# Traitement des manifestations articulaires du lupus

→ **M. KHELLAF**
Service de Médecine Interne du Pr Godeau, CHU Henri Mondor, CRETEIL.

## Fréquence des manifestations articulaires au cours du lupus

Les manifestations articulaires inaugurent la maladie lupique dans 50 % des cas, elles sont quasi constantes au cours de l'évolution et retrouvées dans 84 à 100 % des cas [1]. Il s'agit d'arthralgies migratrices dans 25 % des cas et de véritables arthrites dans deux tiers des autres cas. Les articulations les plus souvent touchées sont par ordre décroissant : les mains (métacarpophalangiennes, interphalangiennes proximales), les poignets, les genoux puis les chevilles.

## Traitement

### 1. Salicylés et anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'aspirine (3 à 4 g/jour) peut être utilisée tout comme les AINS en première ligne des traitements des douleurs articulaires au cours du lupus. La toxicité de ces traitements en limite l'utilisation au long cours, surtout chez les patientes ayant une atteinte rénale sous-jacente. Certaines complications des AINS sont propres à la maladie lupique comme la méningite aseptique.

### 2. Les corticoïdes

Dans l'atteinte articulaire, la corticothérapie ne doit être prescrite qu'en cas d'échec des AINS. La posologie d'attaque ne doit pas dépasser 15 à 20 mg/jour jusqu'au contrôle de la poussée avec un sevrage progressif en 2 ou 3 mois. Il est habituel de diviser la prise de cortisone en deux (matin et midi), afin de mieux couvrir le nycthémère.

La surveillance de toute corticothérapie surtout à forte dose nécessite un ionogramme sanguin pour le risque d'hypokaliémie et une glycémie à jeun pour le risque de diabète cortico-induit. Au long cours, un bilan lipidique est nécessaire périodiquement.

Les mesures associées à une corticothérapie prolongée à des doses supérieures à 7,5 mg/jour d'équivalent-prednisone comportent : une prévention de l'ostéoporose par un apport renforcé de calcium (1 gr/jour) et des bisphosphonates hebdomadaires, une prévention de l'hypokaliémie pour des doses fortes de prednisone. Les bolus de méthylprednisolone peuvent permettre une action plus rapide, ils sont prescrits en règle générale à la dose de 15 mg/kg/jour, un à trois jours de suite après contrôle de l'ECG, de la kaliémie et d'un ECBU.

### 3. Le Plaquenil

Les antipaludéens de synthèse (APS) s'adressent aux manifestations cutanées du lupus, aux signes généraux (fièvre, amaigrissement et asthénie) ainsi qu'aux manifestations articulaires [2]. Seules deux amino-4-quinoléines sont disponibles en France : l'hydroxychloroquine (Plaquenil, comprimés à 200 mg) et la chloroquine (nivaquine, comprimé à 100 mg). Les posologies maximales journalières sont respectivement de 3,5 mg/kg/jour pour l'hydroxychloroquine et 6,5 mg/kg/jour pour la chloroquine. Si au terme d'un mois de traitement l'efficacité semble insuffisante, une augmentation temporaire des doses à 600 mg/jour pour l'hydroxychloroquine et 300 mg/jour pour la chloroquine peut être tentée avant de conclure à l'échec du traitement. Des dosages d'hydroxychloroquine peuvent être utiles pour contrôler l'observance du traitement ou la qualité de l'absorption [3].

Le traitement d'entretien vise à prévenir les récidives et les poussées générales de la maladie. On se contente habituellement de 200 mg/jour d'hydroxychloroquine ou de 100 mg/jour de chloroquine.

Les effets secondaires des APS sont nombreux, car dose-dépendants, mais en général peu fréquents aux doses utilisées. La toxicité rétinienne est la plus grave car elle peut aboutir à une maculopathie irréversible. La fréquence est d'environ un cas pour 1 000 patients-années dans une série canadienne [1]. La surveillance consiste à prescrire, avant de débuter les APS, un examen ophtalmologique avec fond d'œil, un champ visuel et une vision des couleurs ; l'électrorétinogramme n'est pas systématique, il sera néanmoins réalisé en cas de champ visuel ininterprétable ou si la vision des couleurs est altérée. La surveillance se fera en fonction des doses administrées tous les 6 à 12 mois.

**4. Méthotrexate**

Ce traitement immunosuppresseur est habituellement prescrit en cas de corticodépendance à haut niveau [4] (dose de prednisone supérieure à 15 mg/jour). La posologie habituellement utilisée est de 0,15 à 0,3 mg/kg/semaine avec un rattrapage par son antidote, l'acide folinique 48 heures après, à la même posologie que le méthotrexate, afin d'en limiter les effets toxiques, notamment hématologiques. Si des posologies > 20 mg/jour de méthotrexate restent insuffisantes pour contrôler les douleurs articulaires, il est possible de le prescrire en administration sous-cutanée, ce qui permet d'en augmenter la biodisponibilité d'environ 30 %.

**5. Rituximab**

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dont la cible est l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B. En administrant ce traitement, on espère induire une déplétion en lymphocytes B et réduire ainsi l'activité de la maladie. Dans une récente revue d'efficacité, le taux d'amélioration des patients lupiques sur les manifestations articulaires était estimé à 71 % avec un taux de rechute de 40 % et un risque d'infection de 6,6/100 patients-années, essentiellement dans les trois mois qui suivent la perfusion du médicament [5]. La posologie habituelle est de quatre perfusions à une semaine d'intervalle à la dose de 375 mg/m$^2$.

**6. Grossesse et allaitement**

Les corticoïdes ne sont pas interdits pendant la grossesse, tout du moins à faible posologie. Quant à l'allaitement, il est possible pour des doses faibles sans aucun risque pour le bébé puisque seulement 4 % de la dose de corticoïdes de la mère passe dans le lait maternel (Centre de référence sur les agents tératogènes, http://www.lecrat.org). Pour des posologies de prednisone supérieures à 50 mg/jour administrées de façon prolongée, il faudra conseiller un allaitement différé d'au moins quatre heures par rapport à la prise de la corticothérapie. Pendant la grossesse, le Plaquenil est autorisé ainsi que l'azathioprine. En revanche, le rituximab et le méthotrexate sont contre-indiqués.

**7. Les anti-TNF**

Ils sont théoriquement contre-indiqués au cours du lupus car ils peuvent être à l'origine de la synthèse d'anticorps antinucléaires et donc d'un rebond de la maladie.

## Stratégie thérapeutique globale de l'atteinte articulaire au cours du lupus

Une fois le diagnostic de lupus établi, tout patient présentant au moins des douleurs articulaires doit recevoir du Plaquenil à la dose initiale de 400 mg/jour, soit deux comprimés par jour. Ce traitement est habituellement lent à agir (4 à 6 semaines), aussi est-il en général utile de donner au début un traitement par antalgiques simples (paracétamol ou tramadol) et/ou par

### POINTS FORTS

- Les manifestations articulaires au cours du lupus sont extrêmement fréquentes et annoncent la maladie dans 50 % des cas.
- L'hydroxychloroquine à la dose de 400 mg/jour est le traitement de base incontournable de l'atteinte articulaire du lupus, elle peut être prescrite pendant la grossesse, son efficacité n'est attendue qu'après 4 à 6 semaines. Des dosages sériques peuvent permettre de contrôler les taux thérapeutiques et l'observance.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) permettent d'attendre l'efficacité de l'hydroxychloroquine ; la corticothérapie est prescrite en cas d'échec ou de contre-indication aux AINS mais à dose faible, 10 à 15 mg/jour maximum, en essayant de trouver la posologie minimale efficace le plus rapidement possible.
- En cas d'échec de l'association corticoïdes et hydroxychloroquine, un traitement de 2$^e$ ligne peut être proposé d'abord par méthotrexate en prise hebdomadaire, puis par rituximab.

AINS. Dans les cas rebelles à cette première ligne de traitement, on pourra proposer une corticothérapie à faible dose entre 7 et 10 mg/jour de prednisone sans dépasser 15 mg/jour dans un lupus purement articulaire.

Si malgré tout la patiente reste algique ou corticodépendante à des niveaux de corticothérapie supérieure à 10 ou 15 mg d'équivalent-prednisone, l'introduction de méthotrexate se justifie à des posologies initialement de 10 mg/semaine, qui pourront ensuite être augmentées jusqu'à 20 mg/semaine. La patiente devra être avertie du risque tératogène du méthotrexate, nécessitant une contraception efficace jusqu'à trois mois après l'arrêt de ce médicament. Le rituximab peut être un traitement de rattrapage en cas d'échec du méthotrexate. Là encore, une contraception efficace est utile pendant le traitement et jusqu'à un an après la fin de la dernière perfusion.

## Bibliographie


1. Meyer O KM. Lupus érythémateux systémique. *Maladies et Syndromes Systemiques*, 2000 ; 4 : 131-369.
2. Wozniacka A, McCauliffe DP. Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. *Am J Clin Dermatol*, 2005 ; 6 : 1-11.
3. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS *et al*. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2006 ; 54 : 3 284-3 290.
4. Wong JM, Esdaile JM. Methotrexate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2005 ; 14 : 101-105.
5. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ *et al*. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus : the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*, 2010 ; 62 : 222-233.


L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.