

Traitement du lupus érythémateux systémique en 2012 en-dehors du syndrome des antiphospholipides

RÉSUMÉ : Depuis plusieurs décennies, le traitement du lupus se résume aux corticoïdes associés aux antipaludéens de synthèse et, en cas de résistance, aux immunosuppresseurs. Néanmoins, ces dernières années, des progrès considérables ont été réalisés en matière de stratégies thérapeutiques, visant notamment l'épargne cortisonique et l'épargne d'immunosuppresseurs, particulièrement pour le cyclophosphamide. Les molécules immunosuppressives utilisées jusqu'ici dans la greffe ont démontré leur intérêt dans le lupus systémique, notamment le mycophénolate mofétil.

Une ère nouvelle s'ouvre, celle des biothérapies. Le rituximab n'a pas confirmé ses promesses dans deux essais randomisés versus placebo dans le lupus rénal et non rénal, mais le schéma des études et le critère principal employés expliquent probablement cet échec. En effet, les recommandations d'experts basées sur les séries de cas et les observatoires recommandent l'utilisation du rituximab dans les formes de lupus réfractaires aux traitements conventionnels.

Le belimumab est une nouvelle biothérapie anti-BLyS qui vient de confirmer son bénéfice dans le lupus dans deux essais randomisés internationaux en prévenant les rechutes sévères et en permettant une épargne cortisonée. Enfin, on ne peut plus aujourd'hui parler de traitement du lupus sans parler d'éducation thérapeutique, devenue incontournable pour améliorer l'adhérence des patients aux traitements et limiter les effets secondaires.



→ E. HACHULLA
Centre de référence des Maladies
Auto-immunes et Systémiques Rares,
Service de Médecine Interne,
Hôpital Claude Huriez, LILLE.

Si le traitement corticoïde associé aux antipaludéens de synthèse (APS) constitue encore aujourd'hui la pierre angulaire du traitement du lupus érythémateux systémique (LES), la prise de conscience des effets indésirables des traitements, l'éducation thérapeutique, la meilleure prévention des complications infectieuses et des complications cardiovasculaires et la meilleure gestion des immunosuppresseurs a complètement bouleversé la manière de prendre en charge les patients atteints de LES ces 20 dernières années. L'avènement des biothérapies pourrait demain considérablement modifier nos stratégies thérapeutiques.

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins constitue en attendant le document de référence [1].

Bilan initial et recommandations

Lorsque le diagnostic de LES vient d'être posé, il convient de faire l'inventaire des différentes atteintes viscérales et hématologiques possibles. Les différents domaines décrits dans le BILAG peuvent y aider [2]. L'inventaire des séquelles ou dommages induits par le LES peut parfois guider certaines prises en charge comme par exemple la confection d'orthèses en cas de rhumatisme de

Jaccoud. Dans tous les cas, des mesures générales doivent être prises :

>>> Correction des facteurs de risque cardiovasculaires : lutter contre le surpoids, contrôler la glycémie, le bilan lipidique, la pression artérielle.

>>> Photoprotection : l'exposition aux rayons du soleil peut favoriser les poussées cutanées, voire viscérales. Il faut donc encourager en période estivale l'application de crème solaire écran extrême. Pour être bien efficace, ces crèmes doivent être appliquées toutes les 2 heures, voire toutes les 3 à 4 heures pour les formes les plus récentes de longue durée.

>>> Eviter l'utilisation de médicaments photosensibilisants comme les AINS en topique ou certains médicaments par voie générale comme les quinolones, les cyclines et les AINS.

>>> Arrêt du tabac : le tabac a un faible rôle inducteur de lupus, peut diminuer l'efficacité des APS et accélère le processus d'athérosclérose déjà accélérée au cours du lupus systémique.

>>> Mise à jour du carnet vaccinal [3]. Les complications infectieuses constituent la deuxième cause de mortalité des patients lupiques. Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation du vaccin DT-Polio ou DT-Coq-Polio. En cas de traitement immunosuppresseur, la vaccination antipneumococcique est vivement conseillée. Si un traitement par rituximab est nécessaire, la vaccination antipneumococcique doit se faire au moins 2 semaines avant la mise en route du traitement ou 6 mois après la cure. En cas d'immunosuppression importante (corticothérapie ≥ 20 mg/24 h et/ou traitement immunosuppresseur), les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : polio orale, rubéole, rougeole, oreillons, varicelle, fièvre jaune, BCG.

>>> Déconseiller la contraception estroprogestative. On recommande plutôt

l'utilisation d'une contraception progestative.

>>> Penser qu'un lupus peut être induit [4] : identifier un médicament potentiellement inducteur offre au patient une chance de pouvoir guérir complètement de son lupus dans les mois qui suivent l'arrêt de ce médicament. Parmi les principaux médicaments en cause, on peut citer les anti-TNF, les cyclines, les bêtabloquants, les interférons et l'isoniazide.

>>> Mettre le patient dans un programme d'éducation thérapeutique afin qu'il comprenne sa maladie et en connaisse les signes d'alerte, qu'il comprenne ses traitements et leurs effets indésirables. Cette éducation permettra d'améliorer l'observance thérapeutique et de limiter les effets indésirables liés aux traitements. Cette éducation permet aussi de sensibiliser le patient aux mesures d'hygiène et de régime indispensables sous traitement corticoïde.

Stratégies médicamenteuses

A l'aube de la médecine personnalisée, le choix des traitements dans le lupus systémique doit tenir compte de la forme clinique, de sa sévérité, de la perception que le patient se fait de la maladie et des traitements que l'on va prescrire, du niveau culturel, de l'observance thérapeutique pressentie, de l'âge et des différents projets de vie, notamment de grossesse [1].

● Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Du fait du risque cardiovasculaire induit par les AINS, leur utilisation doit être limitée dans le temps, quelques semaines par exemple pour passer le cap d'une poussée articulaire modérée. Durant le traitement, il est conseillé de surveiller la pression artérielle et la fonction rénale.

● Corticothérapie par voie générale

Les formes modérées de LES ont fréquemment besoin d'une corticothérapie par voie générale. Des doses ≤ 10 mg/j d'équivalent de prednisone peuvent suffire à contrôler une poussée inflammatoire articulaire.

Pour la peau, il n'est habituellement pas nécessaire de mettre des corticoïdes par voie générale, ils sont peu efficaces hors lupus cutané aigu. Il peut être nécessaire pendant 15 jours à 3 semaines de mettre de plus fortes doses, mais sans dépasser 0,5 mg/kg/jour.

Parfois les corticoïdes à fortes doses sont nécessaires. On débute en général par la méthylprednisolone en bolus de 1 g (ou 15 mg/kg) renouvelé 3 jours de suite, puis relais par la prednisone à la dose de 1 mg/kg/j. Ce schéma est adapté aux formes sévères : rénales graves avec néphropathie glomérulaire proliférative, atteintes neurologiques graves, thrombopénies immunologiques sévères $< 30\,000/\text{mm}^3$ ou hémolyses sévères.

● Antipaludéens de synthèse

Le principal mécanisme d'action des APS dans le lupus se fait via l'inhibition des *Toll-like-receptors* (TLR) comme cela a été démontré récemment [synthèse dans 5]. In vitro, les APS inhibent l'activation de certains TLRs intracellulaires (comme TLR3, 7 et 9). Ces TLRs qui se fixent à l'acide nucléique n'arrivent pas à la surface cellulaire comme d'autres TLRs. Après leur translocation à partir du réticulum endoplasmique, ils se fixent sur l'acide nucléique dans les endosomes/lysosomes. Il n'est plus certain que ce soit en modifiant le pH intralysosomal que les APS modifient l'interaction TLRs et acide nucléique ligand [6]. L'inhibition de l'activation des TLRs par les APS pourrait avoir pour conséquence une diminution de l'expression des gènes des interférons de type 1.

Niveau d'évidence	Antipaludéens de synthèse
<p>Elevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminuer l'activité du lupus (y compris durant la grossesse) • Réduction de la mortalité 	<p>Chloroquine/Hydroxychloroquine</p> <p>Chloroquine/Hydroxychloroquine</p>
<p>Modéré :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmente la densité minérale osseuse • Effet protecteur sur les événements thrombotiques • Effet protecteur sur des séquelles viscérales et réversibles 	<p>Hydroxychloroquine</p> <p>Chloroquine/Hydroxychloroquine</p> <p>Hydroxychloroquine</p>
<p>Faible :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduit la sévérité des poussées sévères de la maladie • Médicament adjuvant pour permettre d'obtenir la rémission des poussées rénales • Effet bénéfique sur le métabolisme lipidique • Effet protecteur du risque d'ostéonécrose • Retard d'un effet protecteur vis-à-vis du risque de cancer 	<p>Hydroxychloroquine</p> <p>Hydroxychloroquine</p> <p>Chloroquine/Hydroxychloroquine</p> <p>Hydroxychloroquine</p> <p>Chloroquine/Hydroxychloroquine</p>
<p>Très bas :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution du risque d'athérosclérose 	<p>Chloroquine/Hydroxychloroquine</p>

TABLEAU I : Effets bénéfiques des antipaludéens de synthèse en fonction du niveau de preuve [7].

Les antipaludéens de synthèse ont des effets bénéfiques généraux dans le lupus systémique résumés dans le **tableau I**.

La plupart des auteurs et des experts maintiennent aujourd'hui les antipaludéens de synthèse pendant la grossesse. L'hydroxychloroquine pourrait aussi réduire le risque de BAV congénital chez les femmes ayant des anticorps anti-SSA/Ro.

Le dosage de la concentration sérique de l'hydroxychloroquine est un bon reflet de l'observance thérapeutique, une concentration < 200 ng/mL étant communément retrouvée chez les patients non compliants [8].

Il est recommandé pour l'hydroxychloroquine de ne pas dépasser la posologie de 6,5 mg/kg/j de poids idéal.

Pour la chloroquine, il est recommandé de ne pas dépasser la posologie de 3,5 mg à 4,5 mg/kg de poids idéal. Les dernières recommandations pour la surveillance

ophtalmologique des antipaludéens de synthèse se sont simplifiées [9]. La surveillance repose sur :

- l'examen ophtalmologique avec fond d'œil,
- associé à un champ visuel central automatisé,
- et si possible à un examen complémentaire objectif de la fonction maculaire : électrorétinogramme multifocal (mfERG) et/ou la tomographie par cohérence optique de type *Spectral Domain* (OCT-SD), et/ou des clichés du fond d'œil en auto-fluorescence

La grille d'Amsler, la vision des couleurs, l'ERG global, l'électro-oculogramme ne sont plus recommandés.

● **Immunosuppresseurs**

De nombreux immunosuppresseurs ont été utilisés dans le LES : azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate, chlorambucil, ciclosporine, mycophénolate mofétil (MMF). Le choix de l'immunosuppresseur dépend de la

sévérité de la maladie et de la gravité de l'atteinte viscérale.

Dans les formes articulaires sévères, le méthotrexate (MTX) est utilisé en 2^e intention s'il y a échec des antipaludéens de synthèse, **mais** en association. Les doses recommandées vont de 10 à 20 mg/semaine.

Une étude contre placebo a montré que le MTX pouvait apporter un soulagement articulaire, une amélioration cutanée, une amélioration du score d'activité SLEDAI et une épargne cortisonique.

Le léflunomide peut être, en cas d'échec ou d'intolérance, une alternative intéressante. Le léflunomide est un inhibiteur de la synthèse des pyrimidines. Comme le MTX, ce médicament efficace dans la polyarthrite rhumatoïde inhibe la division des lymphocytes activés. Le léflunomide permet aussi une épargne cortisonique et un meilleur contrôle de l'activité de la maladie.

Le cyclophosphamide IV associé à la corticothérapie en bolus ou par voie orale a longtemps été considéré comme le traitement de référence des glomérulonéphrites lupiques prolifératives. Si le cyclophosphamide améliore la survie rénale, son utilisation s'accompagne de nombreux effets indésirables, notamment de risques infectieux et d'aménorrhée.

L'étude EUROLUPUS rapportée par Houssiau *et al.* a récemment modifié le schéma thérapeutique conventionnel [10]. Dans cette étude randomisée, les auteurs démontraient en effet que dans les néphropathies prolifératives de classe III ou IV de l'ISN/RPS, l'utilisation de mini-bolus de cyclophosphamide donnait des résultats comparables en matière de rémission rénale au cyclophosphamide à fortes doses avec un risque deux fois moindre d'infections sévères.

Le protocole cyclophosphamide "mini-bolus" préconise l'administration de

500 mg de cyclophosphamide en bolus tous les 15 jours jusqu'à 6 perfusions, un relais est ensuite fait par l'azathioprine à la posologie de 2 mg/kg/j 15 jours après le dernier bolus.

Les données de survie et de fonction rénale ont été collectées prospectivement sur une période de 10 ans. Il n'a pas été observé de différence significative au cours du suivi entre le groupe mini-bolus et le groupe traitement conventionnel pour ce qui concerne le nombre de décès (11 % versus 4 %), le nombre de patients avec un doublement du taux de créatinine initial (14 % vs 11 %), ni en termes d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (5 % vs 9 %). Il n'y avait pas non plus de différence significative du taux de créatinine en fin de suivi ni de la protéinurie.

Après 10 ans d'évolution et de suivi, l'élément prédictif de bonne évolution à long terme était la diminution précoce de la protéinurie dans les 3 à 6 mois suivant l'intensification du traitement.

Le protocole EURO-LUPUS donne de bons résultats à long terme dans les néphropathies lupiques prolifératives, mais doit être appliqué aux patients caucasiens.

Le MMF utilisé aussi dans les atteintes rénales de classes III et IV de l'ISN/RPS donne des résultats comparables au cyclophosphamide en traitement d'induction pour l'obtention de la rémission.

Le MMF, largement utilisé en transplantation d'organes, bloque l'inosine monophosphate déshydrogénase lymphocytaire, entraînant une inhibition de la synthèse des purines et réduit ainsi l'activité lymphocytaire.

L'étude ASPREVA (ALMS) [11] a comparé le MMF (posologie optimale 3 g/j) au cyclophosphamide IV (0,5 à 1 g/m² en bolus mensuel) dans les néphropathies lupiques de classes III, IV ou V. Les deux groupes recevaient de la prednisone à la dose maximale de 60 mg/j. L'objectif prin-

cipal était de démontrer la supériorité du MMF sur la diminution ou la stabilisation du rapport protéinurie/créatininémie ou l'amélioration de la créatininémie à la 24^e semaine. Le taux de réponse était comparable dans les deux groupes : 104 (56,2 %) des 185 patients du groupe MMF étaient répondeurs comparativement à 98 (53,0 %) des 185 patients du groupe cyclophosphamide IV. Dans cette étude, l'objectif principal, qui était de démontrer la supériorité du MMF, n'était donc pas atteint. Le MMF ne s'avère pas inférieur au cyclophosphamide pour la mise en rémission des néphropathies lupiques prolifératives. Le MMF n'aura donc probablement malheureusement jamais d'AMM dans la néphropathie lupique.

Le MMF à la dose de 2 à 3 g/j est aujourd'hui souvent préféré en traitement d'attaque. Cette posologie doit être maintenue durant au moins 6 mois, vraisemblablement plutôt même un an à la vue des rechutes non rares observées après réduction des doses à 2 g.

La 2^e phase de l'étude ASPREVA (ALMS) a concerné les patients qui ont été mis en rémission durant la première phase. Ils faisaient l'objet alors d'une nouvelle randomisation à 6 mois du traitement d'attaque. Les patients recevaient alors soit du placebo et 2 g de MMF, soit du placebo et de l'AZA à la dose de 2 mg/kg. L'objectif principal était le délai jusqu'à l'échec du traitement (décès, évolution vers l'insuffisance rénale terminale, le doublement de la créatinine ou poussée rénale, réapparition de la protéinurie ou syndrome néphritique). Sur les 227 patients randomisés (population en intention de traiter), 127 sont allés au bout des trois ans d'étude.

Le MMF s'est avéré supérieur à l'AZA sur l'objectif principal ($p = 0,003$). S'il y a donc un intérêt à proposer aux patients lupiques en rémission d'une poussée rénale proliférative un traitement par MMF 2 g sur une durée d'au moins 3 ans, le choix entre MMF et azathio-

prine dépendra aussi bien entendu des projets, notamment de grossesse puisque le MMF est dans ce cas contre-indiqué.

Une surveillance étroite du taux sérique de MMF (aire sous la courbe 0-12 h) pourrait permettre de déterminer de façon individuelle la posologie optimale en phase d'attaque et améliorer ainsi le rapport efficacité/tolérance (2, 2,5 ou 3 g/j) avec pour objectif une AUC 0-12 h d'acide mycophénolique de 35 µg. h/mL. Un meilleur contrôle du lupus est obtenu si cet objectif est atteint [12].

Le traitement corticoïde et immunosuppresseur est à discuter en cas de classe V de l'ISN/RPS. Il n'y actuellement pas de données permettant de savoir si un traitement corticoïde associé à un traitement immunosuppresseur est indiqué. La tendance est de traiter de manière active les formes avec syndrome néphrotique. Rappelons que pour les classes II de l'ISN/RPS (mésangiales pures), le traitement est d'abord symptomatique avec les objectifs classiques de néphroprotection (voir PNDS).

● Biothérapies

Le rôle majeur du lymphocyte B dans de nombreuses pathologies auto-immunes est à l'origine du développement de nouvelles molécules ciblant la fonction du lymphocyte B. Le rôle du lymphocyte B n'est pas seulement le précurseur du plasmocyte (cellules productrices d'auto-anticorps), il est aussi capable de présenter l'antigène par l'intermédiaire des immunoglobulines membranaires et les molécules HLA.

Le lymphocyte B peut aussi produire des cytokines et moduler le répertoire T. L'activation du lymphocyte B autoréactif est la conséquence d'une rupture de la tolérance.

Cibler le lymphocyte B est donc un sujet d'actualité dans les maladies auto-immunes systémiques et particulièrement le lupus [13].

>>> **Le rituximab** est un anticorps monoclonal chimérique dont la cible est le récepteur CD20 des lymphocytes B. Ce médicament a tout d'abord été approuvé pour le traitement des rechutes ou des formes réfractaires de lymphomes B non hodgkiniens, puis dans la polyarthrite rhumatoïde. La première utilisation dans le lupus remonte à 2002. Depuis, le rituximab est très largement utilisé par la plupart des équipes qui prennent en charge les patients atteints de lupus systémique, bien qu'à ce jour les 2 études randomisées n'aient pas montré de supériorité par rapport au placebo : l'étude EXPLORER dans le LES non rénal [14] et l'étude LUNAR dans le LES rénal.

Ces deux études négatives ne démontrent pas l'inefficacité du rituximab dans les formes graves et réfractaires du lupus érythémateux systémique ayant résisté à un traitement corticoïde bien conduit, et à au moins une ligne d'immunosuppresseur. Chacune de ces deux études a des faiblesses méthodologiques, la première dans son choix de critère principal, la seconde dans le choix du schéma thérapeutique. Terrier *et al.* [15] ont rapporté tout récemment les données observées dans le registre français AIR qui rassemblait 136 patients lupiques ayant été traités par rituximab.

Le score SELENA/SLEDAI moyen dans cette population avant rituximab était de $11,3 \pm 8,9$. Il s'agissait de patients le plus souvent en échec de traitement conventionnel. Le taux de réponse globale était de 71 % avec un score SELENA/SLEDAI à 6 ± 3 mois, à $4,6 \pm 6,6$ dans le groupe rituximab sous immunosuppresseur et $2,1 \pm 3,5$ dans le groupe sans immunosuppresseur associé.

Le taux d'infections sévères observé au cours du suivi des patients était de 6,6 pour 100 patient-années. Le plus souvent les infections sont survenues au cours des trois premiers mois suivant la dernière perfusion de rituximab.

Les données actuelles du registre AIR montrent le bon profil de tolérance du rituximab dans le lupus et confirment l'intérêt du rituximab dans la stratégie thérapeutique du lupus systémique.

Le protocole thérapeutique temporaire (PTT) du RTX dans le lupus systémique vient d'être rallongé de 2 ans avec le libellé suivant : "lupus systémique réfractaire aux immunosuppresseurs".

>>> **Le belimumab** est un anticorps monoclonal totalement humanisé IgG1 lambda qui se fixe sur le BLYS soluble et inhibe ainsi son activité biologique. BLYS (*B lymphocyte stimulator*) est une protéine de 285 acides aminés, membre de la superfamille des récepteurs du TNF. BLYS inhibe l'apoptose des lymphocytes B et stimule leur différenciation en cellules plasmocytaires productrices d'immunoglobulines.

Le belimumab vient de démontrer son efficacité dans le LES non rénal et sans atteinte du SNC dans un large essai thérapeutique double aveugle versus placebo [16]. Ainsi, à la semaine 52 de l'étude, le taux de répondeurs selon le critère SRI (*Systemic lupus erythematosus Responder Index*) à la semaine 52 (diminution > 4 points dans le score SELENA-SLEDAI ; absence de nouveau BILAG-A et au plus un nouveau BILAG-B ; et absence d'aggravation [$< 0,3$ point d'augmentation] dans le *Physician's Global Assessment score* [PGA]) était de 44 % dans le groupe placebo et 58 % dans le groupe belimumab 10 mg/kg ($p = 0,0006$).

Le belimumab a démontré aussi son intérêt pour la prévention des poussées sévères de la maladie et son intérêt pour l'épargne cortisonique. La tolérance du belimumab a été globalement excellente puisqu'il n'y a pas eu plus d'infections sévères dans les groupes belimumab comparativement au groupe placebo. Une surveillance régulière de la NFS et du taux des Ig est conseillée. Le belimumab

devrait arriver sur le marché français au cours du premier semestre 2012.

>>> **L'atacipept** est une protéine de fusion associant un résidu du récepteur TACI et la fraction Fc d'une immunoglobuline. Cette molécule est capable de neutraliser BAFF mais également APRIL.

BAFF (aussi appelé BLYS) est exprimé par les monocytes, macrophages et cellules dendritiques notamment. Cette protéine transmembranaire est clivée par une protéase libérant une forme soluble. BAFF peut se fixer sur 3 récepteurs membranaires du lymphocyte B : BAFF récepteurs, TACI et BCMA (*B cell maturation antigen*). BAFF récepteur est le récepteur qui influence la différenciation et la survie du lymphocyte B. TACI est un récepteur inhibiteur des lymphocytes B.

APRIL qui a une homologie avec BAFF est exprimé par des cellules mononucléées phagocytaires de nombreux organes, mais peut aussi être exprimé de façon aberrante par les lymphocytes B tumoraux.

L'atacipept est une molécule qui va favoriser l'apoptose des lymphocytes B réactifs et va aider à restaurer la fonction T-régulatrice. L'atacipept a confirmé récemment dans une étude de phase 1b sa bonne tolérance [17]. On observe une diminution du taux de CD19 après 1 mois de traitement jusqu'à -50 % environ du taux initial. Il existe aussi une diminution du taux d'immunoglobulines G, A et M dose-dépendantes.

Ce traitement prometteur dans le lupus fait actuellement l'objet d'une étude de phase II/III, mais pourrait avoir un développement ralenti par l'observation d'épisodes infectieux sévères dans le bras forte dose.

>>> **L'epratuzumab** est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD22 en cours de développement dans le lupus. Son mode d'action n'est pas bien connu. Une première étude ouverte pilote a montré la

bonne tolérance du produit. Les résultats poolés de 2 courtes études randomisées (n = 90) ont montré que cette molécule ne provoque pas de déplétion lymphocytaire B complète et en principe ne modifie pas le taux d'IgG. L'épratuzumab apparaît bien toléré avec des effets indésirables comparables au groupe placebo, notamment en termes d'infections graves [18].

L'épratuzumab semble efficace dans les atteintes non rénales et non neurologiques du lupus. La dose optimale est de 360 mg/m². Une étude de phase II a montré que des doses de 2 400 mg mensuelles permettaient de diminuer l'activité du lupus à 12 semaines.

Ces données suggèrent que l'épratuzumab pourrait être intéressant dans le lupus, mais son efficacité doit être confirmée à plus long terme. Une étude de phase III est en cours.

● **Autres stratégies**

>>> **Le thalidomide** augmente la dégradation de l'ARN *messenger*, diminue la production du TNF alpha par les monocytes et les macrophages activés. Il s'agit d'une molécule particulièrement intéressante dans les formes cutanées aiguës, subaiguës ou chroniques résistantes aux traitements conventionnels incluant les corticoïdes locaux et/ou par voie générale, l'hydroxychloroquine et le méthotrexate. Les doses initiales vont de 50 à 100 mg/j, les doses d'entretien sont de l'ordre de 25 mg/j. Parfois une faible dose donnée une à deux fois par semaine peut suffire en traitement d'entretien. En cas de non réponse initiale, des posologies supérieures jusqu'à 200 mg/j peuvent être testées.

>>> **L'action des IgIV** dans le LES ne se limite pas à la régulation du réseau idiotypique, elles sont capables de bloquer les récepteurs Fcγ, elles régulent l'activation du complément, elles peuvent induire aussi l'apoptose des lymphocytes T et B ainsi que des cellules mononucléées. Schématiquement, l'efficacité

des IgIV (1 g/kg J1, renouvelés à J2 selon l'évolution du taux de plaquettes) ne fait aucun doute en cas de purpura thrombopénique immunologique sévère avec taux de plaquettes < 30 000/mm³.

>>> **Les plasmaphèreses** peuvent être indiquées en cas de purpura thrombotique thrombocytopénique, de cryoglobulinémies symptomatiques graves, de syndrome d'hyperviscosité, d'hémorragies pulmonaires. Dans ces indications particulières, les plasmaphèreses sont réalisées quotidiennement pendant 4 à 5 jours, suivies de quelques séances par semaine pendant un mois.

Certaines formes graves et réfractaires de LES peuvent faire discuter l'intensification de l'immunosuppression suivie ou non d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le choix d'un tel traitement ne peut résulter que d'une concertation collégiale rapprochant le médecin référent assurant le suivi du lupus, les hématologistes, les infectiologues, voire les réanimateurs.

Bibliographie

1. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald_21_pnds_lupus_web.pdf
2. GORDON C, SUTCLIFFE N, SKAN J *et al*. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology*, 2003; 42: 1372-1379.
3. VAN ASSEN S, AGMON-LEVIN N, ELKAYAM O *et al*. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 414-422.
4. VEDOVE CD, DEL GIGLIO M, SCHENA D *et al*. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*, 2009; 301: 99-105.
5. LAFYATIS R, YORK M, MARS HAK-ROTHSTEIN A. Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 30-68.
6. KUZNIK A, BENCINA M, SVAJGER U *et al*. Mechanism of Endosomal TLR Inhibition by Antimalarial Drugs and Imidazoquinolines. *J Immunol*, 2011; 186: 4794-4804.
7. RUIZ-IRASTORZA G, RAMOS-CASALS M, BRITTO-ZERON P *et al*. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 20-28.
8. COSTEDOAT-CHALUMEAU N, AMOURA Z, HULOT JS *et al*. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 3284-3290.
9. MARMOR MF, KELLNER U, LAI TY *et al*. American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*, 2011; 118: 415-422.
10. HOUSIAU FA, VASCONCELOS C, D'CRUZ D *et al*. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 3934-3940.
11. APPEL GB, CONTRERAS G, DOOLEY MA *et al*. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20: 1103-1112.
12. ZAHR N, ARNAUD L, MARQUET P *et al*. Mycophenolic acid area under the curve correlates with disease activity in lupus patients treated with mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum*, 2010; 62: 2047-2054.
13. KARIM MY, PISONI CN, KHAMASHTA MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus-what's hot and what's not! *Rheumatology*, 2009; 48: 332-341.
14. MERRILL JT, NEUWELT CM, WALLACE DJ *et al*. Efficacy and Safety of Rituximab in Moderately-to-Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: The Randomized, Double-Blind, Phase II/III Systemic Lupus Erythematosus evaluation of Rituximab Trial. *Arthritis Rheum*, 2010; 62: 222-233.
15. TERRIER B, AMOURA Z, RAVAUD P *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; 62: 2458-2466.
16. NAVARRA SV, GUZMÁN RM, GALLACHE AE *et al*. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2011; 377: 721-731.
17. DALL'ERA M, CHAKRAVARTY E, WALLACE D *et al*. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus. Results of a multicenter, phase 1b, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. *Arthritis Rheum*, 2007; 56: 4142-4150.
18. TRACZEWSKI P, RUDNICKA L. Treatment of systemic lupus erythematosus with epratuzumab. *Br J Clin Pharmacol*, 2011; 71: 175-182.

L'auteur a déclaré avoir des conflits d'intérêt avec les laboratoires suivants: Roche, GSK, LFB.