis.* déc 2022;81(12):1695-703.
  52. Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* oct 2005;19(5):741-66.
  53. Morel N, Bonjour M, Le Guern V, Le Jeune C, Mouthon L, Piette JC, et al. Colchicine: a simple and effective treatment for pericarditis in systemic lupus erythematosus? A report of 10 cases. *Lupus.* déc 2015;24(14):1479-85.
  54. Moyon Q, Sterlin D, Miyara M, Anna F, Mathian A, Lhote R, et al. BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* avr 2022;81(4):575-83.

55. Murarasu A, Guettrot-Imbert G, Guern VL, Yelnik C, Queyrel V, Schleinitz N, et al. Characterisation of a high-risk profile for maternal thrombotic and severe haemorrhagic complications in pregnant women with antiphospholipid syndrome in France (GR2): a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet Rheumatology*. 1 déc 2022;4(12):e842-52.
56. Narváez J, Borrell H, Sánchez-Alonso F, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort. *Arthritis Res Ther*. 19 déc 2018;20(1):280.
57. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun Rev*. mai 2013;12(7):784-91.
58. O'Dwyer T, Durcan L, Wilson F. Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. *Semin Arthritis Rheum*. oct 2017;47(2):204-15.
59. Osman HM, Omar GM, Elameen NF, Abdel-Nasser AM. CCL21 and IP10 as serum biomarkers for pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. mai 2022;31(6):706-15.
60. Park E, Giles JT, Perez-Recio T, Pina P, Dependler C, Gartshteyn Y, et al. Hydroxychloroquine use is not associated with QTc length in a large cohort of SLE and RA patients. *Arthritis Res Ther*. 29 oct 2021;23(1):271.
61. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. août 2012;64(8):2677-86.
62. Rodziewicz M, Dyball S, Lunt M, McDonald S, Sutton E, Parker B, et al. Early infection risk in patients with systemic lupus erythematosus treated with rituximab or belimumab from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register (BILAG-BR): a prospective longitudinal study. *The Lancet Rheumatology*. 1 mai 2023;5(5):e284-92.
63. Rosenbaum JT, Costenbader KH, Desmarais J, Ginzler EM, Fett N, Goodman SM, et al. American College of Rheumatology, American Academy of Dermatology, Rheumatologic Dermatology Society, and American Academy of Ophthalmology 2020 Joint Statement on Hydroxychloroquine Use With Respect to Retinal Toxicity. *Arthritis Rheumatol*. juin 2021;73(6):908-11.
64. Roussotte M, Gerfaud-Valentin M, Hot A, Audia S, Bonnotte B, Thibault T, et al. Immune thrombocytopenia with clinical significance in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study of 90 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 30 août 2022;61(9):3627-39.
65. Schreiber K, Giles I, Costedoat-Chalumeau N, Nelson-Piercy C, Dolhain RJ, Mosca M, et al. Global comment on the use of hydroxychloroquine during the periconception period and pregnancy in women with autoimmune diseases. *The Lancet Rheumatology*. 1 sept 2023;5(9):e501-6.
66. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitaine F, Terrier B, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol*. mars 2018;93(3):424-9.

67. Shah J, Luthra K, Ghumman GM, Al-Dabbas M, Ahsan M, Avula S, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on in-hospital outcomes of peripheral artery disease-insight from the National Inpatient Sample database. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2022;35(6):778-82.
68. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. oct 1999;38(10):917-32.
69. Taheri N, Mageau A, Chauveheid MP, Dossier A, Farhi F, Mendes C, et al. Impact of adherence to EULAR quality indicators on the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Intern Med*. mars 2023;109:68-72.
70. Tani C, Elefante E, Arnaud L, Barreira SC, Bulina I, Cavagna L, et al. Rare clinical manifestations in systemic lupus erythematosus: a review on frequency and clinical presentation. *Clin Exp Rheumatol*. mai 2022;40 Suppl 134(5):93-102.
71. Thibault T, Bourredjem A, Maurier F, Wahl D, Muller G, Aumaitre O, et al. The mediating effect of fatigue in impaired quality of life in systemic lupus erythematosus: mediation analysis of the French EQUAL cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 1 sept 2023;62(9):3051-8.
72. Thomas G, Cohen Aubart F, Chiche L, Haroche J, Hié M, Hervier B, et al. Lupus Myocarditis: Initial Presentation and Longterm Outcomes in a Multicentric Series of 29 Patients. *J Rheumatol*. janv 2017;44(1):24-32.
73. Tselios K, Sheane BJ, Gladman DD, Urowitz MB. Optimal Monitoring For Coronary Heart Disease Risk in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *J Rheumatol*. janv 2016;43(1):54-65.
74. Ugarte-Gil MF, Alarcón GS, Izadi Z, Duarte-García A, Reátegui-Sokolova C, Clarke AE, et al. Characteristics associated with poor COVID-19 outcomes in individuals with systemic lupus erythematosus: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. *Ann Rheum Dis*. juill 2022;81(7):970-8.
75. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 7 sept 2021;42(34):3227-337.
76. Wang DY. Diagnosis and management of lupus pleuritis. *Curr Opin Pulm Med*. juill 2002;8(4):312-6.
77. Xu T, Zhang G, Lin H, Xie Y, Feng Y, Zhang X, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Diffuse Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus: a Systematic Review and Meta-Analysis Based on Observational Studies. *Clin Rev Allergy Immunol*. déc 2020;59(3):295-303.
78. Yafasova A, Fosbøl EL, Schou M, Baslund B, Faurshou M, Docherty KF, et al. Long-Term Cardiovascular Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus. *J Am Coll Cardiol*. 13 avr 2021;77(14):1717-27.
79. Zizic TM, Classen JN, Stevens MB. Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa. *Am J Med*. oct 1982;73(4):525-31.
80. Zuily S, Domingues V, Suty-Selton C, Eschwège V, Bertolletti L, Chaouat A, et al. Antiphospholipid antibodies can identify lupus patients at risk of pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. juin 2017;16(6):576-86.