Actualité du traitement du lupus en 2022

CHAPITRE 3

Laurent Arnaud

RÉSUMÉ

En 2022, le traitement du lupus érythémateux systémique associe des mesures physiques (photoprotection), l'éviction du tabac et des traitements médicamenteux topiques ou systémiques guidés par les atteintes d'organes. La prise en charge thérapeutique doit être guidée par un objectif *treat-to-target* : la rémission (ou en cas d'impossibilité d'atteindre celle-ci, par l'obtention un faible niveau d'activité, le *lupus low disease activity state* (LLDAS). Pour cela, et hormis quelques rares contre-indications, tous les patients lupiques doivent recevoir un traitement de fond par hydroxychloroquine, dont l'observance devra être optimale. Le contrôle des poussées repose le plus souvent sur la corticothérapie, qu'il conviendra d'utiliser à posologie la plus faible possible (habituellement ≤ 0,5 mg/kg/j de prednisone, hors urgence) et pour la durée la plus courte possible; la corticothérapie orale pouvant être éventuellement précédée de bolus de méthylprednisolone. En cas d'activité inflammatoire non contrôlée, de rechute ou de corticodépendance, les immunosuppresseurs conventionnels et/ou les traitements biologiques peuvent être indiqués. En 2021, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du bélimumab (anticorps monoclonal anti-BLyS) a été élargie à la prise en charge des néphropathies lupiques, tandis que la voclosporine (nouvel anti-calcineurine) a été approuvée dans cette même indication. Un traitement bloquant les récepteurs des interférons de type I (anifrolumab) dispose également d'une AMM (pour l'instant aux États-Unis) au cours du lupus systémique. Après des années d'échecs, une meilleure compréhension de la physiopathologie du lupus et surtout une amélioration du design des essais cliniques permettent d'envisager de nouveaux traitements et un renouveau de la prise en charge de cette maladie auto-immune emblématique.

Introduction

Maladie auto-immune non spécifique d'organe emblématique [1], le lupus érythémateux systémique (LES) est caractérisé par l'association de manifestations cliniques protéiformes à la présence d'anticorps dirigés contre certains antigènes du noyau cellulaire. Le pronostic du LES s'est considérablement amélioré au cours des dernières décennies [2], notamment en raison du diagnostic plus précoce de la maladie [3] et des nombreux progrès thérapeutiques [4]. Dans la majorité des cas, la maladie évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission [5].

On oppose schématiquement les formes bénignes, principalement cutanéoarticulaires aux formes graves associant diverses atteintes viscérales. En absence de traitement curatif [6], et en fonction des atteintes d'organes, la prise en charge thérapeutique du LES repose sur des mesures générales, des traitements topiques en cas d'atteinte cutanée, l'utilisation d'une corticothérapie à dose raisonnée en cas de poussée, un traitement immunomodulateur de fond par antipaludéens de synthèse (APS) et en fonction de la nature et de la sévérité des atteintes (tableau 3.1), la prescription éventuelle d'un traitement immunosuppresseur et/ou d'une biothérapie [7]. La meilleure compréhension de la physiopathologie du LES permet désormais d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques [6].

Mesures générales

Le LES fait partie des affections de longue durée (ALD n° 21) qui donnent lieu au remboursement intégral des soins par l'assurance maladie. Le profil évolutif du LES doit être expliqué au patient ainsi que les objectifs du traitement qui en découlent, au travers d'actions d'éducation thérapeutique. Il est particulièrement important de souligner le rôle de l'observance thérapeutique [6], de l'arrêt du tabac [8], de la contraception (en

L'Actualité rhumatologique 2022-2023
© 2022, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 3.1. Proposition de stratégie thérapeutique en fonction des atteintes viscérales du lupus systémique.

FORMES CLINIQUES	Cutanée	Articulaire	Rénale (III/IV)	Sérites	Hémato* (PTI/ AHAI)	SNC*
Mesures générales	- Prise en charge à 100 % (ALD 21) - Photoprotection (écran solaire 50+) - Arrêt du tabac - Supplémentation en vitamine D - Prophylaxie primaire antithrombotique selon profil aPL - Mise à jour des vaccinations obligatoires + pneumocoque + Covid-19 ± grippe - Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire - Évaluation et prévention du risque osseux					
Traitement de fond immunomodulateur	HCQ (*alternative : chloroquine*) [surveillance ophtalmologique]					
Traitement de la poussée	TOPIQUES Dermocorticoïdes ou tacrolimus Pred (en particulier en cas de lupus aigu avec atteinte d'autres organes)	AINS [sauf ibuprofène] ou Pred ± MPred	MPred Pred	Pred ± MPred ou colchicine	Pred ± MPred ± IgIV	± MPred Pred
Traitement de fond Immunosuppresseur	Si nécessaire : MTX ou AZA (ou MMF)	Si nécessaire : MTX ou AZA ou LEF (ou MMF)	Induction CYC ou MMF (± BEL ou VOCLO) Entretien MMF ou AZA	Si nécessaire : MTX ou AZA (ou MMF)	Si nécessaire : MTX ou AZA (ou MMF) ou rituximab	CYC si sévère sinon MMF (ou AZA)
Formes réfractaires (ex. de stratégies)	BEL ou RTX ou ANIFRO (ATU) ou thalidomide/lénalidomide	BEL ou RTX ou ANIFRO (ATU)	BEL ou RTX	BEL ou RTX ou ANIFRO (ATU)	BEL ou RTX ou ANIFRO (ATU)	RTX

* La stratégie thérapeutique peut varier en fonction de la manifestation clinique et est présentée à titre indicatif.
AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; ALD : allocation de longue durée ; ANIFRO : anifrolumab ; aPL : anticorps antiphospholipides ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; AZA : azathioprine ; BEL : bélimumab ; CYC : cyclophosphamide ; HCQ : hydroxychloroquine ; IgIV : immunoglobuline IV ; LEF : léflunomide ; MMF : mycophénolate mofétil ; MPred : méthylprednisolone ; MTX : méthotrexate ; Pred : prednisone ; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; RTX : rituximab ; SNC : système nerveux central ; VOCLO : voclosporine.

privilégiant les progestatifs purs en cas d'antécédent thrombotique ou de forte activité de la maladie), et de la mise à jour du statut vaccinal [9], y compris contre le SARS-CoV-2 [10, 11]. Il est également essentiel de rappeler que la grossesse doit être programmée en raison du risque de poussée pouvant engager le pronostic maternel et fœtal. La photoprotection (écrans solaires à fort indice protecteur 50+) doit être recommandée. Ceci justifie une supplémentation en vitamine D du fait des taux sanguins habituellement bas retrouvés dans ce contexte. Enfin, il conviendra de rechercher la présence d'anticorps antiphospholipides et d'envisager une prophylaxie antithrombotique primaire ou secondaire selon les cas [12, 13].

Traitements topiques

Le traitement de première ligne des lésions de lupus cutané, et plus particulièrement de la forme discoïde, repose sur les corticoïdes topiques [14]. Du fait de leurs effets secondaires avec risque d'augmentation de l'atrophie cutanée, les dermocorticoïdes forts sont à éviter sur de longues périodes (> 6 semaines), en particulier sur le visage où l'on préférera alors l'utilisation du désonide (Locapred®). Une alternative est le tacrolimus topique à 0,1 % qui ne donne pas d'atrophie cutanée mais peut-être mal toléré localement avec sensation de brûlure.

Traitements systémiques

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être utiles en traitement d'appoint des formes articulaires mineures de LES. Compte tenu du risque cardiovasculaire accru observé au cours du LES [2], ils ne peuvent s'envisager comme un traitement au long cours. Par ailleurs, il conviendra d'être vigilant en cas d'atteinte rénale préexistante en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë. Enfin, et pour mémoire, l'ibuprofène est contre-indiqué dans le LES en raison du risque de méningite aseptique.

Antipaludéens de synthèse

Le traitement de fond du LES fait appel aux antipaludéens de synthèse (APS) [7], en particulier à l'hydroxychloroquine (HCQ) à la posologie de 6,5 mg/kg par jour (typiquement 400 mg/j en l'absence d'insuffisance rénale et hépatique) plutôt qu'à la chloroquine qui est associée à un risque plus important de rétinopathie [15]. La recommandation de ne pas utiliser des posologies supérieures à 5 mg/kg/j d'HCQ est justifiée par les données de tolérance, en particulier en lien avec le risque de rétinopathie. Cependant les études d'efficacité ont été conduites à la posologie de 6,5 mg/kg/j. L'antécédent de rétinopathie demeure la principale contre-indication absolue aux APS en dehors de l'allergie [16]. Le traitement par APS doit être poursuivi pendant la grossesse et est compatible avec l'allaitement. L'efficacité des APS est retardée et ne peut être pleinement évaluée avant trois mois de traitement. Une revue systématique avec méta-analyse ayant évalué l'efficacité des APS chez 1990 patients a montré un taux d'efficacité globale de 63 % (IC 95% 55–70) dans le lupus cutané [17]. Avant d'envisager un échec thérapeutique de l'HCQ, il faut s'assurer par son dosage sanguin (non remboursé en ville) [18] qu'il ne s'agit pas d'un défaut d'observance thérapeutique (un dosage sanguin < 200–250 ng/mL est révélateur d'une non-adhésion thérapeutique sévère). De plus, un dosage sanguin d'HCQ > 750 ng/mL est associé à un meilleur contrôle de l'atteinte cutanée, sans que ce seuil n'ait été validé formellement au cours du LES [19]. Les effets secondaires des APS sont largement dominés par le risque de rétinopathie, qui implique une surveillance ophtalmologique systématique. En particulier, le bilan initial doit comporter un fond d'œil et le bilan de suivi au minimum un champ visuel central et une SD-OCT (*spectral domain-optical coherence tomography*). En l'absence de facteurs de risque spécifique, le bilan ophtalmologique sera réalisé annuellement à partir de la cinquième année de traitement par HCQ selon les recommandations américaines [20] et souvent annuellement dès le début du traitement en France.

Corticothérapie générale

Du fait de leur efficacité remarquable, les corticoïdes demeurent la pierre angulaire du traitement

des poussées au cours du LES. La prednisone reste le corticoïde oral de référence, sa biodisponibilité étant plus régulière que celle de la prednisolone, en particulier dispersible (larges variations de biodisponibilité). Cependant, les doses initiales recommandées sont désormais beaucoup plus réduites qu'auparavant, en dehors des situations d'urgence, sans dépasser 0,3 à 0,5 mg/kg/j en traitement d'attaque y compris en cas de néphropathie lupique proliférative. Dans les formes graves, la corticothérapie orale peut être précédée par des perfusions de 500 mg à 1 g de méthylprednisolone pendant 1 à 3 jours, qui pourraient permettre de réduire la dose de corticoïdes oraux utilisés en relais [7]. La corticothérapie d'attaque est typiquement prescrite pour une durée de 3 à 4 semaines, ou tout du moins jusqu'au contrôle de la poussée. La décroissance progressive est modulée par la sévérité de la maladie avec un objectif d'arrêt entre 3 et 6 mois lorsque cela est possible. L'administration prolongée de corticoïdes expose à de nombreux effets secondaires [5] qui doivent, dans la mesure du possible, être prévenus ; la dose de prednisone acceptable au long cours ne devant pas dépasser 5 mg par jour. Pour mémoire, la corticothérapie générale est efficace sur les lupus cutanés à des doses incompatibles avec une administration prolongée qui serait indispensable dans les formes subaiguës ou chroniques. Aussi est-il préférable de les éviter en l'absence d'autre atteinte systémique.

Immunosuppresseurs

Le recours aux immunosuppresseurs est guidé par trois objectifs principaux : améliorer le contrôle de la maladie dans les formes où la corticorésistance ou la corticodépendance sont avérées ou probables, permettre une épargne corticoïde pour en limiter les effets indésirables et réduire le risque de rechute [21].

Les risques potentiels des immunosuppresseurs, notamment infectieux et oncogènes différés, en font limiter l'indication aux formes qui le nécessitent réellement. En particulier, il convient de vérifier l'observance thérapeutique, en ayant par exemple recours au dosage sanguin d'HCQ avant d'engager une escalade thérapeutique inutile et le cas échéant risquée en cas de non-observance du traitement de première ligne. Les principaux immunosuppresseurs utilisés au cours du LES sont le méthotrexate (MTX), l'azathioprine (AZA), le cyclophosphamide (CYC), dont l'usage à forte posologie se limite désormais aux formes graves, et le mycophénolate mofétil (MMF). En cas d'échec des traitements immunosuppresseurs, on peut recourir à des biothérapies telles que le rituximab (hors AMM), le bélimumab (AMM en 2011) ou à l'anifrolumab (AMM aux États-Unis en 2021, en autorisation temporaire d'utilisation [ATU] en France). De nouvelles molécules (ex. : voclosporine) viennent modifier la prise en charge de certaines atteintes notamment rénales.

Méthotrexate

Le MTX est un agent antimétabolique inhibant la dihydrofolate réductase qui a été initialement développé dans les années 1950 en tant que traitement anticancéreux. La plupart des données relatives à l'efficacité du MTX sur les manifestations spécifiques du LES concernent les manifestations articulaires et cutanées. Le premier essai clinique contrôlé du MTX dans le LES, a montré qu'une dose de l'ordre 15 à 20 mg/semaine pendant 6 mois permettait d'améliorer significativement ces manifestations, tout en ayant un rôle d'épargne cortisonique. Le MTX est tératogène et donc contre-indiqué en cas de grossesse.

Azathioprine

L'AZA est un agent antimétabolite interférant avec la biosynthèse et le métabolisme des purines. La plupart des données relatives à son utilisation proviennent d'essais dans la néphropathie lupique, dont elle constitue aujourd'hui un des principaux traitements d'entretien [22]. L'AZA ne présente pas de risque tératogène et est donc l'immunosuppresseur de choix en cas de désir de grossesse, tout en rappelant que le LES doit être en rémission depuis au moins 6 mois pour pouvoir envisager une grossesse dans des conditions favorables à la mère et au fœtus.

Cyclophosphamide

Le CYC est un agent alkylant principalement indiqué en cas de néphropathie lupique proliférative ou d'atteinte sévère du système nerveux central (SNC). Le schéma thérapeutique historique (dit « du NIH ») consiste en une dose de

500–1 000 mg/m² de CYC IV administrée mensuellement pendant 6 mois puis trimestriellement [23]. La principale limite de ce protocole réside dans les effets indésirables observés, en particulier infectieux, carcinologiques et gonadotoxiques. En 2002, Houssiau a montré que l'utilisation d'une dose fixe de 500 mg de CYC IV tous les 15 jours pendant 3 mois (protocole Euro-Lupus) n'était pas inférieure au schéma historique du NIH dans la plupart des cas tout en réduisant considérablement la toxicité du CYC [24]. Le CYC est tératogène et ne peut être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement.

Mycophénolate mofétil

C'est à la fin des années 1990 que la prodrogue de l'acide mycophénolique, le MMF, a été développée. Le MMF est principalement utilisé (hors AMM) en tant que traitement d'induction et d'entretien des néphropathies lupiques prolifératives [22, 25] et comme traitement d'entretien des autres atteintes le nécessitant, par exemple en relais du CYC au cours d'une atteinte du système nerveux central. La tératogénicité du MMF conduit à contre-indiquer ce traitement durant la grossesse.

Voclosporine

L'actualité 2022 est plus spécifiquement marquée par des avancées thérapeutiques importantes concernant la prise en charge de la néphropathie lupique, avec en particulier la *voclosporine*. Dans l'essai randomisé de phase 3 AURORA [26] ayant inclus 358 patients avec néphropathie lupique (classes III, IV et V), la voclosporine utilisée par voie orale à la posologie de 23,7 mg deux fois par jour (en association avec le MMF et une corticothérapie) a permis d'obtenir un taux de réponse rénale significativement supérieure à celui observé dans le bras placebo (40,8 % contre 22,5 %, $p < 0,001$) avec une tolérance proche dans les deux bras.

Autres traitements systémiques

Dapsone

La *dapsone* est surtout reconnue pour son efficacité dans le lupus érythémateux bulleux et la vasculite urticarienne. Ses effets secondaires potentiels sont multiples (anémie hémolytique, méthémoglobinémie, syndrome d'hypersensibilité, agranulocytose) imposant des contrôles biologiques réguliers.

Thalidomide

La thalidomide est souvent prescrite avec une grande efficacité dans les formes réfractaires de lupus cutané [27] mais cette rémission est transitoire et impose de diminuer progressivement la dose dès l'effet thérapeutique obtenu et de prescrire la dose d'entretien la plus faible possible, le plus souvent en association avec un traitement de fond immunosuppresseur tel que le MTX. Les règles de prescription sont très strictes et les effets indésirables nombreux : somnolence, neuropathie axonale, risque thrombotique imposant la prescription systématique d'aspirine à dose antiagrégante [28], tératogénicité, etc.

Le lénalidomide (hors AMM) pourrait être une alternative intéressante au cours du lupus cutané en cas d'antécédent de neuropathie périphérique [29].

Biothérapies

Après des années d'échecs, une meilleure compréhension de la physiopathologie du lupus et surtout une amélioration du *design* des essais cliniques ont permis le développement de biothérapies permettant d'envisager un renouveau de la prise en charge.

Rituximab

Le rituximab (anticorps monoclonal dirigé contre le CD20) est la seule biothérapie dont l'utilisation est rendue possible hors AMM dans le cadre du Protocole national de diagnostic et de soin (PNDS) du LES [21]. L'efficacité du rituximab dans le LES a été évaluée dans deux études prospectives randomisées de phase 3 (EXPLORER et LUNAR) qui se sont avérées négatives. Malgré ces deux études négatives, de nombreuses études ouvertes et l'analyse des registres suggèrent un intérêt du rituximab notamment en cas d'atteinte articulaire corticodépendante, d'atteinte rénale réfractaire, de cytopénies auto-immunes sévères et réfractaires ainsi que dans les atteintes du SNC en cas d'échec ou d'intolérance aux immunosuppresseurs classiques.

Bélimumab

Le bélimumab a obtenu une AMM pour le LES en 2011, en association au traitement habituel, chez les patients adultes et pédiatriques 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. Deux études pivots multicentriques internationales de phase III (BLISS-52 et BLISS-76) regroupant des lupus non rénaux sévères et non neurologiques ont comparé l'efficacité du bélimumab au traitement standard [30, 31]. Le critère principal d'efficacité, atteint par les deux études, était évalué à l'aide de l'index composite SRI-4 (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index), qui correspond à une amélioration d'au moins 4 points du score SLEDAI, à l'absence de rechute BILAG (pas de nouveau A ou 2B) et à l'absence d'aggravation de l'EVA du clinicien (< 0,3 point sur une échelle de 0 à 3 [32]). L'analyse combinée des résultats de ces deux études a confirmé le bénéfice clinique de l'ajout du bélimumab aux traitements conventionnels chez les patients présentant une activité élevée de la maladie (SELENA-SLEDAI ≥ 10), une hypocomplémentémie et des auto-anticorps anti-ADN natifs sériques.

Récemment, le bélimumab a montré son efficacité dans la néphropathie lupique en ajout à un traitement standard [33] et bénéficie désormais d'une extension d'AMM dans cette indication. L'essai de phase 3 BLISS-LN [33] a randomisé 448 patients pour recevoir du bélimumab (10 mg/kg par voie intraveineuse) ou son placebo, en plus du traitement de référence associant corticothérapie et MMF. Le critère de jugement principal (efficacité rénale, selon une définition propre à l'étude) était atteint plus fréquemment dans le bras bélimumab que dans le bras placebo (43 % contre 32 %, p = 0,03). Même si la magnitude de cette différence reste peu importante (Δ = 11 %), il s'agit d'une avancée potentiellement intéressante car pour l'instant le bélimumab n'était pas indiqué chez les patients lupiques avec atteinte rénale.

Anifrolumab

L'anifrolumab (anticorps monoclonal antirécepteur des interférons de type I IFNAR1) a démontré son efficacité [34] dans un essai de phase 3 (TULIP2) tandis que le critère principal de jugement n'était pas atteint dans l'autre essai pivotal de phase 3 (TULIP1). L'anifrolumab a cependant été autorisé par la Food and Drug Administration (FDA) en août 2021 et a reçu une ATU en France en juillet 2021.

Obinutuzumab

Enfin, l'obinutuzumab a été évalué dans un essai de phase 2 [35] ayant inclus 126 patients et dans lequel la réponse rénale complète à la 52e semaine de traitement a été atteinte plus fréquemment dans le bras obinutuzumab que dans le bras témoin (34,9 % contre 22,6 %, p = 0,11). À noter cependant que la différence d'efficacité n'est significative que pour la réponse globale (somme de la réponse complète et partielle) et non pour la réponse complète qui était le critère de jugement principal de l'essai. Ce résultat potentiellement intéressant est à mettre en perspective avec l'échec du rituximab dans la néphropathie lupique (essai LUNAR) et pourrait s'expliquer par une affinité supérieure de l'obinutuzumab pour le CD20.

Conclusion

D'importants progrès ont été réalisés dans la prise en charge thérapeutique du LES au cours des dernières décennies [36]. La découverte des glucocorticoïdes reste sans aucun doute l'avancée la plus marquante dans le domaine des maladies auto-immunes. Les nombreuses avancées liées au développement rapide de l'industrie chimique au XXe siècle ont permis d'identifier des molécules thérapeutiques d'intérêt telles que les antipaludéens de synthèse, le cyclophosphamide, l'azathioprine, la ciclosporine et par la suite le mycophénolate mofétil, qui ont profondément modifié notre vision de la maladie. La nette amélioration de son pronostic [37], avec des taux de survie à 10 ans de plus de 90 % observés dans les centres spécialisés, en est la conséquence la plus concrète [38]. À la suite du développement des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde, la fin du XXe siècle a progressivement ouvert une nouvelle ère pour le traitement du LES : bélimumab en 2011, anifrolumab (AMM aux États-Unis)

et voclosporine en 2021. Compte tenu du nombre important de thérapies ciblées en développement clinique [39], d'importants changements sont attendus dans la prise en charge thérapeutique du LES au cours des années à venir [40].

Remerciements

L'auteur souhaite remercier le Dr François Chasset (service de dermatologie, hôpital Tenon, Paris).

Conflits d'intérêts

L'auteur est consultant pour : Alexion, Alpine, Amgen, AstraZeneca, AbbVie, Biogen, BMS, Boehringer Ingelheim, Cêmka, GSK, Grifols, Janssen, LFB, Lilly, Menarini France, Medac, Novartis, Oséus, Pfizer, Roche Chugai, Sêmeia, UCB.

Références

[1] Felten R, Lipsker D, Sibilia J, et al. The history of lupus throughout the ages. J Am Acad Dermatol 2020:S0190-9622(20):30772–6.
[2] Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. Rheumatology 2020;59(Suppl5):v29–38.
[3] Cornet A, Andersen J, Myllys K, et al. Living with systemic lupus erythematosus in 2020: a European patient survey. Lupus Sci Med 2021;8:e00469.
[4] Felten R, Scher F, Sibilia J, Chasset F, Arnaud L. Advances in the treatment of systemic lupus erythematosus: From back to the future, to the future and beyond. Joint Bone Spine 2019;86:429–36.
[5] Ugarte-Gil MF, Mak A, Leong J, et al. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: a systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. Lupus Sci Med 2021;8:e00590.
[6] Felten R, Sagez F, Gavand PE, et al. 10 most important contemporary challenges in the management of SLE. Lupus Sci Med 2019;6:e000303.
[7] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019;78:736–45.
[8] Chasset F, Frances C, Barete S, et al. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature. J Am Acad Dermatol 2015;72:634–9.
[9] Felten R, Dubois M, Ugarte-Gil MF, et al. Cluster analysis reveals three main patterns of beliefs and intention with respect to SARS-CoV-2 vaccination in patients with autoimmune and inflammatory diseases. Rheumatology 2021;60(SI):SI68–76.
[10] Felten R, Kawka L, Dubois M, et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. Lancet Rheumatol 2021;3:e613–5.
[11] Felten R, Scherlinger M, Guffroy A, et al. Incidence and predictors of COVID-19 and flares in patients with rare autoimmune diseases: a systematic survey and serological study at a national reference center in France. Arthritis Res Ther 2021;23:188.
[12] Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. Autoimmunity Rev 2014;13:281–91.
[13] Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. Autoimmunity Rev 2015;14:192–200.
[14] Chasset F, Frances C. Current concepts and future approaches in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: A comprehensive review. Drugs 2019;79:1199–215.
[15] Petitdemange A, Felten R, Sibilia J, et al. Prescription strategy of antimalarials in cutaneous and systemic lupus erythematosus: an international survey. Ther Advances Musculoskeletal Dis 2021;13:1759720X211002595.
[16] Dima A, Jurcut C, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic and autoimmune diseases: Where are we now? Joint Bone Spine 2021;88:105143.
[17] Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: A systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2017;177:188–96.
[18] Arnaud L, Zahr N, Costedoat-Chalumeau N, et al. The importance of assessing medication exposure to the definition of refractory disease in systemic lupus erythematosus. Autoimmunity Rev 2011;10:674–8.
[19] Chasset F, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, et al. The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): An open-label prospective pilot study. J Am Acad Dermatol 2016;74:693-9 e3.
[20] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology 2016;123:1386–94.
[21] HAS/FAI2R. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lupus Systémique 2017 08/FEB/2022 (www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf).
[22] Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med 2011;365:1886–95.
[23] Austin 3rd HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 1986;314:614–9.

[24] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum 2002;46:2121–31.
[25] Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2009;20:1103–12.
[26] Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): A double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2021;397:2070–80.
[27] Chasset F, Tounsi T, Cesbron E, et al. Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2018;78:342–50 e4.
[28] Cesbron E, Bessis D, Jachiet M, et al. Risk of thromboembolic events in patients treated with thalidomide for cutaneous lupus erythematosus: A multicenter retrospective study. J Am Acad Dermatol 2018;79:162–5.
[29] Aitmehdi R, Arnaud L, Frances C, et al. Long-term efficacy and safety outcomes of lenalidomide for cutaneous lupus erythematosus: A multicenter retrospective observational study of 40 patients. J Am Acad Dermatol 2021;84:1171–4.
[30] Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011;377:721–31.
[31] Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rrheum 2011;63:3918–30.
[32] Chessa E, Piga M, Floris A, et al. Use of Physician Global Assessment in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its psychometric properties. Rheumatology 2020;59:3622–32.
[33] Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. N Engl J Med 2020;383:1117–28.
[34] Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2020;382:211–21.
[35] Furie RA, Aroca G, Cascino MD, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2022;81:100–7.
[36] Piga M, Arnaud L. The main challenges in systemic lupus erythematosus: Where do we stand? J Clin Med 2021;10:243.
[37] Scherlinger M, Mertz P, Sagez F, et al. Worldwide trends in all-cause mortality of auto-immune systemic diseases between 2001 and 2014. Autoimmunity Rev 2020;19:102531.
[38] Arnaud L. Épidémiologie du lupus systémique : des approches traditionnelles aux méga-données. Bull Acad Ntle Méd 2022;206:17–22.
[39] Petitdemange A, Blaess J, Sibilia J, et al. Shared development of targeted therapies among autoimmune and inflammatory diseases: A systematic repurposing analysis. Ther Adv Musculoskelet Dis 2020;12:1759720X2096926.
[40] Felten R, Dervovic E, Chasset F, et al. The 2018 pipeline of targeted therapies under clinical development for Systemic Lupus Erythematosus: A systematic review of trials. Autoimmunity Rev 2018;17:781–90.