

**Recommandations francophones, internationales et multidisciplinaires
d'experts pour l'utilisation de biomédicaments dans le lupus érythémateux
systémique : le groupe de travail du CRI-IMIDIATE**

Quels patients peuvent bénéficier d'un traitement par biomédicament ?

01. En cas de persistance de signe d'activité de la maladie lupique ou corticodépendance (seuil habituel ≥ 10 mg/j équivalent prednisone à moduler en fonction des comorbidités du patient et des effets indésirables observés) malgré un traitement conventionnel du lupus, il faut vérifier, avant de conclure à son inefficacité, lors d'une consultation avec le patient, la prise effective de ce traitement par le patient, en dosant, par exemple, l'hydroxychloroquine.
02. En cas de lupus actif ou cortico-dépendant malgré l'hydroxychloroquine et au moins deux traitements immunosuppresseurs successifs (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, par exemple), un traitement par biomédicament peut être prescrit.
03. Un syndrome des antiphospholipides (SAPL) associé au lupus n'est pas une indication à un traitement par biomédicament, sauf en cas de :
 - Thrombopénie immunologique (< 25 G/l) associée au SAPL et/ou associée à des manifestations hémorragiques et réfractaires aux traitements habituels des thrombopénies immunologiques et/ou situations particulières (période périopératoire, saignement nécessitant l'arrêt transitoire des anticoagulants, nécessité de maintenir le seuil de plaquettes ≥ 50 G/L car activité sportive ou professionnelle à risque de traumatisme) ;
 - Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS).
04. Un traitement par biomédicament ne devra pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité médicale absolue (activité de la maladie mettant en jeu le pronostic vital de la patiente et/ou compromettant la poursuite de la grossesse, malgré les traitements du lupus autorisés pendant la grossesse) après consultation systématique du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) pour évaluation de la sécurité des biomédicaments envisagés.
05. Si une patiente est exposée à un biomédicament lors de la grossesse, une surveillance spécialisée et rapprochée, incluant des échographies de surveillance fœtale, devra être instaurée et son cas notifié auprès du centre régional de pharmacovigilance ainsi qu'au CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). La décision d'arrêt du traitement par biomédicament devra prendre en compte l'activité de la maladie, la possibilité d'alternatives thérapeutiques autorisées pendant la grossesse, et la nature du biomédicament.

Quels biomédicaments et quels co-traitements utiliser ?

06. Dans les formes réfractaires ou corticodépendantes (Cf. définition recommandation n°2), en l'absence d'atteinte rénale, neurologique centrale ou de cytopénie auto-immune sévère, le belimumab peut être utilisé.
07. Dans les formes réfractaires ou corticodépendantes d'atteinte rénale, neurologique centrale ou de cytopénie auto-immune sévère, le rituximab peut être utilisé comme premier biomédicament.
08. Il n'est pas nécessaire d'associer de manière systématique un immunosuppresseur conventionnel à un biomédicament.
09. L'association de deux biomédicaments à visée immunomodulatrice n'est pas indiquée.
10. Dans les situations de rhupus (association polyarthrite rhumatoïde/lupus), un traitement anti-TNF, l'abatacept, le rituximab ou le tocilizumab peut être utilisé en surveillant le risque potentiel d'aggravation du lupus systémique sous anti-TNF et le risque de neutropénie sous tocilizumab.

Quelles informations donner aux patients ?

11. Au moment de l'instauration d'un biomédicament, le clinicien doit exposer au patient les motifs de la prescription, les bénéfices attendus, les effets indésirables potentiels, les modalités de la surveillance et la conduite à tenir en cas de survenue d'un effet indésirable, comme par exemple une infection. Les modalités de l'arrêt du traitement par biomédicament lors d'une intervention chirurgicale doivent également être expliquées au patient.
12. Avant de débiter un traitement par biomédicament, le clinicien doit proposer au patient la mise à jour des vaccins selon les recommandations en vigueur dans la population générale. Si une vaccination par un vaccin vivant est nécessaire (vaccin contre la fièvre jaune par exemple, ou vaccin contre la rubéole, les oreillons et la rougeole), elle doit être réalisée au moins un mois avant l'initiation du biomédicament (contre-indication des vaccins vivants pendant le traitement par biomédicament). Les sérologies de l'hépatite B et de l'hépatite C devront également être contrôlées. Un traitement anti-viral préemptif de l'hépatite B sera discuté en cas d'hépatite B non séroconvertie. Il est fortement conseillé, avant de débiter le traitement par biomédicament, de proposer une vaccination contre le pneumocoque ainsi que contre la grippe saisonnière. En cas d'urgence thérapeutique nécessitant l'initiation du biomédicament avant vaccination, les vaccins non vivants peuvent également être utilisés, le plus tôt possible après le début du biomédicament, même si leur efficacité risque d'être diminuée.
13. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace est nécessaire et doit être prescrite pendant la durée du traitement par biomédicament. Cette contraception devra être poursuivie après l'arrêt du biomédicament pendant une durée de cinq demi-vies du biomédicament. En cas de désir de grossesse, celle-ci doit être programmée et les traitements revus en conséquence (Cf. recommandation n°4 et 5).

Comment juger de l'efficacité d'un biomédicament et quand arrêter le traitement ?

14. Les objectifs thérapeutiques dans les 6 mois qui suivent l'introduction d'un biomédicament sont :
 - La diminution de l'activité de la maladie, notamment en ce qui concerne le(s) organe(s) cible(s), évaluée par un score d'activité validé et selon l'activité de la maladie évaluée par le patient et par le médecin ;
 - L'arrêt de la corticothérapie orale ou l'épargne cortisonique (diminution $\geq 50\%$ de la dose initiale lorsque la dose initiale est supérieure à 10 mg/j avec si possible une dose finale $\leq 1\text{mg}/10\text{kg}$ d'équivalent prednisone).
15. La surveillance d'un traitement par un biomédicament doit être clinique et biologique, et doit porter sur l'efficacité, évaluée par des scores d'activité validés et la tolérance, avec une attention toute particulière au risque infectieux. La tolérance d'un biomédicament sera évaluée à chaque administration, tant sur le plan clinique que biologique. En cas d'effet indésirable grave, le traitement sera arrêté. Selon l'imputabilité de l'effet indésirable au biomédicament, la sévérité de cet effet indésirable, sa réversibilité, le rapport bénéfice/risque pour le patient traité, la reprise du traitement ou son arrêt définitif seront discutés.
16. La tolérance et l'efficacité d'un biomédicament sont évaluées régulièrement, au minimum 1 puis 3 et 6 mois après le début du traitement. En l'absence d'efficacité clinique documentée à 6 mois (Cf. recommandation n°14), le traitement par biomédicament sera interrompu.
17. En cas de poursuite du biomédicament au-delà de 6 mois, une réévaluation (au moins bi-annuelle) par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de malades atteints de lupus systémique, si possible en collaboration avec un centre de référence ou de compétence, est souhaitable pour confirmer la poursuite du biomédicament ou décider de son arrêt.

Constitution des groupes indépendants d'experts

Groupe de Pilotage	Groupe de Cotation	Groupe de Lecture
Gottenberg JE	Amoura Z	Amar S
Le Guern V	Chosidow O	Andres E
Mathian A	Costedoat-Chalumeau N	Audia S
Richez C	Doria A	Bader-Meunier B
Saadoun D	Fain O	Blaison G
Sacre K	Gabay C	Bonnotte B
Sellam J	Hachulla E	Cacoub P
Seror R	Hajjaj-Hassouni N	Chiche L
Sibilia J	Hamidou M	Daien C
	Houssiau FA	Daugas E
	Jourde-Chiche N	Fakhouri F
	Koné-Paut I	Farge D
	Ladjouz-Rezig A	Lambotte O
	Lipsker D	Martin-Silva N
	Mariette X	Meckenstock R
	Martin T	Moulin B
	Maurier F	Poindron V
	Mékinian A	Quartier P
	Meyer O [†]	S Caillard
	Morel J	Sailler L
	Mulleman D	Shirine M
	Papo T	Soubrier M
	Puéchal X	Zuily S
	Punzi L	
	Sparsa A	
	Tazi-Mezalek Z	
	Zakraoui L	

Auteurs

Zahir Amoura
Emmanuel Andres
Sylvain Audia
Brigitte Bader-Meunier
Gilles Blaison
Bernard Bonnotte
Patrice Cacoub
Sophie Caillard
Laurent Chiche
Olivier Chosidow
Nathalie Costedoat-Chalumeau
Claire Daien
Eric Daugas
Nairouz Derdèche
Andrea Doria
Olivier Fain
Fadi Fakhouri
Dominique Farge
Cem Gabay
Jacques-Eric Gottenberg
Sylvie Guillo
Eric Hachulla
Najia Hajjaj-Hassouni
Mohamed Hamidou
Frédéric A. Houssiau
Noémie Jourde-Chiche
Jean-François Kleinmann
Isabelle Koné-Paut
Aïcha Ladjouz-Rezig
Olivier Lambotte
Arnaud Laurent
Véronique Le Guern
Dan Lipsker
Xavier Mariette
Thierry Martin
Nicolas Martin-Silva
Alexis Mathian
François Maurier
Roderich Meckenstock
Arsène Mékinian
Olivier Meyer[†]
Shirine Mohamed
Jacques Morel
Bruno Moulin
Denis Mulleman
Thomas Papo
Vincent Poindron
Xavier Puéchal
Leonardo Punzi
Pierre Quartier
Christophe Richez
David Saadoun
Karim Sacre
Laurent Sailler
Jérémy Sellam
Raphaèle Seror
Jean Sibia
Amar Smail
Martin Soubrier

Agnès Sparsa
Zoubida Tazi-Mezalek
Florence Tubach
Leith Zakraoui
Stéphane Zully

CRI (Club Rhumatismes et Inflammation)



FAI2R (Filière Nationale des Maladies Autoimmunes et Autoinflammatoires Rares) networks.



FLEUR (Réseau Français du Lupus)



IMIDIATE (Immune-Mediated Inflammatory Disease Alliance for Translational and Clinical Research)

