

# TRAITEMENT DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE

## PRINCIPALES RÈGLES DE PRESCRIPTION

**Professeur Eric Hachulla,**  
**Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes et Maladies Systémiques Rares**  
**Service de Médecine Interne, Hôpital Claude Huriez, CHU Lille**

La meilleure connaissance physiopathologique de la maladie lupique, l'identification de critères d'évolutivité de la maladie, l'avènement des corticoïdes et l'utilisation des immunosuppresseurs a considérablement modifié le pronostic du lupus érythémateux systémique (LES) ces 50 dernières années. En effet, la survie à 5 ans qui était inférieure à 50 % en 1955 est actuellement supérieure à 90 %. La multiplicité des formes cliniques de LES amène ici à discuter les grands principes de traitement de cette maladie auto-immune qui entrevoit depuis peu les bénéfices des biothérapies que connaît la polyarthrite rhumatoïde depuis de nombreuses années. L'objectif à court terme est un contrôle rapide des atteintes viscérales de la maladie en pesant bien les risques des traitements immunosuppresseurs notamment, l'objectif à long terme est de définir le traitement minimal efficace pour maintenir la maladie en rémission, permettre une qualité de vie appréciée par le patient avec un nouvel objectif qui est la protection cardiovasculaire.

Enfin la prévention de la pathologie iatrogène a bénéficié de l'essor des nouvelles médications utilisables dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose cortisonique auxquelles s'ajoutent des recommandations générales.

### Règles générales

Qu'il s'agisse d'une forme modérée ou d'une forme sévère, la photoprotection (crèmes protectrices vis-à-vis des UVA et

UVB), la suppression du tabac et l'arrêt des estrogènes sont nécessaires. Il faut par ailleurs s'assurer de l'absence de médicaments inducteurs car, dans ce cas précis, leur simple arrêt peut amener une rapide guérison ou rémission.

### Traitement des formes modérées

#### ◆ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Dans les formes à prédominance articulaire, les AINS peuvent être choisis en 1<sup>ère</sup> intention, associés aux antalgiques de type niveau 1 ou 2. De manière générale, les AINS sont bien supportés chez les patients lupiques. Il faut cependant bien connaître le risque majoré de photosensibilité, notamment avec le piroxicam, ainsi que le risque de méningite aseptique inhérent à l'utilisation de tous les AINS, mais 90 % des cas rapportés dans le LES concernent l'utilisation de l'ibuprofène. Quel que soit l'AINS choisi, il faudra toujours contrôler régulièrement le poids, la survenue d'œdèmes des membres inférieurs, la pression artérielle et la fonction rénale.

#### ◆ Corticothérapie par voie locale

Les corticoïdes en topique (de préférence de niveau III, dermocorticoïdes d'activité modérée de type désonide, Locapred®) peuvent être utilisés de manière temporaire sur certaines lésions cutanées. Leur utilisation prolongée peut amener des phénomènes d'atrophie particulièrement sur la face.

#### ◆ Antipaludéens de synthèse (APS)

Les APS (hydroxychloroquine en 1<sup>ère</sup> intention) sont un traitement efficace des atteintes cutanées et articulaires du LES. Ils peuvent aussi prévenir les poussées de la maladie. A l'inverse l'arrêt de l'hydroxychloroquine double le risque de poussées lupiques dans les 6 mois qui suivent. L'hydroxychloroquine est un traitement de fond incontournable

quelque soit la forme clinique de lupus:

- \* elle améliore le profil glucidique et lipidique, LDL cholestérol significativement inférieurs et moins d'insulinorésistance
- \* c'est un facteur protecteur de survenue de séquelles liées à la maladie (HR = 0,23 ; IC 95 % = 0,12 - 0,47)
- \* elle a un effet protecteur sur les séquelles rénales (OR = 0,31; IC 95 % = 0,17 - 0,57)
- \* c'est un facteur protecteur de survenue de BAV congénital (OR = 0,23 ; IC 95 % = 0,11 - 0,49).
- \* amélioration de la survie (OR à 0,319 (IC 95 % = 0,118-0,864).

Le mécanisme d'action des antipaludéens de synthèse dans le lupus est complexe : photoprotection, inhibition de la cytotoxicité cellulaire dépendant, action lysosomale, inhibition de la peroxydation lipidique, action antioxydante, antihyperlipémiant, effet antiprothrombotique/antiplaquettaire notamment. En agissant sur le macrophage, ils inhibent la production de médiateurs inflammatoires comme l'interleukine 1 et l'interleukine 6. Il est cependant probable que le principal mécanisme d'action des APS dans le lupus se fasse via l'inhibition des Toll-like-recepteurs (TLRs) comme cela a été démontré récemment. 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.

Les APS sont administrés de préférence en une prise unique le soir pour réduire les nausées et autres troubles digestifs habituellement temporaires. Les dernières recommandations de la Société Américaine d'Ophtalmologie sont de réaliser un bilan ophtalmologique initial puis une surveillance dépendant de l'âge (après 30 ans au moins tous les 5 ans, après 40 ans au moins tous les 2 à 4 ans, après 65 ans tous les ans).

**Principaux médicaments inducteurs de lupus pour lesquels la relation de cause à effet a été établie (d'après Vergne. Drug Saf 2000;23:279)**

- Acebutolol
- Anti-TNF
- Carbamazépine
- Chlorpromazine
- Hydralazine
- Isoniazide
- Methyldopa
- Minocycline
- Pénicillamine
- Practolol

L'examen ophtalmologique doit comprendre un fond d'oeil, un champ visuel, une vision des couleurs et doit être complété par un électrooculogramme ou un électrorétinogramme. Les maculopathies sont exceptionnelles si l'hydroxychloroquine est utilisée à des doses  $\leq 6,5$  mg/kg/j de poids corporel (idéal » (exceptionnelles aussi avec la chloroquine si elle est utilisée à des posologies  $\leq 3,5$  mg/kg de poids idéal). Si la chloroquine est employée, la dose maximale à ne pas dépasser est de 3,5 mg/kg/j.

La plupart des auteurs et des experts maintiennent aujourd'hui les antipaludéens de synthèse pendant la grossesse, l'hydroxychloroquine est souvent préférée, sa tolérance est excellente. Le dosage de la concentration sérique de l'hydroxychloroquine pourrait être un bon reflet de l'observance thérapeutique, une concentration  $> 200$  ng/mL étant communément retrouvée chez les patients qui paraissent compliants.

#### ◆ Corticothérapie par voie générale

Les formes modérées de LES ont fréquemment besoin d'une corticothérapie par voie générale. Des doses  $\leq 10$  mg/j d'équivalent de prednisone peuvent suffire à contrôler une poussée inflammatoire articulaire ou une poussée cutanée. Il peut être nécessaire pendant 15 jours à 3 semaines de mettre de plus fortes doses en évitant de dépasser 15 à 20 mg. Des doses plus élevées sont nécessaires dans les formes réfractaires ou sévères de la maladie. La prescription de corticoïdes doit toujours s'accompagner des règles hygiéno-diététiques habituelles et des mesures de prévention de l'ostéoporose. L'épargne cortisonique doit être un souci permanent.

#### Traitement des formes sévères

##### ◆ Corticoïdes à fortes doses

Les corticoïdes à fortes doses sont utilisés dans les formes réfractaires ou sévères de la maladie mettant en jeu le pronostic vital ou le pronostic fonctionnel d'organe. On débute en général par la méthylprednisolone 1 g (ou 15 mg/kg) en perfusion intraveineuse. Ce bolus peut être renouvelé 3 jours consécutivement, puis un relais est fait par la prednisone à la dose de 1 mg/kg/j.

##### ◆ 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 1ère intention. Les doses recommandées vont de 10 à 20 mg/semaine. Une étude contre placebo a montré que le méthotrexate 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 différents effets indésirables, notamment de risques infectieux et d'aménorrhée. Le protocole cyclophosphamide « mini bolus » préconise l'administration de 500 mg de cyclophosphamide en bolus tous les 15 j jusqu'à 6 perfusions, un relais est ensuite fait par l'azathioprine à la posologie de 2 mg/kg/j 15 j après le dernier bolus.

Le **mycophénolat mofétil (MMF ou Cellcept®)** utilisé aussi dans les atteintes rénales de classes III et IV de l'OMS donne des résultats comparables au cyclophosphamide en traitement d'induction pour l'obtention de la rémission avec moins de risques infectieux et d'aménorrhées.

Le MMF à 2,5 ou 3g/j est aujourd'hui souvent préféré au cyclophosphamide en traitement d'attaque. Cette posologie doit être maintenue durant au moins 6 mois, vraisemblablement plutôt même 1 an au

vue des rechutes non rares observées après réduction des doses à 2 g.

##### ◆ Biothérapies

##### Rituximab

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 ne se limite pas à la production 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.

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 il n'y ait aucune étude randomisée dont les résultats soient publiés démontrant le bénéfice de cette molécule. Le rituximab s'administre en perfusion intraveineuse à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines consécutives ou à la dose de 2 fois 1 g espacées de 15j. On peut estimer que le rituximab permet de mettre en rémission complète ou partielle environ  $\frac{3}{4}$  des patients lupiques ayant une poussée sévère réfractaire au traitement corticoïde et immunosuppresseur.

S'il existe en France un protocole thérapeutique temporaire (PTT) permettant l'utilisation du rituximab dans le lupus systémique réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques, il n'y a pas à ce jour de recommandation internationale plaçant le rituximab dans la stratégie thérapeutique du lupus et il persiste de nombreuses interrogations concernant ses modalités

exactes d'utilisation.

### **Belimumab**

Le belimumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-BLyS qui intervient dans la survie des lymphocytes B, dans la différenciation lymphocytaire B et dans le switch des immunoglobulines. Les résultats d'une première étude randomisée sont encourageants, une étude de phase III a tout récemment montré qu'il s'agissait d'un excellent traitement de fond chez les patients ayant un lupus actif. Cependant cette molécule ne sera sans doute pas disponible avant au moins 2 ans.

### **Atacicept**

L'atacicept est une protéine de fusion associant un résidu du récepteur TACI et la fraction Fc d'une immunoglobuline. L'atacicept est une molécule qui va favoriser l'apoptose des lymphocytes B réactifs et va aider à restaurer la fonction T régulatrice. L'atacicept a confirmé récemment dans une étude de phase 1b sa bonne tolérance. Ce traitement prometteur dans le lupus fait actuellement l'objet d'une étude de phase II/III. Ce médicament n'est pour l'instant utilisable que dans le cadre de protocoles.

#### ◆ **Autres traitements**

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 agressif ne peut résulter que d'une concertation collégiale rapprochant le médecin référent assurant le suivi du lupus, les hématologistes, les infectiologues voire les réanimateurs.

#### ◆ **Autres traitements**

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 agressif ne peut résulter que d'une concertation collégiale rapprochant le médecin référent assurant le suivi du lupus, les hématologistes, les infectiologues voire les réanimateurs.

Le **tacrolimus** ou FK-506 (Prograf®) a un mécanisme d'action assez voisin de la ciclosporine. Ces deux médicaments inhibent les lymphocytes T activités. Le tacrolimus et la ciclosporine se fixent sur différentes protéines cytoplasmiques avec des affinités différentes beaucoup plus importantes pour le tacrolimus expliquant que cette molécule a des propriétés immunosuppressives très largement supérieures à la ciclosporine. On dispose de données pour penser que cette molécule pourrait apporter un bénéfice notamment dans la néphropathie lupique, mais des études randomisées sont nécessaires.

Le **thalidomide** est un médicament particulièrement intéressant 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. La somnolence que peut induire ce médicament nécessite la prise le soir. Une contraception efficace chez la femme en période d'activité génitale est obligatoire avec un contrôle régulier du test de grossesse et une surveillance électromyographique du fait du risque de neuropathie.

[ehachulla@chru-lille.fr](mailto:ehachulla@chru-lille.fr)

## **LUPUS REUNION**

40 chemin Ylang Ylang  
Le Moufia  
97490 Ste Clotilde

Téléphone : 0692 55 98 63  
Messagerie : [lupus\\_reunion@yahoo.fr](mailto:lupus_reunion@yahoo.fr)  
[www.lupusreunion.com](http://www.lupusreunion.com)