

# **SOCIETE MEDICALE DES HOPITAUX DE PARIS**

Association reconnue d'utilité publique - FMC n° 11752573775

Hôpital Hôtel Dieu - Service de Médecine Interne  
1, place du Parvis Notre-Dame - 75181 PARIS Cedex 4

## **53<sup>e</sup> JOURNEE FRANÇAISE DE MEDECINE** du Professeur Daniel SERENI

### **ACTUALITÉS DU LUPUS**

**Organisateur :**

Professeur Jean-Charles PIETTE

**Vendredi 23 mars 2007**

**9 h 30 – 17 h 15**

**Amphithéâtre Rouvillois  
Ecole d'Application du Service de Santé des Armées  
1, Place Alphonse Laveran – 75005 Paris**

## **MATINEE**

- 9 h 00**      **Accueil**
- 9 h 30**      Cytokines et chémokines  
*Dr Alexis MATHIAN, Hôpital Pitié-salpêtrière, Paris*
- 10 h 00**      Aspects dermatologiques du Lupus  
*Dr Camille FRANCES, Hôpital Tenon, Paris*
- 10 h 30**      Origine et pathogénicité des anticorps antiphospholipides  
*Pr Jean-Louis PASQUALI, Hôpital de Strasbourg*
- 11 h 00**      **PAUSE**
- 11 h 30**      Nouvelle classification des lésions rénales du lupus systémique  
*Pr Philippe LESAVRE, Hôpital Necker, Paris*
- 12 h 00**      Syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides  
*Pr Jean-Charles PIETTE, Hôpital Pitié-salpêtrière, Paris*

## **APRES-MIDI**

- 14 h 00**      Contraception et lupus systémique  
*Pr Anne GOMPEL, Hôpital Hôtel Dieu, Paris*
- 14 h 30**      Grossesse lupique  
*Pr Bertrand WECHSLER, Hôpital Pitié-salpêtrière, Paris*
- 15 h 00**      Hydroxychloroquine : le renouveau  
*Dr Nathalie COSTEDOAT, Hôpital Pitié-salpêtrière, Paris*
- 15 h 30**      Traitement des néphropathies lupiques  
*Dr Eric DAUGAS, Hôpital Saint-Louis, Paris*
- 16 h 00**      Lupus : les traitements du futur  
*Pr Zahir AMOURA, Hôpital Pitié-salpêtrière, Paris*
- 16 h 40**      Pronostic à long terme. Recommandations pour la prise en charge  
*Pr Jean-Charles PIETTE, Hôpital Pitié-salpêtrière, Paris*
- 17 h 15**      Fin de la journée

## **ROLES DES CYTOKINES ET CHIMIOKINES DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DU LUPUS**

*Alexis MATHIAN*

*Hôpital Pitié-salpêtrière, Paris*

Le Lupus Systémique (LS) est une maladie auto-immune complexe caractérisée par l'inflammation chronique de différents organes associée à la présence d'anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires. Les cytokines sont des petites glycoprotéines qui, organisées sous la forme de plusieurs réseaux complexes, contrôlent et coordonnent les différents acteurs des systèmes hématopoïétiques, immunitaires et inflammatoires. Elles peuvent être subdivisées en *facteurs de croissance*, *interférons* qui ont par définition des propriétés antivirales et *interleukines* qui permettent les communications entre les cellules immunitaires. Par ailleurs, les *chimiokines* constituent un sous groupe de cytokines directement impliquées dans le recrutement et l'activation des leucocytes, ainsi que d'autres cellules, sur le lieu de l'inflammation. De par leurs fonctions centrales dans l'organisation des réponses immunes et inflammatoires, les cytokines sont fortement impliquées dans la physiopathologie de nombreuses maladies auto-immunes et en particulier du LS. Parmi les cytokines impliquées dans la physiopathologie du LS, nous aborderons plus spécifiquement le rôle des interférons gamma et alpha (IFN-g et IFN-a), de l'Interleukine-10 (IL-10) et du B-Lymphocyte Stimulator (BLyS). Leurs inhibitions, principalement par des anticorps neutralisants, constituent de nouvelles stratégies thérapeutiques qui sont actuellement testées dans plusieurs essais thérapeutiques.

## ASPECTS DERMATOLOGIQUES DU LUPUS

*Camille FRANCES  
Hôpital Tenon, Paris*

Plusieurs types de manifestations cutanées sont observées au cours des lupus : les lésions lupiques caractérisées par une atteinte de la jonction dermo-épidermique et les manifestations non lupiques, vasculaires ou non vasculaires, surtout présentes dans les formes systémiques. Les lupus érythémateux aigu, subaigu et chronique diffèrent par leur aspect clinique, leur aspect histologique et leur évolution ainsi que par la fréquence de l'association avec un lupus systémique. Le lupus érythémateux aigu est soit localisé au visage en loup, soit plus diffus. Le lupus subaigu est annulaire ou psoriasiforme. Les LEC regroupent le lupus discoïde, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelures ou lupus pernio, le lupus profond ou panniculite lupique. L'atteinte palmoplantaire du lupus discoïde est souvent érosive, très douloureuse, particulièrement résistante aux traitements, invalidante sur le plan fonctionnel, gênant la marche en cas de lésions plantaires et empêchant toute activité manuelle en cas de lésions palmaires. Une atteinte unguéale est fréquemment observée dans les formes digitales profuses, à l'origine de dystrophies pseudolichéniennes. Les lésions muqueuses simulent un lichen. Les rapports entre lupus tumidus et maladie de Jessner et Kanoff sont très étroits ; ces 2 entités étant de plus en plus considérées comme identiques. Le lupus à type d'engelures est caractérisé par sa localisation (extrémités des doigts et orteils, oreilles, nez, mollets, talons, coudes, genoux), et un aspect à type d'engelure persistant en dehors de la saison froide. Dans la littérature, ce terme est souvent employé à tort pour dénommer toute lésion lupique des extrémités quel que soit son aspect clinique. Tous les intermédiaires existent entre la panniculite lupique ou lupus érythémateux profond et la panniculite histiocytaire cytophagique. En dehors d'une activité franche du lupus systémiques, les lésions digitales au cours du LEAD sont très souvent d'origine lupique, rarement d'origine vasculaire.

Les lésions vasculaires sont secondaires à une atteinte vasculitique ou thrombotique des vaisseaux cutanés. Un diagnostic précis est indispensable étant donné les conséquences thérapeutiques totalement opposées. Le livédo ramifié est statistiquement associé aux antiphospholipides et au phénotype artériel et microcirculatoire du syndrome des antiphospholipides. Parmi les lésions non lupiques et non vasculaires, les anétochromies sont dans notre expérience constamment associées aux aPL.

## ORIGINE ET PATHOGENICITE DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

*Jean-Louis PASQUALI*

*Centre National de Référence pour maladies Auto-Immunes et Systémiques Rares  
Médecine Interne et Immunologie-Clinique, Strasbourg*

Les auto-anticorps antiphospholipides (APL) reconnaissent le plus souvent des complexes protéines-phospholipides (PL) anioniques. La constitution de ces complexes est courante, liée à la forte affinité de ces protéines (telles que la  $\beta 2$  glycoprotéine I, la Prothrombine, la protéine C, etc...) pour les PL anioniques. Certains lymphocytes B qui produisent naturellement des APL ne sont pas éliminés du répertoire B normal, échappant aux mécanismes radicaux de la tolérance lymphocytaire. Ils peuvent alors être activés, en particulier lors de processus infectieux, et sécréter des APL de façon transitoire. Le rôle physiologique de ces APL est probable, contribuant à la clairance des corps apoptiques qui expriment des PL anioniques à leur surface. Au décours du processus infectieux aigu, la production des APL diminue pour rejoindre le niveau basal très bas correspondant à la situation normale. Au cours du syndrome des APL (SAPL), les APL gagnent en affinité, peut-être aussi acquièrent de nouvelles spécificités pour des complexes protéines-PL. Pour des raisons encore mal connues, en partie génétiquement contrôlées, la production des APL devient constante et susceptible d'être pathogène en raison d'une maturation d'affinité ayant introduit des mutations somatiques.

La pathogénicité des APL est à présent établie au cours du SAPL. Les évidences les plus fortes viennent des transferts positifs d'APL purifiés à des modèles expérimentaux murins, transferts qui reproduisent la pathologie humaine observée au cours du SAPL. En effet, le transfert passif d'APL à la souris enceinte reproduit des avortements et des résorptions fœtales dont les mécanismes effecteurs sont variés et mieux connus. Dans ces modèles expérimentaux, il a été montré que certains APL provoquent tardivement des phénomènes inflammatoires placentaires, dépendant de l'activation de la voie classique du complément, alors que d'autres provoquent précocement des résorptions fœtales, sans phénomène inflammatoire placentaire, tous deux répondant favorablement à l'Héparine. L'analyse détaillée de ces modèles devrait permettre de proposer des approches thérapeutiques nouvelles au cours du SAPL.

## NOUVELLE CLASSIFICATION DES LESIONS RENALES DU LUPUS SYSTEMIQUE

*Philippe LESAVRE*

*Hôpital Necker, Paris*

La classification « ISN/RPS 2004 » de la glomérulonéphrite lupique est fondée sur la classification WHO de 1974. Elle vise à lever les ambiguïtés introduites dans les versions ISKDC/WHO 1982 et WHO 1995. Idéalement, cette classification révisée devrait améliorer la circulation des données entre pathologistes et entre cliniciens et pathologistes ; définir des catégories qui permettent une meilleure prise en charge clinique ; homogénéiser les données des différentes études épidémiologiques, pronostiques ou thérapeutiques.

Dans l'ensemble, ces classifications sont fondées sur la codification des lésions glomérulaires. Ainsi, les lésions interstitielles et vasculaires ne sont pas prises en compte, mais la classification « ISN/RPS 2004 » est très explicite ; les lésions de fibrose interstitielle, d'atrophie tubulaire et les lésions vasculaires (microangiopathie thrombotique, nécrose vasculaire extra-glomérulaire) doivent être décrites en raison de leur importance pronostique et thérapeutique.

### **La classification ISN/RPS :**

1/ supprime la classe I : glomérules normaux

2/ donne une définition précise de la classe III ( focale: atteinte de moins de 50 % des glomérules) et de la classe IV (diffuse : atteinte de plus de 50 % des glomérules).

3/ introduit deux classes IV différentes : IV-G (plus de 50 % des glomérules atteints ont des lésions globales, c'est-à-dire touchant plus de 50 % d'un glomérule donné) et IV-S (plus de 50 % des glomérules atteints ont des lésions segmentaires).

4/ Chacune de ces trois classes (III, IV-G et IV-S) sont catégorisées selon la nature active ou scléreuse des lésions : A, active ; A/C, active-chronique (scléreuse) ; C, chronique (scléreuse). Le pourcentage de lésions actives et de lésions chroniques (scléreuses) est précisé par le pathologiste.

5/ La forme extra-membraneuse (classe V) peut être associée à des lésions de classe III ou de classe IV. Elle est dite III+V ou IV+V

6/ La classe VI est définie par la présence de > 90 % des glomérules scléreux.

La distinction IV-G, IV-S a été introduite dans la classification « ISN/RPS 2004 » en raison des données publiées par le groupe de Chicago (Korbet S.M. et Schwartz M.), révélant que le pronostic des formes IV-G est moins bon que celui des formes IV-S. Le bien fondé de cette distinction a été récemment confirmé par l'étude de séries au Japon et en France.

Enfin, la reproductibilité a été testée par 97 pathologistes au Royaume-Uni. La classification « ISN/RPS 2004 » améliore la reproductibilité du classement par rapport à la classification WHO.

## **SYNDROME « CATASTROPHIQUE » DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES**

*Jean-Charles PIETTE, Zahir AMOURA*

*Hôpital Pitié-salpêtrière, Paris*

Le SAPL catastrophique (SAPLC) est caractérisé par le caractère simultané des thromboses, leur diffusion, et surtout leur prédominance pour la microcirculation. En quelques jours, le malade est conduit en réanimation par une défaillance multiviscérale associant atteinte rénale responsable d'une HTA sévère, encéphalopathie, myocardopathie, détresse cardio-respiratoire et diverses manifestations digestives ou cutanées. Le SAPLC complique moins de 1% des SAPL, qu'ils soient primaires ou associés à un lupus. Il est parfois révélateur. Cet épisode survient parfois dans les suites d'une infection, d'un geste chirurgical et/ou d'un arrêt de l'anticoagulation parfois très bref. La mortalité à court terme du SAPLC est classiquement proche de 50% ; elle résulte généralement de l'atteinte neurologique ou myocardique ou bien d'une infection. Le diagnostic différentiel du SAPLC peut faire discuter divers cadres: autres microangiopathies thrombotiques, coagulation intravasculaire disséminée, mais surtout thrombopénie et thromboses multiples induites par l'héparine, leurs frontières avec le SAPLC étant parfois mal délimitées.

Le traitement curatif du SAPL catastrophique demeure partiellement empirique. L'administration d'une forte héparinisation et d'une corticothérapie est associée dans les cas graves à une mesure visant à réduire le titre des aPL : échanges plasmatiques ou perfusions d'immunoglobulines. L'amélioration de la prise en charge péri-opératoire des patients atteints de SAPL devrait permettre d'éviter certains épisodes de SAPLC.

Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome : international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530-534.

Cervera R, Asherson RA, Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:575-90.

Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2568-76.

Erkan D, Leibowitz E, Berman J, Lockshin MD. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. *J Rheumatol* 2002;29:843-9.

## CONTRACEPTION ET LUPUS SYSTEMIQUE

*Anne GOMPEL*

*Hôpital Hôtel Dieu, Paris*

La contraception estro-progestative date de la fin des années 60. Ces produits se sont révélés être responsables d'effets délétères au niveau vasculaire, artériel et veineux. Les accidents étaient plus fréquents chez les femmes ayant d'autres facteurs de risque associés comme le tabac, un diabète, une hypertension artérielle, une hyperlipémie et un âge de 35-40 ans. De nouveaux produits ont été développés avec une réduction progressive des contenus en stéroïdes de synthèse (pilules minidosées) et de nouveaux progestatifs (2<sup>e</sup> puis 3<sup>e</sup> générations). L'incidence des accidents vasculaires sous pilules a diminué sans cependant devenir comparable à celle des femmes sans pilule. Il est apparu de plus, plus récemment, que les pilules comportant des progestatifs de troisième génération étaient pourvoyeuses d'un risque accru de thrombose veineuse par rapport aux contraceptions orales de deuxième génération, en raison d'une potentialité plus estrogénique. Les alternatives habituelles aux estroprogestatifs sont les contraceptions progestatives. Les produits ayant l'AMM en contraception sont les microprogestatifs, produits dérivés des progestatifs norstéroïdes utilisés à très faibles doses. Ils paraissent dénués d'effets délétères vasculaires veineux. Le problème principal est leur efficacité incomplète améliorée cependant avec la dernière-née, Cérazette<sup>®</sup> comportant du 3 céto-désogestrel dont l'action antigonadotrope plus forte que celle des précédents permet un oubli de 12 h. Cependant elle n'a pas du tout résolu les problèmes de contrôle du cycle et de tolérance gynécologique souvent médiocre de ces produits (saignements, douleurs pelviennes ou mammaires, kystes fonctionnels de l'ovaire. L'implant de 3 céto-désogestrel (Implanon<sup>®</sup>) de durée trois ans expose aux mêmes inconvénients que les microprogestatifs. Il nous est donc habituel d'indiquer chez les femmes à haut risque vasculaire en première intention le Lutéran<sup>®</sup>, progestatif pregnane ou l'Androcur<sup>®</sup> quand il est nécessaire d'être très antigonadotrope. Dans une série personnelle de 200 patientes lupiques, sous contraception pregnane, aucune grossesse n'a été observée en 4 ans de suivi moyen, une TVP et un infarctus du myocarde (chez une femme de 48 ans, fumeuse et ayant un aPL), un nombre très inférieur de poussées par rapport à la période précédant la contraception

progestative (qui peut cependant coïncider avec la prise en charge du lupus). De plus, plus de 60 % des femmes ayant pris une CO ont fait une poussée sous cette contraception. Dans cette série, ont été inclus tous les types de lupus sans restriction de facteurs de risque ou d'évolutivité. La tolérance gynécologique a été équivalente à celle d'un CO estro-progestative. Faut-il revoir nos certitudes ? Viennent de paraître deux articles qui plus est, utilisant la randomisation pour une étude de contraception estroprogestative dans le lupus. La première étude « Oral contraceptive-SELENA » est une étude de non-infériorité, et a randomisé 183 femmes ayant un lupus systémique calme (SLEDAI  $\leq$  4 et  $<$  0,5 mg/kg de cortisone) ou modérément actif (SLEDAI : 5-12) entre une minipilule de première génération et un placebo ; les femmes ont été suivies un an. Ont été exclues les femmes ayant un antécédent de TVP ou un anticorps anticardiolipine ou un anticoagulant lupique. La conclusion est qu'il n'y a pas eu de différence significative de poussées sévères, modérées, des SLEDAI et de TVP. A noter 37 % d'arrêts du médicament ou du placebo avant la fin de l'étude. Une deuxième étude mexicaine a randomisé 162 femmes entre une pilule estro-progestative de 2<sup>e</sup> génération, un stérilet et un microprogestatif. Là encore, aucune différence entre les trois groupes sur les critères cliniques ou les Sledai avec aussi arrêt dans 40 % des cas. Cinq grossesses ont été observées, deux sous CO, deux avec le microprogestatif et un avec le DIU. Dans cette dernière étude, les femmes qui ont accepté de rentrer dans l'étude avaient plus souvent utilisé auparavant une contraception ce qui a sans doute éliminé celles qui avaient fait une poussée. Nous pensons que du fait du nombre d'arrêt en cours d'étude dans ces deux essais la puissance nécessaire n'a pas été atteintes pour répondre à la question. De plus ces études répondent encore moins à la question des lupus sévères ou avec antécédent de thrombose ou aPLs. Nous ne pensons donc pas légitime de modifier nos attitudes d'autant que les progestatifs utilisés en France ne sont pas disponibles dans d'autres pays et offrent une contraception efficace et relativement bien tolérée.

## **GROSSESSE LUPIQUE**

*Bertrand WECHSLER*

*Hôpital Pitié-salpêtrière, Paris*

Au cours du lupus, du fait du rôle délétère des œstrogènes, la grossesse a longtemps relevé d'une contre-indication totale. Actuellement une autorisation raisonnée est le plus souvent possible, sous couvert d'un suivi rapproché et régulier. Les problèmes survenant au cours de la grossesse peuvent relever du lupus lui-même, du syndrome des antiphospholipides associé et de la présence des anticorps anti SSA et/ou SSB.

### **I. ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES ET SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES**

Les anticorps antiphospholipides ont un rôle délétère primordial et ont dû contribuer, avant leur identification, à attribuer au seul lupus le mauvais pronostic de la grossesse. Les complications obstétricales définissent en partie le SAPL obstétrical en sachant que les critères actuellement exigés sont :

- 1) une mort fœtale ; ou
- 2) une naissance prématurée (à ou avant la 34<sup>e</sup> semaine de grossesse) en raison d'une pré-éclampsie sévère ou d'une éclampsie, ou d'une insuffisance placentaire sévère d'un nouveau-né morphologiquement normal ; ou
- 3) au moins 3 avortements spontanés consécutifs inexplicables avant la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse. En l'absence de traitement, lorsque le SAPL s'est déjà exprimé, le taux de grossesses menées à terme est modeste et se situe aux environs de 10 %. Par contre, lorsque les mesures adéquates sont prises, la grossesse aboutit dans 63 % à 100 % à la naissance d'un enfant vivant. Divers protocoles ont été proposés, utilisant l'héparine et/ou l'aspirine à dose antiagrégante plaquettaire. La corticothérapie, sans bénéfice précis pour le SAPL, expose à un risque plus élevé de rupture prématurée des membranes et de pré-éclampsie. En cas d'échec se discute l'adjonction d'immunoglobulines.

### **II. LE LUPUS LUI MEME**

**La fertilité** des femmes lupiques est comparable à celle de la population générale en dehors de l'aménorrhée accompagnant les poussées sévères et les traitements prolongés par cyclophosphamide. Les ovarites auto-immunes sont exceptionnelles. Chez des femmes traitées pour stérilité, des poussées ont été signalées après une induction d'ovulation alors que le LES était stabilisé ou chez des femmes exemptes de LES mais ayant un terrain prédisposant. Toutefois, le risque de poussée paraît moindre avec le clomiphène qu'avec les gonadotrophines et des grossesses après fécondation in-vitro planifiée ont pu être menées avec succès en essayant de prévenir les complications prévisibles.

#### **L'activité de la maladie lupique**

La survenue de poussées durant la grossesse et le post-partum a été estimée à 60 % des cas dans les études prospectives et sont sévères dans 10 % des cas. Une partie de ces poussées pourrait être attribuée à l'arrêt intempestif des antimalariques de synthèse. Lorsque la grossesse

est planifiée, le taux de poussée reste de 27 % mais les poussées sont généralement modestes. Il peut être difficile de différencier pré-éclampsie et poussée, ces situations pouvant coexister. Le HELLP (Hemolysis Elevated Liver enzymes, Low Platelets) syndrome peut d'ailleurs être amélioré par la corticothérapie, la surveillance des fractions C3 et C4 du complément semble de bons éléments distinctifs. L'hypertension artérielle est associée au risque de poussée et peut persister après la grossesse. L'atteinte rénale conditionne également la mortalité maternelle. Si, chez une patiente en rémission et sous couvert de l'adaptation du traitement, la grossesse n'altère pas la fonction rénale, par contre chez les femmes porteuses d'une insuffisance rénale chronique, la grossesse peut aggraver la fonction rénale et majorer le risque de pré-éclampsie, avec ses risques foeto-maternels (retard de croissance). Il est possible d'obtenir une naissance vivante chez une femme porteuse d'une néphropathie lupique **en rémission**, sous réserve que la grossesse soit programmée, que la fonction rénale pré-existante soit correcte ( $\leq 100 \mu\text{mol/l}$ ), avec un risque de pré-éclampsie et d'accouchement prématuré qui reste non négligeable. Chez une patiente en rémission et/ou stable depuis de nombreux mois, le traitement corticoïde et par les AMS peut et doit être maintenu. Généralement la corticothérapie est poursuivie ou remontée à 10 mg/jour. A ces doses, le passage transplacentaire de la prednisone peut être considéré comme nul. En revanche, les problèmes infectieux sont importants, notamment le risque de réactivation d'une toxoplasmose maternelle. Toutefois, lorsque la grossesse est planifiée, le taux d'infection néo-natale est de 4 % et est similaire à celui de la population générale. Les mesures diététiques rendent le risque de diabète peut différent d'une population normale, par contre les retards de croissance, et la rupture prématurée des membranes restent possibles. Il est rare que l'autorisation d'une grossesse soit donnée chez une patiente en cours de traitement par immunosuppresseurs. Le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide sont fortement tératogènes. En cas d'absolue nécessité, le recours à l'azathioprine est possible.

### III. LA MORBIDITE FOETALE ET NEO-NATALE

Elle est influencée par la prématurité et la présence d'anticorps anti-SSA et/ou SSB maternels. Le taux de survie fœtale (après exclusion des interruptions de grossesse et des avortements précoces) varie de 56 à 100 % selon les séries, se situant aux environs de 60 % avant les années 1980 et supérieur à 80 % dans les études plus récentes. La diminution des pertes fœtales s'est accompagnée d'une augmentation de la prématurité.

**Le lupus néo-natal** regroupe des manifestations liées à la transmission passive d'anticorps maternel : facteurs anti-nucléaires, anticorps anti-SSA et B. Il se traduit diversement selon les cas, par une éruption cutanée, une photosensibilité, une hépatite, une pneumonie, une élévation des transaminases, une anémie hémolytique, une leucopénie ou une thrombopénie voire un BAVC ou un syndrome de Hirschprung. Le risque de bloc auriculoventriculaire congénital chez les enfants nés de mère porteuse d'un anti-SSA est de **1 à 2 %** et le risque de récurrence entre 10 et 17 %. Le bloc auriculoventriculaire est définitif est associé à une morbidité significative, nécessitant l'implantation d'un pace-maker dans deux-tiers des cas. Des cardiomyopathies tardives ont pu être observées. Le terme de lupus néonatal est en fait impropre car souvent les mères sont asymptomatiques et n'exprimeront qu'avec le temps une connectivite, le LES n'étant pas le plus fréquent. Les anticorps anti-SSA traversent la barrière placentaire dès la 12<sup>e</sup> semaine et sont retrouvés dans le tissu atrial fœtal qui exprime l'antigène SSA. Il est vraisemblable qu'une myocardite aiguë initiale laisse la place à des lésions

cicatricielles avec constitution du BAVC. Les formes les plus graves pourraient expliquer un certain nombre d'avortements. Nous proposons chez les femmes enceintes porteuses d'un anti-SSA et/ou SSB, une échographie du cœur fœtal tous les 15 jours (toutes les semaines en cas d'antécédent de bloc auriculoventriculaire congénital) de la 16<sup>e</sup> à la 24<sup>e</sup> semaine de façon à dépister au plus tôt une anomalie de la conduction et mettre en place une corticothérapie essentiellement la bétaméthasone dont l'efficacité reste cependant variable.

La grossesse peut donc actuellement être envisagée de façon plus sereine lorsque le LES est stable depuis un an. Il s'agit toutefois d'une grossesse à risque qui demande une collaboration entre les différents intervenants : interniste, néphrologue et gynécologue-obstétricien. La consultation préconceptionnelle est fondamentale pour identifier les contre-indications devenues rares, estimer au mieux le risque individuel, le passé obstétrical et les facteurs de mauvais pronostic, apprécier l'évolutivité, mettre en route une surveillance multidisciplinaire, adapter et instaurer d'éventuels traitements, informer du déroulement de la grossesse et des éléments d'alarme.

Nous proposons une surveillance mensuelle puis bimensuelle à partir de la 30<sup>e</sup> semaine, le maintien de l'hydroxychloroquine et de la corticothérapie, associée à de l'aspirine à doses antiagrégantes tant pour un SAPL éventuel que pour diminuer le risque éclamptique. Cette thérapeutique politique d'anticipation peut être considérée sans effet secondaire et a permis, sur un collectif de 62 grossesses ainsi planifiées :

- 1) d'observer un taux de naissances vivantes, après exclusion des avortements précoces et des interruptions thérapeutiques de grossesse, de 96 %, ce qui est proche de celui de la population générale ;
- 2) d'augmenter le taux de naissances vivantes chez les femmes ayant des antécédents de grossesse pathologique ;
- 3) d'obtenir un taux de naissances vivantes similaire chez les multipares et chez les nullipares, chez les femmes qui avaient eu un lupus sévère et bénin, au prix d'un taux de prématurité encore élevé mais sans décès maternel ni néonatal et avec un taux de morbidité néonatale proche de celui de la population générale.

## **HYDROXYCHLOROQUINE : LE RENOUVEAU**

*Nathalie COSTEDOAT*

*Hôpital Pitié-salpêtrière, Paris*

L'Hydroxychloroquine (HCQ, nom commercial : Plaquénil), longtemps considérée comme un traitement mineur du lupus systémique (LS), voit sa place se renforcer progressivement. En effet, son excellent rapport bénéfice risque et son très faible coût justifient son emploi large dans cette pathologie.

L'efficacité de HCQ dans la prévention des poussées lupiques a été démontrée par une étude randomisée ayant inclus 47 patients lupiques, traités depuis au moins 6 mois par HCQ (N Engl J Med 1991;324:150-4). D'autres études ont rapporté une efficacité de l'HCQ sur les manifestations cliniques plus sévères dont les atteintes rénales et sur la prévention de l'apparition de séquelles. L'efficacité de l'HCQ sur l'activité du LS est associée à une action antithrombotique, hypocholestérolémiante et à un effet protecteur sur la déminéralisation osseuse induite par les corticoïdes.

L'HCQ peut être dosée sur sang total par chromatographie liquide de haute performance (HPLC). Du fait de sa demi-vie particulièrement longue, les concentrations d'HCQ sont considérées comme stables dans le temps. Ce dosage sanguin a 2 intérêts majeurs. Il permet tout d'abord de dépister les patients ayant une mauvaise adhérence au traitement, ceux-ci ayant un taux d'HCQ nul ou inhabituellement bas. L'autre intérêt de ce dosage découle de la forte relation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) de l'HCQ : les concentrations basses d'HCQ sont en effet associées à une moindre efficacité de l'HCQ et donc à un risque de poussées plus élevé. Le dosage d'HCQ devrait donc permettre d'optimiser la prise en charge des patients lupiques. L'intérêt de l'adaptation de la posologie d'HCQ à sa concentration sanguine nécessitant néanmoins d'être démontré prospectivement, une étude nationale multicentrique se met actuellement en place dans le cadre du PHRC 2005.

## **TRAITEMENT DES NEPHROPATHIES LUPIQUES**

*Eric DAUGAS*

*Hôpital Saint-Louis, Paris*

L'atteinte rénale au cours du lupus systémique concerne environ 40 % des patients. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'une forme sévère (glomérulonéphrite proliférative avec activité : classes III et IV A ou A/C de la classification ISN/RPS 2003) qui met en jeu le pronostic fonctionnel rénal. Leur traitement doit permettre la rémission de la glomérulonéphrite et la prévention des rechutes dans le but de préserver la fonction rénale et le pronostic vital, avec le moins d'effets indésirables possible. Ces trois dernières décennies, le traitement a fait l'objet d'études contrôlées qui ont permis d'établir puis d'affiner les stratégies thérapeutiques. Cette revue retrace la chronologie des plus significatives de ces études et tente de synthétiser leurs données. Ainsi, il a été démontré la nécessité d'un traitement initial « fort » (traitement d'attaque) comportant une association de stéroïdes et de cyclophosphamide intraveineux puis la nécessité d'un traitement d'entretien par azathioprine ou mycophénolate mofétil associé à des stéroïdes à faible dose. Les effets indésirables du cyclophosphamide imposent de réduire ses doses cumulées au maximum. Lorsque son utilisation n'est pas souhaitable, il peut être remplacé au cours du traitement d'attaque soit par de l'azathioprine, soit par du mycophénolate mofétil. L'azathioprine apporte une efficacité satisfaisante mais semble moins efficace que le cyclophosphamide pour assurer la prévention des rechutes et la protection de la fonction rénale à long terme. Le mycophénolate mofétil au cours du traitement d'attaque est peut être l'alternative, cependant son effet protecteur à long terme doit être confirmé par des études en cours

## LUPUS : LES TRAITEMENTS DU FUTUR

*Zahir AMOURA*

*Hôpital Pitié-salpêtrière, Paris*

Au cours de la dernière décennie, le développement de biothérapies est venu enrichir l'arsenal thérapeutique utilisé au cours des maladies auto-immunes systémiques et notamment du lupus systémique (LS). Ces immuno-interventions peuvent être dirigées contre tous les « acteurs » de la réponse immunitaire et comprennent schématiquement :

- **les inhibiteurs du lymphocyte B (LB).** Du fait du rôle majeur des LB dans la pathogénie des maladies auto-immunes son inactivation par des inhibiteurs spécifiques a été envisagée. Trois voies sont à l'étude : déplétion des LB par anticorps anti-CD20 ou anti-CD22, inhibition du système BLyS et tolérogènes spécifiques du LB.
- **les inhibiteurs de la co-stimulation.** Les cellules présentatrices de l'antigène expriment différentes molécules de co-stimulation qui interagissent avec des molécules à la surface des lymphocytes T (LT). Ces co-stimuli sont nécessaires à l'activation des LT et constituent de ce fait des cibles privilégiées. Plusieurs thérapeutiques sont en cours d'études : anti-CD40 ligand, CTLA-4 Ig.
- **les inhibiteurs des lymphocytes T** qui permettent de bloquer les lymphocytes autoréactifs, cellules clefs dans l'émergence des MAIS.
- **les immunomodulateurs cytokiniques**
- **les inhibiteurs des chémokines et des adhésines,** molécules impliquées dans le « routage » de cellules immunocompétentes vers les organes.

Ces nouvelles approches, fondées sur une réflexion immunologique, sont liées à l'identification de cibles impliquées dans l'immunopathologie du lupus. Ces nouveaux traitements sont en cours de développement chez l'homme.

**PRONOSTIC A LONG TERME.  
RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE**

*Jean-Charles PIETTE*

*Hôpital Pitié-salpêtrière, Paris*

Le pronostic du lupus s'est considérablement amélioré, le taux de survie à 10 ans étant proche de 95 %. La maladie est plus sévère en cas de début pédiatrique, chez les sujets à peau noire, dans le sexe masculin et s'il existe une néphropathie ou un SAPL. La mortalité résulte soit du lupus ou d'un SAPL associé, soit de complications partiellement favorisées par le traitement : infections notamment opportunistes, néoplasies, mais surtout athérosclérose accélérée. Celle-ci est liée non seulement à la corticothérapie prolongée mais aussi au lupus lui-même sans que la place des anticorps antiphospholipides y soit clairement démontrée. La prévention de cette athérosclérose doit être une préoccupation précoce et durable : réduction des facteurs de risque classiques, limitation des doses de corticoïdes, large emploi de l'hydroxychloroquine et de l'aspirine en attendant de disposer de données sur les statines.

L'observance du traitement est maintenant accessible à une évaluation objective en ce qui concerne l'hydroxychloroquine. Devant une poussée de la maladie, la mise en évidence de taux sanguins très bas constitue une donnée essentielle, qui évitera la mise en œuvre inappropriée d'une surenchère thérapeutique durable.

Souvent négligée, l'information des malades revêt à nos yeux une importance essentielle.

Elles doivent être rassurées vis-à-vis de leurs craintes, exprimées ou non. La présentation objective de données médicales récentes permet souvent d'atténuer la connotation péjorative qui reste attachée au lupus dans la population générale, via la lecture d'informations obsolètes ou de données indûment alarmistes disponibles sur Internet. L'éducation souligne les risques de l'arrêt intempestif du traitement, la nocivité du tabac, la nécessité d'une photoprotection passive et active, et précise les règles de maniement et de surveillance d'un éventuel traitement par antivitamin K. L'emploi d'une contraception adaptée doit être évoqué dès la première consultation.

L'obtention d'un avis spécialisé est souhaitable dans les lupus graves, atypiques ou réfractaires. Enfin, les intervenants médicaux doivent se montrer très disponibles pour identifier la nature des événements de rencontre (poussée lupique, infection, dépression...) et les traiter rapidement.