

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Lupus Systémique

Ce PNDS a été dirigé par le Professeur Zahir AMOURA sous l'égide et avec le partenariat de la Filière de Santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares (FAI²R)



**Centre de Référence pour le Lupus, le Syndrome des
Antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares**

**Filière de santé des Maladies Auto-Immunes et Auto-
Inflammatoires Rares (FAI²R)**

Janvier 2017 (mise à jour Février 2020)

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse du PNDS lupus systémique à l'attention des médecins généralistes	5
1.Introduction	8
1.1 Objectif	8
1.2 Méthode	8
1.3 Lupus systémique	8
2.Évaluation initiale	13
2.1 Objectifs principaux	13
2.2 Professionnels impliqués	14
2.3 Examen clinique chez l'adulte	14
2.4 Examen clinique chez l'enfant	26
2.5 Recherche d'une maladie associée	28
2.6 Explorations chez l'adulte et chez l'enfant	28
3.Prise en charge thérapeutique	36
3.1 Objectifs	36
3.2 Professionnels impliqués	36
3.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	36
3.4 Traitements pharmacologiques	40
3.5 Prise en charge des comorbidités chez l'adulte	62
3.6 Traitements non pharmacologiques	73
4.Suivi	73
4.1 Objectifs	73
4.2 Professionnels impliqués	73
4.3 Rythme et contenu des consultations	74
ANNEXE 1 Liste des participants à l'élaboration de ce guide	78
ANNEXE 2 Niveaux de preuve	80
ANNEXE 3 Références	81

Liste des abréviations

AAN	Anticorps antinucléaires
AAS	Acide acétylsalicylique
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
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
AVK	Anti vitamines K
BAVc	Bloc auriculo-ventriculaire complet
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BK	Bacille de Koch
BU	Bandelette urinaire
CMV	Cytomégalovirus
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPAMTS	Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPK	Créatine phosphokinase
CQ	Chloroquine
CRAT	Centre de Référence des Agents Tératogènes
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
CRP	C Reactive Protein (Protéine C réactive)
CYC	Cyclophosphamide
DLCO	Diffusion du monoxyde de carbone
ECBU	Examen cytbactériologique des urines
ECG	Electrocardiogramme
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ELISA	EnzymeLinked ImmunoSorbent Assay
EMG	Electromyogramme
ENA	Antigènes nucléaires solubles
EULAR	<i>European League against Rheumatism</i>
FAIR	Filière de santé des maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares
FCU	Frottis cervico-utérin
G-CFS	Facteurs de croissance de la lignée granulocytaire
GN	Glomérulonéphrite
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HCQ	Hydroxychloroquine
HELLP	Hémolyse, augmentation des enzymes hépatiques, thrombopénie
HIA	Hémorragie intra-alvéolaire
HRP	Hématome rétroplacentaire
HTA	Hypertension Artérielle
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
HTP	Hypertension Pulmonaire
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IF	Immunofluorescence

IFI	Immunofluorescence indirecte
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
IMC	Indice de masse corporelle
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISN/RPS	<i>International Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i>
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LDH	Lactate déshydrogénase
LIP	Pneumopathie interstitielle lymphocytaire
LS	Lupus Systémique
MMF	Mycophénolate Mofétil
MO	Microscopie optique
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OCT	Tomographie par cohérence optique
PEmax	Pression Expiratoire maximum
PID	Pneumopathie Interstitielle Diffuse
PImax	Pression Inspiratoire maximum
PINS	Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PO	Pneumopathie Organisée
PTI	Purpura Thrombopénique Immunologique
PTT	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
PTT	Protocole Thérapeutique Temporaire
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
ROR	Rougeole Oreillons Rubéole
RTU	Recommandations Temporaire d'Utilisation
SA	Semaines d'Aménorrhée
SAPL	Syndrome des anticorps anti-phospholipides
SAPLc	SAPL catastrophique
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie
SRA	Système Rénine-Angiotensine
β2GP1	Bêta 2 glycoprotéine 1
TP, TCA	Temps de prothrombine et temps de céphaline activée
TDM	Tomodensitométrie
TPMT	Thiopurine méthyltransferase
TPO	Thrombopoïétine
TSH	Thyréostimuline
UV	Ultraviolet
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS	Vitesse de sédimentation

Synthèse du PNDS lupus 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.

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

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

Le lupus systémique (LS) est une maladie systémique, protéiforme, grave en l'absence de traitement, qui touche avec prédilection la femme en période d'activité ovulatoire (sex-ratio 9 femmes pour 1 homme). Elle est caractérisée sur le plan biologique par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif. Le LS s'associe parfois au syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) défini par l'association de thromboses ou d'évènements obstétricaux et d'anticorps anti-phospholipides (aPL).

Le pronostic vital dépend :

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

1. Évaluation initiale

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

Une fois le diagnostic du LS établi, il faut :

- Lister les atteintes présentes (extension de la maladie, notamment rénale par la recherche d'une protéinurie) ;
- 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 et le rassurer ;
- Apprécier son attitude psychologique vis-à-vis du LS ;
- Etablir un premier pronostic ;
- Poser les indications thérapeutiques.

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

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 LS qui doit être expliqué au patient et les objectifs thérapeutiques qui en découlent. Le patient doit pouvoir reconnaître seul les signes cliniques avant-coureurs de la poussée évolutive et consulter.
- Planification des examens de routine.
- Effets indésirables possibles des traitements prescrits, risques de l'arrêt intempestif du traitement.
- Sensibilisation au respect du calendrier vaccinal.
- Nocivité du tabac : facteur de risque cardiovasculaire, interférence avec l'efficacité de l'hydroxychloroquine et augmentation de l'activité du LS.
- Mise en garde vis-à-vis des risques d'une exposition au soleil. Protection vestimentaire. Nécessité d'une photoprotection passive (éviter de l'exposition solaire directe ou indirecte) et active (application toutes les 2 heures d'un écran solaire d'indice très élevé sur les régions découvertes, *a fortiori* lors de la période estivale).
- Précision des règles de maniement et de surveillance d'un éventuel traitement par antivitamine K.
- Information diététique personnalisée : régime adapté en cas de corticothérapie.
- Encouragement quant à l'activité physique d'entretien.
- 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 (acide mycophénolique, cyclophosphamide, méthotrexate, thalidomide).
- Nécessité du dépistage des cancers gynécologiques, en particulier liés à l'infection par l'HPV.

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

Traitement médicamenteux

Le traitement de fond à proposer à tous les patients sauf contre-indication, repose sur l'hydroxychloroquine, plus rarement la chloroquine.

Le traitement des poussées doit être adapté à leur gravité. Le plus souvent, le traitement des formes mineures repose sur l'HCQ voire la CQ, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), non photosensibilisants (à l'exception de l'ibuprofène contre-indiqué par le risque de méningite aseptique), plus rarement l'acide acétylsalicylique, et si besoin, une corticothérapie à faible dose. Afin de diminuer les complications cardiovasculaires, l'épargne cortisonique doit être favorisée aussi souvent que possible.

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

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

- **À court terme** : assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales dans les poussées graves ;
- **À moyen terme** : s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, empêcher les récurrences thrombotiques, préserver l'insertion socioprofessionnelle, préserver la fertilité ;
- **À long terme** : limiter les séquelles du LS 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.

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

De manière générale, la fréquence recommandée de l'examen clinique est tous les 3 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.
- Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires (FAI²R), www.fai2r.org
- Centre de Référence pour le lupus, le SAPL et les autres maladies auto-immunes rares : www.lupus-reference.info
- 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>

Introduction

1.1 Objectif

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

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 soins¹ conjointement avec le médecin conseil et le patient.

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

1.2 Méthode

Ce PNDS a été effectuée sur la base du PNDS 2010 qui avait 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). Cette version initiale a été réactualisée en Janvier 2017 selon le guide méthodologique HAS 2012.

Le contenu du PNDS 2017 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 était possible, la force de chacune des recommandations a été indiquée (annexe 2).

1.3 Le lupus systémique

Définition

Le lupus systémique (LS), 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 LS s'associe parfois au syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) défini par l'association de thromboses et/ou d'événements obstétricaux et d'anticorps antiphospholipides (aPL). Le LS pédiatrique est défini par un diagnostic posé avant l'âge de 16 ans.

Épidémiologie

L'étude épidémiologique nationale utilisant les données nationales de santé (SNIIRAM et PMSI), effectuée par le CRM « Lupus, SAPL et autres maladies auto-immunes rares », a permis d'estimer l'incidence et la prévalence du lupus systémique, en France. La prévalence était en 2010 de 41/100 000 et l'incidence à 3 à 4 nouveaux cas annuels pour 100 000. Il existe une surprévalence du LS aux Antilles (prévalence de 94/100000 en Guadeloupe et de 127/100000 en Martinique).

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

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

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

Physiopathologie

Sa compréhension est encore incomplète.

De manière très schématique, le LS 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, anti-nucléosomes, 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 identifiée. 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 n'est pas évaluable à ce jour.

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 LS est une maladie extrêmement protéiforme, durable, dont la gravité est variable en fonction de la sévérité des organes atteints.

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

La classification de référence des LS est celle de l'American College of Rheumatology (tableau 1). Elle a été élaborée à partir de patients ayant une maladie à expression rhumatologique ; elle permet de distinguer les patients lupiques des patients atteints d'autres maladies inflammatoires systémiques (essentiellement polyarthrite rhumatoïde). Plus récemment, une nouvelle classification a été proposée par le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (tableau 2).

Tableau 1. Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES)

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

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

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

Tableau 2. Critères de classification du lupus érythémateux systémique selon le SLICC (adapté de Petri et al. Arthritis Rheum 2012)

Critères cliniques	
1.	<p>Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde), - Lupus bulleux, - Nécrolyse toxique épidermique lupique, - Éruption maculo-papuleuse lupique, - Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite, <p>OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutive sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies).</p>
2.	<p>Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lupus discoïde classique : <ul style="list-style-type: none"> o localisé (au-dessus du cou) o généralisé (au-dessus et en dessous du cou), - Lupus hypertrophique ou verruqueux, - Panniculite lupique ou lupus cutané profundus, - Lupus chronique muqueux, - Lupus tumidus, - Lupus engelure, - Forme frontière lupus discoïde / lichen plan.
3.	<p>Ulcères buccaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Palatins, - Bouche, - Langue, <p>OU Ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behcet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle et acides.</p>
4.	<p>Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique.</p>
5.	<p>Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement, OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes.</p>
6.	<p>Sérites</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pleurésie typique > 24 h, OU Épanchement pleural, OU Frottement pleural, - Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h, OU Épanchement péricardique, OU Frottement péricardique, OU Signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler.
7.	<p>Atteinte rénale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée) OU Cylindres hématiques.
8.	<p>Atteinte neurologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Convulsions, - Psychose, - Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive,

	<ul style="list-style-type: none"> - Myélite, - Neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs craniens en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète, - Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse).
9.	Anémie hémolytique.
10.	Leucopénie (< 4000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...), OU Lymphopénie (< 1000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections).
11.	Thrombopénie (< 100 000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT).
Critères immunologiques	
1.	Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire.
2.	Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA).
3.	Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm.
4.	Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'un anticoagulant circulant, - Sérologie syphilitique faussement positive, - Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort, - Anticorps anti- β2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM).
5.	Diminution du complément : <ul style="list-style-type: none"> - C3 bas, - C4 bas, - CH50 bas.
6.	Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique).

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

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

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, préserver la fertilité et accompagner les grossesses ;
- **À long terme** : limiter les séquelles du LS 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 l'HCQ voire la CQ. Le traitement des poussées doit être adapté à leur gravité. Le plus souvent, le traitement des formes mineures repose sur l'HCQ voire la CQ, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), non photosensibilisants (à l'exception de l'ibuprofène contre-indiqué), plus rarement l'acide acétylsalicylique, et si besoin, une corticothérapie à faible dose. Afin de diminuer les complications cardiovasculaires, une épargne cortisonique aussi importante que possible est de plus en plus souvent proposée.

2. Évaluation initiale

2.1 Objectifs principaux

Dans un premier temps : confirmer le diagnostic de LS.

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 ; ainsi que la mise à disposition des coordonnées des Associations LUPUS et du livre « Le Lupus en 100 questions » ;
- La possibilité de 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, FAI²R) et/ou à un cadre associatif dédié est proposé ;
- Dans certains cas, un accompagnement psychologique est possible ;
- Le dépistage familial ne s'applique pas au lupus sauf cas très particulier ;
- Il est essentiel d'évoquer dès la première consultation, l'amélioration considérable du pronostic que le LS a connu au cours de ces dernières décennies et qui a considérablement modifié sa prise en charge. **D'une simple succession de phases actives (poussées), dont certaines pouvaient être fatales, le LS est devenu une maladie chronique**, moins sévère, souvent compatible avec des conditions de vie et une activité professionnelle quasi normales.

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

- Lister les atteintes présentes (extension de la maladie, notamment rénale) ;

- Mesurer l'activité et la sévérité de la maladie ;
- Anticiper ses menaces potentielles ;
- Rechercher d'éventuelles maladies associées ;
- Etablir un premier pronostic;
- Poser les indications thérapeutiques.

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

2.2 Professionnels impliqués

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

- Le médecin d'adulte ou un pédiatre généraliste. Le diagnostic doit alors être confirmé par un médecin ayant l'expérience du LS ;
- Les spécialistes d'adultes ou pédiatriques les plus souvent impliqués : médecin interniste, dermatologue, rhumatologue, néphrologue, neurologue, hématologue ;
- 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.

2.3 Examen clinique chez l'adulte

► Interrogatoire

L'interrogatoire est un élément-clé de la démarche diagnostique de LS. 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 apparaissant pendant le suivi est indiquée dans le tableau 3.

Tableau 3. Fréquence des manifestations lupiques initialement et au cours du suivi sur 1000 patients (d'après Cervera R, Medicine 1993)

Manifestations cliniques	Initialement (%)	Pendant le suivi (%)
Éruption malaire	40,1	57,9
Lupus discoïde	6,3	10,4
Lupus subaigu	2,7	5,6
Photosensibilité	29,4	45,3
Ulcération buccales	10,8	23,8
Polyarthrite	68,9	84,3
Sérite	17,2	36,4
Atteinte rénale	15	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 (tableau 4)

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:**

- 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 sont présentes des 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 LS) fortement associées à la présence d'anticorps anti-SSA/Ro (7 à 21 % des LS) ; elles prédominent dans la moitié supérieure du corps et sont de type annulaire ou psoriasiforme. Les lésions disparaissent le plus souvent sans cicatrice avec parfois une hypochromie séquellaire. Le lupus érythémateux cutané subaigu peut être induit par des médicaments (tableau 5).

- **Lésions chroniques** (laissant des cicatrices) qui comprennent :
 - Le lupus discoïde, le plus fréquent (10 à 20 % des LS) : 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 palmo-plantaire est souvent érosive, très douloureuse, particulièrement résistante aux traitements, invalidante sur le plan fonctionnel, gênant la marche en cas de lésions plantaires et empêchant toute activité manuelle en cas de lésions palmaires. L'atteinte unguéale est rare, à l'origine de dystrophies pseudo-lichéniennes. Les lésions buccales simulent un lichen cliniquement et histologiquement ;

 - Le lupus 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 lipotrophie en cupule permettant un diagnostic rétrospectif.

Tableau 4. Signes cutanés ayant une signification diagnostique ou pronostique au cours du lupus érythémateux

Aspects des lésions cutanées	Caractères de la maladie lupique	Signification
I. LESIONS SPECIFIQUES DU LE		Permet le <i>diagnostic</i> de l'affection : signes «spécifiques»
– Aigu	Atteinte systémique fréquente	
– Subaigu	Atteinte systémique présente peu agressive, anticorps anti-Ro (SSA)	
– Chronique localisé (notamment tête)	Atteinte systémique rare (10%)	
– Chronique diffus	Atteinte systémique plus fréquente (20 à 30%)	
– LE tumidus		
– Panniculite lupique	Atteinte systémique possible	
II. LESIONS ORIENTANT VERS UNE VASCULOPATHIE THROMBOSANTE	Atteinte systémique présente; chercher un syndrome des anticorps antiphospholipides/cofacteurs associés au LS	Implications <i>pronostiques</i> et thérapeutiques: signes indicateurs de phénomènes thrombotiques
Micro-infarctus dermiques Gangrènes périphériques et nécroses cutanées Hémorragies sous-unguéales en flammèches Livedo (ramifié) Purpura non-infiltré, surtout distal (pulpe, orteils) Anétodermie Thrombophlébites		
III. LE NEUTROPHILIQUE	Atteinte systémique présente.	Physiopathologie différente ; implication <i>thérapeutique</i> importante.
LE bulleux Dermatose neutrophilique urticarienne Dermatoses neutrophiliques au cours du LE Vascularite urticarienne Pustulose amicrobienne des plis		

IV. DIVERS

Atteinte systémique présente.

Peu connue.

Fibromes éruptifs
 Phénomène de Raynaud
 Erythromélgie
 Dermatite granulomateuse
 interstitielle et granulomes de
 Churg-Strauss ; nodules
 rhumatoïdes
 Vascularites
 Alopécie
 Calcinose
 Sclérodactylie
 Urticaire*

....

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

Tableau 5. Médicaments inducteurs potentiels de lupus cutané subaigu

Classes thérapeutiques	Molécules incriminées*
Anti-hypertenseurs	
Inhibiteurs calciques	Diltiazem, Nifedipine, Nitrendipine, Verapamil
Diurétiques	Chlorthiazide, Hydrochlorothiazide, Hydrochlorothiazide + triamterene
Bétabloquants	Acebutolol, Oxprenolol
I.E.C.	Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril
Anti-fongiques	Griseofulvine, Terbinafine
Chimiothérapies	Capecitabine, Docetaxel, Paclitaxel, Tamoxifene
Anti-histaminiques	Brompheniramine, Cinnarizine + thiethylperazine, Ranitidine
Immunomodulateurs	Leflunomide, Interferon α et β
Anti-épileptiques	Carbamazepine, Phénytoïne
Statines	Pravastatine, Simvastatine
Biothérapies	Etanercept, Efalizumab
Inhibiteurs de pompe à protons	Lansoprazole
A.I.N.S.	Naproxene, Piroxicam

Les lésions lupiques non spécifiques

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

► Manifestations rhumatologiques

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

– d'arthralgies et arthrites

Les arthralgies résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Elles touchent surtout les petites articulations distales, mais peuvent aussi intéresser des articulations plus volumineuses avec des douleurs plutôt à type d'arthromyalgie. Les atteintes axiales sont rares.

Les arthrites réalisent habituellement une polyarthrite bilatérale et symétrique ou parfois une oligoarthrite, avec les caractéristiques cliniques suivantes :

- L'atteinte polyarticulaire et symétrique, intéressant principalement le carpe, et les articulations des doigts, notamment les interphalangiennes proximales, et les genoux. Les monoarthrites sont rares et doivent faire évoquer une complication infectieuse. Des ténosynovites (le plus souvent des fléchisseurs) sont souvent associées ;
- Une discordance importante entre l'intensité des douleurs et les signes objectifs trouvés à l'examen clinique ;
- Le caractère non destructeur et non déformant. Exceptionnellement, des formes frontières entre la polyarthrite rhumatoïde et le LS sont observées et s'accompagnent de lésions destructrices suggérant le diagnostic de « rhupus ». On retrouve alors fréquemment des anticorps anti-CCP.

L'atteinte des structures périarticulaires peut être responsable de déformation à type de subluxation des métacarpophalangiennes, de déviation ulnaire et de laxité articulaire. Une des particularités sémiologiques de cette atteinte est la réductibilité des déformations. L'ensemble de ces atteintes peut alors constituer **un rhumatisme de Jaccoud**. Ce type de déformation reste rare.

– d'ostéoporose

Les patients lupiques sont plus à risque de déminéralisation osseuse qu'une population de sujets sains de même âge, du fait de l'activité de la maladie, de la carence en vitamine D (favorisée par l'éviction solaire), de l'apparition d'une ménopause précoce (favorisée par l'utilisation de médicaments cytotoxiques) et surtout de la prise de corticoïdes.

Les patients atteints de LS présentent aussi un risque accru de fracture, lié à la déminéralisation osseuse.

– d'ostéonécroses

Elles intéressent principalement les têtes fémorales, et moins souvent les têtes humérales, le plateau tibial et le scaphoïde. Elles sont fréquemment bilatérales **et souvent asymptomatiques**.

La prise de corticoïdes au cours du LS, et notamment de fortes doses lors des poussées sévères, est un facteur de risque clairement identifié d'ostéonécrose, ainsi que des facteurs propres à la maladie lupique, tels que le syndrome des antiphospholipides. Cette complication semble survenir lors des premiers mois de prescription des corticoïdes.

– de myalgies

Les plaintes à type de myalgies et de faiblesse musculaire sont fréquentes. En revanche, les atteintes plus sévères comme les myosites ou les atrophies musculaires sont rares. Ce type d'atteinte est associé fréquemment à la présence d'anticorps antiribonucléo-protéines (anti-RNP).

La prise de corticoïdes et plus rarement d'hydroxychloroquine peut aussi être responsable d'une symptomatologie musculaire. Dans ce cas, les enzymes musculaires restent à des concentrations normales ou peu élevées, et l'arrêt de ces traitements améliore les symptômes. Certaines comorbidités ou co-traitements, notamment les statines, peuvent aussi être associés à une myotoxicité.

– de fibromyalgie

L'apparition de symptômes évocateurs d'une fibromyalgie est fréquente au cours du LS (5 à 12 %) et peut être source de difficultés pour apprécier l'activité de la maladie. Il peut s'agir de douleurs diffuses à type d'allodynie généralisée associées à une asthénie marquée sans signes généraux.

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

► 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 ; les patients pédiatriques et les adultes non-caucasiens étant plus fréquemment atteints.

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 (protéinurie/créatinurie sur échantillon d'urine ≥ 0.5 g/g ou protéinurie des 24h > 0.5 g/jour), qui permet de la révéler. L'hématurie peut être absente.

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

► Manifestations neuro-psychiatriques

Les manifestations neuro-psychiatriques du LS incluent les syndromes neurologiques centraux, périphériques, du système nerveux autonome et les syndromes psychiatriques observés chez les patients lupiques et pour lesquels les autres causes ont été éliminées. Il n'y a pas de test diagnostique permettant de poser le diagnostic de neurolupus.

Chez un patient lupique présentant des manifestations neuro-psychiatriques, tout l'enjeu sera donc de différencier une atteinte liée au lupus ou au SAPL d'une pathologie liée à l'athérosclérose accélérée, à des manifestations thrombo-emboliques ou hémorragiques, à des troubles psychiatriques primitifs ou réactionnels, à une infection, à des troubles métaboliques, à une iatrogénie médicamenteuse ou une pathologie associée (lymphome...).

► Manifestations neurologiques

Elles sont nombreuses et 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 6)]. Parmi les atteintes centrales les plus sévères, on distingue schématiquement :

- Crises épileptiques (15%) de tous types, dépourvues de signification péjorative quand elles sont cliniquement isolées. Elles sont souvent associées à la présence des anticorps antiphospholipides. Elles peuvent précéder les autres manifestations systémiques de plusieurs années, posant alors le problème d'un lupus induit par les anticorps antiphospholipidiques ;
- 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. Le syndrome confusionnel aigu (ou syndrome organique cérébral) est une véritable encéphalite inflammatoire.

► 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 se manifeste précocement dans l'histoire de la maladie, est parfois révélatrice du lupus, et peut associer troubles de l'humeur, 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.

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

Les manifestations directement liées au LS doivent être distinguées des complications psychiatriques de la corticothérapie et des fréquents états anxiodépressifs en rapport avec toute maladie chronique ou des événements de vie.

L'origine iatrogène des troubles psychiatriques est à évoquer de principe. Les manifestations associées à la corticothérapie 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 60% des patients. Les symptômes psychotiques comme les hallucinations visuelles ou auditives et les épisodes maniaques sont beaucoup moins fréquents que l'anxiété, l'insomnie ou l'irritabilité.

Les autres traitements utilisés dans le LS ne sont qu'exceptionnellement associés à des manifestations psychiatriques isolées : hydroxychloroquine (céphalées, vertiges, acouphènes et une vision floue due à des troubles de l'accommodation) ou mycophénolate mofétil (dépression, anxiété, troubles de la pensée, insomnie).

Tableau 6. Classification des atteintes neuro-psychiatriques au cours du LS d'après le comité *ad hoc* du Collège Américain de Rhumatologie pour la Nomenclature du Lupus neuro-psychiatrique

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

► 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 LS.

► Manifestations vasculaires

- Phénomène de Raynaud fréquent (35%), mais rarement compliqué.
- Hypertension artérielle souvent présente en cas de glomérulopathie grave, de microthromboses intrarénales et de forte corticothérapie.
- Thromboses veineuses, artérielles ou microvasculaires, parfois révélatrices, fortement associées à la présence d'anticorps antiphospholipides et récidivantes dans le cadre d'un SAPL (tableau 7) :
 - 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.

Tableau 7. 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	<ul style="list-style-type: none">a. Survenue d'au moins une mort fœtale inexpliquée, à ou après 10 semaines d'aménorrhée, avec morphologie fœtale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique,b. Survenue d'au moins une naissance prématurée avant 34 semaines d'aménorrhée, 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 inexpliquées avant 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle, et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.
Critères biologiques :	
1. Anticoagulant circulant lupique 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 (> 40UGPL ou MPL, ou > 99e percentile), mesuré par une technique ELISA standardisée ;
3. Anticorps anti-beta2GPI (IgG ou IgM)	présents à un titre > au 99e 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. Le critère biologique doit être présent sur 2 examens au moins à 12 semaines d'intervalle, entre 12 semaines et 5 ans après l'évènement clinique.

► Manifestations respiratoires

Les manifestations respiratoires peuvent toucher tous les compartiments du système respiratoire (plèvre, parenchyme pulmonaire, voies aériennes, circulation pulmonaire et muscles respiratoires). Elles sont fréquentes et parfois inaugurales de la maladie (20 à 90% selon les séries).

Les atteintes pleurales dominant :

- Atteinte pleurale avec ou sans épanchement (pleurésie « 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. Elle doit faire éliminer une embolie pulmonaire et/ou une infection.
- Atteintes pulmonaires parenchymateuses de traduction clinique inconstante : toux, dyspnée, parfois hémoptysie ou anomalies auscultatoires. **La survenue d'une pneumopathie au cours d'un LS traité impose d'écarter formellement une origine infectieuse (pneumonie à pneumocoque, tuberculose, pneumocystose) chez des patients immuno-déprimés, ou iatrogène (Méthotrexate).** Elles sont rarement sévères, contrairement aux autres pathologies immunes. Il peut s'agir de :
 - Pneumopathies interstitielles diffuses chronique (pneumopathie non spécifique - PINS ou pneumopathie interstitielle lymphoïde - LIP) rarement sévère et de découverte souvent systématique à l'imagerie pulmonaire. La présence d'anticorps anti-Ro (SSA) fréquente fait discuter le rôle d'un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire, en particulier lorsqu'il s'agit d'une LIP ;
 - Pneumonie organisée : rare. Elle doit faire éliminer une autre étiologie (infectieuse, médicamenteuse) ;
 - Pneumonie aigue lupique : la plus décrite mais survenant dans moins de 1% des cas. Sa présentation clinico-radiologique est aspécifique. Elle est presque toujours contemporaine d'une poussée de la maladie avec atteinte d'autres organes, râles crépitants à l'auscultation, l'hippocratisme digital y est rare ;
 - Hémorragie intra-alvéolaire (HIA) : rare mais grave, associée à une poussée de la maladie : survenue d'un tableau brutal de dyspnée, fièvre, toux, hémoptysies, crépitants diffus, hypoxémie. Une anémie associée est très en faveur du diagnostic mais non constante.
- Syndrome des poumons rétractés ou « shrinking lung syndrome », de fréquence probablement sous-estimée, rare, pouvant être inaugural mais caractéristique du LS. 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. Le tableau est responsable d'une dyspnée progressive caractérisée par une orthopnée souvent associée à des douleurs bibasales d'allure pleurale ; une fièvre et une toux sont plus rares. L'examen clinique est paradoxalement pauvre et dissocié : il peut mettre en évidence une diminution de murmure vésiculaire des bases. Une diminution de l'ampliation thoracique, lorsqu'elle existe, est un bon signe.
- L'hypertension pulmonaire : sa prévalence est estimée entre 0,5% et 17,5% en fonction des séries et des critères diagnostiques. Il s'agit pour la moitié des cas d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et dans l'autre moitié post-capillaire. L'HTAP est une complication grave du LS. Une prise en charge spécifique a amélioré le pronostic, médiocre essentiellement dans la première année.

► Manifestations hématologiques

Les atteintes hématologiques se manifestent surtout par des cytopénies pouvant toucher toutes les lignées, les mécanismes en sont variables mais résultent le plus souvent de la présence d'auto-anticorps. Elles peuvent précéder 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 même en cas de neutropénie profonde. L'interprétation du taux de neutrophiles doit tenir compte de l'origine ethnique du patient.

La thrombopénie est souvent modérée et parfois satellite d'un syndrome des antiphospholipides. Elle est rarement (< 5 %) profonde (< 50 Giga/L) et exceptionnellement symptomatique, compliquée d'hémorragies cutané-muqueuses voire viscérales.

L'anémie hémolytique auto-immune est encore plus rare et concerne environ 2% des patients.

Thrombopénie et anémie hémolytiques auto-immunes ± leuconéutropénie auto-immune définissant un syndrome d'Evans, peuvent survenir, de façon synchrone ou dissociée dans le temps, chez un même patient.

L'érythroblastopénie est encore plus rare dans le cadre du lupus. Elle est révélée par une anémie normocytaire d'aggravation rapidement progressive avec un taux de réticulocytes < 10 Giga/L.

D'autres atteintes hématologiques graves peuvent mettre en jeu à court terme le pronostic vital. L'hémophagocytose (lymphohistiocytose hémophagocytaire) se manifeste par de la fièvre, une organomégalie, une pancytopénie et parfois, une atteinte viscérale cardiaque ou hépatique. Elle peut être contemporaine d'une poussée de la maladie et/ou être déclenchée par une infection intercurrente notamment virale.

Le lupus peut également se compliquer d'une microangiopathie thrombotique sous la forme d'un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) auto-immun (associant à des degrés divers une thrombopénie, une hémolyse mécanique avec la présence de nombreux schizocytes et/ou des signes neurologiques, de la fièvre voir une atteinte rénale).

Enfin, de façon exceptionnelle, des myélofibroses peuvent survenir dans le contexte du lupus.

► Manifestations hépato-gastro-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 veineuse mésentérique ou porte ;
- La possibilité d'atteintes digestives de type pseudo-obstruction intestinale chronique doit être connue ;

- 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 et ORL

- Atteintes oculaires diverses : rétinite dysorique, neuropathie optique, thrombose artérielle ou veineuse rétinienne, uvéites, épisclérites, sclérites ;
- Syndrome sec oculaire dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren associé;
- Toxicité oculaire de l'HCQ et de la CQ ; risque faible quand les règles de prescription et de surveillance sont respectées ;
- Chondrite auriculaire.

► Manifestations générales

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

2.4 Examen clinique chez l'enfant

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

Chez l'enfant de rares formes de lupus monogéniques (tableau 8) ont été identifiées (déficits constitutionnels de fractions du complément, interféronopathies monogéniques, déficit en PKc delta notamment). Ces formes génétiques doivent être particulièrement suspectées en cas de début très précoce, de lupus familial, de consanguinité, d'atteintes syndromiques associées (notamment neurologiques), de petite taille non expliquée par le traitement ou de déficit endocrinien et chez le garçon.

Tableau 8. Récapitulatif des principales formes de lupus monogéniques

Déficit en complément				
Gène	Protéine	Mode de transmission	Principales manifestations	Y penser si
<i>(C1QA, C1QB, C1QC), C1R, C1S</i>	C1Q, C1R, C1S	Autosomique récessif	Atteinte SNC, Néphrite lupique, début précoce	Infections récidivantes à germes encapsulés, AAN+ et Anti-DNA- ; Complément (CH50) bas en rémission. ANCA positifs
<i>C4A, C4B</i>	C4A, C4B	C4A et C4B sont des gènes dupliqués, Déficit complet rare, partiel fréquent	Lupus juvénile>adulte, Pénétrance 75%	
<i>C2</i>	C2	Autosomique récessif	Lupus de l'adulte, cutané-articulaire, pénétrance 20%	
<i>MBL2</i>	MBL	Autosomique récessif	Pénétrance incomplète, adulte	
<i>DNASE1L3</i>	DNASE1L3	Autosomique récessif	Lupus systémique, néphrite	
Interféronopathies et apparentés				
Gène	Protéine	Mode de transmission	Principales manifestations	Y penser si
<i>TREX1</i>	TREX1	Autosomique récessif / Dominant	Engelure, Lupus systémique	Début précoce Autoimmunité familiale Spasticité Engelure, Calcification cérébrale, Atteinte neurologique, « Signature interféron » positive
<i>SAMHD1</i>	SAMHD1	Autosomique récessif	Engelure, Lupus systémique, Moya Moya	
<i>RNASEH2A, B, C</i>	RNASEH2A, B, C	Autosomique récessif, Dominant	Lupus systémique	
<i>IFIH1</i>	MDA5	Autosomique Dominant	Lupus systémique	
<i>TMEM173</i>	STING	Autosomique Dominant	Lupus systémique, pneumopathie interstitielle	
<i>ACP5</i>	TRAP	Autosomique récessif	Lupus, atteinte rénale et hématologique	
Déficit de l'apoptose				
Gène	Protéine	Mode de transmission	Principales manifestations	Y penser si
<i>PRKCD</i>	PKC-δ	Autosomique récessif	Lupus systémique, déficit immunitaire	Lympho-prolifération

2.5 Recherche d'une maladie associée

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

- Thyroïdite auto-immune : il s'agit le plus souvent d'une thyroïdite de Hashimoto, alors que la survenue d'une hyperthyroïdie ne semble pas être plus fréquente que dans la population générale ;
- 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.

2.6 Explorations chez l'adulte et chez l'enfant

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

Les principaux examens paracliniques vont permettre :

1. D'étayer le diagnostic,
2. 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 LS ;
- Anticorps antinucléaires (AAN)

Ils doivent être recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp-2 qui est la méthode de référence. C'est un excellent test de dépistage car leur négativité avec un titre < 1/160 rend extrêmement improbable le diagnostic de LS. 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, la spécificité des AAN doit être précisée.

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

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

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

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

- **Test radio-immunologique (test de Farr)**, examen de référence mais peu réalisé (réservé aux laboratoires pouvant utiliser les radio-isotopes),
- **Immunofluorescence sur *Crithidia luciliae*** (réservé aux laboratoires spécialisés, peu réalisé car peu sensible),
- Méthodes immuno-enzymatiques quantitatives. Ces tests ont dans l'ensemble de bonnes performances analytiques mais le risque de faux positifs existe.

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

- Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA)

Les différentes techniques immuno-enzymatiques permettent de rechercher différents panels d'anticorps.

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

- Anticorps anti-Sm peu fréquents mais hautement spécifiques du LS ;
- 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 LS, notamment dans le lupus subaigu et le lupus néo-natal ;
- Anticorps anti-ribonucléoprotéines (anti-RNP) rencontrés également dans le syndrome de Sharp.

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

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

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

- Anticorps anti-phospholipides

Fréquents lors du LS, même en l'absence d'événement thrombotique et/ou obstétrical.

Le groupe des anticorps antiphospholipides (APL) comprend des marqueurs conventionnels, c'est-à-dire qu'ils entrent dans la définition du SAPL:

- Anti-coagulant circulant de type lupique (décelable par l'allongement d'un temps de la coagulation dépendant des phospholipides (temps de céphaline avec activateur ou temps de venin de vipère Russel dilué – (dilute Russel viper venom time dRVVT), non corrigé en présence de plasma normal et corrigé en présence d'un excès de phospholipides),
- Anticorps anti-cardiolipide d'isotype IgG et IgM (technique immunoenzymatique),
- Anticorps anti-β2glycoprotéine 1 (β-2GPI) d'isotype IgG et IgM (technique immunoenzymatique) supérieurs au 99ème percentile d'une population de référence.

Les marqueurs « non conventionnels » sont : anticorps anticardiolipine et anti- β 2glycoprotéine 1 d'isotype IgA, les anticorps anti-Phosphatidyléthanolamine d'isotype IgG et IgM, les anti-prothrombines d'isotype IgG et IgM. La recherche de ces derniers doit être réservée à des situations particulières (SAPL dits séronégatifs ou phénotypes cliniques particuliers) et leur réalisation à des laboratoires spécialisés.

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

- Dosage du complément CH50 et ses fractions C3, C4 :
Recherche d'une hypocomplémentémie, fréquente (consommation liée à la maladie et/ou constitutionnelle).
- Autres examens biologiques :
C Réactive Protéine (souvent subnormale sauf en cas d'infection, d'atteinte des séreuses ou de syndrome d'activation macrophagique), vitesse de sédimentation, fibrinogène, électrophorèse des protéines sériques, créatinine sérique, protéinurie.

► Examens permettant de rechercher les atteintes les plus fréquentes

Atteinte cutanée

Biopsie cutanée avec immunofluorescence directe: elle n'est pas systématique et n'a pas d'intérêt en peau saine. 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**

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

Les radiographies articulaires sont normales mais peuvent permettre d'éliminer des diagnostics différentiels. L'atteinte articulaire du lupus systémique est non destructrice.

L'échographie articulaire peut permettre d'objectiver une atteinte spécifique à type d'arthrite ou de ténosynovite. Toutefois, sa normalité ne permet pas d'exclure l'origine spécifique des douleurs articulaires.

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

- **Atteinte osseuse**

La recherche d'une déminéralisation osseuse avec la réalisation d'une ostéodensitométrie est indiquée en cas de corticothérapie prolongée (≥ 3 mois), à l'initiation de cette corticothérapie et si la dose est $\geq 7,5$ mg/j.

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

Atteinte rénale

- Bandelette urinaire ;
- Créatinine plasmatique ;
- Ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon et/ou sur urines des 24 heures ;
- Étude du sédiment urinaire (ECBU) : recherche d'hématurie, d'une leucocyturie voire de cylindres urinaires (hématiques et/ou granuleux) ;
- Biopsie rénale : réalisée par voie percutanée ou transjugulaire (en cas de trouble de l'hémostase), indiquée devant une protéinurie supérieure à 0,5 g/g de créatininurie (ou > 0,5 g/jour) en dehors d'un contexte d'infection urinaire. Elle doit comporter un examen en microscopie optique sur au moins 10 glomérules et un examen en immunofluorescence. L'étude histologique montre des anomalies principalement glomérulaires, mais également tubulo-interstitielles et parfois vasculaires. On distingue des lésions actives, susceptibles de régresser sous traitement, et des lésions chroniques (inactives) séquellaires et irréversibles.

Un examen en microscopie électronique est exceptionnellement nécessaire (diagnostic de fibrillaire non amyloïde en cas de "GN lupique" en l'absence d'anticorps anti-nucléaires).

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

- o 6 classes (tableau 9)
- o Un indice d'activité et de chronicité (tableau 10).

Interprétation :

Les atteintes mésangiales sont sans lésion active ni chronique (classe I et II) et peuvent avoir un pronostic favorable sans traitement spécifique.

Lorsqu'il existe des lésions glomérulaires actives (prolifération et/ou dépôts immuns atteignant les capillaires glomérulaires, cf. tableau 9) focales (classe III(A)) ou diffuses (classes IV(A)), le pronostic rénal est menacé (d'autant plus que le % d'activité est élevé) et un traitement spécifique est indiqué pour faire régresser ces lésions. Il n'y a pas de différence de pronostic démontrée et donc de différence de prise en charge entre les glomérulonéphrites IV(A-S) ou IV(A-G).

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

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

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

Tableau 9. 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 (A) et/ou inactive (C) , 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 en microscopie optique.
Classe VI	Glomérulonéphrite lupique scléreuse avancée Plus de 90 % des glomérules sont globalement sclérosés sans activité résiduelle.
<p>Pour les classes IV, on distingue également le caractère :</p> <p>SEGMENTAIRE (S) : si la majorité des glomérules sont touchés sur moins de 50 % de leur surface,</p> <p>ou GLOBAL (G) : si la majorité des glomérules sont touchés sur plus de 50 % de leur surface.</p>	

Tableau 10. Lésions histologiques glomérulaires actives ou chroniques :

Lésions actives (le % d'activité correspond au % de glomérules présentant des lésions actives)
<ul style="list-style-type: none">· 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.
Lésions chroniques (le % de chronicité correspond au % de glomérules présentant des lésions de chronicité)
<ul style="list-style-type: none">· 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.

L'ensemble de ces examens peut être normal.

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 : examen de débrouillage permettant un examen grossier des coupes (ascension, épanchements), du parenchyme (images interstitielles, systématisées...), calibre des artères pulmonaires ;
- Scanner thoracique injecté (après contrôle de la fonction rénale) et en coupes fines: précisera le type d'atteinte parenchymateuse (PINS, LIP, PO), recherche d'embolie pulmonaire en cas de suspicion d'atteinte pulmonaire ;

- En cas de pleurésie : le plus souvent, la ponction pleurale n'est pas nécessaire (résolution sous corticoïdes). Elle est indiquée en cas de suspicion d'infection ;
- EFR/étude de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) :
 - o Syndrome restrictif associé à une diminution de la DLCO en cas d'atteinte parenchymateuse ;
 - o Diminution isolée de la DLCO en cas d'embolie pulmonaire ou d'HTAP ;
 - o Augmentation de la DLCO en cas d'hémorragie alvéolaire ;
 - o Syndrome restrictif isolé en cas de syndrome des poumons rétractés ;
- Gazométrie artérielle, à la recherche en particulier d'un effet shunt en cas de suspicion d'embolie pulmonaire ;
- Lavage bronchiolo-alvéolaire: si l'état respiratoire le permet et en cas de suspicion de pneumopathie infectieuse (germes opportunistes, BK), ou recherche d'hémorragie alvéolaire (score de Golde) ;
- Echocardiographie : en cas de suspicion d'HTAP qui sera toujours à confirmer par un cathétérisme cardiaque droit (indispensable pour confirmer le diagnostic et le mécanisme de l'HTP) ;
- Test de marche des 6 minutes.
- En cas de suspicion de syndrome des poumons rétractés :

Suspecté sur la radiographie thoracique : rétraction du volume pulmonaire liée à une surélévation des coupes diaphragmatiques parfois unilatérale, fréquemment associée à des atélectasies en bandes basales et parfois à un émoussement des culs-de-sacs pleuraux. L'angio-TDM thoracique éliminera une maladie pleuro-pulmonaire ou vasculaire, notamment une embolie pulmonaire. Le diagnostic sera conforté, selon le plateau technique dont on dispose, par :

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

Atteinte hématologique

- Hémogramme avec numération des réticulocytes en cas d'anémie ;
- Test direct à l'antiglobuline (= test de Coombs direct) ;
- Myélogramme en cas de cytopénie centrale : anémie arégénérative inexpliquée et/ou avec réticulocytopenie, neutropénie profonde ($< 500/\text{mm}^3$) ; bi- voir pancytopenie faisant suspecter une hémophagocytose ou une myélofibrose ;
- En cas de suspicion de syndrome d'activation macrophagique : recherche d'une hypofibrinémie, d'une hyperferritinémie, d'une hypertriglycéridémie, d'une augmentation des LDH, d'une hépatite mixte (cytolyse + cholestase). **Le diagnostic est facilité par la mise en évidence de signes histologiques d'hémophagocytose** ; l'absence d'hémophagocytose n'élimine cependant pas le SAM et ne permet pas à lui seul de l'affirmer ;
- En cas de suspicion de purpura thrombotique thrombocytopénique : dosage de l'activité de la protéase du facteur Von Willebrand (ADAMTS 13) (laboratoire hautement spécialisé) couplée si l'activité est $< 10\%$ à la recherche d'un anticorps anti-ADAMTS 13.

Atteinte hépato-gastro-entérologique

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

► 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.

Syndrome de Gougerot-Sjögren :

- Anticorps anti-SSA et anti-SSB ;
- Biopsie des glandes salivaires accessoires pour rechercher une sialadénite lymphocytaire focale histologique ;
- Eventuellement, scintigraphie des glandes salivaires principales

SAPL - Anticorps antiphospholipides :

- Anticoagulant circulant de type lupique ;
- Anticorps anticardiolipide d'isotype IgG et IgM (technique ELISA) ;
- Anticorps anti- β 2glycoprotéine 1 (β -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 LS ;
- Anticorps antiprotéines citrulinées (anti-CCP) (diagnostic différentiel entre LS 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 LS avec activité effondrée du CH50 ;
- Bilan ophtalmologique lors de la mise sous HCQ ou CQ, ce bilan pouvant être fait dans les semaines (voire quelques mois) suivant la mise en route du traitement Champ visuel central 10°,
- Électrorétinogramme maculaire (pattern ou multifocal), et/ou OCT et/ou auto-fluorescence;
- Test de grossesse ;
- Avant instauration d'un traitement par azathioprine : mesure de l'activité thiopurine méthyltransférase (TPMT) (non systématique) ;
- Avant instauration d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, d'un immunosuppresseur ou d'une biothérapie : sérologie VIH, hépatite C et B (AgHBs, AcHBs et Ac HBc) et radiographie de thorax.

3. Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

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

- **À court terme :**
 - o Permettre le confort quotidien,
 - o Parfois assurer un sauvetage fonctionnel voire vital ;

- **À moyen terme :**
 - o S'opposer à l'évolution prévisible des atteintes graves notamment rénales,
 - o Prévenir partiellement les poussées,
 - o Prévenir les manifestations thrombotiques (prévention primaire ou secondaire),
 - o Faciliter la conception et la maternité dans des conditions optimales,
 - o Préserver la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle,
 - o 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 :**
 - o Limiter les séquelles de la maladie,
 - o Limiter les effets délétères différés du traitement,
 - o Préserver l'appareil cardiovasculaire qui est souvent le siège d'une athérosclérose précoce probablement liée au LS et à la corticothérapie.

3.2 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 compétences.

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

Si nécessaire :

- Recours à des professionnels paramédicaux : diététicien (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux), psychologue (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux) ;
- Recours à d'autres professionnels : assistante sociale, aide scolaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), auxiliaire de vie.

3.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

3.3.1 Définition

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un élément clé de la prise en charge globale du patient. Cette démarche qui se doit pluridisciplinaire a été définie par l'OMS². L'HAS (Haute Autorité

de Santé) a émis des guides de recommandations pour aider à la mise en œuvre de programmes ou démarches éducatives³.

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

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

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

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

Les finalités spécifiques de l'ETP sont :

L'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto soins³

- Soulager les symptômes ;
- Prendre en compte les résultats d'une autosurveillance, d'une automesure, adapter des doses de médicaments ;
- Réaliser des gestes techniques et des soins ;
- Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique...);
- Prévenir des complications évitables ;
- Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie ;
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation³

- Se connaître soi-même, avoir confiance en soi ;
- Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress ;
- Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique ;
- Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles ;
- Prendre des décisions et résoudre un problème ;
- Se fixer des buts à atteindre et faire des choix ;
- S'observer, s'évaluer et se renforcer.

2. Rapport de l'OMS-Europe, publié en 1996, Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease, traduit en français en 1998

3. Education thérapeutique du patient. Guide de la Haute Autorité de Santé (janvier 2016) http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp

3.3.2 Le contenu de l'éducation thérapeutique

Pour l'acquisition des compétences par le patient ciblées par l'ETP dans le domaine de la maladie lupique, les objectifs pédagogiques peuvent être synthétisés dans le tableau 11 ci-dessous :

Tableau 11. Objectifs pédagogiques dans l'ETP du LS

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

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

Chez l'enfant

L'éducation thérapeutique reprend la plupart des items discutés chez l'adulte et s'adapte aux différents niveaux de maturation / compréhension de l'enfant. Elle assure la bonne compréhension de la maladie par l'enfant ou l'adolescent et ses parents, des traitements et de leurs complications. La période de la transition doit être anticipée et elle est le moment pour répondre et solliciter les questions sur le tabagisme, les drogues, la sexualité, la fécondité, l'orientation professionnelle et le parcours scolaire, consultations de transition pour l'adolescent(e), afin de permettre une autonomisation vis à vis de la maladie et d'aborder des points spécifiques tels que la prévention du tabagisme, la contraception et l'adhérence thérapeutique.

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

L'aménagement des activités scolaires et sportives en fonction des manifestations de la maladie doit être envisagé.

Rôle des associations de patients

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

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

Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

Les coordonnées des associations de patients concernées par le LS sont transmises à la famille. Il n'existe pas en 2017 d'association spécifiquement dédiée au LS pédiatrique.

3.4 Traitements pharmacologiques

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

► Traitement de fond

Le LS étant une maladie chronique, un traitement de fond susceptible de prévenir efficacement les poussées sans avoir d'effets indésirables majeurs est justifié et doit être proposé à tous les lupiques (sauf contre-indication). **Ce traitement de fond repose sur l'HCQ voire la CQ, 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 77) recherche une éventuelle rétinopathie dont l'existence peut contre-indiquer ce traitement. Aux doses inférieures à 6,5 mg/kg/j, le risque de perte permanente de l'acuité visuelle est considéré comme faible pendant les 10 premières années de 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. Aux doses inférieures à 4 mg/kg/j, le risque de perte permanente de l'acuité visuelle est considéré comme faible pendant les 10 premières années du traitement.

- 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 10mg/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 photoprotection, 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 LS qu'il accompagne n'est justifié.
- **Lupus subaigu et discoïde** : en cas de lupus érythémateux subaigu, il convient de toujours chercher la possibilité d'un médicament inducteur (tableau 5) et le supprimer.

Traitements locaux :

- o Corticoïdes locaux : AMM dans le lupus érythémateux discoïde
- o 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 :

- o Aux doses de 6,5 mg/kg/j pour l'HCQ et de 4 mg/kg/j pour la CQ,
- o Amélioration clinique nette dans plus de 80 % des cas. L'efficacité n'est pas jugée avant 3 mois de traitement,
- o En cas d'échec, s'assurer :
 - De la prise correcte du médicament en dosant l'hydroxychloroquine dans le sang,
 - De l'absence de facteurs inducteurs : exposition solaire, tabagisme actif (facteur de résistance à l'HCQ et la CQ).

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

Traitement de deuxième intention :

○ Thalidomide

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

Il est prescrit en traitement d'attaque à la dose initiale de 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),
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant 4 semaines avant le début du traitement, pendant toute la durée de celui-ci et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du thalidomide, même en cas d'interruption du traitement, à moins qu'elles ne déclarent une abstinence totale et continue, qui sera confirmée de façon mensuelle. En raison du passage possible du thalidomide dans le sperme, tous les hommes doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de méthode contraceptive, et pendant 1 semaine à l'issue du traitement et/ou en cas d'interruption des prises,
- Effets indésirables les plus fréquents : somnolence (mieux acceptée en cas de prise le soir), constipation, 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 LS par la présence fréquente des anticorps antiphospholipides. Du fait de cet effet prothrombotique du thalidomide, il est conseillé de l'associer systématiquement à 100 mg d'aspirine.

○ Méthotrexate

Méthotrexate à faible dose (**hors AMM**) en cas de lupus cutané résistant aux antipaludéens.

NB : En France, le thalidomide, du fait de sa disponibilité et d'une bonne connaissance de ses effets secondaires par les dermatologues hospitaliers, est plus souvent utilisé en seconde intention car très rapidement efficace alors que le methotrexate met plusieurs mois à agir.

Le Methotrexate est en 2ème position dans les guidelines européens après l'HCQ car moins toxique.

Les lupus cutanés sont plus ou moins difficiles à traiter selon leur type et leur localisation. Dans l'ensemble, les lupus les plus résistants sont surtout des lupus discoïdes avec atteinte des mains et/ou des pieds ; le methotrexate est très peu efficace dans ce cas d'où le recours d'emblée à des médicaments plus souvent efficaces comme le thalidomide.

Les lupus subaigus sont moins résistants mais souvent diffus et affichants car atteignant des zones exposées souvent visibles au regard des autres ; les malades préfèrent avoir un médicament

rapidement efficace. Les lupus discoïdes du cuir chevelu occasionnant une alopécie définitive sont aussi une urgence esthétique.

En cas de lupus cutané résistant à l'HCQ et la CQ, 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.

Traitement de troisième intention :

Le Belimumab (Benlysta®): anticorps monoclonal humain de type IgG1 λ dirigé contre la forme soluble de Bly s à l'AMM en association au traitement habituel, chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard. Il est donc indiqué dans les formes cutanées de lupus systémique actives malgré un traitement par anti-paludéens, corticoïdes et traitement de seconde intention (thalidomide ou methotrexate). L'administration se fait par voie intra-veineuse à la posologie de 10 mg/kg aux jours 0, 14 et 28 du traitement, puis toutes les 4 semaines. Le traitement par Benlysta® doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus systémique. L'arrêt du traitement par Benlysta® doit être envisagé en l'absence d'amélioration du contrôle de la maladie après 6 mois de traitement par Benlysta®.

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

- Dapsone (**AMM dans les dermatoses à médiation neutrophilique dont le lupus cutané neutrophilique et 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, alitrétinoïne ou isotrétinoïne à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j. Chez une jeune femme, la longue durée (2 ans) de la contraception imposée par la prise d'acitrétine conduit à choisir plutôt l'alitrétinoïne ou l'isotrétinoïne.
- Revlimid 5 mg/j en cas de lupus cutané réfractaire aux traitements de première et deuxième ligne ou en cas d'intolérance au thalidomide en association avec de l'aspirine à dose anti-agrégante (**hors AMM** : séries ouvertes. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant 4 semaines avant le début du traitement, pendant toute la durée de celui-ci et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt, même en cas d'interruption du traitement, à moins qu'elles ne déclarent une abstinence totale et continue, qui sera confirmée de façon mensuelle. En raison du passage possible dans le sperme, tous les hommes doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement si leur partenaire est enceinte ou en âge de procréer et n'utilise pas de méthode contraceptive, et pendant 1 semaine à l'issue du traitement et/ou en cas d'interruption des prises. Revlimid® faisant l'objet d'une surveillance renforcée du fait de son risque tératogène, les mesures additionnelles de réduction des risques mises en place pour ce produit sont disponibles sur le site de l'ANSM : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Lenalidomide>).

Traitement des manifestations ostéo-articulaires

- Arthralgies et arthrites :

Traitement de première intention :

Les AINS et antalgiques sont utiles lorsque les patients souffrent d'arthralgies peu intenses. Toutefois, l'utilisation des AINS en cas d'atteinte rénale, neurologique ou vasculaire est déconseillée. Leur tolérance digestive et cardio-vasculaire devra être surveillée attentivement. L'ibuprofène est

contre-indiqué en cas de lupus (risque de méningite aseptique). Il faut se méfier du risque photosensibilisant de certains AINS.

L'hydroxychloroquine est en général prescrite à la dose de 400 mg/jour. Son délai d'efficacité sur les signes articulaires est de 2 à 12 semaines.

Traitement de deuxième intention :

Le méthotrexate à faible dose (hors AMM), en association avec l'hydroxychloroquine, est prescrit en cas de polyarthrite lupique persistante ou récidivante, résistante à l'hydroxychloroquine. La dose habituelle est de 10 à 20 mg/semaine, jusqu'à 0,3 mg/kg/semaine, avec un délai d'efficacité sur les signes articulaires de 4 à 12 semaines. Au-delà de 15 mg/semaine, la dose devra être fractionnée en 2 prises ou injectée par voie sous-cutanée. Ce traitement peut avoir un effet d'épargne cortisonique. Il devra être associé à une supplémentation folique, avec la prise de 5 ou 10 mg d'acide folique le lendemain ou le surlendemain de la prise de méthotrexate.

L'efficacité des **autres immunosuppresseurs** sur les signes articulaires (azathioprine, acide mycophénolique (**hors AMM**), cyclophosphamide) n'est pas démontrée.

L'absence de déformation ou de destruction à long terme permet d'essayer de différer autant que possible le début d'une corticothérapie pour peu que les douleurs soient contrôlées. Une corticothérapie faible dose (inférieure à 0,25 mg/kg) pourra se discuter car elle agit rapidement dans l'attente de la pleine efficacité des traitements précédents. Cette dose doit être la plus faible possible dans l'indication rhumatologique. Elle n'aura aucun effet préventif de lésions structurales et donc aucun impact sur le pronostic fonctionnel de l'atteinte articulaire. Elle devra donc être arrêtée dès que possible (il est conseillé de fournir un objectif d'arrêt à court terme au patient).

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

Traitement de troisième intention :

Le Belimumab (Benlysta[®]): anticorps monoclonal humain de type IgG1 λ dirigé contre la forme soluble de Bly a l'**AMM** dans cette indication.

- **Rhumatisme de Jaccoud**

Le traitement est comparable à celui des atteintes articulaires non déformantes. Un contrôle optimal de l'atteinte articulaire pourrait freiner son évolution. Le port d'orthèse pourra être proposé. La prise en charge chirurgicale est déconseillée, hormis la réalisation d'une arthrodèse en cas de luxation majeure et de handicap fonctionnel.

- **Ostéonécrose aseptique**

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

- **Prévention de l'ostéoporose cortico-induite**

Une supplémentation vitamino-calcique est recommandée de même qu'une activité physique régulière. Si les patients présentent une déminéralisation osseuse et cumulent des facteurs de risque de fracture ostéoporotique, un traitement par bisphosphonate sera proposé. Il est recommandé de suivre les recommandations sur la prévention de l'ostéoporose corticoinduite (Briot K et al, 2014).

Traitement de l'atteinte rénale

Le traitement est dépendant du type histologique de la glomérulonéphrite lupique (**tableau 9 classification de l'ISN/RPS 2003**).

- Glomérulonéphrites lupiques de classe I et de classe II

Aucun traitement spécifique n'a démontré son efficacité. Dans certaines circonstances, notamment en cas de syndrome néphrotique, on peut être amené à proposer une corticothérapie.

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

Aucun traitement spécifique supplémentaire n'est nécessaire. Des soins liés à une éventuelle insuffisance rénale peuvent être requis. Le traitement de fond doit être poursuivi. Le traitement d'entretien (cf. § concernant les classes III ou IV A) peut être (re)discuté selon le contexte (chronologie, sévérité antérieure, rechutes antérieures, projet de grossesse, importance de la chronicité...).

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

Ce sont les formes les plus sévères. Il faut obtenir la rémission de la glomérulonéphrite par un traitement d'induction ajouté au traitement de fond du lupus. Cette phase dure de 3 à 6 mois. Les définitions de la rémission rénale sont multiples et controversées. On considère schématiquement que la rémission est obtenue cliniquement lorsque la fonction rénale est restée stable ou revenue à sa valeur basale, lorsque la protéinurie a décliné d'au moins 50% ou disparu (<0,5 g/g). La rémission doit être amorcée au plus tard 2 à 3 mois après le début du traitement et obtenue le plus tôt possible dans les 12 mois qui suivent le début du traitement.

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

La corrélation entre les paramètres biologiques et l'analyse histologique est mauvaise. En cas de doute sur l'obtention de la rémission, il faut refaire une biopsie rénale pour l'affirmer ou l'infirmer.

Le traitement d'induction est relayé par un traitement d'entretien (donné en plus du traitement de fond) dont l'objectif est la prévention des rechutes.

Traitement d'induction :

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

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

○ Corticothérapie

Il faut limiter les doses de stéroïdes pour éviter leurs effets indésirables à court et à long terme. Aucun schéma n'a été validé par une étude contrôlée dédiée.

Nous proposons deux schémas à titre indicatif (tableau 12) : une corticothérapie pour les cas usuels et une corticothérapie pour les formes sévères (associées à une insuffisance rénale aiguë et/ou à une activité histologique > 50%).

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

Le corticoïde per os de référence est la prednisone (**AMM**). La posologie d'attaque est 0,5 mg/kg/j à 1 mg/kg/j de prednisone avec comme cible une décroissance à 6 mois à un palier de 5 à 10 mg/j.

En cas de poids élevé, il est préférable de ne pas dépasser 80 mg/j comme posologie initiale de prednisone.

Les mesures diététiques d'accompagnement des corticothérapies à forte dose doivent être suivies. Le sevrage éventuel doit prendre en compte le risque potentiel d'insuffisance surrénalienne.

Tableau 12. Schémas indicatifs pour la corticothérapie

CORTICOTHERAPIE USUELLE						
M0	J1, J2, J3	Solumédrol 500 à 1000 mg/j				
	Poids (kg)	80	70	60	50	40
M1		Prednisone en mg/j				
	J4 à J14 (S1 et S2) <i>(1/2mg/kg/j)</i>	40	35	30	25	20
	J15 à J28 (S3 et S4)	35	30	25	22,5	17,5
	J29 à J42 (S5 et S6)	30	25	22,5	20	15
M2	J43 à J56 (S7 et S8)	25	22,5	20	17,5	15
	J57 à J70 (S9 et S10)	22,5	20	17,5	15	12,5
	J71 à J84 (S11 et S12) <i>(1/4mg/kg/j)</i>	20	17,5	15	12,5	10
	J85 à J98 (S13 et S14)	15	15	12,5	12,5	10
	J99 à J112 (S15 et S16)	12,5	12,5	12,5	10	7,5
	J113 à M6	10		7,5		
M7 M8 M9	7,5					
M10 M11 M12	5					
1 an	Arrêt à discuter					

J : Jour ; S : semaine ; M : mois

CORTICOTHERAPIE POUR LES FORMES SEVERES (INSUFFISANCE RENALE AIGUE ET/OU ACTIVITE HISTOLOGIQUE >50%)						
	J1, J2, J3	Solumédrol 500 à 1000 mg/j				
	Poids (kg)	80	70	60	50	40
		Prednisone en mg/j				
	J4 à J14 (S1 et S2) <i>(1mg/kg/j)</i>	80	70	60	50	40
	J15 à J28 (S3 et S4)	60	50	45	35	30
	J29 à J42 (S5 et S6) <i>(1/2mg/kg/j)</i>	40	35	30	25	20
	J43 à J56 (S7 et S8)	30	25	20	20	17,5
	J57 à J70 (S9 et S10)	25	20	17,5	17,5	15
	J71 à J84 (S11 et S12)	25	20	17,5	15	12,5
	J85 à J98 (S13 et S14) <i>(1/4mg/kg/j)</i>	20	17,5	15	12,5	10
	J99 à J112 (S15 et S16)	15	15	12,5	10	7,5
	J113 à M6	10		7,5		
M7 M8 M9	7,5					
M10 M11 M12	5					
1 an	Arrêt à discuter					

- Immunosuppresseurs

Deux agents peuvent être utilisés en plus de la corticothérapie :

1. Le cyclophosphamide (Niveau de preuve = 1 ; recommandation = A) (AMM). Plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés:

- Par voie IV 500 mg toutes les 2 semaines pendant 3 mois (6 injections) (schéma type EURO-LUPUS) (Niveau de preuve = 4 ; recommandation = B).
- Par voie IV de 0,5 à 0,8 g/m² de surface corporelle (à adapter selon le nadir leucocytaire, la fonction rénale et l'âge) toutes les 4 semaines pendant 6 mois (schéma type NIH court).

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

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

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

La dose de MMF recommandée à atteindre est de 3 g/j en deux prises chez l'adulte, pendant 6 mois. La dose utilisée en pratique se situe le plus souvent entre 2 et 3 grammes/jour.

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

L'équivalence pharmacocinétique de ses génériques avec le Cellcept[®] n'a pas été définitivement affirmée.

- Formes résistantes

Si la rémission n'est pas obtenue à 6 mois avec un des 2 immunosuppresseurs (CYC ou MMF), il est recommandé d'essayer l'autre immunosuppresseur.

La définition de la rémission est variable.

- Formes réfractaires

Le rituximab (**hors AMM**) (375 mg/m² de surface corporelle à J1, J8, J15, J22, ou 1 g à J1 et J15) peut être utilisé en 3^e intention au cours du traitement d'attaque. Même si une étude contrôlée n'a pas démontré l'intérêt de son adjonction à un traitement par corticoïdes et MMF, l'expérience tend à montrer son intérêt chez certains patients difficiles à traiter, en association aux stéroïdes et/ou aux immunosuppresseurs. Le recours au rituximab doit alors se faire après avis d'un centre de référence, d'un centre de compétences ou d'un centre expert.

Le tacrolimus (ou la ciclosporine) pourrait être proposé dans des cas difficiles, en association avec des stéroïdes +/- le MMF. Sa validité au long cours doit être montrée puisqu'on ne sait pas si les succès observés à court terme dans des essais contrôlés sont à porter au crédit de son effet immunosuppresseur et/ou de son effet antiprotéinurique indépendant de son effet immunosuppresseur, puisque le risque de rechute à son arrêt n'est pas évalué et puisqu'il s'agit d'un potentiel néphrotoxique.

Traitement d'entretien

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

On peut énoncer les règles suivantes :

- Le traitement d'entretien est nécessaire dès la fin du traitement d'induction.
- Il n'y a aujourd'hui plus d'indication pour le cyclophosphamide en traitement d'entretien.
- Le MMF (cellcept®) est efficace (voire plus efficace que l'azathioprine selon l'étude ALMS2), sa posologie doit être entre 500 mg matin et soir et 1g matin et soir (on débute le traitement d'entretien en atteignant progressivement 1 g matin et soir et l'on peut réduire ensuite annuellement, moins de 500 mg par prise étant probablement futile). Le MMF est incompatible avec la grossesse.
- L'azathioprine (Imurel®) est efficace (autant que le MMF selon l'étude MAINTAIN). Il est initié à 2mg/kg/j en une prise, et peut être réduit annuellement et progressivement à 1mg/kg/j. Il est compatible avec la grossesse.
- Le mycophénolate sodique (Myfortic®) n'a pas fait l'objet d'étude spécifique au cours du lupus rénal. Son utilisation comme traitement d'entretien peut parfois être discutée et fondée sur sa similarité d'action avec le MMF. Il est incompatible avec la grossesse.
- Le rituximab n'a pour l'instant pas été validé en entretien.
- Le traitement d'entretien doit être maintenu 2 à 3 ans au minimum. Au-delà, sa poursuite est probablement efficace pour réduire le risque de rechute mais le rapport bénéfice (prévention des rechutes) / risque (effets indésirables) n'est actuellement pas établi (étude en cours). Il faut probablement poursuivre bien au-delà de 3 ans chez les patients à risque élevé de rechutes (antécédents de rechutes, situation à risque de rechute telles une grossesse en cours ou souhaitée, sexe masculin, début pédiatrique du lupus...).

- Glomérulonéphrites lupiques de classe V pure, ou de classe IIIC+V ou de classe IVC+V

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

Indications thérapeutiques

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

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

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

Traitements proposés

Il s'agit d'un traitement associant stéroïdes et immunosuppresseurs. Les stéroïdes seuls sont inefficients. Plusieurs possibilités existent :

- Prednisone initiée à 0,5 mg/kg/j puis décroissance (même schéma que pour les IIIA ou IVA, tableau 12 ci-dessus) + Cyclophosphamide IV (500mg à 1g /m² de surface corporelle tous les 2 mois pendant 12 mois soient 6 injections). Le risque est la toxicité de ces doses cumulées élevées de cyclophosphamide.
- Prednisone (idem) + Ciclosporine A (5 mg/kg/j en 2 prises quotidiennes, espacées de 12 heures, posologie ajustée pour un résiduel entre 75 et 125 µg/L pendant 11 mois). Il existe un important risque de rechute après l'arrêt de la ciclosporine (50% dans les 12 mois).
- Prednisone (idem) + Azathioprine (2 mg/kg/j en une prise orale, pendant 12 mois).
- Prednisone (idem) + MMF (2 à 3 g/j en 2 prises orales pendant 6 mois).

- Glomérulonéphrites lupiques de classe VI

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

Tableau 13. Traitements immunosuppresseurs et d'accompagnement des glomérulonéphrites lupiques.

	Induction de la rémission (immunosuppresseur associé à la corticothérapie)	Entretien de la rémission	Ne pas oublier
1^{ère} ligne	MMF (2 à 3 g/jour)	MMF (2g puis 1 g)	Bloqueur du SRA en cas de protéinurie > 1g/g et/ou HTA
	Cyclophosphamide selon « Euro-lupus : 500 mg tous les 15 j X 6 »		Hydroxychloroquine
En cas de sévérité importante	Discuter Cyclophosphamide selon NIH court (0.7 g/m ² /4 semaines X 3 à 6)	ou Azathioprine (2 mg/kg)	Prophylaxie antiinfectieuse = vaccins +/- antibioprofylaxie
2e ligne (résistant)	Switch de CYC au MMF ou du MMF au CYC	Pendant ≥ 2 à 3 ans (poursuite ultérieure?)	Prophylaxie primaire antithrombotique en cas de syndrome néphrotique sévère (albumine <20g/L)
3e ligne (réfractaire)	Rituximab (1g à J1 / J15 ou 375 mg/m ² / semaine x 4) ou Tacrolimus (0.06-0.1 mg/kg/j)		Traitement hypolipémiant en cas d'hypercholestérolémie

SRA = système rénine - angiotensine

► Traitement des atteintes neuro-psychiatriques

Traitement des atteintes neurologiques

Les données disponibles sont très fragmentaires.

Les atteintes cérébrales focales résultent d'un mécanisme ischémique artériel lorsqu'elles s'inscrivent dans le cadre d'un SAPL associé. L'attitude thérapeutique dans cette situation (atteinte artérielle encéphalique) reste discutée. Pour certains, elles justifient une anticoagulation visant un INR compris entre 2 et 3, voire entre 3 et 3,5. Un traitement par anti-agrégants seuls ou associé aux AVK est proposé par certains. (cf. *infra*).

Les atteintes cérébrales diffuses sévères (syndrome confusionnel aigu) sont habituellement traitées par corticothérapie à forte dose (prednisone 0,5 à 1 mg/kg/jour), souvent initiée par perfusions de 500 mg à 1000 mg de méthylprednisolone, associée à des perfusions mensuelles de cyclophosphamide.

Dans les formes neurologiques réfractaires, des échanges plasmatiques ou du Rituximab (par analogie avec le traitement des formes réfractaires de lupus rénal) 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...);
- D'éviter dans la mesure du possible les inducteurs de lupus (chlorpromazine...);
- De s'assurer en cas de résistance aux traitements, de l'absence de iatrogénie ou de neurolypus...

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

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.

Traitement symptomatique associé : régime sans sel, diurétiques, digitaliques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants lorsque les patients sont stabilisés. Une anticoagulation est nécessaire.

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 anticorps antiphospholipides

– Prévention secondaire des thromboses

Pour la plupart des épisodes thrombotiques associés à des APL, définissant un SAPL, un traitement prolongé par anticoagulant est proposé. Le traitement de référence est le traitement AVK avec un INR cible à 2,5 (intensité comprise entre 2 et 3). Cette intensité peut être majorée lorsqu'une récurrence survient sous traitement bien conduit avec un INR entre 2 et 3. Parfois en cas d'évolution défavorable sous AVK, un traitement par HBPM au long cours peut être proposé de façon empirique (rares données dans la littérature). La place des antithrombotiques oraux directs reste à préciser et fait l'objet d'essais thérapeutiques en cours ou en projet, ils ne sont pas conseillés en 1ère intention.

En cas de SAPL artériel, le traitement proposé dépend du type de thrombose et de l'organe cible. Pour une atteinte périphérique sur artère saine ou un AVC ischémique, un traitement AVK est souvent proposé avec un INR cible de 3 ou un INR conventionnel de 2,5 associé à l'aspirine.

En cas de syndrome coronarien le traitement anticoagulant est associé à une bithérapie antiplaquettaire à la phase aiguë. Dès que cela est possible, le traitement anticoagulant est poursuivi avec une monothérapie antiplaquettaire.

– 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 et de fait souvent proposée.

– Syndrome catastrophique des antiphospholipides (tableau 14)

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 plasmaphèreses. Les formes associées avec un lupus systémique justifient l'adjonction de cyclophosphamide IV (figure 1). Quelques cas d'évolution favorable après ajout de rituximab et d'eculizumab ont été rapportés.

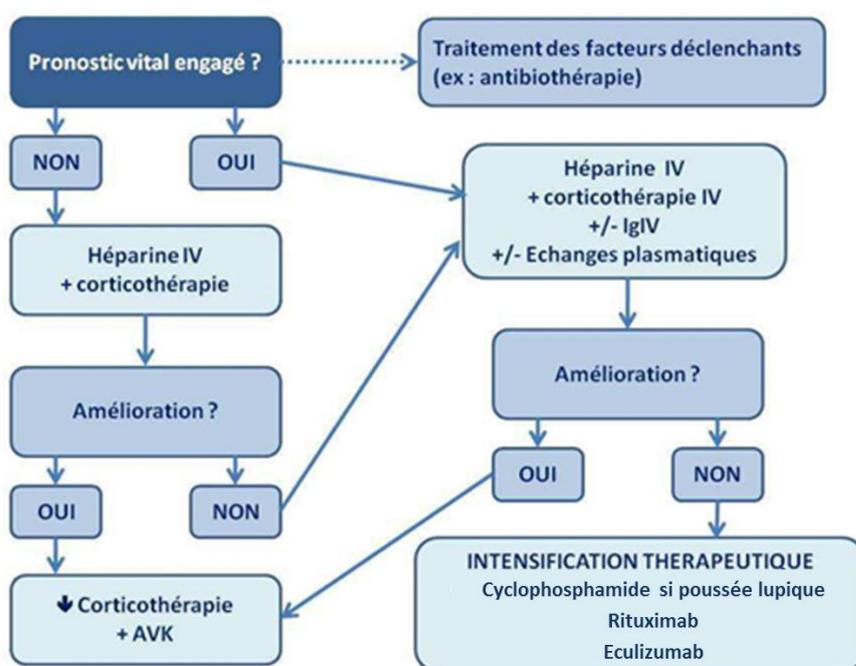
Tableau 14. Syndrome catastrophique des antiphospholipides (SAPLC) : consensus international sur les critères de classification

(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 anticardiopines).
SAPLC certain : présence des 4 critères	

SAPLC probable :	
<ul style="list-style-type: none"> - 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 3e événement clinique en plus d'une semaine mais moins d'un mois, en dépit du traitement anticoagulant. 	

Figure 1. Proposition de prise en charge thérapeutique face à une suspicion de syndrome catastrophique des antiphospholipides



► 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 traitements est rare.

Hypertension Artérielle Pulmonaire

Après avoir éliminé une cause post-capillaire et une cause thrombo-embolique, le traitement conventionnel est identique à celui des autres HTAP. L'anticoagulation est indispensable en cas de SAPL associé.

La particularité est la réponse aux immunosuppresseurs dans la moitié des cas avec amélioration de la survie, ce d'autant plus que le traitement est instauré tôt dans la maladie (< 1 an).

Les recommandations se font en fonction de la gravité de l'HTAP :

- Patients présentant une dyspnée NYHA I/II:
 - Corticoïdes 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 4 semaines puis à dose dégressive, associés à 6 bolus intraveineux de cyclophosphamide (500 à 600 mg/m²) sous réserve d'une surveillance clinique et hémodynamique rigoureuse ;
 - Traitements vasodilatateurs spécifiques de l'HTAP en cas de non réponse ;
 - Traitement d'entretien par prednisone à dose dégressive associée au mycophénolate mofétil ou à l'azathioprine.

- Patients présentant une dyspnée NYHA de stade III ou IV :

Association d'emblée du traitement immunosuppresseur (corticoïdes + cyclophosphamide) et des traitements vasodilatateurs spécifiques de l'HTAP.

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 (dyspnée classe III ou IV) (la plupart des études sur ces agents incluent indifféremment des patients ayant une HTAP idiopathique ou associée à une connectivite).

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 après avoir formellement éliminé une cause infectieuse. Un traitement immunosuppresseur est parfois nécessaire. Une antibiothérapie systématique est recommandée.

Pneumonie organisée

Elle est remarquablement sensible à la corticothérapie

Pneumopathies interstitielles chroniques

Les résultats du traitement des PID du LS sont évalués sur de petites séries rétrospectives ou des cas cliniques. Les PID infracliniques ne doivent pas être traitées. En cas de PID symptomatique, la corticothérapie orale à forte dose est en règle efficace.

Ainsi, le recours à d'autres molécules doit être réservé aux formes graves ou de résistance à la corticothérapie ou à visée d'épargne cortisonique: cyclophosphamide ou mycophénolate mofétil (**hors AMM**) associés à la corticothérapie. Le Rituximab peut être proposé en deuxième ligne (**hors AMM**) en connaissant le risque (rare) d'induction de PID. Le traitement d'entretien fera appel à l'azathioprine ou au mycophénolate mofétil.

Syndrome des poumons rétractés

Il n'existe pas de stratégie thérapeutique validée. La corticothérapie orale à dose modérée (0,5 mg/kg/j) associée à une kinésithérapie respiratoire est habituellement proposée. Par analogie aux traitements des myosites, à but d'épargne, en cas d'échec des corticoïdes, des traitements immunosuppresseurs tels le mycophénolate mofétil, l'azathioprine, le méthotrexate voire le cyclophosphamide, ont été utilisés sans évaluation de leur efficacité. Ils sont à réserver aux formes graves.

► Traitement des cytopénies

Thrombopénie périphérique

Si thrombopénie profonde (< 20 Giga/L) et/ou symptomatique : prednisone à la dose de 1 mg/kg/j éventuellement précédée de bolus intraveineux de méthylprednisolone (sans dépasser 15 mg/kg par bolus) sur 1 à 3 jours en cas de syndrome hémorragique cutanéomuqueux marqué. Ces traitements ne sont en général que suspensifs et peu adaptés à un usage prolongé ; la corticothérapie est habituellement stoppée après 3 semaines de traitement.

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 soit une dose totale maximale de 2 g/kg (**AMM dans le purpura thrombopénique immunologique**). **En cas d'insuffisance rénale, la dose totale doit être répartie sur plusieurs jours (0,4 g/kg/j sur 5 jours). Ce traitement n'est que suspensif.**

En cas de thrombopénie chronique et corticodépendante, le traitement de 2^{ème} ligne 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 de maintenir dans 2/3 des cas le chiffre de plaquettes à plus de 30 Giga/L. Ce traitement n'est souvent efficace qu'après 8 à 12 semaines de traitement. Ce seuil est habituellement suffisant pour mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique. Certains associent également de la disulone (**hors AMM**) à visée d'épargne cortisonique.

Lorsque la thrombopénie reste profonde et symptomatique et en l'absence d'atteintes extra-hématologiques justifiant un traitement immunosuppresseur, le rituximab est une alternative possible (**hors AMM**) par analogie avec le PTI primaire et sur la base de données rétrospectives.

Dans les cas les plus réfractaires, le recours à la splénectomie ou à l'utilisation d'un agoniste du récepteur de la TPO peut se discuter au cas par cas en fonction du rapport bénéfice/risque individuel (risque thrombotique ? SAPL associé ?). Enfin, en cas d'échec de ces traitements ou de contre-indication, ou en cas d'atteinte rénale ou neuro-psychiatrique évolutive associée, le recours à un traitement immunosuppresseur (MMF, azathioprine, cyclophosphamide) peut s'avérer nécessaire.

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 Giga/L. Un traitement par IgIV est possible en cas d'échec du traitement anticoagulant.

En cas de splénectomie, la prévention des infections notamment pneumococciques est indispensable (vaccination, antibiothérapie prophylactique, éducation du patient et de son entourage) (cf. page 69).

Anémie hémolytique auto-immune

Le traitement repose sur les corticoïdes administrés initialement à forte dose (prednisone 1 à 1,5 mg/kg/j) avec ensuite une décroissance progressive sur plusieurs mois.

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

- Le rituximab (**PTT dans le traitement de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) cortico-résistante et en rechute après splénectomie**),
- La splénectomie
- Immunosuppresseurs (MMF, azathioprine).

Neutropénie

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

En cas de neutropénie chronique profonde symptomatique, le traitement n'est pas codifié et relève d'un avis spécialisé (**traitements hors AMM** : en cas d'infection active, le recours transitoire à l'administration de G-CSF est le plus souvent efficace pour passer le cap. En traitement de « fond », la corticothérapie est le plus souvent efficace en 1^{ère} ligne ; le recours à la ciclosporine et ses dérivés, le méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs peut parfois s'avérer nécessaire (avis spécialisé)).

► 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 1000 mg/j pendant les 3 premiers jours, relayée par prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j.

► Particularités de la prescription chez l'enfant et l'adolescent

Traitements pharmacologiques

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

- HCQ et CQ: 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. Les recommandations de surveillance ophtalmologique sont actuellement identiques à celles de l'adulte

La toxicité à long terme d'une administration prolongée de ce traitement depuis l'enfance n'a fait l'objet d'aucune étude.

- Corticoïdes : la diminution de la vitesse de croissance staturale pour une dose supérieure à 0,3 mg/kg/j environ est un effet indésirable propre à l'enfant.
- L'azathioprine, le mycophénolate mofétil (**hors AMM**), le tacrolimus, le méthotrexate (**hors AMM**), le cyclophosphamide et le rituximab peuvent être prescrits avec les mêmes indications que chez l'adulte.

- Les doses de cyclophosphamide et d'azathioprine sont identiques à celles de l'adulte. Ces deux traitements sont les seuls traitements à avoir une **AMM** chez l'enfant dans la prise en charge du LS.
- Les doses initiales de mycophénolate mofétyl sont de 1200 mg/m² en 2 prises, à adapter secondairement en fonction de l'AUC (AUC cible). Les doses de méthotrexate sont de 15 à 20 mg/m²/semaine sans dépasser 20 mg.

Schémas thérapeutiques dans la néphropathie lupique

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

Prise en charge des comorbidités

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

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

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

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

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

► Contraception

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

Une contraception est indispensable quand un traitement tératogène est administré (méthotrexate, thalidomide, cyclophosphamide, acide mycophénolique). Il est actuellement nécessaire d'avoir une double contraception chez les patientes sous MMF (avec nécessité pour les patientes de signer le formulaire attestant qu'elles sont informées de cette nécessité).

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

- Les dispositifs intra-utérins, y compris ceux délivrant de petites doses de lévonorgestrel peuvent être utilisés au cours du lupus systémique (y compris en cas d'utilisation d'AVK, d'AINS, de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs).
- Il est également possible d'utiliser des progestatifs implantables.
- Les progestatifs sont largement employés en France : micropilules progestatives (**AMM**), acétate de chlormadinone ou acétate de cyprotérone (**hors AMM**). Les dérivés norpregnanes dont l'acétate de nomégestrol ne sont pas recommandés en cas d'accidents ou d'antécédents thromboemboliques.

- Si besoin, l'emploi des œstroprogestatifs peut être envisagé chez des patientes sans antécédent de thrombose, sans biologie antiphospholipides nette et sans manifestation sévère active du lupus.
- Notons enfin qu'il est possible de prescrire des contraceptifs d'urgence type pilule du lendemain, qui contiennent des progestatifs.

► **Prise en charge du lupus systémique pendant la grossesse**

La grossesse reste associée au cours du lupus systémique à une morbi-mortalité maternelle et fœtale plus importante que dans la population générale. Les complications possibles sont les poussées lupiques, les complications obstétricales fœtales (pertes fœtales, retard de croissance in utero, prématurité) et maternelles (pré-éclampsie) ainsi que le lupus néonatal.

Une biologie ou un syndrome des antiphospholipides augmente nettement ce risque obstétrical.

L'existence d'une insuffisance rénale augmente le risque obstétrical et la grossesse expose au risque d'aggravation irréversible de l'insuffisance rénale.

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

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

Programmation de la grossesse : consultation pré-conceptionnelle

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

La visite pré-conceptionnelle est l'occasion de s'assurer que la patiente est immunisée contre la rubéole et de la vacciner si besoin (en l'absence de contre-indication), de mettre à jour ses vaccinations, 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. Il peut s'agir d'une poussée lupique récente (par exemple la rémission d'une atteinte rénale sévère depuis moins d'un an), d'une corticodépendance > à 0,5 mg/kg/j, d'un débit de filtration glomérulaire < 40 ml/min/1,73m², d'une HTA sévère, d'une hypertension pulmonaire imparfaitement contrôlée et d'une valvulopathie mal tolérée.

Prise en charge du lupus systémique

Rappel

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

Traitement

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

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

- Hydroxychloroquine ;
- Corticothérapie (prednisone ou prednisolone) ne devant idéalement pas excéder 5 à 7 mg par jour. Les corticoïdes fluorés (bétaméthasone et dexaméthasone) qui passent « la barrière placentaire » ne sont utilisés que dans des indications très particulières ;
- Azathioprine, ciclosporine voire tacrolimus ;
- Aspirine à faible dose (100mg/j par exemple) et HBPM (voir ci-dessous).

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

Prise en charge du syndrome des antiphospholipides

Rappel

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

La survenue d'au moins 3 fausses couches spontanées (FCS) consécutives inexplicées avant 10 SA ou la survenue d'au moins une mort fœtale dès 10 SA, inexplicée par ailleurs, ou l'existence d'une naissance prématurée (< 34 SA) d'un nouveau-né normal, liée à une (pré)éclampsie ou à une insuffisance placentaire font d'ailleurs partie intégrante de la définition du SAPL.

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

Traitement

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

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

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

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

- Patientes ayant un SAPL avec un antécédent de thrombose artérielle ou veineuse

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

- 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 et poursuivies au moins 6

semaines en post-partum, sachant qu'il n'y a alors aucun consensus sur les posologies à utiliser.-

- Patientes ayant une biologie antiphospholipides isolée

La prise en charge n'est pas non plus consensuelle. L'acide acétylsalicylique est généralement recommandé. L'adjonction d'HBPM est discutée dans certains cas, notamment en présence d'un anticoagulant circulant lupique.

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

Rappel

Rarement, les fœtus ou les enfants des femmes porteuses d'un anticorps anti-SSA/Ro, ou anti-SSB/La, peuvent présenter un « lupus néonatal », ce terme étant d'ailleurs non satisfaisant car les mères ont en fait rarement un lupus. Ce syndrome peut se manifester par une atteinte cutanée, hématologique, hépatique et/ou un bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) survenant sur un cœur indemne de cardiopathie malformative sévère. Les atteintes cutanée et systémique sont transitoires, contrairement au BAVc qui est définitif et est associé à une morbidité et une mortalité qui font toute la gravité de ce syndrome. Ce BAVc survient dans 1% des cas, généralement entre 16 et 26 SA. Lorsqu'une femme a eu un enfant avec BAVc, le risque de récurrence du BAVc est de 10 à 17% lors d'une grossesse ultérieure. Un registre Français des BAV institué sous l'égide de la SNFMI est actif (<http://www.snfmi.org/content/recueil-de-dossiers>).

Traitement

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

Concernant le traitement préventif des BAVc, il est possible que l'hydroxychloroquine ait un effet bénéfique mais ceci reste à confirmer prospectivement (étude en cours).

Dépistage in utero du BAV

Lorsque les mères ont un anticorps anti-SSA, il est actuellement recommandé de surveiller le rythme cardiaque fœtal tous les 15 jours entre 16 et 26 SA. Cette surveillance étant de facto inutile dans 99% des cas et en l'absence de traitement curatif efficace à proposer, il est possible que ces recommandations s'allègent dans les années à venir.

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

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

- **AINS** : L'utilisation chronique de tous les AINS (y compris l'acide acétylsalicylique ≥ 500 mg/j et les inhibiteurs de COX-2) est déconseillée au cours de la grossesse et est formellement contre-indiquée à partir de 24 SA.
- **AVK** : Pour les femmes exposées entre 6 et 9 SA, les AVK peuvent entraîner dans 4 à 7% des cas, un syndrome malformatif (essentiellement hypotrophie, hypoplasie des os propres du nez, hypertélorisme, ponctuations au niveau des épiphyses des os longs et du squelette axial), appelé warfarin embryopathy ou « embryopathie aux anti-vitamines K ». L'exposition à ce terme justifie une surveillance échographique orientée sur la face, le squelette et la croissance fœtale.

- **Biphosphonates** : À éviter chez les femmes en âge de procréer compte tenu de leur stockage au niveau osseux et des incertitudes sur leur effet à long terme chez l'enfant. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées aux biphosphonates, bien que peu nombreuses, n'ont pas rapporté d'élément inquiétant.
- **Immunosuppresseurs** : Plusieurs sont contre-indiqués au cours de la grossesse compte tenu de leurs effets tératogènes. Il s'agit du mycophénolate mofétil (Cellcept[®]) ou de l'acide mycophénolique (Myfortic[®]), du cyclophosphamide (Endoxan[®]), du méthotrexate. Il faut s'assurer de la négativité du test de grossesse avant la mise sous l'un de ces traitements ainsi que de la prise d'une contraception efficace (deux pour le mycophénolate mofétil). En cas d'exposition à l'un de ces traitements pendant le 1er trimestre, un dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites est souhaitable. Ces traitements seront donc interrompus avant la conception et relayés si nécessaire par une autre thérapeutique (azathioprine (Imurel[®]), ciclosporine voire tacrolimus par exemple), suffisamment à l'avance pour s'assurer de la bonne efficacité du traitement de relais. Un délai minimum de 3 mois entre l'arrêt du mycophénolate mofétil et la conception est actuellement recommandé. L'exposition aux immunosuppresseurs durant la grossesse augmente le risque de complications infectieuses chez la mère (en particulier récurrence ou primo-infections à CMV) dont les conséquences pour le fœtus ne sont pas clairement évaluées
- **Thalidomide** : 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 2e et 3e trimestres de la grossesse et déconseillés au 1er. Lors de la consultation pré-conceptionnelle, il est donc souhaitable de changer le traitement et d'envisager une alternative thérapeutique.

Surveillance de la grossesse

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

Elle comprend donc mensuellement :

- Au plan clinique

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

- Au plan biologique

La créatininémie, la protéinurie, le dosage du complément (qui augmente physiologiquement au cours de la grossesse), le dosage des anticorps anti-ADN, l'uricémie, les transaminases, les plaquettes, l'hémoglobine (voire LDH, haptoglobine), la glycémie, les 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 peuvent être proposées tous les 15 jours (et toutes les semaines en cas d'antécédent de BAVc) entre 16 et 26 SA (cf. supra). Si la patiente a un SAPL, voire si elle a

une biologie antiphospholipides, une étude des dopplers utérins et ombilical sera réalisée à partir de 20 SA. La présence d'un notch sur 1 ou 2 artères utérines sur l'échographie-doppler du 2e trimestre est un facteur prédictif péjoratif de l'issue de la grossesse. Cet examen pourra être répété en cas d'anomalie pour dépister un retard de croissance intra-utérin.

- **En cas d'anomalie**

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

Accouchement et post-partum

L'acide acétylsalicylique est habituellement interrompu entre 35 et 37 SA, mais il peut être poursuivi au-delà dans certaines situations particulières. Ce traitement n'est pas considéré comme une contre-indication formelle à l'analgésie péridurale. Selon la situation et en particulier en cas de prise d'anticoagulants, l'accouchement peut être programmé à 38 SA même si cela n'est pas systématique.

Lorsqu'elle est indiquée pendant la grossesse, l'HBPM doit être suspendue durant une fenêtre la plus courte possible, en particulier en cas de SAPL, pour permettre l'anesthésie péridurale et ré-instituée après l'accouchement pendant 6 semaines, en raison du risque thrombotique majoré dans cette période du post-partum. La reprise des AVK, le cas échéant, aura lieu environ une semaine après l'accouchement, par warfarine en cas d'allaitement.

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

Allaitement

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

- **Acide acétylsalicylique** : De substantielles concentrations ont été retrouvées chez les nouveau-nés allaités par leur mère, le pic apparaissant dans le lait 2 heures après le pic sérique maternel. Utilisé à dose anti-agrégante plaquettaire, l'allaitement maternel est possible.
- **HBPM** : Elles ne sont pas excrétées dans le lait du fait de leur poids moléculaire élevé.
- **Hydroxychloroquine** : Elle est retrouvée à de faibles concentrations dans le lait maternel. Plusieurs études portant sur des enfants nés de mère traitée par hydroxychloroquine n'ont pas montré d'effet adverse.
- **Corticoïdes** : Retrouvés en petite quantité dans le lait de femme pour des posologies maternelles inférieures à 50 mg/j et aucun effet adverse n'a été rapporté. L'American Academy of Pediatrics a déclaré la prednisone et la prednisolone sûres et compatibles avec l'allaitement maternel.
- **Immunosuppresseurs** :
 - Azathioprine : Des concentrations négligeables (0,06% de la dose maternelle) d'azathioprine sont présentes dans le lait maternel. Chez les enfants allaités, les concentrations sanguines de 6-mercaptopurine et de ses métabolites sont indétectables. Aucun effet clinique particulier n'a été rapporté parmi plusieurs centaines d'enfants allaités par des mères sous azathioprine. Au vu de l'ensemble de ces éléments, l'allaitement est possible lors d'un traitement par azathioprine.

- Ciclosporine : L'enfant reçoit moins de 1% de la dose maternelle et aucun évènement particulier n'a été rapporté. Au vu de ces éléments, l'utilisation de la ciclosporine est possible chez la femme qui allaite.
- Cyclophosphamide : Des concentrations non négligeables de cyclophosphamide sont présentes dans le lait maternel et contre-indiquent l'allaitement.
- Méthotrexate : Il est préférable d'attendre 24h après la prise de méthotrexate pour allaiter un enfant.

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

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

3.5 Prise en charge des comorbidités chez l'adulte

3.5.1 Généralités

Les causes de morbi-mortalité des patients lupiques sont, en dehors des atteintes sévères de la maladie, liées à des évènements cardiovasculaires, infectieux et/ou iatrogènes. La prise en charge et surtout, la prévention, de ces comorbidités est aussi importante que la prise en charge pharmacologique spécifique du LS elle-même, et doit être initiée dès le début du suivi, sans attendre les premières complications.

3.5.2 Prise en charge du risque cardiovasculaire

Il n'existe pas d'outils (ou scores) d'évaluation du risque cardiovasculaire développé spécifiquement pour le LS. Néanmoins, les recommandations pour la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires chez le patient adulte lupique ont fait l'objet de recommandations d'experts français (Cf. Tableau 15) dans lesquelles le LS est considéré comme un facteur de risque supplémentaire comptabilisé dans le calcul des scores de référence en population générale. Il est recommandé de dépister systématiquement les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels de manière annuelle. Les mesures de prévention en cas de biologie anti-phospholipides (sans SAPL) sont précisées, la prise en charge du SAPL étant détaillés à part (page 52).

Tableau 15. Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels au cours du lupus systémique : recommandations françaises (adapté de Arnaud et al. Rev Med Interne 2015)

EVALUATION AU MOINS ANNUELLE DES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES (FRCV) MODIFIABLES			
Objectifs lipidiques	En l'absence d'antécédent cardiovasculaire personnel (Prévention primaire)	<p>Déterminer le nombre de FRCV : Compter 1 pour chacun des facteurs de risque suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age : ♂ ≥ 50 ou ♀ ≥ 60 ans • Antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce • Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans • HTA traitée ou non • Diabète de type 2, traité ou non. • HDL-cholesterol < 0,40 g/L <p>Ajouter 1 en raison du lupus systémique Soustraire 1 si HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/L</p>	<p>Déterminer la cible de LDL-cholestérol en fonction du nombre de FRCV :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 facteur de risque : LDL ≤ 2,20 g/L • 1 facteur de risque : LDL ≤ 1,90 g/L • 2 facteurs de risque : LDL ≤ 1,60 g/L • 3 facteurs de risque ou plus : LDL ≤ 1,30 g/L <p>(intervention diététique et statine si insuffisant) Pas de traitement systématique en l'absence de dyslipidémie</p>
	En cas d'antécédent cardiovasculaire personnel (Prévention secondaire)	LDL-cholestérol < 0,7g/L (intervention diététique et statine)	
Objectifs tensionnels (age < 80 ans)	Absence de protéinurie	Absence de diabète	PA<140/90
		Présence d'un diabète	PAs <140 et PAd entre 80 et 85mmHg
	Avec protéinurie	Envisager PAs < 130mmHg (privilégier les inhibiteurs du système rénine-angiotensine)	
Prévention primaire par aspirine	Prévention primaire par aspirine faible dose	En présence d'un anticoagulant circulant lupique et/ou d'un anticorps anticardiolipine persistant à titre modéré à élevé et/ou si risque d'évènement cardiovasculaire fatal >5% à 10 ans	

PAs : pression artérielle systolique ; PAd : pression artérielle diastolique. La cible de LDL-cholestérol pour 0 facteur de risque est présentée à titre informatif, tous les patients lupiques ayant par définition au moins 1 facteur de risque du fait de la maladie

3.5.3 Prise en charge du risque infectieux

Les infections restent l'une des premières causes de mortalité, de surmortalité et de morbidité au cours du lupus systémique en France. Le risque infectieux est la conséquence de la baisse de l'immunité induite par les glucocorticoïdes, les immunosuppresseurs et les atteintes viscérales, notamment rénales, de la maladie. Le lupus en lui-même pourrait aussi constituer un facteur indépendant de susceptibilité aux infections. Les infections sont statistiquement associées à la corticothérapie, au traitement immunosuppresseur, à la lymphopénie et à l'hypocomplémentémie. Elles surviennent surtout chez les patients avec un lupus systémique actif.

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

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

3.5.3.1 Vaccinations :

a) Généralités

La prévention des infections par la vaccination des patients lupiques en France fait l'objet de recommandations élaborées en 2013, auxquelles s'ajoutent les recommandations vaccinales générales applicables aux personnes résidant en France (http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf) et aux personnes immunodéprimées ou aspléniques (<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>).

Les vaccinations au cours du lupus systémique sont résumées dans le Tableau 16.

b) Principes généraux

- Les vaccinations recommandées sont :
 - 1) celles du calendrier vaccinal en vigueur pour la population générale et
 - 2) la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque.
- Pour les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie (> 10 mg/j d'équivalent prednisone), la vaccination contre la grippe saisonnière est également recommandée.
- Les patients lupiques immunodéprimés ne doivent pas recevoir de vaccin vivant en raison du risque de survenue d'une maladie vaccinale.
- La mise à jour des vaccinations doit se faire le plus tôt possible au cours de la maladie, si possible avant la mise en route d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, d'un traitement immunosuppresseur ou d'une biothérapie en particulier pour les vaccins vivants atténués qui ne pourront plus être administrés ensuite.
- Les vaccinations doivent être réalisées de préférence au cours d'une phase inactive de la maladie lupique. Pendant les poussées, la vaccination reste cependant tout à fait possible en particulier contre la grippe et le pneumocoque, si elles n'ont pas été proposées avant.
- Avant de vacciner, il faut s'assurer de la bonne tolérance des vaccinations antérieurement reçues, informer le patient et recueillir son consentement pour la vaccination.
- Après avoir vacciné, aucun suivi particulier n'est recommandé. Toutefois, si un effet indésirable grave ou inattendu est observé, il doit être déclaré aux services de pharmacovigilance (même s'il ne s'agit que d'une suspicion d'effet indésirable).

- **En cas d'immunodépression médicamenteuse** : Le lecteur est invité à se référer aux recommandations de vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques du Haut Conseil de la Santé Publique (Comité technique des vaccinations, 2014) : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
 - o Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible au cours du lupus, avant la mise en route du traitement immunosuppresseur si possible, en particulier pour les vaccins vivants atténués qui ne pourront plus être administrés ensuite (ROR, varicelle et fièvre jaune),
 - o Les vaccins inactivés ou sous-unitaires peuvent être administrés sans restriction particulière,
 - o Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive,
 - o Le BCG est contre-indiqué dans tous les cas,
 - o L'efficacité des vaccins peut être considérablement diminuée. Les vaccins peuvent nécessiter des doses unitaires plus importantes et/ou des injections répétées,
 - o La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque doit se faire avec le vaccin polysodique conjugué 13-valent selon le schéma adapté à l'âge, suivi du vaccin polysodique non conjugué 23-valent,
 - o Le rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite doit être réalisé tous les 10 ans,
 - o Produits sanguins et vaccins vivants (ROR, varicelle et fièvre jaune) : un délai doit être respecté entre l'administration d'un vaccin vivant (contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle) et l'administration d'un produit sanguin (produit labile ou immunoglobulines intraveineuses), afin de ne pas inactiver le vaccin par les immunoglobulines présentes dans le produit sanguin,
 - o Pendant une corticothérapie, l'administration d'un vaccin vivant est contre indiquée au-delà des doses et durées suivantes (corticothérapie immunosuppressive) :
 - Chez l'adulte : 10 mg d'équivalent-prednisone par jour, depuis plus de deux semaines.
 - Chez l'enfant : 2 mg/kg d'équivalent-prednisone par jour (et au-delà de 20 mg par jour chez les enfants de plus de 10 kg), depuis plus de deux semaines.
 - Les « bolus » de corticoïdes contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent.

c) Après arrêt d'un traitement immunosuppresseur, la réponse immunitaire est correctement rétablie entre 3 mois et un an après l'arrêt du traitement. Ainsi, après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est au minimum de trois mois (six mois après un traitement par rituximab).

d) Vaccination contre la grippe saisonnière

- Elle est bien tolérée et n'induit pas d'aggravation de la maladie ;
- Elle est moins immunogène que chez les sujets sains, surtout si le lupus est actif et traité par immunosuppresseur ;
- Elle doit être proposée chaque année aux patients lupiques qui ont une immunodépression médicamenteuse ou un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale ou une splénectomie ou un asplénisme.

e) Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

- Elle est bien tolérée et n'induit pas d'aggravation de la maladie ;
- Elle est moins immunogène que chez les sujets sains, surtout si la maladie est active et traitée par immunosuppresseur ;
- Elle doit être proposée à tous patients lupiques :

- En cas d'immunodépression médicamenteuse ou de syndrome néphrotique ou de splénectomie ou d'asplénisme, le vaccin proposé sera le vaccin polysodique conjugué 13-valent suivi, 8 semaines après, du vaccin polysodique non conjugué 23-valent.
- Pour les autres patients lupiques, le vaccin proposé sera le vaccin polysodique non conjugué 23-valent.

f) Recommandations en cas de splénectomie ou d'asplénie

Le lecteur est invité à se référer aux recommandations de vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques du Haut Conseil de la Santé Publique (Comité technique des vaccinations, 2014) : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>.

Les recommandations vaccinales habituelles s'appliquent :

- Respect du calendrier vaccinal habituel, y compris les vaccins vivants atténués ;
- Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque, si possible au moins 2 semaines avant la splénectomie (sinon, dans les 2 semaines après la splénectomie); avec le vaccin polysodique conjugué selon le schéma adapté à l'âge, suivi du vaccin polysodique non conjugué 23-valent ;
- 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 contre la grippe saisonnière. Injecter dès que possible en pré ou post-splénectomie ;
- Vaccination contre les infections invasives à méningocoque si possible au moins 2 semaines avant la splénectomie (sinon, dans les 2 semaines après la splénectomie) pour tous les patients aspléniques. Pour les enfants âgés de plus de 1 an et pour les adultes : le vaccin méningococcique B est recommandé selon le schéma de l'AMM et les vaccins quadrivalents conjugués A,C,Y,W à partir de l'âge de 1 an (en fonction de l'AMM) avec un schéma à deux doses espacées de six mois ;
- Prophylaxie antibiotique pendant 2 à 3 ans (pénicilline V 1 M UI/12 h ou pénicilline A 500 mg/12 h, alternative : érythromycine 500 mg/24 h) ;
- En cas de symptôme infectieux et surtout en cas de fièvre: antibiothérapie d'urgence à domicile; la ceftriaxone intramusculaire (1 g chez l'adulte, 50 mg/kg chez l'enfant) est souvent recommandée s'il existe des signes de sepsis, l'amoxicilline (amoxicilline 1 g x 3 par jour) ou une fluoroquinolone (lévofloxacine 500 mg x 1 par jour) à meilleure activité antipneumococcique si c'est une fièvre isolée ; dans tous les cas, le patient doit consulter aux urgences de l'hôpital rapidement; cette recommandation doit être bien connue du patient et doit être suivie toute sa vie.

g) Recommandations en cas de néphropathie grave

Les recommandations habituelles s'appliquent (Haut conseil de la santé publique, Comité technique des vaccinations 2015) : www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf.

- En cas de syndrome néphrotique : vaccination contre le pneumocoque avec le vaccin polysodique conjugué selon le schéma adapté à l'âge, suivi du vaccin polysodique non conjugué 23-valent ;
- 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 saisonnière;
 - Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque par le vaccin polysodique non conjugué 23-valent ;
 - Vaccination contre l'hépatite B.

h) Vaccination contre le papillomavirus

Les femmes lupiques ont un risque significativement plus important d'avoir une infection persistante par les papillomavirus humains à haut risque oncogène et des anomalies cytologiques de haut grade du col utérin.

Dans le LS, il est recommandé que :

- Les patientes lupiques soient vaccinées contre les papillomavirus humains 16 et 18 comme la population générale :
 - o Vaccin HPV bivalent (Cervarix[®], contenant l'adjuvant AS04) : entre 11 et 14 ans révolus: 2 doses espacées de 6 mois ; entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses selon le schéma 0, 1 et 6 mois.
 - o Ou vaccin HPV quadrivalent (Gardasil[®], qui immunise également contre les génotypes 6 et 11, non oncogène mais à l'origine de condylomes génitaux) : entre 11 et 13 ans révolus: 2 doses espacées de 6 mois ; entre 14 et 19 ans révolus : 3 doses selon le schéma 0, 2 et 6 mois.
- Depuis 2014, il est recommandé en population générale pour les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans que le nombre de doses soit réduit de trois à deux. Cette réduction n'est peut-être pas souhaitable dans le LS étant donné la moins bonne immunogénicité du vaccin dans cette population. La vaccination ne se substitue pas au dépistage par frottis cervico-utérins (FCU) car les vaccins ne protègent que contre 70% des papillomavirus oncogènes.
- Cette vaccination doit être proposée aux patientes lupiques âgées de plus de 19 ans qui n'auraient pas encore été vaccinées et qui n'ont pas eu de rapports sexuels.
 - Le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérins (FCU) doit être proposé annuellement aux patientes lupiques immunodéprimées (c'est à dire en cas d'antécédent de prescription, ou prescription actuelle d'un immunosuppresseur et/ou d'une biothérapie). Pour les patientes lupiques non immunodéprimées, les recommandations sont les mêmes que dans la population générale : les FCU sont recommandés chez les femmes âgées de 25 à 65 ans tous les trois ans après deux frottis normaux réalisés à un an d'intervalle.

3.5.3.2 Antibioprophylaxies

a) Prévention des infections à *Pneumocystis jiroveci*

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

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

- 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 (1500 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.

b) Prévention des infections à *Mycobacterium tuberculosis*

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

3.5.4 Prise en charge du risque iatrogène

3.5.4.1 Lié à la corticothérapie

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

3.5.4.2 Lié au cyclophosphamide

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

Tableau 16. Calendrier vaccinal proposé au cours du lupus systémique

Vaccination contre :	Est-ce que ces vaccins sont contre-indiqués dans le LS ?	Indications et schéma vaccinal recommandés dans le LS
Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche	Non	<p>Les rappels sont recommandés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - entre 11 et 13 ans par une dose de vaccin combiné dTcaPolio^a ; - à 25 ans par une dose de dTcaPolio ou, si la personne a reçu une dose de vaccin anticoquelucheux depuis moins de 5 ans, une dose de dTPolio^b. Pour les personnes âgées de plus de 25 ans n'ayant pas reçu de rappel coquelucheux, un rattrapage avec un vaccin dTcaPolio pourra être proposé jusqu'à l'âge de 39 ans révolu ; - après 25 ans : <ul style="list-style-type: none"> o patients immunodéprimés^c: rappel par une dose de dTPolio tous les 10 ans ; o patients non immunodéprimés^d : rappel par une dose de dTPolio à 45, 65, 75, 85 ans, etc. (intervalle de dix ans au-delà de 65 ans) ; - chez les adultes ayant un projet parental dans les mois ou années à venir (« stratégie du cocooning »), à l'occasion d'une grossesse pour l'entourage familial et les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses 6 premiers mois (père, fratrie, adulte chargé de la garde du nourrisson), à la naissance pour la mère (l'allaitement n'est pas une contre-indication à la vaccination anticoquelucheuse) et si la personne n'a pas reçu de vaccination anticoquelucheuse dans les cinq dernières années: une dose avec le vaccin dTcaPolio. Les personnes antérieurement vaccinées à l'âge adulte contre la coqueluche et à nouveau en situation d'être en contact avec un nourrisson de moins de 6 mois recevront un vaccin dTcaPolio si la vaccination coquelucheuse antérieure remonte à 10 ans ou plus ; <p>nb : Le délai minimal séparant une vaccination dTPolio d'une dTcaPolio peut être ramené à un mois.</p>
Pneumocoque	Non	<p>Le vaccin est recommandé pour tous les patients atteints d'un LS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients immunodéprimés^c ou aspléniques ou néphrotiques ou atteint d'une brèche ostéo-méningée ou porteur d'un implant cochléaire ou candidat à une implantation : une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose (au moins 2 mois après) de vaccin non conjugué 23-valent ; <p>nb : pour les patients ayant reçu antérieurement un vaccin non conjugué, un délai minimum de trois ans est recommandé avant de le vacciner avec une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie 8 semaines plus tard d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent.</p> <ul style="list-style-type: none"> - autres patients : une dose de vaccin non conjugué 23-valent. <p>La fréquence des rappels ne peut pas être précisée en l'état actuel des connaissances.</p>

Grippe saisonnière (vaccin inactivé)	Non	<p>Une dose de vaccin chaque année est recommandée chez les patients exposés à un risque particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients immunodéprimés^c ou aspléniques ; - les patients âgés de 65 ans et plus ; - les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ; - les patients atteints des pathologies suivantes : affections broncho-pulmonaires chroniques, insuffisances cardiaques graves, valvulopathies graves, maladies des coronaires, antécédents d'accident vasculaire cérébral, néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques, drépanocytoses homozygotes, diabètes de type 1 et de type 2, maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose...(l'ensemble des sous populations concernées est listé dans le document original [1]) ; - les patients avec IMC ≥ 40 ; - Les patients séjournant dans un établissement de soins de suite ou un établissement médicosocial d'hébergement quel que soit leur âge ; - Les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère ; - l'ensemble des sous-populations concernées est listé dans le document original [1].
Haemophilus influenzae de type b	Non	<p>Une dose de vaccin est recommandée chez les patients ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.</p> <p>La fréquence des rappels ne peut pas être précisée en l'état actuel des connaissances.</p>
Méningocoques	Non	<p>Le vaccin est recommandé:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les patients ≤ 24 ans, n'ayant jamais reçu ce vaccin. En effet, en France, il est maintenant recommandé de vacciner les nourrissons de 12 mois avec le vaccin conjugué méningococcique C. Durant la période de mise en place de cette stratégie, il est recommandé de vacciner systématiquement jusqu'à l'âge de 24 ans révolus par une dose de vaccin conjugué méningococcique C [1] ; - pour les patients ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, un déficit en fraction terminale du complément ou en properdine, recevant un traitement par inhibiteur du C5a ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétique : le vaccin conjugué tétravalent ACYW135 (deux doses à six mois d'intervalle en cas d'asplénie, une dose dans les autres situations) et le vaccin contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B (deux doses à un mois d'intervalle) sont recommandés. Si la personne a reçu antérieurement un vaccin non conjugué, un délai de trois ans est recommandé avant de la vacciner avec le vaccin tétravalent conjugué [1]. <p>La fréquence des rappels ne peut pas être précisée en l'état actuel des connaissances.</p>
Hépatite A	Non	<p>Deux doses selon le schéma 0 et 6 mois sont recommandées chez les patients exposés à un risque particulier :</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - patients atteints de pathologie hépatobiliaire chronique susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ; - les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ; - certaines professions et certains voyageurs ; - l'ensemble des sous-populations concernées est listé dans le document original [1].
Hépatite B	Non	<p>Trois doses selon le schéma 0, 1 et 6 mois sont recommandées chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les enfants ou les adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus s'ils n'ont jamais été vacciné antérieurement [1]. - les patients exposés à un risque particulier : <ul style="list-style-type: none"> ○ personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples; ○ usagers de drogues par voie parentérale; ○ personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...) ○ personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ; ○ l'ensemble des sous-populations concernées est listé dans le document original [1] ; ○ Cette vaccination est obligatoire pour certaines professions, dont les professions de santé (et leurs étudiants). <p>La pratique de rappels systématiques n'est pas recommandée. Mais ceci ne s'applique pas aux patients insuffisants rénaux chroniques dialysés et aux personnes immunodéprimées exposées au risque chez lesquels une sérologie annuelle est recommandée avec rappel dès que le taux d'anticorps descend au-dessous du seuil protecteur (10 UI/l).</p>
Vaccin vivant : fièvre jaune, rougeole, oreillon, rubéole et varicelle	<p>contre indiqués</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients immuno déprimés^c - chez les femmes enceintes 	<ul style="list-style-type: none"> • ROR, mise à jour selon les recommandations de la population générale [1, 2]: <ul style="list-style-type: none"> ○ chez les personnes nées depuis 1980, quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies : rattrapage pour obtenir, au total, 2 doses de ROR, en respectant un délai minimum d'un mois entre les deux doses, quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies (ces deux doses de vaccin sont normalement administrées dans la petite enfance) ; ○ chez les femmes nées avant 1980, non vaccinées contre la rubéole et ayant un projet de grossesse : une dose de ROR ; - Fièvre jaune : la vaccination (une dose tous les 10 ans) est indispensable pour un séjour dans une zone endémique. Elle doit donc être envisagée avant l'instauration (au moins 4 semaines et pas moins de 2 semaines) d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, s'il n'y a pas d'urgence à traiter, aux sujets susceptibles de voyager ultérieurement en zone d'endémie et n'ayant pas été préalablement vaccinés au cours des dix dernières années [2] ; - Varicelle : la vaccination (deux doses à quatre à huit semaines d'intervalle) est recommandée :

		<ul style="list-style-type: none"> ○ en cas de risque particulier [1]. Par exemple, les femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse ou dans les suites d'une première grossesse et sans antécédent clinique de varicelle ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué. L'ensemble des sous-populations concernées est listé dans le document original [1]. ○ avant l'instauration (au moins 6 semaines) d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, s'il n'y a pas d'urgence à traiter, et en l'absence d'antécédent de varicelle ou en cas d'histoire douteuse si la sérologie est négative [2].
Papillomavirus humain	Non	<p>Recommandé chez toutes les filles âgées de 11 à 14 ans et en rattrapage pour les filles de 15 à 19 ans révolus non encore vaccinées :</p> <p>- vaccin quadrivalent : entre 11 et 13 ans révolus: 2 doses espacées de 6 mois / entre 14 et 19 ans révolus : 3 doses selon le schéma 0, 2 et 6 mois ; ou - vaccin bivalent : entre 11 et 14 ans révolus: 2 doses espacées de 6 mois / entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses selon le schéma 0, 1 et 6 mois.</p> <p>remarque : depuis 2014, il est recommandé en population générale pour les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans que le nombre de doses soit réduit de trois à deux [1]. Cette réduction n'est peut-être pas souhaitable dans le LS étant donné la moins bonne immunogénicité du vaccin dans cette population.</p>

Les indications et les schémas vaccinaux indiqués dans ce tableau sont une synthèse des recommandations votées par les experts du LS lors des 3^{ème} Journée Française du Lupus Systémique (Mathian A et al. Rev Med Interne 2016) et des recommandations vaccinales du HCSP pour la population générale 2015 [1], pour les personnes immunodéprimées ou aspléniques [2] et pour la vaccination anti-pneumocoque [3]. Pour plus de précisions, les lecteurs sont invités à se rapporter aux documents originaux. Certaines vaccinations sont recommandées voire obligatoires en milieu professionnel, pour les voyageurs, pour les militaires ou autour de cas de maladie. Dans ce cadre, les lecteurs sont invités à se rapporter aux documents de références [1, 4].

^a Vaccin combiné Diphtérique (d), Tétanique (T), Coquelucheux acellulaire (ca) et Poliomyélitique (P) contenant des doses réduites d'anatoxine diphtérique et d'antigène coquelucheux.

^b Vaccin combiné Diphtérique (d), Tétanique (T) et Poliomyélitique (P) contenant des doses réduites d'anatoxine diphtérique.

^c > 10 mg/j d'équivalent-prednisone depuis plus de 2 semaines et/ou traitement immunosuppresseur et/ou biothérapie.

^d ≤ 10 mg/j d'équivalent-prednisone et sans traitement immunosuppresseur ni biothérapie

[1] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015 du ministère des affaires sociales et de la santé. (http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf).

[2] Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. Décembre 2014, date de mise en ligne: mai 2015. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20141107_vaccinationimmunodeprime.pdf.

[3] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Rapport du 25 avril 2013, date de mise en ligne: juin 2013. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspra20130425_infectionsinvasivespneumocoque.pdf.

[4] Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2015. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/reco/pdf/2015_reco.pdf.

3.6 Traitements non pharmacologiques

- Rééducation associée au port d'orthèses et ergothérapie

Une rééducation associée au port d'orthèses et une prise en charge ergothérapique peuvent se discuter en cas de rhumatisme de Jaccoud. 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.

4. Suivi

4.1 Objectifs

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

4.2 Professionnels impliqués

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

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

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

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

4.3 Rythme et contenu des consultations

Une prise en charge exclusivement ambulatoire n'est pas toujours possible ni souhaitable au cours du lupus, et une hospitalisation doit pouvoir être organisée à tout moment en cas de nécessité. Dans les autres situations, la fréquence des consultations et des examens doit être adaptée :

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

On peut ainsi proposer de faire un examen clinique :

Chez l'adulte

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

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

► Entretien et examen clinique

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

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

► Examens paracliniques

De même, la fréquence des examens complémentaires est adaptée:

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

Ces examens visent :

- À surveiller le lupus et à dépister des atteintes spécifiques parfois asymptomatiques (rénales surtout, mais aussi hématologiques) ;
- À dépister les complications des traitements (cf. tableau 17).

Les examens qui paraissent essentiels sont :

- La recherche de protéinurie par bandelette urinaire (BU) ou sur échantillon, complétée si elle est positive d'une quantification précise (rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon ou protéinurie des 24 heures), effectuée tous les 3 à 6 mois. Ceci peut être fait lors des consultations ou par le patient dans l'intervalle ;
- Recherche d'une hématurie (BU ou ECBU) ;
- Hémogramme ;
- Créatininémie ;
- Transaminases et phosphatases alcalines ;
- Exploration des anomalies du bilan glucidique et lipidique : 1 fois/an ;
- Recherche d'infections virales (VHC, VHB, VIH) si utilisation d'immunosuppresseurs ou d'une biothérapie ;
- Dosage des fractions C3 voire C4 du complément (il faut cependant souligner qu'une maladie active rénale peut s'associer à un taux normal de C3 et inversement) ;
- Dosage des anticorps anti-ADN natif (l'intérêt de les répéter plus souvent que tous les 6 mois n'est pas établi) ;
- Dosage du taux sanguin d'hydroxychloroquine surtout si suspicion de non-adhésion (notamment en cas de poussée) ;
- Examen gynécologique annuel* ;
- Suivi ophtalmologique si utilisation d'hydroxychloroquine (cf tableau 18) ou si signes de cataracte ou autres complications de la corticothérapie ;
- Ostéodensitométrie à la recherche d'une ostéopénie si corticothérapie.

** Concernant le suivi gynécologique, un dépistage annuel du cancer du col de l'utérus par FCU doit être proposé aux patientes lupiques immunodéprimées (antécédent de prescription, ou prescription actuelle d'un immunosuppresseur et/ou d'une biothérapie). Le dépistage peut débuter avant 25 ans, en fonction du risque individuel. Pour les autres patientes, comme dans la population générale, les FCU sont recommandés chez les femmes âgées de 25 à 65 ans tous les trois ans après deux frottis normaux réalisés à un an d'intervalle.*

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

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

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

Tableau 17 : Surveillance des traitements du lupus systémique

Médicaments	Bilan pré-thérapeutique	Surveillance	Remarques
Corticoïdes	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pression artérielle ✓ ECG ✓ glycémie à jeun, bilan lipidique, ionogramme, NFS ✓ ostéodensitométrie 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pression artérielle ✓ glycémie/an, bilan lipidique/an ✓ Surveillance ophtalmologique x 1/an 	<p>Mesures associées :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Mesures hygiéno diététiques ✓ Supplémentation vitamino-calcique, +/- biphosphonate
Hydroxychloroquine	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bilan ophtalmique (cf paragraphe) 	Surveillance ophtalmologique (cf paragraphe)	
Azathioprine	<ul style="list-style-type: none"> ✓ NFS, ✓ créatininémie, transaminases, albumine, ionogramme 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ NFS 1 fois/ semaine pendant 1 mois puis 1 fois/mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois, ou 1-2 semaine après une modification ✓ ionogramme, créatininémie /6 mois ✓ transaminases /an ✓ suivi dermatologique et gynécologique 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Association contre-indiquée avec l'allopurinol ✓ Dosage des 6-TGN : intérêt en cas d'inefficacité pour vérifier l'observance
Ciclosporine	<ul style="list-style-type: none"> ✓ TA ✓ créatininémie, bilan lipidique, uricémie, bilirubinémie, Phosphatases alcalines 	<p>Tension artérielle Créatininémie /15 jours pendant 3 mois puis 1 fois/mois (si augmentation >30%, diminuer la dose de 25-50%) Bilan hépatique, magnésémie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Association contre-indiquée avec : traclear, rosuvastatine
Méthotrexate	<ul style="list-style-type: none"> ✓ NFS, ✓ créatininémie, transaminases, albumine, ionogramme, phosphatases alcalines, ✓ radio pulmonaire de moins de 1 an 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ NFS, plaquettes 1 fois/ semaine pendant 1 mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois ✓ albumine, transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines tous les mois ✓ urémie, créatininémie tous les mois. 	<p>Réduction de la dose ou arrêt si</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ transaminases > 3N, ✓ Hb < 10g, ✓ plaquettes < 100 000, ✓ leucocytes < 3000
MMF	<ul style="list-style-type: none"> ✓ NFS ✓ Ionogramme ✓ Créatininémie ✓ Transaminases 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ NFS, urée, créatininémie, bilan hépatique 1 fois/semaine le premier mois puis tous les 15 jours puis 1 fois/mois 	

Tableau 18 : Proposition de suivi ophtalmologique pour dépister la rétinopathie liée à l'HCQ

	Bilan de référence	1 à 5 ans	≥ 5 ans d'exposition
Examen ophtalmologique avec FO	OUI	*	/an
CV central automatisé	OUI	*	/an
ERG multifocal ou clichés du FO en auto-fluorescence ou OCT-SD	OUI (si possible)	*	/an (si possible)

Légendes :

FO : fond d'œil, CV : champ visuel ; ERG : électrorétinogramme ; OCT-SD : tomographie par cohérence optique de type Spectral Domain. L'examen ophtalmologique est nécessaire mais ce n'est pas un examen de dépistage de la rétinopathie car lorsque les anomalies au FO apparaissent, elles témoignent déjà d'une rétinopathie évoluée (rétinopathie clinique).

* : bilan à effectuer si facteurs de risques de toxicité (utilisation de la posologie habituelle de 400 mg/j chez un patient de petite taille, posologie supérieure à 400 mg/jour, insuffisance rénale ou hépatique, utilisation chez les sujets âgés et chez les patients ayant une rétinopathie voire une maculopathie pré-existante).

Selon : Costedoat-Chalumeau N, Ingster-Moati I, Leroux G, Fardeau C, Benveniste O, Simon C, et al. Lecture critique des nouvelles recommandations américaines sur le suivi ophtalmologique des patients traités par Hydroxychloroquine. Rev Med Interne 2011;33:265-7.

ANNEXE 1. Liste des participants à l'élaboration de ce guide

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 la filière FAI²R (filiale des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares) et réalisé avec les participants suivants :

1. Groupe multidisciplinaire rédactionnel

Pr Zahir Amoura, médecine interne, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Marie Antignac, pharmacie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Brigitte Bader-Meunier, pédiatrie, AP-HP Necker, Paris
Dr Nathalie Bardin, immunologie, AP-HM Marseille
Dr Cristina Belizna, médecine interne, CHU Angers
Dr Alexandre Belot, pédiatre, CHU Lyon
Pr Bernard Bonnotte, médecine interne, CHU Dijon
Dr Laurent Chiche, médecine interne, Hôpital Européen, Marseille
Dr Fleur Cohen, médecine interne, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris
Pr Nathalie Costedoat-Chalumeau, médecine interne, AP-HP Cochin, Paris
Pr Éric Daugas, néphrologie, AP-HP Bichat, Paris
Pr Jérôme de Sèze, neurologie, CHU Strasbourg
Dr Hervé Devilliers, médecine interne, CHU Dijon
Pr Élisabeth Diot, médecine interne, CHU Tours
Dr Elisabeth Elefant, CRAT, AP-HP Armand Trousseau, Paris
Dr Nicole Ferreira, médecine interne, CHU Tours
Pr Camille Frances, dermatologie, AP-HP Tenon, Paris
Pr Éric Hachulla, médecine interne, CHU Lille
Pr Thomas Hanslik, médecine interne, AP-HP Ambroise Paré, Paris
Dr Miguel Hié, médecine interne, CHRU La Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Noémie Jourde-Chiche, néphrologie, CHU Marseille
Dr Véronique Le Guern, médecine interne, AP-HP Cochin, Paris
Pr Alain Le Quellec, médecine interne, CHU Montpellier
Pr Dan Lipsker, dermatologie, CHU Strasbourg
Dr Hélène Maillard, médecine interne, CHU Lille
Pr Thierry Martin, médecine interne, CHU Strasbourg
Dr Alexis Mathian, médecine interne, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris
Pr Marc Michel, médecine interne, AP-HP Henri-Mondor, Créteil
Dr Makoto Miyara, immunochimie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris
Dr Lucile Musset, immunochimie, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris
Pr Thomas Papo, médecine interne, AP-HP Bichat, Paris
Pr Christophe Richez, rhumatologie, CHU Bordeaux
Pr Jean Sibilia, rhumatologie, CHU Strasbourg
Pr Denis Wahl, médecine interne, CHU Nancy
Mme Géraldine Wojtasik-Condette, infirmière d'éducation thérapeutique, CHU Lille

2. Groupe de relecture

Pr Olivier Aumaitre, médecine interne, CHU Clermont-Ferrand
Pr Boris Bienvenu, médecine interne, St Joseph, Marseille
Dr Gilles Blaison, médecine interne, CH Colmar
Pr Patrick Blanco, immunologie, CHU Bordeaux
Pr Pascal Cathebras, médecine interne, CHU de Saint-Étienne
Pr Dominique Chauveau, néphrologie et immunologie clinique, CHU Toulouse
Pr Olivier Chosidow, dermatologie, AP-HM Henri-Mondor, Créteil

Mme Joanna Clouscard-Fava, Association Lupus France, Cahuzac Sur Vère
Pr Philippe Cornet, médecine générale, Paris
Dr Christophe Deligny, médecine interne, CHU Fort-de-France
Pr Pierre Duhaut, médecine interne, CHU Amiens
Pr Jean-Gabriel Fubizet, médecine interne, CHU Nice
Dr Pierre Gobert, médecine interne, CH d'Avignon
Pr Mohamed Hamidou, médecine interne, CHU Nantes
Pr Jean-Robert Harlé, médecine interne, AP-HM la Timone, Marseille
Pr Hervé Levesque, médecine interne, CHU Rouen
Pr Nadine Magy-Bertand, médecine interne, CHU Besançon
Pr Jean-Loup Pennaforte, médecine interne, CHU Reims
Pr Xavier Puechal, rhumatologie, AP-HP Cochin, Paris
Dr Loïc Raffray, médecine interne, CHU Réunion, Saint-Denis de La Réunion
Dr Bruno Ranchin, néphrologie pédiatrique, CHU Lyon
Mme Marianne Rivière, Association française du Lupus et autres maladies auto-immunes (AFL+), Cuvry
Pr Pascal Roblot, médecine interne, CHU Poitiers

ANNEXE 2. Niveaux de preuve

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

ANNEXE 3. Références

Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):17-23.

Amoura Z, Piette J-C. [Treatment of systemic lupus erythematosus]. *Rev Med Interne*. 2007 Dec;28 Suppl 4:S306-9.

Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):476-485

Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009 May;20(5):1103-12.

Arnaud L, Mathian A, Adoue D, Bader-Meunier B, Baudouin V, Belizna C, et al. [Screening and management of cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus: Recommendations for clinical practice based on the literature and expert opinion]. *Rev Med Interne*. 2015 Jun;36(6):372-80.

Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffatti A, Tektonidou M, Forastiero R, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev*. 2015 Mar;14(3):192-200

Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov;13(11):1082-9.

Arnaud L, Zahr N, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z. The importance of assessing medication exposure to the definition of refractory

disease in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2011 Sep;10(11):674-8

Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003 Dec 18;349(25):2407-15.

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 Mar 6;314(10):614-9.

Austin HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;20(4):901-11.

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 Aug;11(8):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 Feb;10(2):147-57.

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 Aug 23;311(8):491-5.

Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. 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 Feb;67(2):195-205.

Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus

nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11):1771-82

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 Sep 26;340(8822):741-5.

Briani C, Zara G, Rondinone R, Iaccarino L, Ruggiero S, Toffanin E, et al. Positive and negative effects of thalidomide on refractory cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2005 Nov;38(7):549-55.

Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2014 Dec;81(6):493-501.

Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1706-13

Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2568-76.

Cervera R, Doria A, Amoura Z, Khamashta M, Schneider M, Guillemain F, Maurel F, Garofano A, Roset M, Perna A, Murray M, Schmitt C, Boucot I.

Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. *Autoimmun Rev.* 2014 Jun;13(6):621-9

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 Mar;72(2):113-24.

Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al ; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on

Antiphospholipid Antibodies).. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1011-8.

Chan T-M, Tse K-C, Tang CS-O, Mok M-Y, Li F-K, Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Apr;16(4):1076-84.

Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolatemofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Oct 19;343(16):1156-62.

Chasset F, Francès C, Barete S, Amoura Z, Arnaud L. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Apr;72(4):634-9

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 Mar 4;350(10):971-80.

Cortés-Hernández 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(4):287-96.

Costedoat-Chalumeau N, Ingster-Moati I, Leroux G, Fardeau C, Benveniste O, Simon C, et al. [Critical review of the new recommendations on screening for hydroxychloroquine retinopathy]. *Rev Med Interne.* 2012 May;33(5):265-7.

Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DLT, Sebbough D, Wechsler B, et al. 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 Nov;48(11):3207-11.

Daugas E. [Treatment of proliferative glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus. Recent development and current recommendations]. *Rev Med Interne.* 2008 Sep;29(9):710-7.

Davies JB, Rao PK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Nov;19(6):512–8.

Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011 Nov 17;365(20):1886–95.

Doria A, Amoura Z, Cervera R, Khamastha MA, Schneider M, Richter J, et al. Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):154-60

Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683–6.

Duron L, Cohen-Aubart F, Diot E, Borie R, Abad S, Richez C, et al. Shrinking lung syndrome associated with systemic lupus erythematosus: A multicenter collaborative study of 15 new cases and a review of the 155 cases in the literature focusing on treatment response and long-term outcomes. *Autoimmun Rev*. 2016 Oct;15(10):994-1000

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

Fennira F, Chasset F, Soubrier M, Cordel N, Petit A, Francès C. Lenalidomide for refractory chronic and subacute cutaneous lupus erythematosus: 16 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jun;74(6):1248-51.

Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacaille D, Smith CD, Zimmer M, et al. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1796–804.

Friedman DM, Rupel A, Buyon JP. Epidemiology, etiology, detection, and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2007 May;9(2):101–8.

Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918–30.

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 Nov 24;353(21):2219–28.

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(2):105–12.

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 Mar;18(3):257–63.

Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795-81

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 Oct 1;125(7):549–57.

Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Aug;23(4):495–506.

Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology..American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jun;64(6):797-808

Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. Neuropsychiatric

events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007 Jan;56(1):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 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2010 Mar;69(3):529–35.

Hervier B, Magar Y, Allab F, Richard K, Neves Y, Danjou S, et al. Patients' intervention in a therapeutic education program dedicated to systemic lupus: definitions, setting and benefits]. *Rev Med Interne.* 2015 Oct;36(10):645-50.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725.

Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010 Dec;69(12):2083–9.

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 Dec;50(12):3934–40.

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed E de R, Danieli MG, 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 Aug;46(8):2121–31.

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 Aug 21;135(4):248–57.

Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Dec;65(6):e179-93

Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Dec;65(6):e195-213.

Lee C-K, Ahn MS, Lee EY, Shin JH, Cho Y-S, Ha HK, et al. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). *Ann Rheum Dis.* 2002 Jun;61(6):547–50.

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

Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs.* 2016 Mar;76(4):459-83

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

Mathian A, Arnaud L, Adoue D, Agard C, Bader-Meunier B, Baudouin V, et al. [Prevention of infections in adults and adolescents with systemic lupus erythematosus: Guidelines for the clinical practice based on the literature and expert opinion]. *Rev Med Interne.* 2016 May;37(5):307–20.

Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. Physiopathology of systemic lupus erythematosus: a 2014 update]. *Rev Med Interne.* 2014 Aug;35(8):503-11.

Memet B, Ginzler EM. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Aug;28(4):441–50.

Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin A-S, Piette J-C, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood.* 2009 Oct 8;114(15):3167–72.

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 Feb;4(2):295–306.

Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005 Oct;19(5):741–66.

Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol.* 2009 Apr;5(4):212–20.

Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1269–74.

Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, et al; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Feb 26;377(9767):721–31.

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 Oct;10(5):504–10.

Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Aug;23(4):469–80.

Perisse D, Amoura Z, Cohen D, Saintigny P, Mekhloufi F, Mazet P, et al. Case study: effectiveness of plasma exchange in an adolescent with systemic lupus erythematosus and catatonia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003 Apr;42(4):497–9.

Petri M, Allbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol.* 1992 Feb;19(2):265–9.

Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the

Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677–86.

Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2017 Jan;76:10–20.

Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus - do we need to know about it? *Lupus.* 2008 Apr;17(4):274–7.

Price EJ, Venables PJ. Drug-induced lupus. *Drug Saf.* 1995 Apr;12(4):283–90.

Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jan;61(1):70–2.

Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus.* 2009 Aug;18(9):767–76.

Rhiannon JJ. Systemic lupus erythematosus involving the nervous system: presentation, pathogenesis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008 Jun;34(3):356–60.

Rituximab. Protocole thérapeutique temporaire. Lupus érythémateux disséminé réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques. <http://www.afssaps.fr/>

Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al; CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* 2016 Dec;15(12):1120–1124

Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003 Dec 18;349(25):2399–406.

Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempner S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med.* 1993 Jun 17;328(24):1747–52.

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 Sep;52(9):2761–7.

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 Dec;16(6):256–9.

Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al; MAINTAIN Nephritis Trial Group. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):526-31

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982 Nov;25(11):1271–7.

Tektonidou MG, Wang Z, Dasgupta A, Ward MM. Burden of Serious Infections in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A National Population-Based Study, 1996-2011. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Aug;67(8):1078-85

Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2005;14(9):691–6.

Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010 Aug;62(8):2458-66

Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, Sarlon G, Amoura Z, Harlé J-R, et al. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).* 2014 Sep;66(9):2503–11.

Trevisani VFM, Castro AA, Neves Neto JF, Atallah AN. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric

involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD002265.

Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Sénécal 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(2):80–5.

Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Oct;67(10):1440-52

Tuthill JI, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2009 Sep;33(2):92–8.

Uthman I, Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Nov;46(11):1641–7.

Ungprasert P, Sagar V, Crowson CS, Amin S, Makol A, Ernste FC, et al. Incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based cohort using revised 1997 American College of Rheumatology and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria. *Lupus.* 2017 Mar;26(3):240-247

Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):365–81.

Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, Wan L, Wang Y, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016 Apr;27(4):1413-23

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 Feb;65(2):521–30.

Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb;15(2):241–50.

Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, Heard I, Amoura Z. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014 Jul;13(7):730-5.

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

A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus

erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *N Engl J Med.* 1991 Jan 17;324(3):150–4.

The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999 Apr;42(4):599–608.