

Lupus érythémateux systémique: quelle prise en charge raisonnable en 2013?

Fleur Baumann Benvenuti, Jean Dudler

Clinique de rhumatologie et Service de médecine physique et rééducation, HFR Fribourg, Hôpital Cantonal, Fribourg

Quintessence

- Le lupus érythémateux systémique est une maladie complexe et pléomorphe dont la prise en charge passe obligatoirement par la définition pragmatique d'objectifs thérapeutiques, dans le cadre d'une évaluation au moins trimestrielle clinique systématique et d'une routine biologique simple.
- L'imagerie moderne a démontré que l'atteinte articulaire lupique est une vraie arthrite inflammatoire avec synovites, ténosynovites et érosions qui doit bénéficier d'un traitement moderne visant la rémission.
- Les corticoïdes ont une efficacité rapide et quasi universelle dans toutes les atteintes lupiques, mais sont responsables d'une morbidité importante.
- Les traitements de fond conventionnels sont aussi efficaces, et le belimumab est le premier agent biologique à avoir démontré son efficacité dans le lupus qui est spécifiquement enregistré pour cette indication.
- La prise en charge moderne du lupus doit associer des mesures générales (gestion et prophylaxie des maladies cardio-vasculaires et de l'ostéoporose, photoprotection et prescription d'un anti-malarique sauf contre-indication) à un traitement spécifique (corticoïdes, tous les traitements de fond conventionnels et biologiques) nécessaire pour atteindre nos objectifs thérapeutiques, idéalement la rémission.

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie fascinante. Comme toutes les connectivites, l'étiologie reste indéterminée, impliquant de nombreux facteurs environnementaux et génétiques, connus et inconnus, qui contribuent à un large spectre de tableaux cliniques [1]. Bien que peu commune, il ne s'agit pas non plus d'une maladie rare avec une prévalence dans la population générale de 20 à 150 cas par 10 000 pour une incidence de 1 à 25 par 100 000 selon les ethnies [1–3]. Le LES touche avant tout des femmes jeunes, entre 20 et 30 ans, et son diagnostic peut être difficile avec une symptomatologie des plus pléomorphes. Les critères de classification de l'ACR restent une aide au diagnostic (tab. 1 ↻), mais ne doivent en aucun cas être le seul motif ou non de la mise en route d'un traitement.

Le LES est aussi l'archétype des maladies systémiques auto-immunes, et les principes généraux qui régissent sa prise en charge peuvent certainement être appliqués à toutes connectivites définies ou non. Le LES affecte

virtuellement tous les organes, avec une large palette de manifestations cliniques et immunologiques, mais aussi un éventail de sévérité des atteintes pour chaque organe. Il peut s'agir d'une maladie gravissime et rapidement progressive mettant en jeu le pronostic vital du patient, mais aussi d'une atteinte «purement symptomatique», sans menace d'organe, plus ou moins invalidante pour le patient.

Evaluation et définition des objectifs thérapeutiques

Une des difficultés inhérentes à une maladie aussi pléomorphe que le LES est la compréhension de la maladie dans sa globalité, mais aussi dans sa spécificité pour un individu donné. Cette difficulté est d'ailleurs un des facteurs limitants des études qui ne se sont pas focalisées sur une unique manifestation spécifique, comme l'atteinte rénale par exemple. Ceci entraîne souvent des difficultés à démontrer une efficacité globale dans un groupe disparate de patients avec des atteintes d'organes différents, bien que le traitement soit probablement efficace.

De nombreux outils et indices d'activité validés sont disponibles (SLAM: *Systemic Lupus Erythematosus Activity Measure*, ECLAM: *European Consensus Lupus Activity Measurement*, SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*, BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group index*), classiquement utilisés dans les études. Néanmoins, il est impossible de résumer un individu donné en un seul chiffre ou score dans cette maladie, et la définition pragmatique d'objectifs thérapeutiques pour un patient donné passe obligatoirement par un état des lieux systématique évaluant tous les organes sans exception. De ce point de vue, la lecture ou l'utilisation occasionnelle d'un outil comme le SLEDAI ou le BILAG peut être un excellent aide-mémoire pour nous éviter d'occulter quelques facettes de la maladie chez nos patients (les deux outils peuvent être facilement téléchargés en pdf en différentes langues, par exemple www.rhumatologie.asso.fr/03-Services/instruments-pratiques/PDF/SLEDAI.pdf).

On doit évaluer pour chaque patient quel organe est atteint, si cette atteinte est due au lupus ou non, si elle est active ou inactive, réversible ou irréversible, et susceptible à un traitement ad hoc. Par exemple, face d'une atteinte neurologique, une étiologie vasculaire ou infectieuse est bien plus fréquente qu'un neuro-lupus. Ce n'est qu'une fois ce premier pas réalisé pour l'ensemble des atteintes présentes que l'on peut définir nos objectifs



Fleur Baumann Benvenuti



Jean Dudler

JD a reçu des honoraires de conférencier et participé à un advisory board pour GSK, le fabricant du belimumab.

Tableau 1

Critères modifiés ACR 1982 de classification du LES [25].

Critères	Définition
1. Rash malaire en aile de papillon	Erythème maculo-papulaire malaire fixé, épargnant les plis nasogéniens
2. Rash discoïde	Plaques papulosquameuses
3. Photosensibilité	Rash résultant d'une réaction inhabituelle à l'exposition au soleil
4. Aphtes oraux	Ulcération indolores orales ou nasopharyngées
5. Arthrites	Arthrite touchant au moins deux articulations
6. Sérosites	a) Pleurite: douleur pleurale ou frottement pleural ou épanchement pleural OU b) Péricardite: documentée à l'ECG ou frottement péricardique ou épanchement péricardique
7. Atteinte rénale	a) Protéinurie persistante >500 mg par jour ou >3+ au stix OU b) Cylindres: érythrocytaires, granulaires, tubulaires ou mixtes
8. Atteinte neurologique	a) Convulsions: en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique OU b) Psychose: en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique
9. Atteinte hématologique	a) Anémie hémolytique: avec réticulocytose OU b) Leucopénie: <4000/mm ³ OU Lymphopénie: <1500/mm ³ à minimum 2 reprises OU Thrombocytopénie: <100000/mm ³ en l'absence d'une origine médicamenteuse
10. Atteinte immunologique	a) Anticorps anti-DNA natifs OU b) Anticorps anti-SM OU c) Anticorps antiphospholipides
11. Facteur antinucléaire	En l'absence de médicaments pouvant induire un lupus médicamenteux

Dans un contexte d'étude clinique, un patient est considéré comme souffrant d'un LES s'il présente au moins 4 des 11 critères (simultanément ou séquentiellement). Il s'agit bien de critères de classification développés pour des études dans une population uniquement caucasienne et non pas de critères diagnostiques.

thérapeutiques en fonction de la sévérité des atteintes respectives, du risque vital ou structurel, des traitements disponibles, etc., dans le respect des attentes et croyances du patient.

L'évaluation initiale sert à la définition de nos objectifs thérapeutiques de base. Évaluations clinique et paraclinique sont indissociables (tab. 2 ). Toute thérapie doit faire preuve de son efficacité (tab. 3 ). De même, le LES n'est pas une maladie figée et une réévaluation systématique et périodique des anciennes atteintes ou pour la survenue de nouvelles atteintes est obligatoire. Même un patient en phase inactive devra être évalué régulièrement, trimestriellement au moins semble-t-il [4]. Une étude récente a bien démontré l'intérêt du suivi biologique de routine, un patient sur quatre avec une maladie

stable ou apparemment inactive présentant une variable biologique muette solitaire, méritant une modification de l'attitude thérapeutique (exemples: sédiment urinaire actif, baisse du complément, augmentation du taux d'anticorps spécifiques, thrombopénie, anémie ou augmentation de la créatinine) [5]. Enfin, rappelons que le LES est une maladie chronique avec une augmentation du risque cardiovasculaire et d'ostéoporose [6], facteurs modifiables et contrôlables du risque d'ostéoporose rendant impératif le suivi en médecine générale.

Manifestations lupiques rénales et articulaires

Tout organe peut être touché par le LES, néanmoins deux manifestations fréquentes méritent une mise au point: l'atteinte rénale, de par sa gravité et son implication thérapeutique, et l'atteinte articulaire, qui de par sa fréquence et son impact sur la qualité de vie des patients est avec la fatigue une raison majeure de prescription médicamenteuse.

L'atteinte rénale et son traitement sont bien codifiés, en particulier l'atteinte glomérulaire avec six stades définis par l'International Society of Nephrology 2003, les stades III à V seul méritant un traitement agressif [7]. La difficulté pour le praticien reste dans la mise en évidence d'une éventuelle atteinte rénale. Une néphrite lupique est définie comme une protéinurie persistante de plus de 0,5 g par jour ou la présence de cylindres urinaires mixtes, y compris érythrocytaires, granuleux et tubulaire [7]. Idéalement, tout patient présentant des signes de néphrite lupique active, non préalablement traitée, devrait bénéficier d'une biopsie rénale, sauf si fortement contre-indiquée, dans le but de classifier cette atteinte et définir le traitement. En pratique, il est bon de noter que l'on peut dépister l'atteinte rénale active par un spot urinaire avec un rapport protéines/créatinine >0,5 (remplaçant la protéinurie de 24h) et un sédiment urinaire avec la démonstration de plus de 5 leucocytes et globules rouges dans le sédiment, en l'absence d'infection et au gros grossissement, à la mise en évidence de cylindres urinaires, résultats qui devraient conduire à une évaluation néphrologique.

Pour l'atteinte articulaire, l'imagerie moderne (US et IRM) a clairement démontré que les synovites et téno-synovites sont extrêmement fréquentes, et une atteinte érosive est présente dans plus de 50% des cas à l'IRM [8] et qu'il ne s'agit pas de «banales arthralgies» comme classiquement considérées. L'arthrite lupique est donc une vraie atteinte inflammatoire agressive. Il n'y a donc aucune raison de traiter cette atteinte différemment d'une polyarthrite rhumatoïde, la rémission devant être aussi notre paradigme de traitement.

Moyens thérapeutiques et prise en charge

La prise en charge de la néphrite lupique dépasse le contexte de cette mise à jour, mais succinctement elle se base de nos jours sur un traitement d'induction de rémission suivi d'un traitement de maintenance (tab. 3).

Tableau 2

Recommandations pour le suivi d'un LES en pratique quotidienne.

Évaluation	Bilan initial	A chaque visite	Bilan annuel	Remarques
Anamnèse systématique et examen clinique complet	+	+	+	Base de la prise en charge du LES
Mesure de la TA	+	+	+	
FSC	+	+	+	Screening atteinte silencieuse
VS, CRP	+	+	+	VS bonne corrélation avec l'activité de la maladie. CRP souvent basse. CAVE si augmentée, infection possible.
Fonction rénale (y compris sédiment et spot urinaire avec rapport protéines/créatinine)	+	+	+	Screening atteinte silencieuse
Complément (C3, C4)	+	+	+	Recherche d'une consommation qui dénote une maladie active
Fonction hépatique (cytolyse et cholestase)	+		+	Plus fréquemment si médicament hépatotoxique
FAN + anti-nucléoprotéines	+			Bilan initial, pas de valeur pour le suivi
Anti-dsDNA	+	+	+	Encore recommandé à chaque visite (discuté). Fct pronostic d'atteinte rénale
Anti-phospholipides, lupus anticoagulant	+			Association fréquente, à rechercher systématiquement
Facteurs de risques CV	+		+	Essentiel
Densitométrie				A discuter selon Frax ou corticothérapie (CAVE remboursement)
Radiographie du thorax	+			Imagerie de base
Autres examens complémentaires (fonctions pulmonaires, CT thoracique, US cardiaque, capillaroscopie, etc.)				Selon clinique, mais ne pas banaliser les symptômes mêmes frustrés
Vaccination	+		+	Mettre à jour les vaccinations du patient initialement, y compris pour le pneumocoque. Grippe saisonnière annuelle.

Si le cyclophosphamide oral est resté longtemps le standard, au prix de complications non négligeables à moyen et long terme, des études ont ensuite démontré que des schémas faible dose de cyclophosphamide (Eurolupus: 6 × 500 mg iv/2 semaines) étaient aussi efficaces, et que le mycophénolate et l'azathioprine étaient supérieurs ou au moins égaux au cyclophosphamide pour l'induction, mais aussi pour la maintenance [9] avec un meilleur profil de sécurité. Finalement, le rituximab n'a pas pu démontrer son efficacité, dans 2 études randomisées, donné en sus d'un traitement actif efficace, cependant de nombreuses études non contrôlées parlent en faveur d'une efficacité dans des cas réfractaires, aussi bien dans les atteintes rénales que d'autres types [9–11].

Pour l'atteinte articulaire, nous utilisons depuis longtemps et connaissons bien les bénéfices et les risques des traitements de fond comme le méthotrexate, l'azathioprine ou le léflunomide. Si les évidences démontrant l'efficacité de ces traitements dans le lupus sont limitées, il existe assez éléments convaincants pour soutenir une utilisation assez libérale de ces agents dans les atteintes lupiques compte tenu de leur profil de sécurité, en particulier par rapport à l'alternative que reste les corticoïdes [12, 13]. Par exemple le méthotrexate a un effet bénéfique aussi bien sur l'activité globale de la maladie, que sur l'arthrite, les myosites et les atteintes cutanées.

Pour la prise en charge globale, la place des anti-malariques est un peu plus particulière. S'ils sont largement utilisés, il y a là aussi peu d'études randomisées contrôlées démontrant leur efficacité directe [14]. Néanmoins,

ils ont démontré de façon assez convaincante qu'ils prévenaient les poussées, augmentaient la survie à long terme, protégeaient des dommages d'organes irréversibles et diminuaient le risque de thrombose et d'ostéoporose. Ils semblent également diminuer le risque de diabète dans cette population à risque. Si l'on peut toujours argumenter sur la validité de ces données, le ratio risque-bénéfice, avec un risque minimal et un clair bénéfice potentiel, parle en faveur d'une prescription systématique [14]. La toxicité de ce médicament est faible, principalement oculaire avec une estimation à 1% après 14 ans d'utilisation à une dose de 200 mg par jour (dose cumulée de 1000 g d'hydroxycloquine). De plus, ce risque est facilement monitorable et sans conséquence néfaste pour le patient avec un suivi adéquat [15].

Les corticoïdes ont un effet rapide et une efficacité quasi universelle dans toutes les atteintes lupiques, ils sont malheureusement aussi responsables de la plupart des comorbidités les plus graves et certainement un des facteurs clés dans les infections, une des causes les plus fréquentes de complications et de décès chez nos patients lupiques [16]. Une revue récente souligne l'importance de ces effets secondaires mêmes à petites doses [17].

La grande nouveauté dans le traitement du lupus est certainement l'enregistrement du belimumab, premier traitement spécifique pour le lupus. Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain ciblant le BAFF soluble avec une activité inhibitrice qui favorise l'apoptose des lymphocytes B autoréactifs [3, 18, 19]. Les

Tableau 3

Traitements disponibles pour le LES.

Médicaments	Indications	Effets 2° principaux
AINS	Arthrite, myalgies, sérosites, céphalées	Toxicité gastro-intestinale, hépatique et rénale, hypertensions...
Corticostéroïdes	Virtuellement pour toutes les atteintes du LES, en application topique, entérale ou parentérale selon le type et la sévérité d'atteinte d'organe	Ostéoporose, ostéonécrose, hypertension, dyslipidémie, diabète, prise pondérale, cataracte...
Antimalariques	Symptômes constitutionnels, cutanés et musculo-squelettiques. Prévention des rechutes. Syndrome des anticorps antiphospholipides	Rétinopathie, plaintes digestives, rash, myalgies, céphalées. Anémie hémolytique en cas de déficit en G6PD
Dapsone	Atteinte cutanée	Anémie hémolytique en cas de déficit en G6PD, méthémoglobinémie
Azathioprine	Néphrite lupique, autres atteintes d'organes	Myélosuppression (éviter l'association à l'allopurinol), hépatotoxicité, plaintes digestives
Méthotrexate	Arthrite, atteinte cutanée	Mucite, myélosuppression, hépatotoxicité, cirrhose, pneumonite, fibrose pulmonaire (controversée), tératogénicité
Léflunomide	Arthrite	Myélosuppression, toxicité hépatique, hypertension, perte pondérale, tératogénicité
Mycophénolate mofetil ¹	Atteinte rénale	Myélosuppression, plaintes digestives, myalgies
Cyclosporine	Atteinte rénale et hématologique	Myélosuppression, hypertrophie gingivale, toxicité hépatique et rénale, dyslipidémie, hyperuricémie, hypertension
Cyclophosphamide	Atteinte rénale et neurologique, hémorragie pulmonaire, vasculite	Myélosuppression, cystite hémorragique, maladies lymphoprolifératives, néoplasies (notamment vésical), infertilité, infections
Belimumab ²	LES actif	Plaintes gastro-intestinales, infections opportunistes
Rituximab, anti-TNF, abatacept, tocilizumab ¹	Arthrite	Infections opportunistes, allergies
Thalidomide	Atteinte cutanée	Neuropathie périphérique, thrombose veineuse profonde
IVIg	Thrombocytopénie, arthrite, atteinte rénale	Fièvre, myalgies, arthralgies, céphalées
Plasmaphérèse	Purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome des anticorps antiphospholipides catastrophique, hémorragie pulmonaire, cryoglobulinémie	

¹ Non enregistré dans cette indication; après accord préalable de la caisse maladie.² Après accord préalable de la caisse maladie.

deux études clés d'enregistrement (BLISS-52 et -76) ont démontré son efficacité dans une population de lupus actif, sans atteinte neurologique ou rénale sévère, en terme de: réponse globale (SLE responder index), diminution du nombre de poussées, réduction des doses de prednisone, normalisation du complément, négativation des sérologies anti-DNA, normalisation des taux d'immunoglobulines et amélioration significative des scores de qualité de vie [20, 21]. Au quotidien, le traitement s'administre en perfusions mensuelles, et il n'y a pas d'interactions connues ni d'ajustement de doses nécessaires pour une insuffisance rénale ou hépatique. Le bénéfice apparaît après 4–6 mois et on peut estimer globalement qu'un tiers des patients va présenter une réponse positive et satisfaisante [3]. Pour l'instant, l'efficacité à long terme a été démontrée sur quatre ans, et il n'y a pas eu d'augmentation du risque de cancer ou d'infections par rapport au groupe placebo dans les études [3].

D'autres traitements biologiques ont également été étudiés dans le lupus, notamment le rituximab comme déjà mentionné ci-dessus. Le tocilizumab et l'abatacept sont

deux autres traitements biologiques dont on s'attend à un effet bénéfique de par leur mode d'action dans le lupus [11, 22], mais qui attendent une démonstration formelle de leur efficacité. Des rapports de cas déjà publiés sont encourageants, en particulier pour les cas réfractaires aux autres traitements disponibles [23]. A noter finalement que l'on peut espérer de nouveaux agents thérapeutiques ciblant en particulier les lymphocytes B, la co-stimulation (entre cellules présentatrices d'antigènes et lymphocytes T) ou les interférons dans un futur proche [24].

Conclusion

Il est probablement temps de redéfinir nos stratégies thérapeutiques dans le LES, notamment dans l'atteinte articulaire et rénale, et appliquer les mêmes principes qui ont fait notre succès dans la prise en charge moderne de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthrites. Une définition claire des objectifs en visant une activité minimale ou une rémission, une évaluation régulière et

sans complaisance, et finalement une utilisation des moyens modernes mis à notre disposition s'imposent. Si les corticoïdes sont presque universellement efficaces et indispensables, en particulier à court terme, leur toxicité à moyen et long terme nous pousse vers une prise en charge sans corticoïdes. A l'inverse, les données d'efficacité et de sécurité des traitements de fond conventionnels et biologiques doivent nous inciter à les utiliser plus largement. Ce type de prescription reste toutefois le rôle du spécialiste.

La prescription au long cours, sauf contre-indication, d'hydroxychloroquine, entre 200 et 400 mg par jour, devrait se faire chez tous nos patients. D'un point de vue légal, l'hydroxychloroquine, de même que le méthotrexate et l'azathioprine sont enregistrés pour la prise en charge du lupus et doivent donc être utilisés en première intention. En cas d'échec, un essai de traitement par belimumab s'impose, ce dernier étant le seul traitement biologique enregistré spécifiquement pour cette indication.

Malgré tout, l'expérience clinique nous présente des patients réfractaires à tout traitement enregistré et notre conviction est d'essayer des traitements alternatifs non enregistrés – après obtention d'une garantie de prise en charge – dans le but de faire passer le patient et sa qualité de vie avant la froide preuve scientifique. Par contre, il ne faudra pas hésiter non plus à essayer d'autres alternatives conventionnelles ou biologiques dans des cas réfractaires dans le cadre d'une maladie orpheline, mais toujours après demande de garantie de prise en charge.

Si les évidences doivent guider et rendre nos choix raisonnables, ce sont finalement les objectifs qui priment. Pour terminer, hormis les objectifs thérapeutiques spécifiques, il ne faut pas oublier non plus que si la survie des LES s'est nettement améliorée ces derniers 50 ans, ils restent confrontés à un risque accru de cancer, de maladies cardiovasculaires et d'ostéoporose précoce responsables d'une morbidité et mortalité importante. L'impact du médecin généraliste se trouve selon nous dans la chasse aux cofacteurs de risque cardiovasculaire, d'ostéoporose et cancer et leur dépistage et traitement agressif (lutte antitabac, diabète, dyslipidémies, dépistage des cancers selon les recommandations usuelles, etc.), sans oublier l'importance de l'exposition au soleil et ses effets nocifs et donc la nécessité d'une protection solaire systématique. Une prise en charge optimale du LES ne peut se faire sans la complicité entre le médecin spécialiste et le médecin généraliste.

Correspondance:

PD Dr Jean Dudler
Clinique de rhumatologie
et Service de médecine physique
et rééducation
HFR Fribourg
Hôpital Cantonal
CH-1708 Fribourg
[jean.dudler\[at\]h-fr.ch](mailto:jean.dudler[at]h-fr.ch)

Références

La liste complète des références se trouve sous www.medicalforum.ch.