



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

# **Lupus érythémateux systémique**

## **Protocole national de diagnostic et de soins**

**Janvier 2010**

Ce document est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé

2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>5</b>
<b>Synthèse du PNDIS lupus érythémateux systémique à l'attention des médecins généralistes .....</b>	<b>6</b>
<b>I. .... Introduction.....</b>	<b>9</b>
<b>1. .... Évaluation initiale .....</b>	<b>13</b>
1.1 .... Objectifs principaux .....	13
1.2 .... Professionnels impliqués.....	14
1.3 .... Examen clinique chez l'adulte .....	15
1.4 .... Examen clinique chez l'enfant.....	23
1.5 .... Recherche d'une maladie associée .....	23
1.6 .... Explorations chez l'adulte et chez l'enfant .....	24
<b>2. .... Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>33</b>
2.1 .... Objectifs.....	33
2.2 .... Professionnels impliqués.....	33
2.3 .... Éducation thérapeutique et modification du mode de vie .....	34
2.4 .... Traitements pharmacologiques .....	36
2.5 .... Prise en charge du lupus systémique pendant la grossesse .....	51
2.6 .... Autres traitements : prévention des infections et calendrier vaccinal .....	57
2.7 .... Traitements non pharmacologiques .....	62
<b>3. .... Suivi .....</b>	<b>63</b>
3.1 .... Objectifs.....	63
3.2 .... Professionnels impliqués.....	63
3.3 .... Rythme et contenu des consultations .....	63
<b>Annexe 1. Liste des participants à l'élaboration de ce guide .....</b>	<b>66</b>
1. Groupe multidisciplinaire rédactionnel.....	66
2. Groupe de relecture .....	67
3. Groupe de travail .....	67
<b>Annexe 2. Niveaux de preuve .....</b>	<b>68</b>
<b>Annexe 3. Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES) 69</b>	

<b>Annexe 4. Critères internationaux de classification du Syndrome des anticorps antiphospholipides .....</b>	<b>70</b>
<b>Annexe 5. Syndrome catastrophique des antiphospholipides (SAPLC) : consensus international sur les critères de classification .....</b>	<b>71</b>
<b>Annexe 6. Proposition de prise en charge thérapeutique face à une suspicion de syndrome catastrophique des antiphospholipides .....</b>	<b>72</b>
<b>Annexe 7. Proposition de traitement des blocs auriculo-ventriculaires liés à la présence d'un anticorps anti-SSA chez la mère .....</b>	<b>73</b>
<b>Annexe 8. Références .....</b>	<b>74</b>

### **Mise à jour des PNDS / ALD**

Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour le Lupus érythémateux aigu disséminé a été élaboré 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.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la Liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## Liste des abréviations

AAN	Anticorps antinucléaires
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
APL	Antiphospholipides
BU	Bandelette urinaire
CPAMTS	Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CRP	<i>C Reactive Protein</i> (Protéine C réactive)
DLCO	Étude de la diffusion du dioxyde de carbone
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
ECG	Électrocardiogramme
EMG	Électromyogramme
EULAR	<i>European League against Rheumatism</i>
FAN	Facteurs anti-nucléaires
HAS	Haute Autorité de Santé
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LES	Lupus érythémateux systémique
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PTT	Protocole Thérapeutique Temporaire
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAPL	Syndrome des anticorps anti-phospholipides
TDM	Tomodensitométrie
VS	Vitesse de sédimentation

# Synthèse du PNDS lupus érythémateux systémique à l'attention des médecins généralistes

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 lupus érythémateux systémique (LES) 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 caractérisée sur le plan biologique par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif. Le LES s'associe parfois au syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) défini par l'association de thromboses ou d'avortements spontanés récidivants et d'anticorps anti-phospholipides (aPL).

Le pronostic vital dépend :

- de la présence de certaines atteintes viscérales sévères,
- du risque infectieux,
- des complications cardio-vasculaires.

## 1. Évaluation initiale

En raison de l'extrême polymorphisme de la maladie, **tout médecin généraliste peut être confronté à un LES débutant**. La première étape est la confirmation du diagnostic. La prise en charge initiale du patient atteint de LES 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 LES (centres de référence, centres de compétences, et leurs réseaux de correspondants).

Une fois le diagnostic du LES établi, il faut :

- lister les atteintes présentes (extension de la maladie, notamment rénale avec usage des bandelettes urinaires) ;
- mesurer 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 et scolaire ;
- déterminer son degré d'information ;
- apprécier son attitude psychologique vis-à-vis du LES ;
- établir 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.

## 2. 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 LES 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.
- Nocivité du tabac : facteur de risque cardiovasculaire, interférence avec l'efficacité de l'hydroxychloroquine et augmentation de l'activité du LES.
- Mise en garde des risques d'une exposition au soleil. Protection vestimentaire. Nécessité d'une photoprotection passive (évitement de l'exposition solaire directe ou indirecte) et active (application toutes les 2 à 3 heures d'un écran solaire d'indice très élevé sur les régions découvertes, y compris hors de la période estivale).
- Précision des règles de maniement et de surveillance d'un éventuel traitement par antivitamine K.
- Information diététique personnalisée : régime pauvre en sel et limité en glucides en cas de corticothérapie.
- Encouragement quant à l'activité physique d'entretien quand les circonstances le permettent.
- La grossesse devant être programmée, **une contraception efficace** est nécessaire et sera évoquée dès la première consultation. Elle est strictement indispensable quand un traitement tératogène est administré (cyclophosphamide, méthotrexate, thalidomide).

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

### Traitement médicamenteux

Le traitement de fond repose sur les amino-4-quinoléines (chloroquine, hydroxychloroquine).

Le traitement des poussées doit être adapté à leur gravité. Le plus souvent, le traitement des formes mineures repose sur l'acide acétylsalicylique, les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les amino-4-quinoléines, et si besoin, une corticothérapie à faible dose.

Le traitement des formes sévères repose sur la corticothérapie seule ou associée aux immunosuppresseurs.

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, empêcher les récurrences thrombotiques, préserver l'insertion socioprofessionnelle ;
- à long terme : limiter les séquelles du LES et les effets délétères des traitements.

### 3. Suivi

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

Un examen clinique est nécessaire à chaque modification de traitement.

De manière générale, la fréquence recommandée de l'examen clinique est tous les 3 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. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique.

Un bilan des complications et des atteintes viscérales est réalisé à chaque consultation (recherche de protéinurie par bandelette urinaire au minimum à chaque consultation, et à long terme tous les 3 mois).

#### Informations utiles

- PNDS disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé, <http://www.has-sante.fr>, rubrique ALD
- Informations générales : <http://www.orphanet.net>, rubrique lupus [terme générique]
- Associations de patients :
  - ▶ Association lupus France : <http://lupusfrance.fr>
  - ▶ Association française du lupus et autres maladies auto-immunes : <http://www.lupusplus.com>

# I. Introduction

## I.1 Objectif

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de **lupus érythémateux systémique** (LES). Ce patient est admis en ALD au titre de l'ALD 21 périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive.

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<sup>1</sup> 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, etc. 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 LES.

## I.2 Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare » publiée par la HAS (mars 2006). Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire (Annexe 1).

Ce PNDS a pris en compte les recommandations nationales et internationales pour la prise en charge du lupus systémique. Quand cela été possible, la force de chacune des recommandations a été indiquée (annexe 2).

Une liste des actes et prescriptions a été définie à partir du PNDS et en utilisant les formats des formulaires de prise en charge à 100 % des soins proposés par les différents organismes d'assurance maladie.

---

<sup>1</sup> A titre dérogatoire, notamment lorsque le diagnostic est fait à l'hôpital ou dans un contexte d'urgence, un autre médecin peut établir ce protocole de soins. La prise en charge à 100 % pourra alors être ouverte pour une durée de 6 mois, éventuellement renouvelable.

## I.3 Le lupus érythémateux systémique

### Définition

Le lupus érythémateux systémique (LES), ou lupus érythémateux disséminé, est une maladie systémique protéiforme et spontanément grave caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif. Le LES s'associe parfois au syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) défini par l'association de thromboses et/ou d'avortements récidivants et d'anticorps antiphospholipides (aPL). Le LES pédiatrique est défini par un diagnostic posé avant l'âge de 16 ans.

### Épidémiologie

En l'absence de données épidémiologiques françaises, on estime en France l'incidence à approximativement 3 à 4 nouveaux cas annuels pour 100 000 et la prévalence à 35 pour 100 000 (inférieure au seuil de 1 pour 2 000 définissant les maladies rares).

Le LES survient 85 fois sur 100 chez la femme, généralement en période d'activité ovarienne.

Le LES pédiatrique représenterait 5 à 10 % environ de l'ensemble des LES.

### Physiopathologie

Sa compréhension est encore incomplète.

De manière très schématique, le LES résulte d'une « 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 est responsable de la production d'anticorps dirigés contre ces constituants : anti-ADN, anti-histones, antinucléosomes, antiribonucléoprotéine et antiphospholipides. Plusieurs facteurs viendraient amplifier et étendre cette réponse auto-immune anormale comme l'hyperactivité lymphocytaire T et B, un déséquilibre de production des cytokines et des chémokines et une perturbation de certaines sous-populations lymphocytaires régulatrices.

Certains de ces auto-anticorps seraient capables d'interagir avec les constituants tissulaires et provoqueraient *in fine* une atteinte viscérale : par exemple, certains anticorps anti-ADN double brin interagissent avec des constituants de la membrane basale glomérulaire et se déposent dans le rein.

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. Plusieurs gènes sont probablement impliqués, la plupart n'étant pas encore identifiés. Parmi les facteurs d'environnement sont notamment incriminés les rayons ultraviolets, la prise d'oestrogènes, le tabac, voire l'infection par le virus Epstein-Barr. Le rôle nocif du stress est incertain.

## Classification

Le lupus cutané isolé (ou « pur ») est une maladie le plus souvent chronique parfois invalidante, mais ne compromettant pas le pronostic vital. Le lupus cutané isolé n'entre pas dans le cadre de l'ALD 21.

À l'inverse, le LES est une maladie extrêmement protéiforme, durable, dont la gravité est variable en fonction de la sévérité des organes atteints.

Au sein des LES, on distingue les lupus induits (syndromes lupiques d'origine médicamenteuse) des LES spontanés.

La classification de référence des LES est celle de l'*American College of Rheumatology* (ACR) (Annexe 3). 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).

**La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR (Annexe 3) permet d'affirmer l'existence d'un LES 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 devant 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 LES chez un malade porteur d'un SAPL.

## **Le traitement**

Le traitement 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, empêcher les récurrences thrombotiques, préserver l'insertion socioprofessionnelle ;
- à long terme : limiter les séquelles du LES et les effets délétères des traitements.

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

### **Traitement médicamenteux**

Le traitement de fond repose sur les amino-4-quinoléines. Le traitement des poussées doit être adapté à leur gravité. Le plus souvent, le traitement des formes mineures repose sur l'acide acétylsalicylique, les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les amino-4-quinoléines, et si besoin une corticothérapie à faible dose. Le traitement des formes sévères repose sur la corticothérapie seule ou associée aux immunosuppresseurs.

# 1. Évaluation initiale

## 1.1 Objectifs principaux

**Dans un premier temps : confirmer le diagnostic de LES.**

**Dans un second temps : annoncer le diagnostic.** Le diagnostic de lupus systémique est fondé sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques : la mise sous protocole de l'approche clinique du diagnostic n'est donc pas pertinente. 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. **Cependant, il existe des éléments communs aux consultations diagnostiques effectuées :**

- l'explication du diagnostic, ses conséquences et les grandes lignes de la prise en charge adaptées selon le niveau culturel et de compréhension du patient ;
- chaque patient est entendu, ses antécédents familiaux et personnels évalués, les documents sont examinés ;
- une présentation objective de données médicales récentes permettant souvent d'atténuer la connotation péjorative qui reste attachée au lupus dans la population générale, via la lecture d'informations obsolètes ou de données indûment alarmistes est faite ;
- les malades sont rassurés vis-à-vis de leurs craintes, exprimées ou non ;
- une explication physiopathologique accessible (notamment le rôle supposé des auto-anticorps) est donnée au patient avec les conséquences thérapeutiques qui en découlent ;
- les signes avant-coureurs de la maladie qui permettent de diagnostiquer précocement une poussée sont expliqués ;
- l'éducation thérapeutique qui revêt une importance essentielle est évoquée dès cette première consultation ;
- la prise en charge au titre de l'ALD 21 est expliquée ;
- le pré-requis permettant d'envisager une grossesse dans les meilleures conditions de sécurité ainsi que la nécessité d'une contraception adaptée ;
- les grandes lignes thérapeutiques et leurs effets indésirables majeurs ;
- l'accès aux sites Internet (Orphanet) et/ou à un cadre associatif dédiés est proposé ;
- dans certains cas, un accompagnement psychologique est possible (psychologue du centre de référence) ;
- le dépistage familial ne s'applique pas au lupus sauf cas très particulier (avant contraception chez les filles de malades).

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

- lister les atteintes présentes (extension de la maladie, notamment rénale avec usage des bandelettes urinaires) ;
- mesurer l'activité et la sévérité de la maladie ;
- anticiper ses menaces potentielles ;
- rechercher d'éventuelles maladies associées ;
- établir 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. En effet, leur prise en charge précoce est un facteur déterminant pour la survie des patients.

## 1.2 Professionnels impliqués

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

- le médecin d'adulte ou un pédiatre généraliste ; le diagnostic doit alors être confirmé par un médecin ayant l'expérience du LES ;
- les spécialistes adultes ou pédiatriques les plus souvent impliqués : médecin interniste, dermatologue, rhumatologue, néphrologue, neurologue, hématologiste ;
- 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 compétences et de leurs réseaux de correspondants.

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

## 1.3 Examen clinique chez l'adulte

### ► Interrogatoire

L'interrogatoire est un élément-clé de la démarche diagnostique de LES. L'élaboration d'un arbre généalogique est une étape déterminante de l'interrogatoire :

- antécédents personnels et/ou familiaux de maladies auto-immunes ;
- antécédents personnels et/ou familiaux thrombotiques veineux et artériels ;
- antécédents de photosensibilité à distinguer de la simple lucite estivale ;
- antécédents obstétricaux : fausses-couches spontanées précoces, mort fœtale in utero, etc.

### ► Examen physique

Le lupus étant une maladie protéiforme, l'examen physique doit être complet. La fréquence des manifestations initiales et pendant le suivi est indiquée dans le tableau 1.

**Tableau 1. Fréquence des manifestations lupiques initialement et au cours du suivi sur 1 000 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	39,5
Atteinte neurologique	11,7	26,8
Thrombopénie	9,4	22
Anémie hémolytique	3,8	8,2
Atteinte pulmonaire	2,9	7,3

## ► Manifestations dermatologiques

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** (d'évolution parallèle à celle des poussées de LES) :
  - l'érythème « en loup » ou vespertilio, plus ou moins squameux, typique par sa localisation, sur les joues et le nez, respectant relativement les sillons nasogéniens, s'étendant souvent sur le front, les orbites, le cou dans la zone du décolleté. L'œdème, parfois important, peut gêner l'ouverture des yeux. Parfois formes diffuses moins typiques, avec des lésions morbilliformes, papuleuses, eczématiformes ou bulleuses. Sur le dos des doigts, les lésions lupiques atteignent surtout les zones interarticulaires,
  - les lésions buccales érosives de lupus aigu doivent être recherchées.

Toutes ces lésions ont une évolution parallèle à celle des poussées systémiques. Elles régressent sans cicatrice en dehors d'une possible hyperpigmentation séquellaire chez le sujet à peau pigmentée.

- **lésions subaiguës** (dont l'évolution est indépendante des poussées de LES) fortement associées à la présence d'anticorps anti-SSA/Ro (7 à 21 % des LES) ; 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.
- **lésions chroniques** (laissant des cicatrices) qui comprennent :
  - le lupus discoïde, le plus fréquent (10 à 20 % des LES) : 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 alopécie 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 pseudolichéniennes. Les lésions buccales simulent un lichen cliniquement et histologiquement,

- le lupus tumidus : un ou plusieurs placards nettement saillants, arrondis ou ovalaires, de teinte rouge violacé, à bords nets comme « tracés au compas », de consistance œdémateuse, sans hyperkératose folliculaire visible à l'œil nu,
- le lupus engelure : simule cliniquement des engelures, persistant cependant au-delà de la saison froide,
- la panniculite : nodules ou plaques infiltrées de taille variable, évoluant vers une lipo-atrophie en cupule permettant un diagnostic rétrospectif.

– *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 LES ou survenant 3 mois après, pouvant donner un cuir chevelu clairsemé, disparaissant progressivement après traitement.

► **Manifestations rhumatologiques**

Manifestations articulaires fréquentes (plus de 80 % des cas) et souvent inaugurales. Il s'agit le plus souvent :

- d'arthralgies ;
- d'arthrites vraies :
  - aiguës, le plus souvent polyarthrite touchant surtout les petites articulations des mains (métacarpophalangiennes, interphalangiennes proximales), les poignets, les genoux et les chevilles, parfois associées à des ténosynovites (le plus souvent des fléchisseurs),
  - chroniques, beaucoup plus rarement (polyarthrites ou plus rarement oligo-arthrites), habituellement non destructrices,
  - rares, arthropathies déformantes liées à des lésions capsulaires et ligamentaires se traduisant par des subluxations réductibles des doigts appelées rhumatisme de Jaccoud.

► **Manifestations osseuses généralement plus tardives que les atteintes articulaires, et de deux types**

- ostéonécroses aseptiques, touchant les têtes épiphysaires surtout des fémurs et des humérus. Elles peuvent être asymptomatiques, découvertes systématiquement lors d'une IRM. Elles peuvent être liées à la corticothérapie, ou au lupus *per se*, notamment en cas de syndrome des antiphospholipides.
- ostéopathie fragilisante (ostéoporose) parfois fracturaire, secondaire à une corticothérapie et à d'autres facteurs (carence en vitamine D, apport insuffisant en calcium, réduction de l'activité physique, ménopause précoce induite par un immunosuppresseur).

► **Manifestations musculaires**

Myalgies assez fréquentes, myosites confirmées histologiquement, beaucoup plus rares.

► **Manifestations rénales**

L'atteinte rénale survient souvent, mais pas toujours, lors des premières années. La fréquence de cette atteinte rénale est estimée par les paramètres biologiques usuels à 40 % des patients.

Le plus souvent, les manifestations cliniques initiales de cette atteinte rénale sont assez pauvres, et c'est la surveillance systématique des urines, par recherche d'une protéinurie entre et à chaque consultation (bandelette urinaire), qui permet de la révéler.

Rarement certains signes cliniques (asthénie importante, œdème des membres inférieurs, hypertension artérielle) motivent la réalisation d'une bandelette urinaire et d'examens biologiques.

► **Manifestations neuro-psychiatriques**

– *Manifestations neurologiques*

Elles sont fréquentes mais extrêmement hétérogènes dans leur expression clinique : 19 syndromes ont été définis par le collège américain de rhumatologie [12 syndromes neurologiques centraux et 7 syndromes neurologiques périphériques (tableau 2)]. Parmi les atteintes centrales les plus sévères, on distingue schématiquement :

- crises comitiales (15 %) de tous types, dépourvues de signification péjorative quand elles sont isolées (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 anticomitiaux ;

- 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, ils comportent un risque majeur de récurrence à court ou moyen terme ;
- manifestations diffuses : troubles mnésiques et cognitifs fréquents mais généralement mineurs, troubles de conscience d'importance variable.

– *Manifestations psychiatriques*

De nombreux syndromes psychiatriques, parfois graves et révélateurs et pouvant comporter un risque suicidaire, ont été rapportés. L'expression psychiatrique la plus typique du neurolupus se manifeste précocement dans l'histoire de la maladie, est parfois révélatrice du lupus, et peut associer syndrome hallucinatoire, syndrome délirant et syndrome confusionnel chez un sujet jeune ayant éventuellement d'autres signes de poussée lupique. Des syndromes catatoniques, des pseudo-troubles de la personnalité et des troubles obsessionnels compulsifs ont été également décrits.

Les manifestations directement liées au LES doivent être distinguées des complications psychiatriques de la corticothérapie et des fréquents états anxiodépressifs de rencontre.

Une éventuelle induction du lupus par les traitements psychotropes, en particulier phénothiazines, est évoquée quand les troubles psychiques précèdent de longue date les autres manifestations du LES. Attribuer des troubles psychiatriques au LES peut être difficile, en particulier lorsque les symptômes sont exclusivement psychiatriques.

La symptomatologie est peu typique. L'origine iatrogène des troubles psychiatriques est à évoquer de principe. Ces manifestations surviennent 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 57 % 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.

Les autres traitements utilisés dans le LES ne sont qu'exceptionnellement associés à des manifestations psychiatriques isolées : chloroquine ou mycophénolate mofétil.

**Tableau 2. Classification des atteintes neuro-psychiatriques au cours du LES** d'après le comité *ad hoc* du Collège Américain de Rhumatologie pour la Nomenclature du Lupus neuro-psychiatrique

Système nerveux central	Système nerveux périphérique
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Méningite aseptique</li> <li>2. Atteinte cérébrovasculaire</li> <li>3. Syndrome démyélinisant</li> <li>4. Céphalées</li> <li>5. Convulsions</li> <li>6. État confusionnel aigu</li> <li>7. Myélite transverse</li> <li>8. Mouvements anormaux</li> <li>9. Dysfonctions cognitives</li> <li>10. Troubles de l'humeur</li> <li>11. Troubles anxieux</li> <li>12. Psychose</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Syndrome de Guillain-Barré</li> <li>2. Syndrome dysautonomique</li> <li>3. Mononeuropathie</li> <li>4. Myasthénie</li> <li>5. Atteinte des paires crâniennes</li> <li>6. Plexopathie</li> <li>7. Polyneuropathie</li> </ol>

### ► Manifestations cardiaques

- L'atteinte des 3 tuniques est possible :
  - péricardite,
  - myocardite,
  - valvulopathie mitrale ou aortique à type d'épaississement diffus ou localisé (endocardite de Libman-Sacks), fortement associée à la présence d'aPL ;
- Insuffisance coronarienne rare, résultant de thromboses dans le cadre d'un SAPL et/ou d'une athérosclérose accélérée par la corticothérapie prolongée et/ou par un contrôle insuffisant du LES.

### ► Manifestations vasculaires

- Phénomène de Raynaud fréquent (35 %), mais rarement compliqué.
- Hypertension artérielle souvent présente en cas de glomérulopathie grave, de forte corticothérapie, voire de microthromboses intrarénales.
- Thromboses veineuses, artérielles, ou microvasculaires, parfois révélatrices, fortement associées à la présence d'anticorps antiphospholipides et spontanément récidivantes dans le cadre d'un SAPL (Annexe 3) :

- ▶ atteintes veineuses concernant surtout les veines profondes des membres, mais avec une relative prédominance pour les sièges atypiques (veines sus-hépatiques, surrenaliennes, membres supérieurs, etc.),
- ▶ atteintes artérielles affectant principalement les vaisseaux intracrâniens, mais comportant aussi des infarctus viscéraux de gravité variable.

## ▶ Manifestations respiratoires

Les manifestations respiratoires peuvent toucher tous les compartiments du système respiratoire (plèvre, parenchyme pulmonaire, voies aériennes, circulation pulmonaire et muscles respiratoires), mais les atteintes pleurales dominent.

- Atteinte pleurale avec ou sans épanchement (pleurite « sèche »), manifestation respiratoire la plus fréquente. 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, unie ou bilatérale, exsudative et lymphocytaire (devant faire éliminer une embolie pulmonaire et/ou une infection).
- Plus rarement, hypertension pulmonaire : sa prévalence est estimée entre 2,8 et 14 % au diagnostic en fonction des séries et des critères diagnostiques. Il s'agit pour la moitié des cas d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) alors qu'une cause secondaire est identifiée pour l'autre moitié : post-embolique, cause cardiaque gauche. L'HTAP est une complication grave du LES.
- Atteintes pulmonaires parenchymateuses de traduction clinique inconstante : toux, dyspnée, parfois hémoptysie ou anomalies auscultatoires. La survenue d'une pneumopathie au cours d'un LES traité impose d'écartier une origine infectieuse, notamment tuberculeuse.
- Les atteintes parenchymateuses peuvent être :
  - ▶ pneumopathies interstitielles diffuses chroniques, râles crépitants à l'auscultation, l'hippocratisme digital y est rare,
  - ▶ pneumopathie lupique aiguë,
  - ▶ hémorragie intra-alvéolaire (HIA).
- Syndrome des poumons rétractés ou « *shrinking lung syndrome* », rare mais caractéristique du LES. Sa physiopathologie est complexe et encore mal élucidée, combinant vraisemblablement une atteinte du nerf phrénique, des adhérences pleurales et une myosite diaphragmatique. L'atteinte diaphragmatique est souvent bilatérale et responsable d'une dyspnée progressive, avec orthopnée, et des douleurs bibasales d'allure pleurale ; une fièvre et une toux sont plus rares. L'examen clinique peut mettre en évidence une diminution de murmure vésiculaire des bases,

une diminution de l'ampliation thoracique ou une respiration abdominale paradoxale.

### ► **Manifestations hématologiques**

Les atteintes hématologiques se manifestent surtout par des cytopénies pouvant toucher toutes les lignées, le plus souvent liées à la présence d'auto-anticorps. Elles peuvent précéder l'installation des manifestations cutané-articulaires et viscérales du lupus, voire parfois rester isolées. La neutropénie n'a habituellement pas de traduction clinique, les accidents infectieux étant très rares.

La thrombopénie est souvent modérée et parfois satellite d'un syndrome des antiphospholipides. Elle est très rarement (< 5 %) profonde (< 50 g/l) et symptomatique, compliquée d'hémorragies cutanéomuqueuses voire viscérales. L'anémie hémolytique auto-immune est encore plus rare et peut entraîner des signes d'anémie (essoufflement, asthénie, tachycardie, pâleur). Le syndrome d'Evans associe une anémie hémolytique et une thrombopénie.

D'autres atteintes hématologiques graves peuvent mettre en jeu à court terme le pronostic vital. L'hémophagocytose se manifeste par de la fièvre, une organomégalie, une pancytopénie et parfois, une atteinte viscérale cardiaque ou hépatique.

Le lupus peut également se compliquer d'une microangiopathie thrombotique avec un purpura thrombotique thrombocytopénique (ou syndrome de Moschcowitz) associant à des degrés divers une thrombopénie, une hémolyse mécanique avec schizocytes, des signes neurologiques, de la fièvre et une atteinte rénale.

### ► **Manifestations hépatogastro-entérologiques**

Elles sont rarement spécifiques de la maladie, plus souvent conséquence des traitements : hépatomégalie, dysphagie, douleurs abdominales, parfois accompagnées de nausées, voire de vomissements. Elles relèvent de causes variées (ulcère gastroduodéal, péritonite, infarctus mésentérique, pancréatite...). L'approche diagnostique doit donc être indépendante de la maladie lupique. Une corticothérapie est susceptible de gommer les signes péritonéaux.

Certaines manifestations sont toutefois liées à l'activité spécifique de la maladie :

- ascite dans le cadre d'une sérite, témoignant de l'activité de la maladie lupique ;

- pancréatite aiguë pouvant survenir au cours d'une poussée lupique inaugurale, notamment dans les formes pédiatriques ;
- entérite ou « vascularite » mésentérique lupique ;
- thromboses des vaisseaux digestifs dans le cadre du SAPL : syndrome de Budd-Chiari, thrombose mésentérique ou porte ;
- hépatopathie : hépatite lupique dont l'individualisation est discutable ;
- stéatohépatite (corticoïdes), hépatite médicamenteuse (acide acétylsalicylique, AINS, statines, methotrexate, azathioprine, léflunomide...), cholestase, atteinte vasculaire (foie cardiaque, péliose, hyperplasie nodulaire régénérative, artérite...).

### ► **Manifestations ophtalmologiques**

- atteintes oculaires diverses : rétinite dysorique latente et aspécifique, neuropathie optique, thrombose artérielle ou veineuse rétinienne, uvéites, épisclérites, sclérites ;
- association à un syndrome sec oculaire dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren ;
- risque de toxicité oculaire des amino-4-quinoléines pratiquement nul quand les règles de prescription et de surveillance sont respectées.

### ► **Manifestations générales**

Signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement) et parfois splénomégalie ou adénopathies périphériques lors des poussées marquées.

## **1.4 Examen clinique chez l'enfant**

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

## **1.5 Recherche d'une maladie associée**

Le LES 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 ;
- syndrome de Gougerot-Sjögren se traduisant par un syndrome sec cutanéomuqueux (de 15 % à 30 % des patients environ). Un authentique syndrome de Gougerot-Sjögren répondant aux critères américano-européens est retrouvé dans 10 % à 20 % des cas ;
- syndrome des Anticorps Anti-phospholipides.

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

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

Les principaux examens paracliniques vont permettre :

1. d'étayer le diagnostic,
2. de rechercher les atteintes les plus fréquentes,
3. de rechercher une maladie associée,
4. d'établir un diagnostic différentiel,
5. de préparer la prise en charge thérapeutique.

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

- 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 parfois révélatrice,
  - d'une thrombopénie qui peut précéder le LES ;

- Anticorps ou facteurs antinucléaires (AAN ou FAN) :

Généralement détectés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp-2 : excellent test de dépistage car leur négativité (titre < 160<sup>e</sup>) rend extrêmement improbable le diagnostic de LES. En revanche, leur présence est peu spécifique car également décelable 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, leur spécificité doit être précisée.

**NB** : *En cas de positivité des AAN, le laboratoire doit en préciser le titre et l'aspect, et peut à son initiative pratiquer une recherche d'anticorps anti-ADN natif, même si elle n'est pas prescrite (par la technique de son choix).*

- Anticorps anti-ADN natif (ou bicaténaire ou double brin) :

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

Ils sont recherchés par ordre de spécificité décroissante :

- **test radio-immunologique (test de Farr)**, examen de référence (réservé aux laboratoires spécialisés),
- **immunofluorescence sur *Crithidia luciliae*** (réservé aux laboratoires spécialisés),
- méthode immuno-enzymatique (ELISA) (risque de faux-positifs).

1. Devant un tableau clinique évocateur de LES, la présence d'un titre significatif de FAN associée à la positivité des anticorps anti-ADN natif permet de retenir le diagnostic.
2. L'absence d'anticorps anti-ADN natif n'exclut pas le diagnostic.

- Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA ou ECT) :  
Ils sont détectés le plus souvent par ELISA ou blot.

Schématiquement :

- anticorps anti-Sm peu fréquents et hautement spécifiques du LES ;
- anticorps anti-Ro/SSA, et anti-La/SSB, dirigés contre des antigènes nucléaires et cytoplasmiques, rencontrés au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren et/ou du LES, notamment dans le lupus subaigu et le lupus néo-natal ;
- anticorps anti-ribonucléoprotéines (anti-RNP) peu spécifiques.

L'absence d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles n'exclut pas le diagnostic de LES.

- Anticorps anti-nucléosome :  
Leur présence peut contribuer au diagnostic en cas de suspicion de LES avec recherche négative d'anticorps anti-ADN natif.
  
- Anticorps anti-phospholipides :  
Fréquents lors du LES, même en l'absence d'événement thrombotique et/ou obstétrical. Le groupe des AAP comprend essentiellement :
  - anti-coagulant circulant de type lupique (décelable par l'allongement d'un temps de la coagulation dépendant des phospholipides (temps de céphaline activé), non corrigé en présence de plasma normal et corrigé en présence d'un excès de phospholipides),
  - anticorps anticardioline d'isotype IgG et IgM (technique ELISA),
  - anticorps anti- $\beta$ 2glycoprotéine 1 ( $\beta$ -2GPI) d'isotype IgG et IgM (technique ELISA).
  
- Dosage du complément CH50 et ses fractions C3, C4 :
  - Recherche d'une hypocomplémentémie, fréquente, (consommation liée à la maladie, et/ou constitutionnelle).
  - En fonction du contexte clinique, la recherche d'autres auto-anticorps peut être justifiée

- Autres examens biologiques :
  - C Réactive Protéine, vitesse de sédimentation, fibrinogène, électrophorèse des protéides,
  - créatinine sérique.

► **Examens permettant de rechercher les atteintes les plus fréquentes**

- *Atteinte cutanée*

- Biopsie cutanée ; elle n'est pas systématique et n'a pas d'intérêt en peau saine (immunofluorescence cutanée directe). La biopsie peut être utile pour confirmer la nature lupique de la lésion. Elle est fortement recommandée devant un purpura vasculaire, une ulcération, des lésions atrophiques.

- *Atteinte ostéo-articulaire*

- Atteinte articulaire

Les radiographies articulaires n'ont pas d'intérêt pour le diagnostic positif ; l'atteinte articulaire du lupus systémique est non destructrice et non déformante.

- Atteinte osseuse

Recherche d'ostéonécrose de la tête fémorale par radiographie de la hanche et/ou scintigraphie osseuse et/ou scanner et/ou IRM de la tête fémorale.

- *Atteinte rénale*

- Créatininémie ;
- Ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon, et/ou protéinurie des 24 heures ;
- Étude du sédiment urinaire (ECBU) : recherche d'hématurie, d'une leucocyturie et de cylindres urinaires (hématiques et/ou granuleux) ;
- Biopsie rénale :
  - réalisée par voie percutanée ou transjugulaire (en cas de trouble de l'hémostase),
  - indiquée devant une protéinurie supérieure à 0,5 g/jour en dehors de la période menstruelle ou d'un contexte d'infection urinaire. Elle **doit comporter un examen en microscopie optique et en immunofluorescence**. L'étude histologique montre des anomalies principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires, au sein desquelles on distingue des lésions actives, susceptibles de régresser sous traitement, et des lésions inactives irréversibles.

**La classification de l'ISN/RPS 2003 reconnaît :**

- **6 classes (tableau 3) :**

Parmi ces 6 classes, les atteintes mésangiales pures (classes I et II) ont un pronostic favorable. Les glomérulonéphrites prolifératives focales (classe III) ou diffuses (classe IV) menacent la fonction rénale, de même que certaines atteintes extra-membraneuses (classe V).

- **Et un indice d'activité et de chronicité (tableau 4) :**

**Tableau 3. Classification des glomérulonéphrites lupiques (ISN/RPS 2003)**

---

**Classe I = Glomérulonéphrite lupique avec atteinte mésangiale minimale**  
**Glomérule normal** en microscopie optique, avec dépôts mésangiaux en IF.

---

**Classe II = Glomérulonéphrite lupique mésangiale proliférative**  
**Hypercellularité mésangiale pure** en MO avec dépôts mésangiaux en IF.

---

**Classe III : glomérulonéphrite lupique focale (= touchant moins de 50 % des glomérules)**

**Classe IV : glomérulonéphrite lupique diffuse (= touchant plus de 50 % des glomérules)**

**Prolifération endocapillaire ± extracapillaire**, typiquement avec des dépôts sous-endothéliaux, **active ou inactive**, avec ou sans altérations mésangiales.

---

**Classe V : glomérulonéphrite lupique extra-membraneuse**

Dépôts **sous-épithéliaux**, globaux ou segmentaires, en MO ou en IF ou en microscopie électronique. Les dépôts sous-épithéliaux doivent toucher plus de 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules.

---

**Classe VI : glomérulonéphrite lupique scléreuse avancée**

Plus de 90 % des glomérules sont **globalement sclérosés** sans activité résiduelle.

---

On distingue également le caractère :

**SEGMENTAIRE (S)** : si la majorité des glomérules sont touchés sur moins de 50 % de leur surface,

**OU GLOBALE (G)** : si la majorité des glomérules sont touchés sur plus de 50 % de leur surface.

**Tableau 4. Lésions histologiques glomérulaires actives ou chroniques**  
**Actives :**

% Lésions (si > 50 % = A)

- hypercellularité endocapillaire ± leucocytes avec réduction luminale substantielle,
- caryorrhexis,
- nécrose fibrinoïde,
- rupture de la membrane basale glomérulaire,
- croissants, cellulaires or fibrocellulaires,
- dépôts sous-endothéliaux (wire-loops),
- agrégats intra-luminaux.

**Chroniques**

% Lésions (si > 50% = C)

- sclérose glomérulaire (segmentaire, globale),
- adhérences fibreuses,
- croissants fibreux.

– ***Atteinte neuro-psychiatrique***

- Le diagnostic de l'atteinte lupique est évoqué sur la seule clinique.
- Selon les signes cliniques, certains examens peuvent être justifiés, notamment :
  - scanner ou IRM encéphalique,
  - analyse du LCR.
- Il n'y a pas d'auto-anticorps spécifiques des atteintes neuro-psychiatriques lupiques.

– ***Atteinte cardiaque***

- 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 (scintigraphie myocardique, échocardiographie de stress, épreuve d'effort, IRM cardiaque, Holter, etc.) ;
- En présence d'une thrombose : recherche des anticorps antiphospholipides.

– ***Atteinte respiratoire***

- Radiographie de thorax face/profil, scanner thoracique ;
- En cas de pleurésie : le plus souvent la ponction pleurale n'est pas nécessaire (résolution sous corticoïdes) ;
- En cas de suspicion d'atteinte parenchymateuse : EFR/étude de la diffusion du dioxyde de carbone (DLCO), lavage bronchiolo-alvéolaire ;
- En cas de suspicion d'hypertension pulmonaire : échocardiographie, cathétérisme cardiaque droit (indispensable au diagnostic), test de marche des 6 minutes ;
- En cas de suspicion de syndrome des poumons rétractés :
  - radiographie thoracique : rétraction du volume pulmonaire liée à une surélévation des coupes diaphragmatiques parfois unilatérale, fréquemment associée à des atelectasies en bandes basales et parfois à un émoussement des culs-de-sacs pleuraux ;
  - manœuvre de reniflement (ou « sniff test ») sous scopie peut être utile en objectivant une ascension diaphragmatique paradoxale, surtout visible en cas d'atteinte unilatérale ;
  - angio-TDM thoracique qui confirme les images radiographiques et l'absence de maladie pleuro-pulmonaire ou vasculaire, notamment une embolie pulmonaire ;
  - EFR/DLCO : syndrome restrictif sans altération de la diffusion ;
  - exploration électrophysiologique qui peut montrer la dysfonction du diaphragme sans être indispensable au diagnostic.

– ***Atteinte hématologique***

- Hémogramme avec numération des réticulocytes en cas d'anémie ;
- Test de Coombs direct ;
- Myélogramme en cas de cytopénie : anémie arégénérative non expliquée, thrombopénie, neutropénie ;
- En cas de suspicion de syndrome d'activation macrophagique : recherche d'une hypofibrinémie, d'une hyperferritinémie, d'une hypertriglycéridémie, d'une augmentation des LDH. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de signes histologiques d'hémophagocytose sur le prélèvement de moelle ou par biopsie ganglionnaire ;
- En cas de suspicion de purpura thrombotique thrombocytopénique : dosage de l'activité de la protéase du facteur Von Willebrand (ADAMTS 13) (laboratoire hautement spécialisé), recherche d'un anticorps anti-ADAMTS 13.

– ***Atteinte hépato-gastro-entérologique***

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

### ► Examens permettant de rechercher une maladie auto-immune associée

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

- Thyroïdite auto-immune :
  - dosage de TSH,
  - anticorps antithyroperoxydase, anticorps antithyroglobuline ;
- Syndrome de Gougerot-Sjögren :
  - anticorps anti-SSA et anti-SSB,
  - biopsie des glandes salivaires accessoires et recherche d'une sialadénite lymphocytaire focale histologique,
  - éventuellement, scintigraphie des glandes salivaires principales ;
- SAPL - Anticorps antiphospholipides :
  - anti-coagulant circulant de type lupique,
  - anticorps anticardioline d'isotype IgG et IgM (technique ELISA),
  - anticorps anti- $\beta$ 2glycoprotéine 1 ( $\beta$ -2GPI) d'isotype IgG et IgM (technique ELISA).

### ► Examens permettant d'établir un diagnostic différentiel

- Sérologies HIV, VHC, parvovirus B19 pour l'exclusion d'une infection virale simulant parfois initialement un LES ;
- Anticorps antiprotéine citrulinée (anti-CCP) (diagnostic différentiel entre LES et polyarthrite rhumatoïde) ;
- Selon la symptomatologie, autres auto-anticorps : antimitocondries, anti-LKM, anti-actine, anticytoplasme des polynucléaires, antiribosome P (liste non exhaustive).

### ► Examens permettant de préparer la prise en charge thérapeutique

- Ionogramme sanguin, glycémie, albuminémie ;
- Électrophorèse des protéines plasmatiques ;
- Calcémie – phosphorémie ;
- CPK ;
- TP, TCA ;
- Dosage des IgA sériques : recherche d'un déficit associé ;
- Recherche d'un déficit en fractions C1q, C1r, C1s, C2 du complément dans les LES avec activité effondrée du CH50 ;
- Bilan ophtalmologique avant mise sous amino-4-quinoléines : examen ophtalmologique et 2 examens parmi :
  - vision des couleurs

- champ visuel central 10°;
- électrorétinogramme maculaire (*pattern* ou multifocal),
- Test de grossesse ;
- Mesure de l'activité thiopurine méthyltransférase (TPMT) avant traitement par azathioprine.

## 2. Prise en charge thérapeutique

### 2.1 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 :
  - permettre le confort quotidien,
  - parfois assurer un sauvetage fonctionnel voire vital ;
- 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),
  - permettre à la patiente d'être mère,
  - 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 probablement liée au LES et à la corticothérapie.

### 2.2 Professionnels impliqués

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par le médecin traitant en lien avec les spécialistes et les médecins hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence.

Les spécialistes le plus souvent impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section évaluation initiale (1.2).

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.

## 2.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

### ► Éducation thérapeutique

#### – *Chez l'adulte*

L'éducation thérapeutique comprend l'ensemble des activités (sensibilisation, information, apprentissage centré sur l'apprenant, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales. Les malades doivent être rassurés vis-à-vis de leurs craintes, exprimées ou non. La présentation objective de données médicales récentes permet souvent d'atténuer la connotation péjorative qui reste attachée au lupus dans la population générale, via la lecture d'informations obsolètes ou de données indûment alarmistes disponibles sur Internet.

L'éducation thérapeutique portera en particulier sur les points suivants :

- connaissance des symptômes de la maladie, en précisant les signes ;
- alarmes qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- profil évolutif du LES qui doit être expliqué au patient et 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 ;
- nocivité du tabac : facteur de risque cardiovasculaire, interférence avec l'efficacité de l'hydroxychloroquine et augmentation de l'activité du LES ;
- mise en garde des risques d'une exposition au soleil. Nécessité d'une photoprotection passive (évitement de l'exposition solaire directe ou indirecte) et active [(protection vestimentaire si applicable, application

toutes les 2 à 3 heures d'un écran solaire d'indice très élevé sur les régions découvertes, y compris hors de la période estivale)] ;

- précision des règles de maniement et de surveillance d'un éventuel traitement par antivitamine K ;
- information diététique personnalisée : régime pauvre en sel et limité en glucides en cas de corticothérapie ;
- encouragement quant à l'activité physique d'entretien quand les circonstances le permettent.

La grossesse devant être programmée, **une contraception efficace** est nécessaire et sera évoquée dès la première consultation. Elle est strictement indispensable quand un traitement tératogène est administré (méthotrexate, thalidomide, cyclophosphamide, acide mycophénolique).

Différents moyens sont mis à disposition des professionnels de santé pour aider leur projet d'éducation thérapeutique. Les centres de référence et de compétences ont en particulier des missions d'information.

#### – *Chez l'enfant*

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension de la maladie par l'enfant ou l'adolescent et ses parents, des traitements et de leurs complications :

- aménagement des activités scolaires et sportives en fonction des manifestations de la maladie ;
- importance de l'observance au traitement ;
- consultations de transition pour l'adolescent(e), afin de permettre une autonomisation par rapport à la famille et d'aborder des points spécifiques tels que la prévention du tabagisme, la contraception et l'observance thérapeutique.

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 les centres de référence, 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.

**Les coordonnées des associations de patients concernées par le LES sont transmises à la famille. Il n'existe en 2009 pas d'association spécifiquement dédiée au LES pédiatrique.**

## 2.4 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.*

### ► Traitement de fond

Le lupus 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-indications). Ce traitement de fond repose sur les amino-4-quinoléines (hydroxychloroquine ou chloroquine), et/ou les corticoïdes.

- **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 dose quotidienne en hydroxychloroquine généralement utilisée est de 400 mg/j si la fonction rénale est normale. Une dose inférieure à 7 mg/kg de poids idéal est recommandée en prévention des rechutes.

Un examen ophtalmologique initial (cf. page 31) recherche une éventuelle rétinopathie dont l'existence peut contre-indiquer ce traitement.

- **Chloroquine**

La chloroquine (CQ) a également l'AMM dans le traitement préventif des rechutes de lupus systémique : une dose quotidienne en chloroquine inférieure à 5 mg/kg de poids idéal est en général suffisante. Les données sur le long terme sont cependant moins nombreuses qu'avec l'hydroxychloroquine.

- **Corticoïdes**

La corticothérapie **n'est pas indiquée en traitement de fond initial**. En revanche, lorsqu'une corticothérapie a été instaurée à l'occasion d'une poussée, de faibles doses de corticoïdes (5 à 10 mg/j de prednisone) peuvent être maintenues au long cours (**utilisation hors AMM** - Niveau de preuve = 2 ; recommandation = A).

► **Traitement des atteintes spécifiques et atteintes d'organe**

– *Traitement des manifestations dermatologiques*

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

- **lupus aigu** : aucun traitement spécifique autre que celui de la poussée de LES qu'il accompagne n'est justifié ;

- **lupus subaigu et discoïde** :

- *traitements locaux* :

- corticoïdes locaux : **AMM** dans le lupus érythémateux discoïde
- en cas de résistance aux corticoïdes locaux : traitement local à base de tacrolimus 0,1 % (**hors AMM**).

- *traitement systémique de première intention* :

Hydroxychloroquine (HCQ) et Chloroquine (CQ) ont l'AMM dans ces 2 indications à utiliser en cas d'échec des traitements locaux :

- aux doses de 6,5 mg/kg/j pour l'HCQ et de 4 mg/kg/j pour la CQ,
- amélioration clinique nette dans plus de 80 % des cas. L'efficacité n'est pas jugée avant 3 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 aux amino-4-quinoléines).

Le changement de l'HCQ par la CQ ou l'inverse permet parfois de contrôler les lésions.

▀ *traitement de deuxième intention : thalidomide*

- Il a une **autorisation de prise en charge dérogatoire dans le cadre de l'article 56 (JO du 20/10/09)** dans le traitement du lupus érythémateux cutané ayant résisté aux traitements classiques :
- à la dose initiale de 100-200 mg/j pendant 1 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),
- règles de prescription : médecin autorisé, distribution hospitalière exclusive, test de grossesse mensuel et contraception efficace obligatoire chez la femme en période d'activité ovarienne, procréation interdite chez l'homme, lecture et signature d'un document informant sur les risques tératogènes encourus, résultats de l'électromyogramme avec étude des vitesses de conduction nerveuse,
- effets indésirables les plus fréquents : somnolence (mieux acceptée en cas de prise le soir), prise de poids, aménorrhée ou impuissance chez l'homme, risques de neuropathie axonale sensitive et distale (contre-indication chez sujets prédisposés : alcooliques, diabétiques...) justifiant une étude des vitesses de conduction nerveuse initiale puis régulière. Plus rarement peuvent survenir des céphalées.,
- risque de thrombose lié à l'administration du thalidomide accru dans le LES par la présence fréquente des anticorps antiphospholipides.

▀ *traitement de troisième intention : méthotrexate*

Méthotrexate à faible dose (hors AMM) en cas de lupus cutané résistant aux antipaludéens et/ou au thalidomide.

En cas de lupus cutané résistant aux amino-4-quinoléines, après échec ou contre-indication du thalidomide, il n'y a pas d'indication à la corticothérapie générale ; activité médiocre sur les lésions cutanées avec une corticodépendance très fréquente à dose élevée, incompatible avec une administration prolongée.

- Autres thérapeutiques d'exception : alternatives thérapeutiques pour les lupus cutanés résistants.
  - Dapsone (**AMM dans le lupus bulleux**) : 100 à 150 mg/j. Si lupus subaigu, parfois doses < 100 mg/j. Effets indésirables : méthémoglobinémie et hémolyse dose dépendantes (prescription concomitante de 5 mg d'acide folique par jour, et non d'acide folinique).
  - Rétinoïdes (**hors AMM**) : acitrétine 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'isotrétinoïne.
  - Salazopyrine : 1,5 g ou 2 g/j dans les lupus discoïdes (**hors AMM ; séries ouvertes**). Effets secondaires parfois graves possibles : syndrome d'hypersensibilité ou exacerbation du lupus.

– *Traitement des manifestations ostéo-articulaires*

- **Arthralgies et arthrites :**
  - **AINS et antalgiques** utiles dans arthralgies et arthrites peu intenses. Dans le lupus, certains AINS (surtout l'ibuprofène et plus rarement le sulindac et le diclofénac) pourraient induire des méningites aseptiques.
  - **Amino-4-quinoléines** : en général, hydroxychloroquine 400 mg/jour (délai d'efficacité sur les signes articulaires : de 2 à 12 semaines).
  - Corticothérapie faible dose (inférieure à 0,25 mg/kg) en cas de résistance aux traitements précédents.
  - **Méthotrexate à faible dose (hors AMM)** en cas de polyarthrite lupique chronique résistante aux amino-4-quinoléines et aux corticoïdes. Dose habituelle : 15 à 20 mg/semaine. Ce traitement peut avoir un effet d'épargne cortisonique.
  - L'efficacité des **autres immunosuppresseurs** (azathioprine, acide mycophénolique (**hors-AMM**), cyclophosphamide) sur les signes articulaires n'est pas démontrée.
  - **Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes** peuvent être proposées en cas d'arthrites chroniques ne répondant pas aux traitements médicamenteux.

- **Rhumatisme de Jaccoud**

Traitement comparable à celui des atteintes articulaires non déformantes : antalgiques, AINS, faibles doses de corticoïdes et amino-4-quinoléines.

- **Ostéonécrose aseptique**

En dehors de l'utilisation la plus pertinente possible des corticoïdes, il n'y a pas de traitement **préventif** des ostéonécroses aseptiques.

– *Traitement de l'atteinte rénale*

Le traitement est dépendant du type histologique de la glomérulonéphrite lupique (**tableau 2 classification de l'ISN/RPS 2003**).

- *Glomérulonéphrites lupiques de classe I*  
Aucun traitement n'est justifié.
- *Glomérulonéphrites lupiques de classe II*  
Elles ne justifient pas de traitement dédié.
- *Glomérulonéphrites lupiques de classes III (prolifératives focales) et IV (prolifératives diffuses).*

- **Traitement d'induction : par corticothérapie à forte dose,**

mais il n'y a pas de schéma précis établi pour la corticothérapie. Le corticoïde de référence est la prednisone (AMM).

- Peut être initiée par une perfusion de 500 ou de 1.000 mg de méthylprednisolone (solumedrol\*) par voie veineuse pendant au moins 90 minutes après vérification de la kaliémie et de l'ECG, souvent pendant 3 jours consécutifs, puis relayés par une corticothérapie orale.
- Dose et durée initiales sont guidées par les facteurs de gravité au moment du diagnostic (le plus souvent prednisone 1 mg/kg/j pendant 3 à 4 semaines). La diminution doit ensuite être progressive. Usuellement, diminution de 10 % de la dose antérieure tous les 10 à 15 jours, ou de 2,5 mg toutes les 2 semaines. Une corticothérapie d'entretien (5 mg/j ou 0,10 à 0,20 mg/kg/j) est souvent maintenue plusieurs années, en fonction de la gravité initiale ou d'éventuelles rechutes antérieures (cf. traitement de fond). Le sevrage éventuel doit prendre en compte le risque potentiel d'insuffisance surrénalienne.

- **Association d'un immunosuppresseur à la corticothérapie recommandée** (niveau de preuve = 1 ; recommandation = A) car cela améliore le pronostic rénal.

Deux agents peuvent être utilisés :

- **Cyclophosphamide** (Niveau de preuve = 1 ; recommandation = A).

Plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés :

- **Par voie IV discontinue** de 0,5 à 0,8 g/m<sup>2</sup> à adapter selon le nadir leucocytaire, la fonction rénale et l'âge, toutes les 4 semaines pendant 6 mois ;
  - **Par voie IV** 500 mg toutes les 2 semaines pendant 6 cures (schéma type EURO-LUPUS) (Niveau de preuve = 4 ; recommandation = B). Ce schéma a été validé chez des patients essentiellement caucasiens.
  - **Per os** : 2 à 3 mg/kg/j (AMM) pendant 6 mois. Ce mode est de moins en moins utilisé en raison d'effets indésirables importants (risque de cancer) liés à l'exposition à une dose cumulée élevée.
- **Mycophénolate mofétil (MMF) (hors AMM, niveau de preuve = 2 ; recommandation = A) :**
    - la dose de MMF recommandée à atteindre est de 3 g/ j chez l'adulte, si possible pendant 6 mois. Le métabolite actif du MMF est l'acide mycophénolique (MPA) qui inhibe l'inosine monophosphate deshydrogénase, enzyme impliqué dans la synthèse des bases puriques, utilisé par les lymphocytes T activés. L'acide mycophénolique sodique (Myfortic\*) (1 cp de 500 mg de Cellcept\* = 1 cp de 360 mg de Myfortic\*) est également disponible, mais aucune étude contrôlée n'a été publiée le concernant.

- **Médicaments d'exception**

**Le rituximab**, anticorps monoclonal anti-CD20, induit une déplétion lymphocytaire B plusieurs mois après son injection intraveineuse (375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle à J1, J8, J15, J22, ou 1 g à J1 et J15).. Dans une étude phase II/III contrôlée, rituximab en adjonction du MMF et stéroïdes vs MMF + stéroïdes + placebo, les taux de répondeurs ne différaient pas entre les groupes rituximab et placebo. Cependant, dans des situations d'échec ou d'intolérance des traitements d'induction reconnus (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil), des études non contrôlées laissent supposer son intérêt dans le traitement d'induction. Il existe un protocole thérapeutique temporaire (PTT) pour l'utilisation du rituximab en cas de LES réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou échanges plasmatiques. Le recours au rituximab doit alors se faire après avis du centre de référence.

- *Glomérulonéphrites lupiques de classe V (extra-membraneuses)*

Le traitement des glomérulonéphrites lupiques de classe V ne repose pas sur des études d'effectif suffisant et de méthodologie appropriée en raison de la rareté de ces formes.

La seule étude contrôlée randomisée porte sur 41 patients. Elle montre que les protocoles comprenant de la ciclosporine A (CsA) ou du cyclophosphamide intraveineux sont plus efficaces que la prednisone seule pour induire une rémission de la protéinurie.

Les propositions de traitement développées ici sont des avis d'experts. En l'absence de traitement établi, une réponse thérapeutique graduée est justifiée par le bon pronostic des formes à faible risque [absence d'insuffisance rénale, protéinurie non néphrotique (< 3 g/24 heures)].

– *Traitement des néphropathies classe V isolées*

1. Les classes V « isolées » **sans ces facteurs de risque** ne nécessitent pas de traitement spécifique, mais une surveillance régulière pour le dépistage de transformation de classe ou d'aggravation.

2. Les classes V « isolées » **avec forme néphrotique modérée** (protéinurie > ou = 3 g/24 heures et albuminémie entre 25 à 30 g/L) : la fréquence élevée dans ces formes de rémission spontanée peut faire choisir une période d'attente sans traitement spécifique (cf. 1). En cas de persistance d'une protéinurie élevée plusieurs mois (> 6 mois par exemple), et/ou en cas d'apparition de facteurs pronostiques péjoratifs tels une HTA ou une insuffisance rénale, et/ou en cas de complication du syndrome néphrotique (thromboses), un traitement associant stéroïdes et immunosuppresseurs peut être proposé (cf. 3).

3. Les classes V « isolées » **avec forme néphrotique sévère** (protéinurie > ou = 3 g/24 heures et albuminémie inférieure à 25 g/L) et/ou en cas d'apparition récente de facteurs pronostiques péjoratifs telles une HTA ou une insuffisance rénale, et/ou en cas de complication du syndrome néphrotique (thromboses) : la fréquence faible des rémissions spontanées dans cette présentation et la non-efficacité des stéroïdes seuls fait préférer une association d'immunosuppresseurs d'emblée : prednisone, 0,5 à 1 mg/kg/jour (pendant 1 mois puis décroissance) et amino-4-quinoléine associées à l'un des immunosuppresseurs suivants :

- soit mycophénolate mofetil (**hors AMM**),
- soit azathioprine (**AMM**),
- soit ciclosporine (**hors AMM**), 2 à 5 mg/kg/jour pendant 6 à 12 mois avec surveillance des taux sériques et de la toxicité en particulier rénale,
- soit cyclophosphamide IV (cf traitement des classes III et IV).

Le rituximab (**PTT dans le Lupus érythémateux disséminé réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques**) peut se discuter après accord du centre de référence.

- *Traitement des néphropathies classe V associées à une atteinte proliférative lupique ou associées à une maladie rénale sévère (insuffisance rénale, aggravation de la protéinurie sous corticoïdes).*

Elles sont traitées par prednisone et immunosuppresseurs (cf. traitement des classes III et IV).

- *Traitement des néphropathies classe VI*

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

- Prévention des accidents de thrombose au cours des néphropathies lupiques

Le risque thrombotique des néphrites lupiques prolifératives est de 1 à 2 % par an. Il est supérieur dans les atteintes extramembraneuses, il est très augmenté en cas de syndrome néphrotique.

Le traitement anticoagulant prophylactique est justifié chez les patients néphrotiques avec une albuminémie < 20 g/l, en l'absence de contre-indication.

- Traitement d'entretien (traitement de maintenance de l'atteinte rénale)

La notion de traitement d'entretien s'est imposée essentiellement pour les glomérulonéphrites lupiques prolifératives avec signes d'activité histologique (actuelles classes III et IV A ou A/C de la classification de l'ISN/RPS 2003) qui concernent plus de la moitié des patients avec une atteinte rénale. Environ 35 % des patients traités par corticoïdes et immunosuppresseurs auront au moins une rechute rénale. **La prévention des rechutes** apparaît donc comme un objectif thérapeutique essentiel à moyen terme. Les données concernant le traitement d'entretien sont maintenant relativement claires. Dans une étude randomisée prospective, la prévention des rechutes était mieux assurée par la poursuite des injections de cyclophosphamide trimestrielle pendant 2 ans (par rapport à un schéma où le cyclophosphamide IV est interrompu après les 6 injections). La toxicité du cyclophosphamide IV a motivé la recherche de stratégies thérapeutiques où le traitement d'entretien était assuré par d'autres immunosuppresseurs.

Une étude prospective randomisée a permis de conclure que l'AZA et le MMF avaient une meilleure tolérance et une efficacité comparable au cyclophosphamide IV et offraient un meilleur rapport bénéfice/risque que le cyclophosphamide en traitement d'entretien.

Il n'y a pas de données permettant en 2009 de faire un choix entre l'AZA (**AMM**) et le MMF (**hors-AMM**).

La durée optimale du traitement d'entretien n'est pas définie. Au cours de nombreux essais, le traitement a été maintenu pendant 18 à 24 mois. La tendance actuelle est la prolongation du traitement d'entretien pour une durée de 5 ans.

## Traitement des atteintes neuro-psychiatriques

### – *Traitement des atteintes neurologiques*

Les données disponibles sont très fragmentaires.

Les atteintes cérébrales focales résultant d'un mécanisme ischémique s'inscrivent le plus souvent dans le cadre d'un SAPL associé, et justifient donc une forte anticoagulation visant un INR compris entre 3 et 3,5 (cf. *infra*).

Les atteintes cérébrales diffuses sévères sont habituellement traitées par corticothérapie à forte dose (prednisone 1 mg/kg/jour), souvent initiée par perfusions de 500 mg à 1.000 mg de méthylprednisolone associés à des perfusions mensuelles de cyclophosphamide.

Dans les formes neurologiques réfractaires, des échanges plasmatiques peuvent être envisagés.

### – *Traitement des atteintes psychiatriques*

Leur traitement ne présente pas de particularité (psychotropes et/ou psychothérapie si besoin), si ce n'est :

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

Dans les formes particulières comme les syndromes catatoniques, les échanges plasmatiques associés aux autres traitements ont une certaine efficacité.

Dans les manifestations psychiatriques induites par les corticoïdes, la simple diminution des doses, lorsqu'elle est possible, suffit à faire disparaître ces symptômes dans plus de 90 % des cas. De rares cas de syndrome de sevrage lié à un arrêt brutal des corticoïdes ont été décrits.

## ► Traitement des atteintes cardiovasculaires

### – *Péricardite*

- Le plus souvent corticothérapie à doses modérées, 0,5 mg/kg/jour parfois initiée dans les formes sévères par des bolus de méthylprednisolone.
- Un traitement par AINS est possible lorsque l'épanchement péricardique est peu important et paucisymptomatique.

### – *Myocardite*

- Corticothérapie, à forte dose par de la prednisone 1 mg/kg/jour ;
- Parfois associée à des immunosuppresseurs, le plus souvent cyclophosphamide (surveillance hémodynamique rigoureuse) ou azathioprine ;
- En cas d'échec des corticoïdes associés à au moins une ligne d'immunosuppresseurs, le recours au rituximab peut être discuté (**PTT dans le cas de LES réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou échanges plasmatiques**) ;
- Traitement symptomatique associé : régime sans sel, diurétiques, digitaliques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants lorsque les patients sont stabilisés. Une anticoagulation est nécessaire.

### – *Hypertension Artérielle Pulmonaire*

- Un traitement par corticoïdes et 6 bolus intraveineux de cyclophosphamide peut être proposé en première ligne sous réserve d'une surveillance clinique et hémodynamique rigoureuse (réponse chez environ la moitié des patients) ;
- Traitement conventionnel identique à l'HTAP idiopathique : limitation des efforts intenses et des séjours en altitude, contraception chez la femme, anticoagulation orale (d'autant plus s'il existe un anticorps anti-phospholipide), diurétiques et oxygénothérapie si nécessaire. Un traitement par antagonistes calciques est justifié en cas de réponse au test de vasodilatation aiguë (rare au cours du LES) ;
- Les traitements spécifiques peuvent être ajoutés si besoin (antagonistes de l'endothéline 1, inhibiteurs de la phosphodiesterase-5, analogues de la prostacycline) selon le même schéma que pour l'HTAP idiopathique (la plupart des études sur ces agents incluent indifféremment des patients ayant une HTAP idiopathique ou associée à une connectivite).

### – *Atteintes valvulaires*

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.

– ***Syndrome des antiphospholipides***

- Prévention secondaire des thromboses
  - la durée du traitement anticoagulant est indéfinie,
  - en cas de SAPL veineux, l'INR cible est de 2,5,
  - en cas de SAPL artériel, l'INR cible est de 3.
- Prévention primaire des thromboses en cas d'aPL asymptomatiques  
Il n'y a en la matière aucun consensus. Une prescription d'acide acétylsalicylique à faible dose est acceptable.
- Syndrome catastrophique des antiphospholipides (Annexe 5)  
La prise en charge du syndrome catastrophique repose sur une anticoagulation efficace et de fortes doses de corticoïdes associées à des immunoglobulines IV ou des plasmaphérèses. Les formes réfractaires justifient l'adjonction de cyclophosphamide IV (Annexe 6).

► **Traitement des atteintes pleuro-pulmonaires**

– ***Atteinte pleurale***

En cas d'atteinte symptomatique, le traitement repose sur la corticothérapie (prednisone 0,5 mg/kg/j). La pleurésie est généralement très cortico-sensible si bien que le recours à d'autres drogues est rare.

– ***Syndrome des poumons rétractés***

Il n'existe pas de stratégie thérapeutique validée. Kinésithérapie respiratoire, corticothérapie orale à dose modérée (0,5 mg/kg/j) peuvent être proposées.

– ***Pneumonie lupique aiguë***

L'instauration d'un traitement adapté en moins de 48 heures améliore le pronostic. Il n'y a pas d'études contrôlées. Le traitement repose avant tout sur la corticothérapie à forte dose, initialement par bolus de méthylprednisolone.

Le cyclophosphamide est parfois nécessaire en prenant en compte le risque infectieux. Une antibiothérapie systématique est recommandée.

– *Pneumopathies interstitielles chroniques*

Les résultats du traitement des PID du LES sont évalués sur de petites séries rétrospectives ou des cas cliniques. Les PID infracliniques ne doivent pas être traitées. En cas de PID symptomatique, d'emblée sévère et/ou progressive, une corticothérapie orale à forte dose peut suffire, notamment en cas de pneumonie organisée cryptogénique (appelée antérieurement *BOOP* pour *Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia*).

Un traitement par cyclophosphamide ou azathioprine peut être ajouté en cas de PID grave, de résistance à la corticothérapie ou à visée d'épargne cortisonique. Le bénéfice du mycophenolate mofetil (**hors-AMM**) a été rapporté dans des observations isolées, ainsi que pour le rituximab (**hors-AMM**).

► **Traitement des cytopénies**

– *Thrombopénie périphérique*

Si thrombopénie profonde (< 20 g/L) et symptomatique : prednisone à la dose de 1 mg/kg ou de bolus intraveineux de methylprednisolone (sans dépasser 15 mg/kg par bolus). Ces traitements ne sont en général que suspensifs et peu adaptés à un usage prolongé.

Dans les formes les plus sévères, les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peuvent être proposées à la dose de 1 g/kg/j à renouveler à J2 ou J3 en fonction de l'évolution du syndrome hémorragique (**AMM dans le purpura thrombopénique immunologique**).

En cas de thrombopénie chronique, le traitement n'est pas codifié. Des études rétrospectives suggèrent que l'hydroxychloroquine associée à une corticothérapie prolongée à faible dose (sans dépasser 0,15 mg/kg/j) permettrait souvent de maintenir le chiffre de plaquettes à plus de 30 g/L. Ce seuil est habituellement suffisant pour mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique. Certains associent également de la disulone (hors AMM) ou du danazol (hors AMM).

Lorsque la thrombopénie entre dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides avec complications thrombotiques nécessitant un traitement anticoagulant, le seuil de plaquettes souhaité pour le maintien des anticoagulants est de 50 g/L. Un traitement par IgIV est possible en cas d'échec du traitement anticoagulant.

En cas d'échec, certains auteurs proposent le recours à la splénectomie, l'utilisation des agonistes du récepteur de la TPO, du rituximab (**PTT**), et, en dernier recours, des immunosuppresseurs (MMF, azathioprine, cyclophosphamide).

En cas de splénectomie, la prévention des infections notamment pneumococciques est indispensable (vaccination, antibiothérapie prophylactique, éducation du patient et de son entourage) (cf. page 60).

– ***Anémie hémolytique auto-immune***

Le traitement repose sur les corticoïdes administrés initialement à forte dose avec ensuite une décroissance progressive sur plusieurs mois.

En cas de corticorésistance ou de corticodépendance de haut niveau peuvent être proposés :

- splénectomie,
- rituximab (**PTT dans le traitement de dernière ligne de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) cortico-résistante et en rechute après splénectomie**),
- immunosuppresseurs.

– ***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 g/L).

En cas de neutropénie chronique profonde symptomatique, le traitement n'est pas codifié et relève d'un avis spécialisé (**traitements hors-AMM** : ciclosporine et ses dérivés, méthotrexate, autres immunosuppresseurs).

► **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).

– ***Entérite lupique***

Corticothérapie souvent initiée par des bolus de méthylprednisolone par voie intraveineuse 500 à 100 mg/j pendant les 3 premiers jours relayée par prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j.

► **Traitement adjuvant**

• **Mesures d'accompagnement de la corticothérapie :**

- diététique excluant le sodium et restreignant les apports glucidiques et caloriques ;

- ▶ strict contrôle des paramètres tensionnels, glucidiques et lipidiques ;
- ▶ supplémentation potassique associée aux fortes doses de corticoïdes ;
- ▶ prévention de l'ostéoporose :
  - ▶ vitamine D,
  - ▶ calcium,
  - ▶ biphosphonates (étidronate, risedronate et acide zolédronique),
  - ▶ tériparatide ;
  - ▶ dépistage et traitement des foyers bactériens latents ;
  - ▶ prophylaxie d'une éventuelle anguillulose si le contexte le justifie ;
  - ▶ gastroprotection si nécessaire.
- **Mesures d'accompagnement du traitement par cyclophosphamide :**
  - ▶ prévention des cystopathies induites par le cyclophosphamide : hyperhydratation parentérale lorsqu'elle est possible, associée à l'administration de mesna (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 ;
  - ▶ protection ovarienne par agoniste de la GnRH (leuproréline 3,75 mg/ mois en sous-cutané) (hors AMM),
  - ▶ cryoconservation du sperme.

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

### – *Traitements pharmacologiques*

Les indications des anti-inflammatoires, amino-4-quinoléines, 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 :

- Amino-4-quinoléines : le plaquenil et la nivaquine (comprimés) ont une AMM chez l'enfant **âgé de plus de 6 ans**. 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.
- 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 méthotrexate (**hors AMM**), le cyclophosphamide, et le rituximab (**PTT dans le « Lupus érythémateux disséminé réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques**) peuvent être prescrits avec les mêmes indications que chez l'adulte. Les doses sont identiques, à l'exception du MMF, pour lequel la dose à utiliser au cours du LES pédiatrique n'a pas fait l'objet d'études spécifiques ; les doses utilisées sont généralement extrapolées des doses utilisées en transplantation d'organe (1.200 mg/m<sup>2</sup> en 2 prises orales). L'azathioprine et le cyclophosphamide sont les seuls de ces traitement à avoir une AMM chez l'enfant dans la prise en charge du LES.
- 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.

– *Schémas thérapeutiques dans la néphropathie lupique*

Les protocoles thérapeutiques proposés chez l'enfant découlent des essais effectués chez l'adulte. Dans les classes III et IV, le traitement d'induction a pour but d'obtenir une rémission complète. Il repose sur la corticothérapie sous la forme de perfusions de méthylprednisolone (1 g/1,73 m<sup>2</sup>) à 3 ou 4 reprises relayées par une corticothérapie orale quotidienne à la dose de 30 à 60 mg/m<sup>2</sup> avec ensuite une diminution progressive. Un traitement immunosuppresseur est indiqué, car il améliore le pronostic à long terme et permet de réduire la corticothérapie dont les effets indésirables sont importants chez l'enfant et l'adolescent. Le choix se fait entre les perfusions de cyclophosphamide et le mycophénolate mofétyl.

– *Complications, secondaires au LED et /ou à la corticothérapie*

- Retard de croissance : évaluation par un endocrinopédiatre pour discussion d'un traitement par hormone de croissance (**hors AMM**).
- Ostéoporose : stimulation de l'activité physique, régime riche en calcium ou suppléments de calcium (1.000 – 1.500 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.

► **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.

Elle est indispensable quand un traitement tératogène est administré (méthotrexate, thalidomide, cyclophosphamide, acide mycophénolique).

**L'emploi éventuel des œstroprogestatifs ne peut être envisagé qu'après une évaluation individuelle précise.** Les œstroprogestatifs, même faiblement dosés, ont longtemps été considérés comme contre-indiqués en raison de l'aggravation du lupus murin par les œstrogènes et de l'accroissement du risque de survenue d'un LES associé à leur emploi. Deux études randomisées prospectives récentes ont cependant montré qu'ils ne majorent pas le risque de poussée chez des malades indemnes d'antécédents thrombotiques dont l'affection était préalablement stabilisée ; la présence d'anticorps antiphospholipides constituait un critère d'exclusion dans l'une de ces études.

En raison de leurs avantages théoriques, les progestatifs sont employés depuis plusieurs décennies en France malgré l'absence d'études prospectives dédiées. Il s'agit principalement de micropilules progestatives (**AMM mais non remboursées**), les norstéroïdes à forte dose étant récusés en raison de leurs risques vasculaires.

L'acétate de chlormadinone ou l'acétate de cyprotérone sont utilisés fréquemment comme contraception orale (**hors-AMM**).

## 2.5 Prise en charge du lupus systémique pendant la grossesse

Toute grossesse chez une patiente ayant un lupus systémique et/ou un syndrome des antiphospholipides expose la mère et l'enfant à des complications, justifiant la mise en place d'une collaboration étroite entre les différents intervenants : interniste, rhumatologue, néphrologue, gynécologue-obstétricien et pédiatre.

### ► Programmation de la grossesse : consultation préconceptionnelle

La programmation d'une grossesse lupique doit 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.

La visite préconceptionnelle est l'occasion de s'assurer que la patiente est immunisée contre la rubéole et de la vacciner si besoin, 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 une contre-indication à la grossesse, situation actuellement rare. Il peut s'agir d'une poussée lupique récente ou présente, d'une corticodépendance > à 0,5 mg/kg/j, d'une clairance de la créatinine < 40 ml/min, d'une HTA sévère,

d'une hypertension artérielle pulmonaire et d'une valvulopathie mal tolérée.

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

### – *Rappel*

Le LES 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 débiter la grossesse qu'à distance d'une poussée lupique sévère (notamment rénale) **et lorsque le lupus est inactif depuis 6 à 12 mois.**

### – *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 ;
- corticothérapie ne devant idéalement pas excéder 10 mg par jour compte tenu du risque de rupture prématurée des membranes et de prématurité associée aux doses plus élevées. La prednisone et la prednisolone seront préférées car les corticoïdes fluorés (bétaméthasone et dexaméthasone) passent « la barrière placentaire » et ne sont utilisés que dans des indications très particulières ;
- azathioprine et ciclosporine.

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**

### – *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 FCS consécutives inexplicables 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 font d'ailleurs partie intégrante de la définition du SAPL.

– *Traitement*

Ces complications sont en grande 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, peut être prescrit pendant la grossesse ;
- la tolérance des HBPM est excellente et, à ce jour, aucune thrombopénie immuno-allergique n'a été rapportée chez une femme enceinte. Cela a donc conduit plusieurs conférences de consensus à ne plus recommander la surveillance systématique des 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. Le relais par HBPM à dose efficace et l'acide acétylsalicylique à dose antiagrégante sera donc fait dès le diagnostic de la grossesse, la patiente possédant idéalement une ordonnance remise lors de la consultation pré-conceptionnelle.

○ **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 et l'héparine non fractionnée peuvent être associées.

○ **patientes ayant une biologie antiphospholipide isolée**

La prise en charge n'est pas consensuelle. L'acide acétylsalicylique peut être prescrit. L'adjonction d'HBPM est discutée dans certains cas, mais son efficacité n'est pas démontrée.

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

– *Rappel*

Les fœtus ou les enfants des femmes porteuses d'un anticorps anti-SSA/Ro, ou anti-SSB/La, sont susceptibles de développer un « lupus érythémateux 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 ou 2 % 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.

– *Traitement*

La découverte de cet anticorps doit donc conduire à informer la patiente du risque de lupus néonatal, même s'il est faible, et à mettre en place une surveillance du rythme cardiaque fœtal tous les 15 jours entre 16 et 26 SA. La découverte d'un BAVc justifie alors une prise en charge très spécifique avec mise en route d'un traitement par bétaméthasone (Annexe 7).

Aucun traitement n'a d'efficacité démontrée dans la prévention des BAVc, les premiers résultats sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses dans ce contexte étant peu encourageants.

– *Agents pharmacologiques*

**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.

**AINS :** l'utilisation 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-vitamine K ». L'exposition à ce terme justifie une surveillance échographique orientée sur la face, le squelette et la croissance fœtale.

**Biphosphonates** sont 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 très 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®), cyclophosphamide (Endoxan®),

methotrexate. En cas d'exposition à l'un de ces traitements pendant le 1<sup>er</sup> 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® par exemple), suffisamment à l'avance pour s'assurer de la bonne efficacité du traitement de relais.

**Thalidomide** qui ne peut 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 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse. Lors de la consultation préconceptionnelle, il est donc souhaitable de changer le traitement et d'envisager une alternative thérapeutique.

### ► **Surveillance de la grossesse**

Lorsqu'une grossesse est obtenue, la surveillance multidisciplinaire va s'attacher à rechercher des signes d'évolutivité du lupus, une complication des antiphospholipides avec notamment la survenue d'un retard de croissance intra-utérin, d'une toxémie, d'un HELLP syndrome (*hemolysis, elevated liver low platelets*), voire d'un hématome rétroplacentaire (HRP)...

Elle comprend donc :

#### – ***au plan clinique***

La pression artérielle, la recherche de signes d'évolutivité du lupus (arthralgies, éruption cutanée, perte de cheveux, ulcérations buccales, signes de pleurésie ou de péricardite, voire manifestations neurologiques...), de complications obstétricales (douleur abdominale, de jambe, œdèmes des membres inférieurs...).

#### – ***au plan biologique***

La bandelette urinaire, créatininémie, protéinurie, anticorps anti-ADN et dosage du complément (qui doit augmenter physiologiquement au cours de la grossesse), uricémie, transaminases, plaquettes, hémoglobine (voire LDH, haptoglobine), glycémie, sérologies toxoplasmose et rubéole si négatives.

#### – ***au 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 seront réalisées tous les 15 jours (et toutes les semaines en cas d'antécédent de BAVc) entre 16 et 26 SA. 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 2<sup>e</sup> trimestre est un facteur prédictif péjoratif de l'issue de la grossesse. Cette étude pourra être répétée en cas d'anomalie.

### ► **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. Au mieux, l'accouchement sera programmé à 38 SA.

L'HBPM doit être suspendue pour permettre l'anesthésie péridurale et réinstituée aussitôt après en raison du risque thrombotique de la grossesse et du post-partum. Dans certains cas rares, un relais sera pris par héparine à la seringue électrique.

La surveillance doit être maintenue en post-partum car des poussées lupiques peuvent survenir dans les 3 mois suivant l'accouchement.

### ► **Allaitement**

**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 mais aucun effet adverse n'a été rapporté. L'American Academy of Pediatrics a déclaré la prednisonne et la prednisolone sûres et compatibles avec l'allaitement maternel.

**Immunosuppresseurs.** Des concentrations peu importantes d'azathioprine sont présentes dans le lait maternel, ce qui conduit à ne pas recommander l'allaitement dans ce contexte en raison des risques potentiels à long terme de l'immunosuppression et de la carcinogénèse. Des concentrations non négligeables de cyclophosphamide, de méthotrexate, de ciclosporine sont présentes dans le lait maternel et contre-indiquent l'allaitement

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

Bien que non dénuées de risques, ne sont plus contre-indiquées mais justifient une prise en charge très spécialisée.

## **2.6 Autres traitements : prévention des infections et calendrier vaccinal**

### ► **Règles générales**

- La corticothérapie et le traitement immunosuppresseur doivent être adaptés à l'activité de la maladie.
- Les infections doivent être recherchées de façon précoce et assidue.
- La prophylaxie primaire par antibiotique doit s'appliquer chez les patients à risque important de développer certaines infections (endocardites bactériennes chez les patients porteurs de valvulopathie (SAPL) et pneumocystose chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur intense).
- Le programme de vaccination reste identique à celui de la population générale.
- Principes élémentaires d'hygiène et d'éducation : lavage des mains et éviction des patients susceptibles de transmettre une maladie infectieuse.

Il n'existe aucune preuve de l'efficacité de ces recommandations. **L'extrapolation au lupus des données établies à partir d'autres maladies avec immunodépression doit donc se faire avec prudence.**

### ► **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 avec diminution des lymphocytes CD4. Il existe très peu de données sur le parallélisme entre le taux de lymphocytes ou de CD4 et la survenue d'une pneumocystose, ni sur l'existence d'un chiffre seuil en dessous duquel le risque augmenterait de façon significative. L'utilisation systématique d'une prophylaxie primaire pour les patients traités par corticoïde et/ou immunosuppresseurs ne repose pas sur des données établies.

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

- triméthoprime 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 (1.500 mg/j) (**hors AMM**).

Les sulfamides, dont fait partie le sulfaméthoxazole, semblent être responsables de plus d'allergies chez le sujet lupique que chez les sujets sains, et pourraient avoir un rôle accélérateur/inducteur de lupus.

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

Concernant le dépistage d'une infection tuberculeuse latente, il n'existe aucune recommandation spécifique au 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 rapportée sur la valeur des tests in vitro de sécrétion d'Interféron-Gamma par les lymphocytes T dans le dépistage des infections tuberculeuses 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 ou accélérateur de lupus de l'isoniazide.

### ► **Vaccination dans le lupus : règles générales**

**Le lupus ne constitue pas en soi une indication à un calendrier vaccinal spécifique.**

En cas d'immunodépression médicamenteuse (Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations 2008) :

- le calendrier vaccinal habituel doit être suivi ;
- les vaccins inactivés ou composés d'un antigène sont autorisés ;
- les vaccins vivants atténués viraux ou bactériens sont contre-indiqués : BCG, fièvre jaune, oreillons, polio orale, rougeole, rubéole, varicelle ;
- les patients recevant un traitement corticoïde à une dose supérieure à 20 mg/jour de prednisone, pendant plus de 14 jours, ne doivent pas recevoir de vaccins viraux vivants avant au moins un mois (3 mois dans les recommandations américaines) après la fin du traitement (Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations 2008) ;
- l'efficacité des vaccins peut être considérablement diminuée. Les vaccins peuvent nécessiter des doses unitaires plus importantes et/ou des injections répétées ;

- les patients vaccinés sous traitement immunosuppresseur, ou dans les 2 semaines précédant la mise sous traitement immunosuppresseur, doivent être considérés comme non protégés et doivent être revaccinés au moins 3 mois après l'arrêt des traitements immunosuppresseurs ;
- après arrêt d'un traitement immunosuppresseur, la réponse immunitaire est correctement rétablie entre 3 mois et un an après l'arrêt du traitement. Il est habituel d'attendre un délai de 3 mois après l'arrêt de tout traitement immunosuppresseur avant de pratiquer un rappel ou avec un vaccin viral vivant (Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations 2008) ;
- pour certains vaccins (hépatite B, tétanos et pneumocoque), il peut être intéressant de surveiller, 4 à 6 semaines après vaccination, ou après introduction d'un traitement immunosuppresseur, le dosage des anticorps sériques protecteurs ;
- le vaccin contre la grippe est recommandé de façon annuelle avant l'hiver ;
- le vaccin contre le pneumocoque est recommandé avec un rappel tous les 5 ans.

– ***Vaccinations contre la grippe saisonnière et contre le pneumocoque (polysaccharidique à 23 valences)***

- Sont bien tolérées et n'induisent pas d'aggravation de la maladie ;
- Sont moins immunogéniques que chez les sujets sains, surtout si la maladie est active et traitée par immunosuppresseur ;
- Apportent un bénéfice clinique probable mais non démontré à ce jour chez les patients.

Le lupus, en soi, ne fait pas partie des recommandations officielles concernant la vaccination contre la grippe saisonnière ou contre le pneumocoque. La place du vaccin conjugué à 7 valences reste à définir.

– ***Vaccination contre l'hépatite B***

La vaccination contre le virus de l'hépatite B au cours du LS est souvent problématique car ce vaccin a été suspecté d'induire des maladies auto-immunes ou des poussées de la maladie. Sur un groupe de 28 patients consécutifs atteints d'un LS inactif, un vaccin recombinant contre l'hépatite B (Euvax B ; LG Life Sciences) apparaît efficace et ne semble pas induire d'augmentation d'activité du lupus.

– ***Recommandation en cas d'asplénie***

Ces recommandations s'appliquent chez les patients splénectomisés et/ou patients atteints d'une asplénie ou d'une hyposplénie fonctionnelle.

Les recommandations habituelles s'appliquent :

- respect du calendrier vaccinal habituel, y compris les vaccins vivants atténués ;
- vaccination contre le pneumocoque (vaccin polysaccharidique 23 valences), si possible au moins 2 semaines avant la splénectomie (sinon, dans les 2 semaines après la splénectomie). Injection de rappel tous les 5 ans ;
- vaccination contre *l'Haemophilus influenzae B*, chez les patients n'ayant pas encore reçu le vaccin, si possible au moins 2 semaines avant la splénectomie (sinon, dans les 2 semaines après la splénectomie) ;
- vaccination annuelle avant l'hiver contre la grippe. Injecter dès que possible en pré ou post-splénectomie ;
- vaccin contre le méningocoque (vaccins polysaccharidiques) en cas de voyage en zone d'endémie, si possible au moins 2 semaines avant la splénectomie (sinon, dans les 2 semaines après la splénectomie) ;
- prophylaxie antibiotique pendant 2 à 3 ans (pénicilline V 1 M UI/12 h ou pénicilline A 500 mg/12 h, alternative : erythromycine 500 mg/24 h) ;
- en cas de symptôme infectieux : prise immédiate d'antibiotique (pénicilline V 1 à 2 g/4 à 6 h, alternative erythromycine 0,5 à 1 g/6 h) et hospitalisation immédiate.

– ***Recommandation en cas de néphropathie grave***

Les recommandations habituelles s'appliquent :

- En cas de syndrome néphrotique :
  - vaccination contre le pneumocoque (Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations 2008).
- En cas de néphropathie chronique grave :
  - l'efficacité des vaccins pouvant être considérablement diminuée, il est parfois nécessaire d'utiliser des doses unitaires plus importantes et/ou des injections répétées ;
  - la vaccination doit être envisagée tôt dans l'évolution de la néphropathie ;
  - vaccination annuelle avant l'hiver contre la grippe (Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations 2008) ;
  - vaccination contre l'hépatite B (Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations 2008) ;
  - vaccination contre le pneumocoque (CDC, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices 2006).

– ***Recommandations en cas de traitement par rituximab***

La fréquence précise des complications infectieuses après traitement par rituximab est inconnue. À titre indicatif, on dénombre un cas de pneumonie à

pneumocoque et un cas de méningite à pneumocoque sur les 241 cas publiés de patients lupiques traités par rituximab.

- Avant le traitement :
  - il convient de vérifier le statut vaccinal et de suivre les recommandations nationales relatives au bilan de vaccination chez l'adulte. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins 4 semaines avant la première administration de rituximab ;
  - vaccination contre le pneumocoque chez les patients n'ayant pas reçu le vaccin dans les 5 années précédentes (fiches pratiques du CRI (juin 2008) sur la vaccination des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par rituximab) ;
  - vaccination contre la grippe si le rituximab est administré avant ou pendant l'hiver (fiches pratiques du CRI (juin 2008) sur la vaccination des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par rituximab) ;
  - vaccination contre la fièvre jaune si un séjour est programmé à court ou moyen terme dans un pays où la vaccination amarile est obligatoire. La vaccination doit être effectuée au moins 4 semaines avant le traitement par rituximab sur la vaccination des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par rituximab.
- Après le traitement :
  - les vaccins vivants sont déconseillés en cas de déplétion en lymphocytes B (VIDAL) ;
  - la vaccination contre la fièvre jaune est autorisée un an après le traitement par rituximab (ou 6 mois s'il n'y a pas de déplétion complète en lymphocyte B et/ou de diminution significative des taux sériques d'IgG et d'IgM) sur la vaccination des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par rituximab) ;
  - les vaccins inactivés et les vaccins composés d'un antigène sont autorisés. Leur immunogénicité est incertaine (fiches pratiques du CRI (juin 2008) sur la vaccination des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par rituximab) ;
  - le vaccin contre le pneumocoque peut être donné tous les 4 à 5 ans. Son efficacité est incertaine sur la vaccination des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par rituximab ;
  - le vaccin contre la grippe peut être donné avant l'hiver. Son efficacité est incertaine sur la vaccination des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par rituximab.

## **2.7 Traitements non pharmacologiques**

### **Réducation 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. En cas de déformation importante, une chirurgie de correction pourrait être réalisée et doit 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 de la douleur et 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. Dans les thrombopénies chroniques, en cas d'échec des traitements médicamenteux de première ligne.

## 3. Suivi

### 3.1 Objectifs

- Préciser l'activité et la sévérité de la maladie ;
- Dépister des atteintes viscérales infracliniques ;
- Évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements ;
- Rechercher une éventuelle comorbidité.

### 3.2 Professionnels impliqués

Les consultations nécessaires dans le parcours de soins sont fonction du bilan initial et de l'évolution :

- centre de référence ;
- consultations spécialisées ;
- médecin traitant ;
- les autres spécialités n'interviennent généralement qu'à la demande des médecins sus-cités.

### 3.3 Rythme et contenu des consultations

La fréquence de ces consultations et de la réalisation des examens doit être adaptée :

- à l'état clinique du patient ;
- à la sévérité et à l'évolution de la maladie sous traitement ;
- aux traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables).

#### ► Examen Clinique

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique.

De manière générale, la fréquence recommandée de l'examen clinique est :

- tous les 3 à 6 mois en période de quiescence ;
- plus rapprochée, mensuelle, en cas de lupus évolutif, notamment en cas d'atteinte viscérale grave.

La fréquence des consultations variera en fonction de la sévérité initiale, du type d'atteinte viscérale et/ou de la survenue d'événements intercurrents. Un examen clinique est nécessaire à chaque modification de traitement.

La recherche de protéinurie par bandelette urinaire (BU) devra être effectuée au minimum à chaque consultation, à long terme, tous les 3 mois et par le patient dans l'intervalle (éducation).

La plupart des éléments du suivi sont identiques chez l'adulte et l'enfant. Chez l'enfant, on prendra un soin particulier à l'évaluation régulière du poids, de la taille, du stade pubertaire et du développement psychosocial.

Un suivi gynécologique est nécessaire en cas d'anomalie des menstruations ou de demande de contraception.

### ► Examens paracliniques

La fréquence de ces examens, ainsi que la prescription d'autres examens complémentaires biologiques, est adaptée :

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

Seuls seront détaillés les examens indispensables au dépistage et au suivi des complications et atteintes viscérales survenant classiquement au cours du lupus systémique. D'autres examens pourront être réalisés en fonction de l'évolution de chaque patient.

#### – *Examens biologiques systématiques à chaque visite, adaptés au rythme du suivi clinique*

- Hémogramme ;
- Ionogramme sanguin, créatininémie, albuminémie ;
- C-réactive protéine, VS, fibrinogène ;
- Mesure du rapport protéinurie/créatininurie sur une miction ou la protéinurie/24 h en cas de présence de protéinurie à la BU, ECBU ;
- Anticorps anti-ADN natifs ;
- Dosage des fractions C3 et C4 du complément. Il faut cependant souligner qu'une maladie active rénale peut s'associer à un taux normal de C3 et inversement ;
- Les anticorps antinucléaires et les autres anticorps spécifiques du lupus ne sont pas marqueurs d'évolutivité de la maladie. Ils ne doivent pas être répétés systématiquement.
- Le titre des anticorps antiphospholipides pouvant varier dans le temps et les anticorps antiphospholipides pouvant parfois apparaître ou disparaître, il peut être utile de contrôler 1 fois/an les taux d'anticardioline et la présence d'un anticoagulant circulant ;
- Exploration des anomalies du bilan glucidique et lipidique : 1 fois/an.

– ***Suivi du traitement par hydroxychloroquine***

Il n'existe pas de consensus sur les modalités de la surveillance ultérieure, annuelle ou semestrielle. Nous recommandons le suivi proposé par la société française d'ophtalmologie.

- Examen ophtalmologique ; et
- 2 examens parmi :
  - vision des couleurs,
  - champ visuel central 10°,
  - électrorétinogramme maculaire (*pattern* ou multifocal) ;

Fréquence :

- si anomalies initiales au départ et/ou si prise d'hydroxychloroquine depuis plus de 10 ans : surveillance tous les 6 mois ;
- si âge > 65 ans, si HCQ > 5 ans, dose > 6,5 mg/kg/j, si insuffisance rénale ou hépatocellulaire : tous les ans ;
- dans les autres cas : tous les 18 mois.

## **Annexe 1. Liste des participants à l'élaboration de ce guide**

Ce travail a été rédigé par le centre de référence, sous la coordination du Pr Zahir Amoura en collaboration avec le Dr Emmanuel Corbillon, chef de projet du service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades de la HAS (Saint-Denis), et réalisé avec les participants suivants :

### **1. Groupe multidisciplinaire rédactionnel**

- Pr Zahir Amoura, médecine interne, La Pitié-Salpêtrière, Paris
- Dr Brigitte Bader-Meunier, pédiatrie, CHRU Necker, Paris
- Dr Ahlem Chaib, médecine interne, La Pitié Salpêtrière, Paris
- Dr Nathalie Costedoat-Chalumeau, médecine interne, La Pitié-Salpêtrière, Paris
- Pr Éric Daugas, Néphrologie, hôpital Bichat, Paris
- Pr Jérôme de Sèze, neurologie, CHRU Strasbourg
- Pr Camille Frances, dermatologie, CHU TENON, Paris
- Pr Bertrand Godeau, médecine interne, CHRU Henri-Mondor Créteil
- Pr Éric Hachulla, médecine interne, CHRU Lille,
- Pr Isabelle Kone--Paut, pédiatrie, CHU de Bicêtre, Kremlin-Bicêtre
- Dr Véronique Le Guern, médecine interne, CHRU Cochin, Paris
- Pr Philippe Lesavre, néphrologie, CHRU Necker, Paris
- Dr Le Thi Huong Du, médecine interne, La Pitié-Salpêtrière, Paris
- Dr Donata Marra, psychiatrie adultes, La Pitié-Salpêtrière
- Dr Alexis Mathian, médecine interne, La Pitié-Salpêtrière, Paris
- Pr Olivier Meyer, rhumatologie, CHU BICHAT, Paris.
- Pr Marc Michel, médecine interne, CHRU Henri-Mondor, Créteil
- Dr Lucile Musset, immunochimie, La Pitié-Salpêtrière, Paris
- Pr Patrick Niaudet, néphrologie pédiatrique, CHRU Necker, Paris
- Pr Thomas Papo médecine interne, hôpital Bichat, Paris
- Pr Jean-Charles Piette, médecine interne, La Pitié-Salpêtrière, Paris
- Pr Jean Sibilia, rhumatologie, CHRU Strasbourg
- Pr Dominique Valeyre, pneumologie, hôpital Avicenne, Bobigny

## 2. Groupe de relecture

Pr Mohamed Hamidou, médecine interne, CHRU Nantes  
Dr Xavier Puechal, rhumatologie, CHRU du Mans  
Pr Pierre Duhaut, médecine interne, CHRU Amiens  
Pr Pascal Roblot, médecine interne, Poitiers  
Pr Jean-Gabriel Fubizet, médecine interne, CHRU Nice  
Pr Jean-Robert Harlé, médecine interne, hôpital de la Timone, Marseille  
Pr Pascal Cathebras, médecine interne, CHU de Saint-Étienne  
Pr Serge Arfi, médecine interne, CHU Fort-de-France  
Dr Jean-Luc Yvin, médecine interne et maladies infectieuses, CHD Félix-Guyon-Bellepierre, Saint-Denis de La Réunion  
Dr Gilles Blaison, médecine interne, CH Colmar  
Dr Patrick Blanco, immunologie, CHU Bordeaux  
Pr Olivier Aumaitre, médecine interne CHU Clermont-Ferrand  
Pr Bernard Bonnotte, médecine interne, CHU Dijon  
Dr Élisabeth Diot, médecine interne, Tours  
Pr Jean-Loup Pennaforte, médecine interne, CHU Reims  
Pr Nadine Magy médecine interne, CHU Besançon  
Pr Alain Le Quellec, médecine interne, CHU Montpellier  
Pr Denis Wahl, médecine interne, CHU Nancy  
Dr Boris Bienvenu, médecine interne, CHU Caen  
Pr Hervé Levesque, médecine interne, CHU Rouen  
Pr Jacques Pourrat, néphrologie et immunologie clinique, CHU Toulouse.

## 3. Groupe de travail

Pr Zahir Amoura, médecine interne, La Pitié-Salpêtrière, Paris  
Pr Olivier Chosidow, dermatologie, hôpital Henri-Mondor, Créteil  
Pr Philippe Cornet, médecine générale, Paris  
Dr Pierre Gobert, médecine interne, CH d'Avignon  
Dr Bruno Ranchin, néphrologie pédiatrique, hôpital femmes-mères-enfants, Bron  
Mme Marianne Rivière, Association française du Lupus et autres maladies auto-immunes (AFL+), Cuvry  
Mme Ginette Volf-Philippot, Association Lupus France, Paris  
Représentants de l'Assurance maladie : Dr Mathilde Risse, Paris

## Annexe 2. Niveaux de preuve

Niveau de preuve	Force de la recommandation
<p><b>1</b> Méta-analyse d'essais contrôlés randomisés</p> <p><b>2</b> Essais contrôlés randomisés</p> <p><b>3</b> Méta-analyse d'études épidémiologiques</p> <p><b>4</b> Essais prospectifs contrôlés ou étude de cohortes quasi expérimentales (non randomisées)</p> <p><b>5</b> Essais contrôlés non prospectifs : études cas-contrôles ou <b>cross-sectional</b> ou études de cohortes rétrospectives</p> <p><b>6</b> Études non contrôlées</p>	<p><b>A</b> Basée sur le niveau de preuve 1 ou 2 sans réserve sur la validité du niveau de preuve</p> <p><b>B</b> Basée sur le niveau de preuve 1 ou 2 mais avec des réserves sur la validité du niveau de preuve ; ou niveau de preuve 3 ou 4 sans réserve sur la validité du niveau de preuve</p> <p><b>C</b> Basée sur le niveau de preuve 5 ou 6 sans réserve sur la validité du niveau de preuve</p> <p><b>D</b> Basée sur le niveau de preuve 3 à 6 mais avec des réserves majeures sur la validité du niveau de preuve</p>

## **Annexe 3. 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,
  - leucopénie < 4 000/ $\mu$ l constatée à 2 reprises,
  - lymphopénie < 1 500/ $\mu$ l constatée à 2 reprises, ou
  - thrombopénie < 100 000/ $\mu$ l, en l'absence de drogues cytopéniantes ;
10. Titre anormal de facteurs 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.

**Quatre critères simultanés ou successifs sont nécessaires pour classer la maladie comme un lupus systémique**

## Annexe 4. Critères internationaux de classification du Syndrome des anticorps antiphospholipides

(d'après Miyakis et al. J Thromb Haemostasis 2006 ; 4 : 295-306)

### Critères cliniques :

1. Thrombose vasculaire  
Au moins un épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux, touchant tout tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie ou lors de l'examen anatomopathologique ; la thrombose doit être présente sans qu'il y ait une inflammation vasculaire sous jacente) ;
2. Morbidité obstétricale
  - a. Survenue d'au moins une mort fœtale inexplicée, avant la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse, avec morphologie fœtale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique,
  - b. Survenue d'au moins une naissance prématurée avant la 34<sup>e</sup> semaine de grossesse, d'un fœtus morphologiquement normal, en rapport avec la survenue d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie sévère, ou avec démonstration d'une insuffisance placentaire,
  - c. Survenue d'au moins 3 fausses couches consécutives et inexplicées avant la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle, et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.

### Critères biologiques :

1. Lupus anticoagulant présent à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, détection selon les recommandations de *l'International Society of Thrombosis and Hemostasis* ;
2. Anticorps anticardiolipines (IgG et/ou IgM) présents à au moins 2 reprises, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40 UGPL ou MPL, ou > 99<sup>e</sup> percentile), mesuré par une technique ELISA standardisée ;
3. Anticorps anti-beta2GPI (IgG ou IgM) présents à un titre > au 99<sup>e</sup> percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle selon une technique ELISA standardisée.

*Les critères de SAPL sont remplis si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents.*

## **Annexe 5. Syndrome catastrophique des antiphospholipides (SAPLC) : consensus international sur les critères de classification**

(d'après Asherson et al. Lupus 2003 ; 12 : 530-534)

Critères de classification :

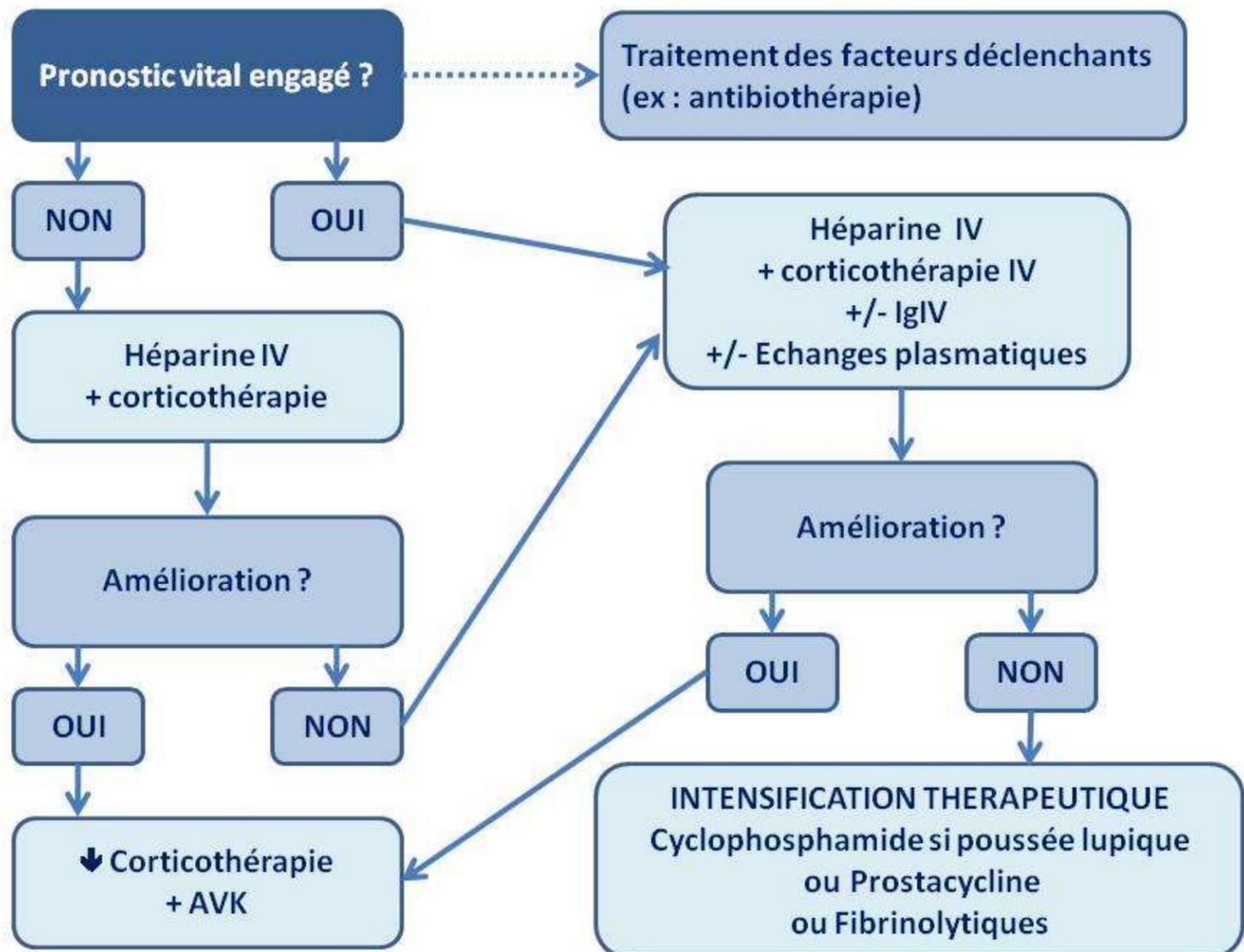
1. Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus ;
2. Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine ;
3. Confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu ;
4. Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou d'un anticorps anticardiolipines).

*SAPLC certain : présence des 4 critères*

*SAPLC probable :*

- *Présence des critères 2, 3 et 4, mais atteinte de seulement 2 organes, systèmes ou tissus,*
- *Présence des critères 1, 2 et 3, mais absence de confirmation biologique à au moins 6 semaines d'intervalle, due au décès précoce d'un patient jamais testé pour la présence d'anticorps antiphospholipides avant la survenue du SAPLC,*
- *Présence des critères 1, 2 et 4,*
- *Présence des critères 1, 3 et 4, avec développement du 3<sup>e</sup> événement clinique en plus d'une semaine mais moins d'un mois, en dépit du traitement anticoagulant.*

## Annexe 6. Proposition de prise en charge thérapeutique face à une suspicion de syndrome catastrophique des antiphospholipides



## Annexe 7. Proposition de traitement des blocs auriculo-ventriculaires liés à la présence d'un anticorps anti-SSA chez la mère

SITUATION	TRAITEMENT
BAV 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> degré	Bétaméthasone ou dexaméthasone 4 mg/j puis diminution et/ou arrêt à discuter Surveillance spécialisée *
BAV et signes de myocardite	Bétaméthasone ou dexaméthasone 4 mg/j jusqu'à l'amélioration puis diminution*
BAV et anasarque fœtale	Bétaméthasone ou dexaméthasone 4 mg/j, discuter les plasmaphèreses, extraction fœtale si réalisable

\*Dont surveillance échographique rapprochée (efficacité du traitement et effets secondaires :oligoamnios)

## Annexe 8. Références

Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al ; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:195-205.

Piette JC, Amoura Z, Francès C. Systemic lupus erythematosus. Antiphospholipid syndrome *Rev Prat.* 2003;53:2175-82

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 ;4:295-306.

Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12:530-4.

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).* 1993 ;72:113-24.

Francès C, Barète S, Piette JC. Dermatologic manifestations in lupus erythematosus. *Rev Med Interne.* 2008 ;29:701-9.

Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:495-506.

Anonymous. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42:599-608

Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international

inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:265-73.

Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of SLE patients. *Ann Rheum Dis.* 2009 Apr 8. [Epub ahead of print]

Perisse D, Amoura Z, Cohen D, Saintigny P, Mekhloufi F, Mazet P, Piette JC. Case study: effectiveness of plasma exchange in an adolescent with systemic lupus erythematosus and catatonia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003 ;42:497-9.

Ferraro V, Mantoux F, Denis K, Lay-Macagno MA, Ortonne JP, Lacour JP. Hallucinations during treatment with hydrochloroquine. *Ann Dermatol Venereol.* 2004;131:471-3.

Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2005;14:691-6.

Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2005;14:683-6.

Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, Crow MK, Schwartz JE, Paget SA, Devereux RB, Salmon JE. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in

systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003, 18;349:2399-406.

Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, Linton MF, Raggi P, Stein CM. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus *N Engl J Med* 2003 349:2407-15

Memet B, Ginzler EM. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:441-50.

Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:469-80.

Martínez-Baños D, Crispín JC, Lazo-Langner A, Sánchez-Guerrero J. Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:994-8.

Ziakas PD, Giannouli S, Zintzaras E, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1366-9.

Uthman I, Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1641-7.

Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:741-66.

Davies JB, Rao PK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19:512-8.

Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:70-2.

Gordon C, Jayne D, Pusey C, Adu D, Amoura Z, Aringer M, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus*. 2009;18:257-63.

Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65:521-30.

Amoura Z, Piette JC. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Rev Med Interne*. 2007;28:S306-9.

Bader-Meunier B, Haddad E, Niaudet P, Loirat C, Leblanc T, Amoura Z, et al. Disseminated lupus erythematosus in children: guidelines about investigations during the initial evaluation and follow-up. *Arch Pediatr*. 2004;11:941-4.

Bader-Meunier B, Quartier P, Deschênes G, Cochat P, Haddad E, Koné-Paut I, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arch Pediatr*. 2003 ;102:147-57

The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324: 150–4.

Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Senecal JL, Cividino A, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 1998; 7: 80–5.

Stege H, Budde MA, Grether-Beck S, Krutmann J. Evaluation of the capacity of sunscreens to photoprotect lupus erythematosus patients by employing the photoprovocation test. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 256–9.

Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:365-81

Jessop S, Whitelaw DA, Delamere FM. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD002954.

Briani C, Zara G, Rondinone R, Iaccarino L, Ruggero S, Toffanin E,

Ermani M, Ghirardello A, Zampieri S, Sarzi-Puttini P, Doria A. Positive and negative effects of thalidomide on refractory cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005 ;38:549-55.

Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacaille D, Smith CD, Zummer M; Canadian Network For Improved Outcomes in Systemic Lupus. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1796-804.

Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241–250.

Daugas E. Treatment of proliferative glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus. Recent development and current recommendations. *Rev Med Interne*. 2008;29:710-7.

Balow JE, Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Klippel JH, et al. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984; 311: 491–5.

Austin HA, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614–9.

Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340(8822):741–5

Gourley MF, Austin HA, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:549–57.

Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1156–62.

Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 248–57

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus

Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3934–40.

Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD002922.

Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 197–208.

Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350:971–80.

Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1076–84.

Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Labrador M, Segarra A, Tovar JL, Balada E, et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus* 2003; 12: 287–96.

Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353: 2219–28.

Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 504–10.

Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009 ;20:1103-12.

Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002 ;46:2121-31.

Mok CC Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:212-20.

Ramos-Casals, M, Soto, M., Cuadrado, M., Khamashta, M. Rituximab in systemic lupus erythematosus. A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18: 767-776.

Rituximab. Protocole thérapeutique temporaire. Lupus érythémateux disséminé réfractaire aux

immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques.  
<http://www.afssaps.fr/>

Rhiannon JJ Systemic lupus erythematosus involving the nervous system: presentation, pathogenesis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008 ;34:356-60.

Trevisani VF, Castro AA, Neves Neto JF, Atallah AN. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD002265.

Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus - do we need to know about it? *Lupus.* 2008;17:274-7.

Gonzalez-Lopez L, Cardona-Muñoz EG, Celis A, García-de la Torre I, Orozco-Barocio G, Salazar-Paramo M, et al. Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:105-12.

Tuthill JI, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2009;33:92-8.

Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Font J, Asherson RA; European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Mortality in the catastrophic antiphospholipid

syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2568-76

Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, Emilia G, Zaja F, Ruggeri M, Andrés E, Bierling P, Godeau B, Rodeghiero F. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009;114:3167-72.

Lee CK, Ahn MS, Lee EY, Shin JH, Cho YS, Ha HK, Yoo B, Moon HB. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). *Ann Rheum Dis.* 2002 ;61:547-50.

Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747–52.

Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, Pillersdorf S, Sebaldt RJ, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. *J Rheumatol* 1996; 23: 995–1000.

Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Devogelaer JP, Houssiau FA. Oral pamidronate prevents high-dose glucocorticoid-induced lumbar spine bone loss in premenopausal connective tissue disease (mainly lupus) patients. *Lupus* 2005; 14: 517–20.

Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, McCune WJ. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2761–7.

Erkan D, Patel S, Nuzzo M, Gerosa M, Meroni PL, Tincani A, Lockshin MD. Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 3:iii23-7.

Friedman DM, Rupel A, Buyon JP. Epidemiology, etiology, detection, and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:101-8.

Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, Doria A, et al . Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8: 209.

Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough D, Wechsler B, Vauthier D, Denjoy I, Lupoglazoff JM, Piette JC. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3207-11

Petri M, Allbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. 1992;19:265-9.

Price EJ, Venables PJ. Drug-induced lupus. *Drug Saf*. 1995;12:283-90.

Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauer S, Hoyt A, Lima J, Goodman D, Lieberman M, Enzenauer RJ. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1828-34.

Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfá E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:350-4.

Vaccination au cours du traitement par rituximab. fiches pratiques du CRI (juin 2008) <http://www.cri-net.com>

Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. EULAR Recommendations for monitoring systemic lupus erythematosus patients in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov 5. [Epub ahead of print]



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)