

Lupus érythémateux systémique

Pr Olivier Fain
Service de médecine interne
Hôpital Saint Antoine
Sorbonne Université
Paris

olivier.fain@aphp.fr

01 71 97 05 84

Lupus : quels éléments évocateurs?

- Femme 20 ans
- Fin Juillet :
- Polyarthralgies
- Éruption visage régions malaires
- Hémogramme : lymphocytes 850/mm³
- FAN 1/640
- Anti DNA - CH₅₀ C₃ C₄ Nx
- Dermocorticoïdes
- Hydroxychloroquine : Plaquenil® 400 mg/j
- Disparition arthralgies et lésions cutanées

Lupus : quels éléments évocateurs?

- Femme 20 ans
- Fin Juillet :
- Polyarthralgies
- Éruption visage régions malaires
- Hémogramme : lymphocytes 850/mm³
- FAN 1/640
- Anti DNA - CH50 C3 C4 Nx
- Dermocorticoïdes
- Hydroxychloroquine : Plaquenil® 400 mg/j
- Disparition arthralgies et lésions cutanées

Lupus : quels éléments évocateurs?

- Femme 32 ans
- Guadeloupe
- Août après fausse-couche :
 - Œdèmes des membres inférieurs
 - PA 14/8
 - Protéinurie 3,5g/24h albuminémie 29g/l
 - créatininémie 72micromoles/l
- Pleurésie Péricardite
- CRP 10
- FAN 1/200 Anti DNA 40 (N<7)
- Biopsie rénale: glomérulonéphrite proliférative diffuse (stade IV)
- Prednisone (Cortancyl ®) 1 mg/kg/j
- Cyclophosphamide (Endoxan®) 1g/mois 6 mois (ou Mycophenolate Mofetil)

Lupus : quels éléments évocateurs?

- Femme 32 ans
- Guadeloupe
- Août après **fausse-couche** :
 - Œdèmes des membres inférieurs
 - PA 14/8
 - **Protéinurie 3,5g/24h albuminémie 29g/l**
 - créatininémie 72micromoles/l
- **Pleurésie**
- **Péricardite**
- **CRP 10**
- **FAN 1/200 Anti DNA 40 (N<7)**
- Biopsie rénale: **glomérulonéphrite proliférative diffuse (stade IV)**
- Prednisone (Cortancyl ®) 1 mg/kg/j
- Cyclophosphamide (Endoxan®) 1g/mois 6 mois (ou Mycophenolate Mofetil)

Lupus

- **Maladie auto-immune**
 - Cause inconnue
 - **Femme jeune**
- **Atteinte polyviscérale :**
 - peau
 - articulations
 - séreuses
 - hématologique
 - rein
- système nerveux central

Lupus

- Atteinte simultanée ou isolée d'un ou plusieurs systèmes
 - Évolution par poussées
 - **Présence d'auto-anticorps :**
 - antinucléaires
 - anti ADN
 - **Traitement : Hydroxychloroquine**
corticoïdes

Épidémiologie

- Incidence : 3 à 4 nouveaux cas /an/100 000 h
- **Prévalence 41/100 000 h**
- Terrain : Femme jeune sex ratio 9/1
- Afrique Caraïbes Asie 9 fois +fréquents/ européens
- 127/100 000 en Martinique
- 5% formes familiales
- **Facteurs aggravants :**
 - œstrogènes
 - grossesse
 - soleil :UV B
- **ALD 21**

- 95 % survie à 5 ans
 - Mortalité
 - activité lupus (rein)
 - infections
 - thromboses
 - athérosclérose

Atteinte	Fréquence
articulations	90%
peau	80 %
rein	70 %
pleurésie	40 %
péricardite	30 %
neurologique	20 %
psychiatrique	25 %
adénopathies	30%
splénomégalie	15%

Atteinte	fréquence
Leucopénie lymphopénie	50 %
thrombopénie	30%
anémie hémolytique	< 10 %
AAN	98%
anti DNA	75 %
anti Sm	30 %
anti SSA	30 %
anti SSB	10 %

Manifestations articulaires

- inaugurales dans 50 % des cas
- Arthrites : pseudo polyarthrite rhumatoïde
- Arthralgies
- Déformations 20% (main de Jaccoud)
- Jamais d'érosions ou de destructions articulaires = PR
- Ostéonécroses aseptiques 10%



Manifestations cutanées

- Vespertilio
- Photosensibilité (UV B >UVA)



Manifestations rénales

Tableau 9. Classification des glomérulonéphrites lupiques (ISN/RPS 2003)

Classe I	Glomérulonéphrite lúpique avec atteinte mésangiale minime Glomérule normal en microscopie optique, avec dépôts mésangiaux en IF.
Classe II	Glomérulonéphrite lúpique mésangiale proliférative Hypercellularité mésangiale pure en MO avec dépôts mésangiaux en IF.
Classe III	Glomérulonéphrite lúpique focale (= touchant moins de 50 % des glomérules).
Classe IV	Glomérulonéphrite lúpique 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 lúpique 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 lúpique scléreuse avancée Plus de 90 % des glomérules sont globalement sclérosés sans activité résiduelle.

Pour les classes IV, on distingue également le caractère :
 SEGMENTAIRE (S) : si la majorité des glomérules sont touchés sur moins de 50 % de leur surface,
 ou GLOBAL (G) : si la majorité des glomérules sont touchés sur plus de 50 % de leur surface.

- Atteinte histologique 70 à 80%
- >50 % 1^{ère} année
- **Glomérulopathie**

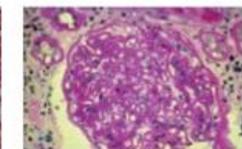
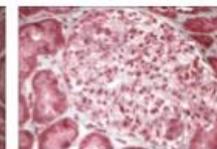
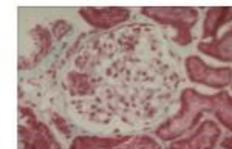
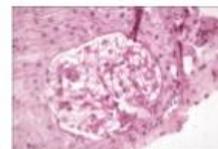
– Protéinurie /Sd néphrotique (œdèmes)

– hématurie

– Insuffisance rénale

– HTA

- **Classe I :** lésions mésangiales minimes
- **Classe II :** lésions mésangiales prolifératives
- **Classe III :** néphrite lúpique focale - atteinte proliférative endo ou extra-capillaire et touchant < 50 % des glomérules
- **Classe IV :** néphrite lúpique diffuse – atteinte proliférative endo- ou extra capillaire touchant ≥ 50 % des glomérules
- **Classe V :** néphrite lúpique membraneuse
- **Classe VI :** sclérose avancée - > 90 % des glomérules



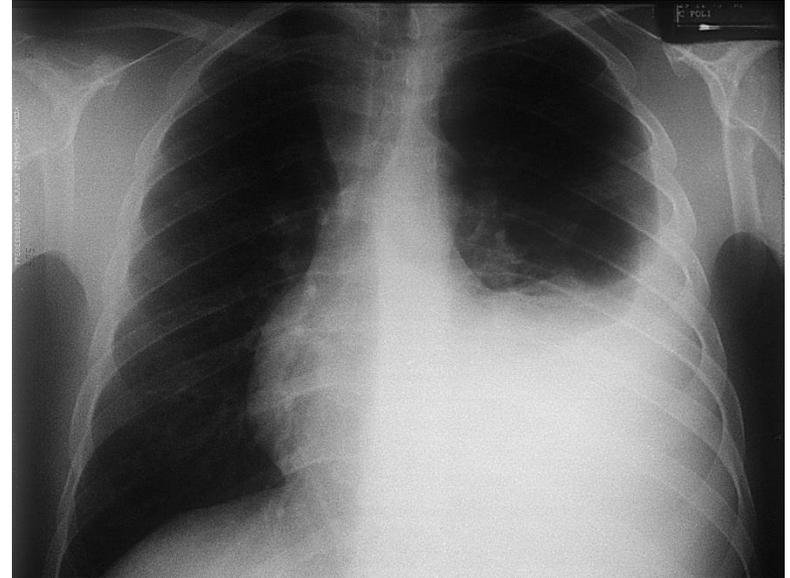
Manifestations rénales

- Gravité hématurie, insuffisance rénale, HTA
- Anti DNA élevés Complément abaissé (C3)
- Intérêt **biopsie rénale**
- Gravité des formes prolifératives : stade III et IV
- Corticoïdes et immunosuppresseurs

- Intérêt suivi :
- **Pression artérielle**
- **créatininémie, ECBU, Protéinurie/créatininurie**

Atteintes des séreuses

- **Pleurésie**
 - exsudat lymphocytaire
- **Péricardite**



Manifestations neuropsychiatriques

- Crises comitiales
- Psychose

- Accident vasculaire cérébral (SAPL)
- Migraines (SAPL)
- Chorée (SAPL)

- Méningite aseptique (AINS)
- Troubles de l'humeur et du comportement
- Myélopathie

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 crâniens
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		

Anomalies biologiques

- **Syndrome inflammatoire rare**
 - Vitesse de sédimentation parfois élevée
(si hypergammaglobulinémie)
 - CRP sub normale (si augmentée infection)

Anomalies biologiques

- Anticorps anti GR : Coombs +
 - **Anémie hémolytique auto-immune**
- Anticorps anti GB :
 - **Leucopénie < 4000/mm³**
 - **Neutropénie < 2500/mm³**
 - **Lymphopénie <1500/mm³**
- Anticorps anti plaquettes
 - **Thrombopénie (idem PTI) <100 000/mm³**

	Sensibilité (présent lupus)	Spécificité (absent autres pathologies)
AAN	+++ 95% lupus	- 56 % Sjögren 44 % PR 50 % MNI 10 % normaux
Anti DNA	++ 75% lupus	++ 7 % Sjögren 0 % normaux
Anti Sm	+ 30% lupus	+++ 0 % Sjögren 0 % normaux

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 antinucléaires

- Dépistage d'une maladie autoimmune (MAI)
- significatif si $>1/160$
- A contrôler à distance (3 mois)
- Positifs Lupus et autres MAI, infections , médicaments, sujets normaux, ...
- forte sensibilité mais faible spécificité

Anticorps antinucléaires

- **Ce qui n'est pas un Lupus :**
 - asthénie et AAN 100
 - douleurs diffuses et AAN 100
 - Hashimoto et AAN
 - Infection Parvovirus B19 et AAN
 - Rosacée / dermite séborrhéique et AAN
- Surtout si homme ou femme après 40 ans
- rechercher autres signes cliniques ou biologiques

Complément

- Augmentation sd inflammatoire
- Baisse C3 et augmentation anti DNA :
 - signes activité lupus
 - prédictif atteinte rénale

TRAITEMENT DU LUPUS

- **CORTICOIDES**

- **Indications :**

- Plèvre, péricarde, hémato, rhumato
- rein SNC en association

- **Prednisonne Cortancyl ®**

- traitement oral 0,1mg/kg à 1mg/kg/j

- **Methylprednisolone Solumédrol®**

- traitement IV 500 à 1000mg/j J1 à J3
- rapidité d'action dans formes graves

Corticoïdes

- 1 mg/kg 4 semaines puis décroissance
- par paliers hebdomadaires, jusqu'à 0.35 mg/kg/j (20mg/j),
- puis de 2, 5 mg tous les 10 jours jusqu'à 10 mg/jour
- puis tous les 15 jours jusqu'à 5 mg/j
- puis d'1 mg/mois
- Objectifs :
 - <20mg /j à M3
 - <10mg/j à M6
 - 5 mg à M12

ANTIPALUDEENS DE SYNTHÈSE

- **Traitement de fond**
- Hydroxychloroquine Plaquenil® 6, 5mg/kg/j
400mg/j
- Toxicité rétinienne (limitée)
- Électrorétinogramme, OCT

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.

IMMUNOSUPPRESSEURS

- **Indications :**
- Atteinte rénales prolifératives ou neurologiques
- Cyclophosphamide Endoxan[®]
 - 1000mg/j IV toutes les 4 semaines
- **Mycophénolate Mofetil Cellcept[®] 2 à 3 g/j**
- Azathioprine Imurel[®] 2 à 3 mg/kg/j

Suivi d'un patient atteint de Lupus

- **LUPUS**

- **Clinique**

- peau, articulations
plèvre, péricarde
- SNC
- PA, oedèmes, ...

- **Biologie**

- hémogramme
- créatininémie, ECBU,
protéinurie
- anti DNA
- C3, C4

- **TRAITEMENT**

- HTA
- Infections
- Ostéoporose
- ostéonécrose

- CRP
- kaliémie glycémie
- +/-
hydroxychloroquinémie

- électrorétinogramme

Intérêt traitement de fond et observance/ adherence

- Femme 24 ans
- **1994 Polyarthralgies, photosensibilité, Raynaud**
- **Leucopénie FAN AntiDNA**
- Plaquenil Cortancyl amélioration
- Arrêt
- **Épisode psychotique**
- Bolus Solumédrol
- Reprise ttt fond amélioration

- Arrêt traitement
- Œdèmes sd néphrotique
- PBR **glomérulonéphrite stade IV**
- Endoxan 6 bolus relais Imurel 1 an
- disparition protéinurie
- diminution anti DNA normalisation C3
- Cortancyl Plaquenil
- Arrêt 2004

- 2007: Œdèmes
 - Protéinurie 10g/24h Albumine plasmatique 12g/l
créatininémie 215 micromoles/l
 - PBR **glomérulonéphrite stade IV**
 - Rituximab + endoxan
-
- 2018 va bien
 - **Ménopause à 35 ans**

Routine Hydroxy-
chloroquine Blood
Concentration
Measurement in
Systemic Lupus Erythematosus Reaches Adulthood

NATHALIE COSTEDOAT-CHALUMEAU, MD, PhD,
AP-HP, Hôpital Cochin,
Centre de référence maladies auto-immunes et systémiques rares;
Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité,
Paris, France;
VÉRONIQUE LE GUERN, MD,
AP-HP, Hôpital Cochin,
Centre de référence maladies auto-immunes et systémiques rares,
Paris, France;
JEAN-CHARLES PIETTE, MD,
AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Centre de référence maladies auto-immunes et systémiques rares,
Paris, France.

J Rheumatol 2015;42;1997-1999

- **7 à 29% de non adhérence au traitement**
- Dosage Hydroxychloroquine

Regarding the routine clinics, a patient with a very low level (undetectable, < 100 ng/ml, or < 200 ng/ml) can definitely be considered as both nonadherent and at risk of flare.

Quelle dose de corticoïdes dans le lupus ? <7,5mg/j

Epidemiology and outcomes

LUPUS
SCIENCE &
MEDICINE™

Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus – the Hopkins Lupus Cohort

2015

Sarah Al Sawah,¹ Xiang Zhang,¹ Baojin Zhu,¹ Laurence S Magder,² Shonda A Foster,¹ Noriko Iikuni,¹ Michelle Petri³

KEY MESSAGES

- ▶ Organ damage in SLE is multifactorial; both corticosteroid treatment and disease activity play a role.
- ▶ A reduction of as little as 1 mg/day in mean prednisone dose reduces the estimated risk of future organ damage by 3%.

Risque lésions viscérales prednisone ≥ 20 mg/j versus <7.5 mg/j (HR=2.514, $p<0.001$).

Augmentation 1mg/j de prednisone

augmentation de 2,8% nouvelle lésion viscérale

Exposition doses moyenne prednisone ≥ 7.5 mg/j versus <7.5 mg/j,

Augmentation risque de développer:

cataracte (HR=2.41, $p<0.001$)

fractures ostéoporotiques (HR=2.16, $p<0.001$)

lésions cardiovasculaires (HR=1.54, $p=0.041$)

Lupus: Facteur de risque vasculaire



Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update



Mayra Giannelou^{a,b}, Clio P. Mavragani^{a,c,d,*}

- Prévalence pathologie coronaire lupus
 - 10 fois supérieure population générale
 - 50 fois supérieure femme jeune
- Augmentation risque AVC 2 à 8 fois

3.5 Prise en charge des comorbidités chez l'adulte

3.5.1 Généralités

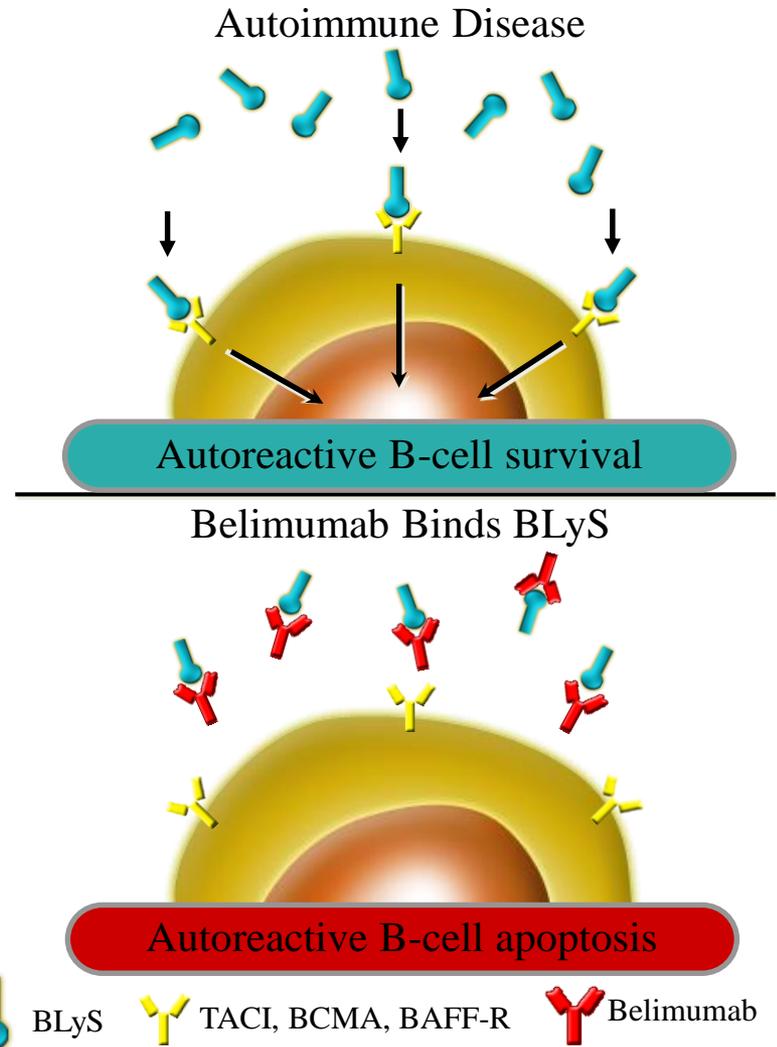
Les causes de morbi-mortalité des patients lupiques sont, en dehors des atteintes sévères de la maladie, liées à des événements cardiovasculaires, infectieux et/ou iatrogènes. La prise en charge et surtout, la prévention, de ces comorbidités est aussi importante que la prise en charge pharmacologique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

Nouveaux traitements du Lupus

- Belimumab IV et sous cutanée (AMM)
- Rituximab (pas d' AMM)
- Moins de cyclophosphamide, plus de MMF

Belimumab (Benlysta)

- Taux de BLyS (B Lymphocyte stimulator) élevés dans le Lupus
- **Belimumab :**
 - Anticorps monoclonal humain, spécifique de la protéine BLyS (IgG1 λ)
 - Bloque la liaison de la protéine soluble BLyS à ses récepteurs sur les lymphocytes B
 - Diminue la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'Ig



Change in Corticosteroid Use Over Time in All Belimumab-Treated Patients Taking Corticosteroids at Baseline^a

Years of Belimumab Treatment



^an = 283; data based on the last available 30-d average within given 1-y interval.

AMM (juillet 2011): Benlysta, en association au traitement habituel, est indiqué 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.

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

BENLYSTA (belimumab), anticorps monoclonal inhibant l'activation des cellules B

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge du lupus systémique à l'exception des formes sévères d'atteinte rénale et neurologique

L'essentiel

- ▶ BENLYSTA a l'AMM, en association au traitement habituel, chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif, avec activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et par un complément bas) malgré un traitement standard (antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, en fonction des atteintes spécifiques).
- ▶ Compte tenu d'une efficacité modeste, de l'absence de données dans les formes sévères d'atteinte rénale et neurologique et d'un doute sur un risque de cancer à long terme, le progrès thérapeutique apporté par BENLYSTA est mineur dans la prise en charge du lupus systémique actif.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de fond du lupus systémique, dont l'objectif est la prévention des rechutes, fait appel en première intention aux antimalariques de synthèse (chloroquine, hydroxychloroquine) et/ou aux corticoïdes à faibles doses.
- Dans les formes mal contrôlées par les antimalariques et les corticoïdes à faibles doses ou celles nécessitant l'administration prolongée de corticoïdes, on utilise des immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ayant une AMM dans le lupus systémique (azathioprine, cyclophosphamide) ou sans AMM dans cette indication (léflunomide, méthotrexate, mycophénolate mofetil, ciclosporine).
- Dans les formes les plus sévères, les corticoïdes à fortes doses sont habituellement prescrits.
- Le choix du traitement est fonction du type d'atteinte et de sa sévérité (voir PNDS-ALD 21, janvier 2010).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

BENLYSTA, en association au traitement habituel, est un traitement de seconde intention du lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité élevée de la maladie. Il s'adresse plus particulièrement à des formes modérées à sévères.

BENLYSTA n'ayant pas été étudié dans les atteintes rénales et neurologiques sévères, il n'est pas recommandé dans ce type d'atteinte.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 avril 2018

belimumab

BENLYSTA 200 mg, solution injectable en stylo pré rempli

Boîte/1 (CIP : 34009 301 268 9 9)

Boîte/4 (CIP : 34009 301 269 0 5)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	L04AA26 (immunosuppresseur sélectif)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« BENLYSTA, en association au traitement habituel, est indiqué 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 (voir rubrique 5.1'). »

Lupus : Que retenir

- Femme jeune
- Atteinte articulaire et cutanée fréquente
- Pronostic : Rein (peu symptomatique)
- Lymphopénie
- AAN : pas suffisant pour diagnostic
- anti DNA très évocateur

Lupus : Que retenir

- Tout symptôme chez une lupique n'est pas obligatoirement lié au lupus
- Risque infectieux (CRP, vaccins)
- Facteur de risque vasculaire

Lupus : Que retenir

- Traitement de fond : Hydroxychloroquine
- Observance / hydroxychloroquinémie
- Corticoïdes : de moins en moins
- MMF remplace cyclophosphamide
- Nouveaux traitements:
 - Belimumab
 - rituximab , tacrolimus, anti INF

Merci de votre attention

olivier.fain@aphp.fr

01 71 97 05 84

Médecin astreinte

Service de médecine interne

Hôpital Saint Antoine 75012

01 71 97 07 62

Quel diagnostic ?

Comment le confirmer?

- Femme 38 ans
- 4 fausses-couches spontanées <10 semaines

- 2 ans plus tard
- Phlébite surale droite AVK 3 mois
- 6 mois plus tard :
- Phlébite ilio-fémorale G + embolie pulmonaire
- TCA allongé avant traitement
- Héparine puis AVK

Quel diagnostic ?

Comment le confirmer?

- Femme 38 ans
- 4 fausses-couches spontanées <10 semaines

- 2 ans plus tard
- Phlébite surale droite AVK 3 mois
- 6 mois plus tard :
- Phlébite ilio-fémorale G + embolie pulmonaire
- TCA allongé avant traitement
- Héparine puis AVK

- **Antiprothrombinase = anticoagulant circulant = anticoagulant lupique**
- **anticardiolipines IgG: 75 N<15**
- **Anti beta 2 GP1 : 25 N<5**

Suite

- 1 an plus tard
- Polyarthralgies
- Anémie : 7,6g/dl Hb 230 000 réticulocytes
 - bilirubine libre augmentée
 - Haptoglobine < 0,1g /l
 - Coombs + : IgG +C3
- 65 000 plaquettes /mm³

- FAN>1/640 Anti DNA 43 U N<7

- Anticardiolipines IgG 92 N<15 Anti beta 2 GP1 27 N<5

Quel est votre diagnostic ?

LUPUS et Syndrome des antiphospholipides

Le syndrome des antiphospholipides

Le SAPL est soit
isolé : SAPL primaire
soit associé à un lupus: SAPL
secondaire

Définition

Association d'un signe clinique :

- Thrombose artérielle ou veineuse (thrombose superficielle exclue)
- Pathologie obstétricale

Avec un marqueur biologique:

- Anticoagulant lupique (LA) = antiprothrombinase
= anticoagulant circulant
- et/ou Anticardiolipines à taux moyen ou élevé (Acl
IgG > 40 GPL)

Contrôlé + à 12 semaines

-< 5ans entre événement clinique et positivité aPL

Manifestations obstétricales

- **1 mort fœtale tardive >10 SA** (fœtus morphologiquement normal) 17%
- **3 fausses couches spontanées <10 SA** (sans anomalies anatomiques, hormonales ou chromosomiques de la mère et du père) 35%
- **1 naissance prématurée** (fœtus morphologiquement normal)

< 34 semaines du fait

éclampsie ou pré-éclampsie

Ou signes d'insuffisance placentaire:

anomalies doppler suggérant une hypoxie fœtale

oligohydramnios

retard de croissance intra-utérin

poids de naissance < 10th percentile âge gestationnel

-Hématome rétro-placentaire

Autres manifestations du SAPL

- **Cardiaques:** épaissements valvulaires mitrales ou aortiques avec sténose ou insuffisance
- Livedo reticularis, purpura nécrotique, ulcères jambes
- **Neurologiques:** chorée, surdité, myélite transverse, pseudo SEP
- **Néphropathies:** microangiopathie thrombotique artérioles et capillaires glomérulaires
- Thrombocytopénie (PTI)
- AHAI
- **Syndrome catastrophique des antiphospholipides**
Atteinte multisystémique thromboses (> 3 organes): rein, poumons, SNC, peau, thrombopénie, CIVD 50% mortalité

Traitement

- Thromboses
 - anticoagulants AVK
 - Traitement prolongés 1 an , 2 ans , à vie?
 - INR thrombose veineuse 2-3
 - thrombose artérielle 3-4

Traitement

- Prévention des évènements obstétricaux
 - ACL isolés: aspirine faibles doses
 - **SAPL obstétrical: aspirine + HBPM préventif 80% succès**
 - SAPL thrombotique: aspirine + HBPM curatif
 - SAPL et lupus: aspirine + HBPM+ corticoïdes + hydroxychloroquine

Suivi

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.

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 	Mesures associées : <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 	Tension artérielle Créatininémie /15 jours pendant 3 mois puis 1 fois/mois (si augmentation >30%, diminuer la dose de 25-50%) Bilan hépatique, magnésémie	<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. 	Réduction de la dose ou arrêt si <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 	

Vaccins

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
Diptérie, 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, drépanocytose homozygotes, diabète 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 vaccinés antérieurement [1]. - les patients exposés à un risque particulier : <ul style="list-style-type: none"> o personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples; o usagers de drogues par voie parentérale; o personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...); o personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ; o l'ensemble des sous-populations concernées est listé dans le document original [1] ; o 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"> o 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) ; o 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 reporter 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 reporter aux documents de références [1, 4].

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

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

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

^d < 10 mg/j d'équivalent-prednisonne et sans traitement immunosuppresseur ni biothérapie.

LUPUS ET GROSSESSE

GROSSESSE  LUPUS

- Œstrogènes et grossesse
 Poussées lupiques
- Lupus révélé par grossesse ou post partum

- LUPUS → GROSSESSE
- Diminution fertilité surtout si insuffisance rénale
- Augmentation des pertes foétales
- Ischémie placentaire et SAPL
thrombose des vaisseaux placentaires
- Cardiomyopathie foétale et anticorps anti SSA
Myocardite et BAV

- LUPUS → GROSSESSE

- Complications menaçant le nouveau-né

 - Hypotrophie

 - Lupus néonatal(mère anti SSA)

 - BAV néonatal Lupus

 - éruption photosensibilité atteinte

 - hématologique

 - apparition entre 2^{ème} et 5^{ème} semaine

 - régression dans les 6 mois

Lupus et grossesse

- Grossesse programmée
- au moins 1an après une poussée viscérale sévère (rein) et si la poussée est contrôlée
- Ne pas arrêter les traitements Prednisone et hydroxychloroquine
- Arrêt IEC , AINS, AVK ,Bisphosphonates, MMF, MTX, Cyclophosphamide
- augmenter les doses Prednisone 10mg/j ? 5 à 7 mg/j
- Associer l'aspirine 100mg/j
- Si SAPL: + HBPM

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.

Tableau 17 : Surveillance des traitements du lupus systémique

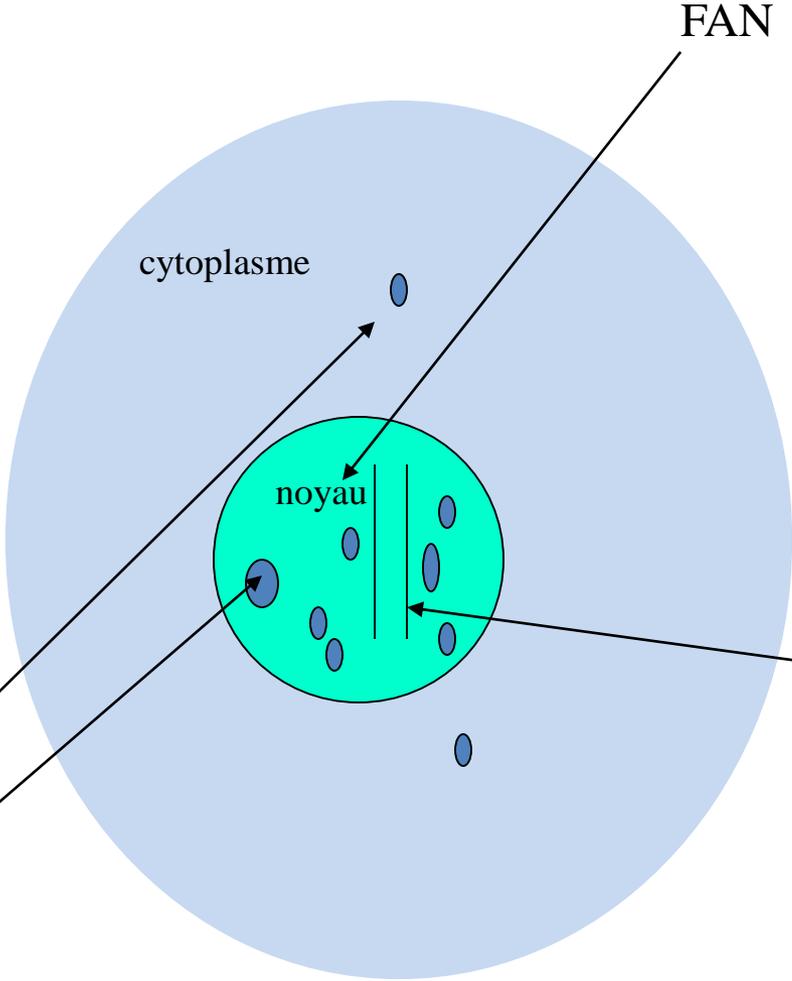
Médicaments	Bilan pré-thérapeutique	Surveillance	Remarques
Corticoïdes	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pression artérielle ✓ ECG ✓ glycémie à jeun, bilan lipidique, ionogramme, NFS ✓ ostéodensitométrie 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pression artérielle ✓ glycémie/an, bilan lipidique/an ✓ 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</p> <p>Créatininémie /15 jours pendant 3 mois puis 1 fois/mois (si augmentation >30%, diminuer la dose de 25-50%)</p> <p>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 	

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

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>	

antigènes	anticorps
noyau	FAN
ADN	Anti ADN
Ag nucléaires solubles	Anti Ag nucléaires solubles



anti ADN: Lupus

anti antigènes nucléaires solubles

ECT (ENA):
 anti Sm
 anti SSA
 anti SSB
 anti RNP

Anti ECT:
 anti Sm: Lupus (pathognomique)
 anti SSA: Lupus (BAV néonatal) Sjögren
 anti SSB : Sjögren, Lupus
 antiRNP : Sharp ou connectivite mixte

LUPUS
 FAN+
 FAN + Anti DNA +
 FAN + Anti DNA + Anti Sm +
 FAN + Anti DNA + Anti SSA +
 FAN - AntiDNA - AntiSSA +

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.	Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) : <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, OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies).
2.	Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) : <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 profondus, - Lupus chronique muqueux, - Lupus tumidus, - Lupus engelure, - Forme frontière lupus discoïde / lichen plan.
3.	Ulcères buccaux : <ul style="list-style-type: none"> - Palatins, - Bouche, - Langue, 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.
4.	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.
5.	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.
6.	Sérites <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.	Atteinte rénale : <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.	Atteinte neurologique : <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.

► 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.

Diagnostics différentiels du lupus et du syndrome des antiphospholides (SAPL)

	Diagnostics différentiels
Polyarthrite chronique	Polyarthrite rhumatoïde
	Syndrome de Gougerot-Sjögren
	Rhumatisme psoriasique
Lésions cutanées visage, vespertilio	Rosacée
	Dermite séborrhéique
Syndrome de Raynaud	Autres connectivites
	Cryoglobulinémie
Glomérulopathies	Selon le type histologique
Pleurésie	Infectieuses, néoplasiques, embolie pulmonaire
Péricardite	Virales, néoplasiques, tuberculeuses...
Cytopénies auto-immunes	Anémie hémolytique auto-immune (AHA) à auto-anticorps « chauds »
	Médicaments, hémopathies lymphoïdes...
Thrombopénie périphérique	Purpura thrombopénique immunologique
Lymphopénie	VIH, sarcoidose
SAPL thrombotique	Autres causes de thrombophilie
SAPL obstétrical	Pertes fœtales
	Grossesses compliquées

Lupus induits

- Hydralazine, Procaïnamide, Anticonvulsivants : Phénytoïne
- **Isoniazide**
- Chlorpromazine, D pénicillamine, Practolol
- **Antithyroïdiens de synthèse PTU**
- alpha méthyl dopa
- **Salazopyrine**
- **Minocycline**
- **Anti TNF**

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**

- 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.

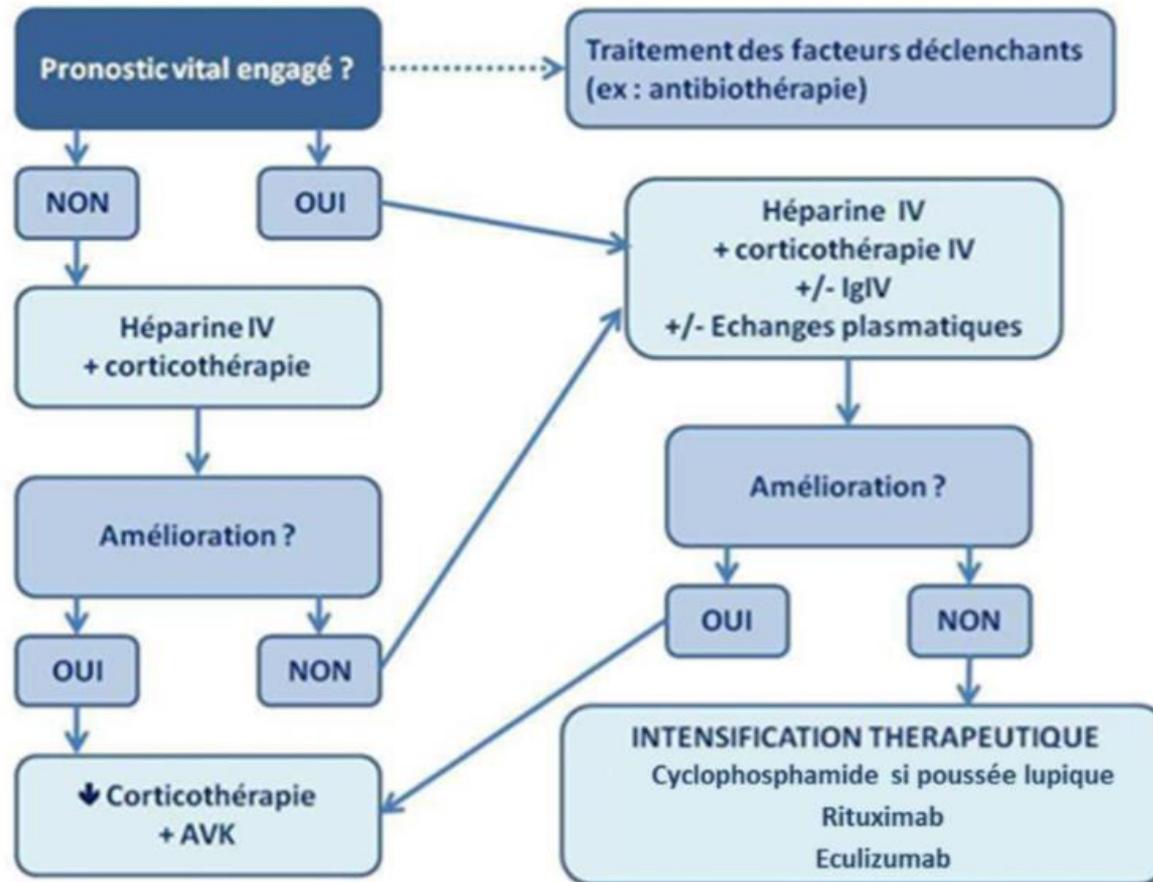
Tableau 14. Syndrome catastrophique des antiphospholipides (SAPLC) : consensus international sur les critères de classification

(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 anticardiolipines).
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



Causes des anticorps antiphospholipides

Pathologies auto-immunes ou systémiques : lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie de Horton...

Hémopathies lymphoïdes (lymphomes, leucémie lymphoïde chronique [LLC])

Infections (virales : virus de l'immunodéficience humaine [VIH], cytomégalovirus [CMV], syphilis, endocardite...)

Vaccinations

Médicaments : chlorpromazine, hydantoïne, quinine et quinidines, anti-TNF (*tumor necrosis factor*)...

Néoplasies

La présence des anticorps antiphospholipides peut être asymptomatique ou entrer dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides.

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
Prednisone en mg/j						
M1	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
M2	J29 à J42 (S5 et S6)	30	25	22,5	20	15
	J43 à J56 (S7 et S8)	25	22,5	20	17,5	15
M1	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
M2	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%)						
M0	J1, J2, J3	Solumédrol 500 à 1000 mg/j				
	Poids (kg)	80	70	60	50	40
Prednisone en mg/j						
M1	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
M2	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
M1	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
M2	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				

Lupus

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)	Déterminer le nombre de FRCV : Compter 1 pour chacun des facteurs de risque suivants : <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 Ajouter 1 en raison du lupus systémique Soustraire 1 si HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/L	Déterminer la cible de LDL-cholestérol en fonction du nombre de FRCV : <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 (intervention diététique et statine si insuffisant) Pas de traitement systématique en l'absence de dyslipidémie
	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 anticardiopline 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

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) ou Azathioprine (2 mg/kg) Pendant ≥ 2 à 3 ans (poursuite ultérieure?)	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)		Prophylaxie anti-infectieuse = vaccins +/- antibioprofylaxie
2 ^e ligne (résistant)	Switch de CYC au MMF ou du MMF au CYC		Prophylaxie primaire antithrombotique en cas de syndrome néphrotique sévère (albumine <20g/L)
3 ^e 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