



**HAL**  
open science

# Cohorte de patients lupiques suivis en médecine interne au CHRU de Nancy : quelle adéquation aux recommandations ?

Anaïs Dor Etienne

► **To cite this version:**

Anaïs Dor Etienne. Cohorte de patients lupiques suivis en médecine interne au CHRU de Nancy : quelle adéquation aux recommandations ?. Médecine humaine et pathologie. 2022. hal-04042673

**HAL Id: hal-04042673**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042673>**

Submitted on 23 Mar 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle

le 28 avril 2022 à Nancy par

**Anaïs DOR ETIENNE**

**COHORTE DE PATIENTS LUPIQUES suivis en médecine  
interne au CHRU de NANCY :  
Quelle adéquation aux recommandations ?**

**Composition du jury :**

M. le Professeur Roland JAUSSAUD	Président du Jury et directeur de thèse
Mme la Professeure Anne-Claire BURSZTEJN	Juge
M. le Professeur Stéphane ZUILY	Juge
M. le Professeur Thomas MOULINET	Juge



Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne  
Pr Louise TYVAERT

**Assesseurs :**

- *Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER, Dr Thomas SCHWITZER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Interface avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Dr Jacques JONAS
- *ECOS* : Drs Eva FEIGERLOVA et Patrice GALLET
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Pr Pablo MAUREIRA, Drs Nicla SETTEMBRE et Fabienne LIGIER
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

**Chargés de mission**

*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PASS* : Pr Mathias POUSSEL

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER- Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE -Gérard BARROCHE -Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI -Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -François CHERRIER -Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS- Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET- Robert FRISCH -Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD- Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT -Claude HURIET –Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER -Pierre LANDES- Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE -Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL –Yves MARTINET - Pierre MATHIEU- Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET -Patrick NETTER – Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN-Claude PERRIN- François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL – Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT – Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON- Jean-François STOLTZ – Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET- Michel VIDAILHET– Jean-Pierre VILLEMOT -Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE -

Jean-Pierre KAHN- Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS- PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Anatomie*

Professeur Marc BRAUN- Professeure Manuela PEREZ

#### 2° sous-section : *Histologie, embryologie et cytogénétique*

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3° sous-section : *Anatomie et cytologie pathologiques*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

### 43eSection : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Biophysique et médecine nucléaire*

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

#### 2° sous-section : *Radiologie et imagerie médicale*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM -Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER- Professeur Benjamin GORY -Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Professeur Jean-Louis GUEANT -Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER- Professeur Abderrahim OUSSALAH

#### 2° sous-section : *Physiologie*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur Mathias POUSSEL

#### 3° sous-section : *Biologie cellulaire*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4° sous-section : *Nutrition*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2° sous-section : *Parasitologie et Mycologie*

Professeure Marie MACHOUART

#### 3°sous-section : *Maladies infectieuses ; maladies tropicales*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup>sous-section : *Épidémiologie, économie de la santé et prévention*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 4° sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Professeure Eliane ALBUISSON- Professeur Nicolas JAY

### 47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup>sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Professeur Pierre FEUGIER– Professeur Thomas LECOMPTE

#### 2° sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

#### 3°sous-section : *Immunologie*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4° sous-section : *Génétique*

Professeur Philippe JONVEAUX

## **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

### **2<sup>e</sup> sous-section : Médecine intensive-réanimation**

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

### **3<sup>e</sup> sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4<sup>e</sup> sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

### **5<sup>e</sup> sous-section : Médecine d'urgence**

Professeur Tahar CHOUIHED

## **49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

### **1<sup>re</sup> sous-section : Neurologie**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

### **2<sup>e</sup> sous-section : Neurochirurgie**

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie**

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

### **4<sup>e</sup> sous-section : Pédo-psychiatrie ; addictologie**

Professeur Bernard KABUTH

### **5<sup>e</sup> sous-section : Médecine physique et de réadaptation**

Professeur Jean PAYSANT

## **50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : Rhumatologie**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

### **2<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

### **3<sup>e</sup> sous-section : Dermato-vénéréologie**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

### **4<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : Pneumologie ; addictologie**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

### **2<sup>e</sup> sous-section : Cardiologie**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN  
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

### **3<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

### **4<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## **52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **2<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie viscérale et digestive**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : Néphrologie**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

### **4<sup>e</sup> sous-section : Urologie**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53°Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>er</sup>sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**3<sup>e</sup>sous-section : Médecine générale**

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>er</sup>sous-section : Pédiatrie**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -  
Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>e</sup>sous-section : Chirurgie infantile**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>e</sup>sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>e</sup> sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>er</sup>sous-section : Oto-rhino-laryngologie**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

**2<sup>e</sup>sous-section : Ophtalmologie**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

**3<sup>e</sup>sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65°Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

**66° Section : PHYSIOLOGIE**

Professeur Nguyen TRAN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**53° Section, 3<sup>e</sup> sous-section : Médecine générale**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42°Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>er</sup>sous-section : Anatomie**

Docteur Bruno GRIGNON

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>er</sup>sous-section : Biochimie et biologie moléculaire**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT- Docteure Isabelle GASTIN –  
Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

**2<sup>e</sup>sous-section : Physiologie**

Docteure Iulia-Cristina IOAN(stagiaire) - Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>er</sup>sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>e</sup> sous-section : Parasitologie et mycologie**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU (stagiaire)

**2<sup>e</sup> sous-section Médecine et Santé au Travail**

Docteure Isabelle THAON

**47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Hématologie ; transfusion**

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

**2<sup>e</sup> sous-section : Cancérologie ; radiothérapie**

Docteure Lina BOLOTINE

**3<sup>e</sup> sous-section : Immunologie**

Docteure Alice AARNINK

**4<sup>e</sup> sous-section : Génétique**

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

**48<sup>e</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>e</sup> sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire**

Docteur Philippe GUERCI

**3<sup>e</sup> sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**49<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2<sup>e</sup> sous-section : Neurochirurgie**

Docteur Fabien RECH

**3<sup>e</sup> sous-section : Psychiatrie d’adultes ; addictologie**

Docteur Thomas SCHWITZER

**4<sup>e</sup> sous-section : Pédopsychiatrie ; addictologie**

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

**50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>e</sup> sous-section : Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire**

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52<sup>e</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie**

Docteur Anthony LOPEZ

**54<sup>e</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>e</sup> sous-section : Pédiatrie**

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU (stagiaire)

**3<sup>e</sup> sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale**

Docteur Charline BERTHOLD (stagiaire)

**4<sup>e</sup> sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5<sup>e</sup> sous-section : Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : Oto-rhino-laryngologie**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES**

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS -Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET –Madame Rümeyza BASCETIN (stagiaire) - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –  
Monsieur Christophe NEMOS– Monsieur Simon TOUPANCE (stagiaire)

**69° Section : NEUROSCIENCES**

Madame Sylvie MULTON=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**53° Section, 3° sous-section : (Médecine générale)**

Docteur Cédric BERBE– Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

**À notre Maître, Président du Jury et Directeur de thèse**

**Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Médecine Interne

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites de présider notre thèse, de nous avoir proposé ce sujet qui nous intéressait particulièrement et pour avoir encadré notre travail.

Merci de votre enseignement au cours de nos années d'internat.

**À notre Maître et Juge**

**Madame la Professeure Anne-Claire BURSZTEJN**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Dermatologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

**À notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur Stéphane ZUILY**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Médecine vasculaire

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail et nous vous en remercions.

Nous vous remercions de votre encadrement et de votre disponibilité lors du stage réalisé dans votre service.

**À notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur Thomas MOULINET**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Médecine interne

Merci de juger notre travail de thèse, merci de vos enseignements et conseils tout au long de notre internat.

## **Aux médecins qui ont participé à ma formation**

Au reste de l'équipe de médecine interne du CHRU : Shirine, Joëlle, Paul, Fabien.

À l'équipe de Belle-Isle en 2018 : Drs GUICHARD et MAURIER, Sabine et Nathalie.

À l'équipe de Bar-le-Duc : Dr EVON, Victor, Marie-Pierre.

À l'équipe de médecine vasculaire du CHRU : Pr WAHL, Virginie, Piotr.

Aux médecins des autres spécialités, particulièrement Sandrine, Benjamin, Kim, Eliette, Elisabeth, Dana, Arnaud...

À l'équipe de rhumatologie, avec qui j'aurais aimé terminé le stage, pour votre accueil.

Au Dr FARCAS à l'hôpital de PONT à MOUSSON pour votre enseignement lors de mon dernier stage.

## **À ma famille**

À mes parents, qui ont toujours été là pour moi et qui m'ont poussée à faire ce qui me plaisait, même sans savoir où ça me mènerait, qui me soutiennent encore dans ma vie professionnelle et personnelle, maintenant devenus grands-parents.

À mon frère et à ma sœur qui ont supporté mon caractère et les silences exigés pour pouvoir réviser, qui maintenant sont devenus grands et dont je suis fière.

À mes grands-parents avec qui j'ai eu la chance de partager tous ces beaux moments depuis toute petite, je suis très heureuse de pouvoir partager cette étape avec vous.

À Laurent, tu m'as suivie dans ma carrière dès le début, tu étais là pour tous les bons moments mais aussi les coups durs et les remises en question. Tu as toujours su me redonner le sourire et tu m'as poussée à dépasser mes limites. Je n'en serais pas là sans toi, je suis fière d'être devenue ta femme.

À Léana, mon rayon de soleil.

Aux autres membres de ma famille dont la liste est grande, chacun compte beaucoup pour moi.

À Catherine, François, Fanny, Christophe et les petits qui m'ont accueillie dans la famille ETIENNE.

## **A mes amis**

À Elisa et Mélanie qui me connaissent depuis l'enfance, à tous les bons moments passés ensemble, à la PACES rendue moins difficile grâce à vous, et au grand plaisir de se retrouver avec nos petits bouts.

À Diana, Seb, Emilie, Damien, Clémence, Romain, Wendy, Lucas, Alex, Sophie, Florent, Méghann, Bastian pour toutes ces soirées et fous rires.

À Anne, Adelyne et Valentine pour les années fac.

À mes cointernes grâce à qui travailler était un plaisir, pour les soirées et week-end au Thillot, pour la survie à l'internant de Bar-le-Duc : Laura, Laure, Aleyya, Clothilde, Miary, Simon, Lev, Aurore (...) et tous les « vieux » de médecine interne pour votre bel accueil dans la spécialité.

À tous les collègues qui ont participé à ma formation dans la bonne humeur, dont les équipes paramédicales : particulièrement l'équipe de l'UMA et de Belle-Isle, la réanimation de Brabois en plein Covid.

## SERMENT

« *Au* moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
<b>1) Généralités sur le Lupus érythémateux systémique (LES).....</b>	<b>17</b>
a) Définitions et épidémiologie .....	17
b) Physiopathologie .....	18
c) Historique .....	18
<b>2) Les recommandations du Protocole National de Soins et Diagnostic (PNDS).....</b>	<b>19</b>
a) Objectif et méthode .....	19
b) Messages clés.....	20
<b>ARTICLE .....</b>	<b>22</b>
<b>Résumé : .....</b>	<b>23</b>
<b>Introduction : .....</b>	<b>24</b>
<b>Matériel et Méthodes : .....</b>	<b>25</b>
Sélection des patients : .....	25
Données recueillies : .....	25
Analyse statistique : .....	26
<b>Résultats : .....</b>	<b>27</b>
Epidémiologie générale :.....	27
Traitements reçus :.....	27
Modalités de suivi : .....	28
Complications :.....	29
<b>Discussion : .....</b>	<b>32</b>
<b>Conclusion :.....</b>	<b>35</b>
<b>Références :.....</b>	<b>36</b>
<b>Figures et tableaux : .....</b>	<b>39</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>46</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>47</b>
<b>RÉSUMÉ :.....</b>	<b>50</b>

# INTRODUCTION

## 1) Généralités sur le Lupus érythémateux systémique (LES)

### *a) Définitions et épidémiologie*

Le Lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune : le système immunitaire perd sa tolérance envers les constituants du soi et peut endommager tous les organes à différents degrés et mettre en jeu le pronostic vital. C'est une maladie qui évolue de manière chronique avec des poussées entrecoupées de périodes de rémission.

L'incidence mondiale du LES varie entre 1,5 et 11 pour 100 000 habitants par an (1), en France elle est de 3.3 pour 100 000 habitants par an, avec une prévalence de 41 pour 100 000 habitants. En Lorraine en 2010 la prévalence était de 36/100 000 contre 126/100 000 en Guyane (2). La maladie ne se transmet pas génétiquement mais 10 à 12% des patients ont un apparenté du premier degré atteint (3). Le LES touche plus fréquemment les femmes (sex ratio 9:1) (4) et la population afro-caribéenne (5). Le LES est polymorphe, sa présentation est différente au cours du temps chez un même patient et entre les patients avec des populations particulières : le LES à début tardif (>50 ans) avec des manifestations cliniques atypiques allongeant le délai diagnostique, sur un terrain vasculaire (6) ou le LES masculin qui a un tableau plus sévère avec une activité du LES plus importante (7).

La survie à 5 ans des patients atteints de LES est passée de 50% dans les années 50 à 95% dans les années 2000 (4). Un LES à début pédiatrique (8), un niveau socio-économique bas, une activité de la maladie élevée (9), une atteinte rénale, un syndrome des antiphospholipides (SAPL) associé, des doses élevées et prolongées de corticoïdes sont associés à une mortalité plus élevée (4,10).

Les causes de décès les plus fréquentes sont les complications cardio-vasculaires et les infections (11).

Le diagnostic de LES se base sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, aidé par des critères de classifications.

Les critères EULAR/ACR de 1982, mis à jour en 1997 ont une sensibilité et une spécificité de 96%. Ils comportent des critères cliniques : rash malaire, lupus discoïde, photosensibilité, ulcérations muqueuses, arthrites non érosives, pleurésie ou péricardite, convulsions ou psychose, et biologiques : protéinurie persistante > 0,5 g/j ou cylindrurie, atteinte hématologique, titre anormal d'anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence, titre anormal d'anticorps anti-ADN natifs ou anti-Sm ou anticorps antiphospholipides (12).

Publiés en 2012, les critères SLICC, avec une sensibilité de 98% pour une spécificité de 91%, introduisent la glomérulonéphrite lupique qui, associée à des anticorps antinucléaires ou des anti-DNA natifs, peut faire le diagnostic sans les critères cliniques (13).

En 2019, les critères ACR sont révisés (14) avec l'ajout de critères cliniques comme la fièvre, anatomopathologiques (poids différent selon le stade de glomérulonéphrite) et biologiques (antibeta2GPI, consommation du complément) avec positivité obligatoire des anticorps antinucléaires à un taux  $\geq 1/80$  (15).

Le score SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) mesure l'activité de la maladie. Il prend en compte les atteintes cliniques et des critères biologiques comme la consommation du complément, la positivité des anti-DNA natifs, la protéinurie ou les cytopénies. A partir de 6, on considère que l'activité est modérée et une réflexion doit être faite pour upgrader le traitement. Une rémission est définie par un SLEDAI à 0 (16).

### ***b) Physiopathologie***

La physiopathologie du LES est complexe et non complètement élucidée. La maladie résulte de l'intrication de facteurs génétiques, épigénétiques, de désordres dans l'immunorégulation, de facteurs hormonaux et l'exposition à des facteurs environnementaux (17).

Ces facteurs agissent sur le système immunitaire à différents points clés pour aboutir à l'expression de la maladie.

Des dysrégulations dans le système immunitaire inné (TLR), la mort cellulaire par NETose des polynucléaires, l'apoptose, l'inhibition des lymphocytes T régulateurs, l'activation des lymphocytes T et B, l'activation du complément, la production de complexes immuns conduisent aux lésions tissulaires (17).

La prédisposition génétique a été suspectée en étudiant les jumeaux homozygotes, les cas de LES familiaux ou survenant dans l'enfance (18).

Les gènes de susceptibilité sont multiples et localisés dans les régions non codantes de l'ADN, par exemple le système HLA ou les gènes qui affectent l'activation lymphocytaire, la production d'interféron-alpha ou l'apoptose.

Les facteurs environnementaux bien connus sont l'exposition aux ultraviolets et l'interaction avec les récepteurs génomiques de la vitamine D (19), les infections virales, particulièrement à EBV qui induit une prolifération lymphocytaire B, le stress oxydatif qui a un rôle dans la prolifération cellulaire, les œstrogènes avec des poussées induites lors de modifications hormonales comme la grossesse. Des lupus cutanés ou systémiques peuvent être induits par la prise prolongée de médicaments, notamment les anti-TNFalpha avec la positivité fréquente des anti-histones (20).

### ***c) Historique***

Le terme « lupus » est apparu au Moyen Age pour décrire des lésions cutanées ulcérées, de même apparence que les morsures de loup.

Le terme de lupus érythémateux a été employé pour la première fois en 1850 par Cazenave avec la description de l'érythème centrifuge qui est une lésion avec atrophie, télangiectasies, érythème fixe.

Kaposi décrit le lupus discoïde en 1875 et le différencie du lupus disséminé qui associe des complications viscérales.

Dès 1975 la recherche des anticorps anti-nucléaires est réalisée en routine sur des cellules Hep-2, technique encore utilisée aujourd'hui.

Une autre avancée va être la découverte des anticorps anti-ENA (Extractable Nuclear Antigens ou antigènes solubles du noyau) par Anderson en 1961 : le sérum des patients lupiques précipitait avec les extraits solubles de noyaux de thymus.

En 1966, Mrs Smith, une patiente lupique, donnera son nom au premier anti-ENA découvert par Tan : l'anti-Sm (21, 22, 23).

Concernant les traitements, la quinidine est introduite par Payne en 1894, l'aspirine est utilisée en 1899 par Radcliffe-Crocker et la quinine par Mac Lead en 1908.

En 1935 la découverte de la cortisone révolutionne la prise en charge des pathologies auto-immunes.

L'hydroxychloroquine est utilisée dans le lupus systémique dès 1956, peu après l'utilisation du cyclophosphamide, du mycophénolate mofétil et de l'azathioprine dès 1952. Les biothérapies viennent compléter l'arsenal thérapeutique avec le rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) dès 2002 et le bélimumab (anti-Baff) à partir de 2012.

## **2) Les recommandations du Protocole National de Soins et Diagnostic (PNDS)**

### **a) Objectif et méthode**

Le PNDS pour le LES a été élaboré en 2010, mis à jour en 2017, par le centre de référence (Pr Zahir Amoura, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris) avec le soutien méthodologique de la Haute autorité de santé (HAS), suite aux dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008 (24).

L'objectif du PNDS est d'améliorer la prise en charge des patients en permettant aux professionnels de santé d'avoir les informations nécessaires pour le diagnostic, le traitement, le suivi et le parcours de soins optimal du patient. Il ne se substitue pas à la prise en charge individuelle de chaque patient selon la singularité de la présentation de sa pathologie et ses comorbidités.

Son contenu a été élaboré après une revue de la littérature – en s'attachant à donner le grade de recommandation et le niveau de preuve autant que possible – et relecture par un groupe de travail multidisciplinaire à travers la France.

## ***b) Messages clés***

Le PNDS décrit le LES avec les particularités de ses différentes atteintes, les examens utiles au diagnostic et lors du suivi, les traitements et leur surveillance associée, la prise en charge des comorbidités, des situations particulières comme la grossesse, les modalités du suivi. Les principaux messages clés et recommandations sont listés ci-après.

L'hydroxychloroquine doit être prescrite chez tous les patients en prévention des rechutes (niveau de preuve 2 grade A), à la dose habituelle de 400mg/j.

Le dosage de l'hydroxychloroquinémie est préconisé lors des consultations de suivi (tous les 3 à 6 mois), surtout en cas de suspicion d'inobservance.

La surveillance de la rétinopathie induite par l'hydroxychloroquine se fait dans les mois après l'instauration du traitement puis annuelle si facteurs de risque de rétinopathie (dose élevée, petite taille, insuffisance rénale, hépatique, âge élevé, rétinopathie préexistante) ou à 5 ans puis annuelle. Les examens recommandés sont un champ visuel automatisé, un examen du fond d'œil et un électrorétinogramme ou OCT.

Les corticoïdes ne sont pas indiqués en traitement de fond initial, ils sont introduits à l'occasion d'une poussée avec baisse progressive et possibilité d'une dose faible (5 à 10mg/j) maintenue au long cours, avec une dose cible à 25mg/j à 3 mois de la poussée. Une poussée cutanée isolée n'est pas une indication à une corticothérapie orale. Avant l'introduction d'une corticothérapie  $\geq 20$  mg/j, d'un immunosuppresseur ou d'une biothérapie il est recommandé de pratiquer des sérologies VIH, VHB, VHC. La réalisation d'une ostéodensitométrie est indiquée à l'initiation de la corticothérapie si sa dose prévisible est  $\geq 7.5$ mg/j pendant  $\geq 3$  mois.

La survenue d'une atteinte rénale est fréquente (estimée à 40% au cours du suivi), souvent asymptomatique initialement : recherche systématique de protéinurie avec proposition de biopsie rénale dès que le ratio protéinurie/créatininurie est  $\geq 0.5$ g/g ou protéinurie des 24h  $\geq 0.5$ g/24h. En cas de protéinurie  $\geq 1$ g/g ou d'hypertension artérielle il est recommandé de prescrire un bloqueur du système rénine-angiotensine.

Le sujet de la contraception doit être systématiquement abordé afin d'éviter des grossesses non planifiées à risque pour la mère et l'enfant et les risques tératogènes de certains traitements. La grossesse peut être planifiée si le lupus est non actif depuis au moins 6 mois (1 an pour la glomérulonéphrite lupique sévère) en l'absence d'autres contre-indications (HTA sévère, dose de corticoïdes  $>0.5$ mg/kg, DFG  $<40$ ml/min). Le suivi de la grossesse se fait par une équipe multidisciplinaire mensuelle.

La morbi-mortalité liée au LES est due aux poussées sévères mais aussi aux complications cardiovasculaires et aux infections. Le LES est considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire en population générale, il est indispensable de corriger les autres facteurs de risque : tabac, dyslipidémie avec bilan lipidique annuel, HTA, sédentarité.

Les recommandations sur la vaccination se basent sur des avis d'experts et extrapolées aux autres causes d'immunosuppression. Le vaccin contre le pneumocoque est recommandé pour tous les patients lupiques et le vaccin antigrippal uniquement pour les patients sous immunosuppresseurs, biothérapies ou corticothérapie >10mg/j, avec contre-indication des vaccins vivants atténués.

Le rythme de suivi des patients lupiques dépend de la gravité de la maladie, des traitements utilisés et du profil du patient (grossesse, difficultés d'observance). En cas de LES actif grave les consultations sont mensuelles, en période de quiescence tous les 6mois.

---

## ARTICLE

# Cohorte de patients lupiques suivis en médecine interne au CHRU de Nancy : quelle adéquation aux recommandations ?

Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, F-54000 Nancy, France

### **Mots clés :**

Lupus érythémateux systémique, épidémiologie, PNDS, hydroxychloroquine, vaccination, ostéoporose post-corticothérapie

## Résumé :

**Introduction :** Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune systémique protéiforme pouvant altérer la qualité de vie ou menacer le pronostic vital, nécessitant un suivi spécialisé.

Les objectifs de notre travail étaient d'évaluer l'adéquation aux recommandations de la prise en charge des patients lupiques et d'évaluer les facteurs prédictifs de complications infectieuses, vasculaires, osseuses et de poussées lupiques.

**Méthodes :** Nous avons mené une étude de cohorte dans le service de médecine interne du CHRU de Nancy sur les patients avec diagnostic de LES selon les critères de l'ACR EULAR de 1982 entre janvier 2004 et décembre 2018. Nous avons recueilli les données épidémiologiques générales, les types d'atteintes lupiques, les traitements reçus, les modalités de suivi et les complications infectieuses, vasculaires, osseuses et poussées lupiques jusqu'à décembre 2021.

**Résultats :** Au total 136 patients ont été inclus, 86% étaient des femmes, l'âge moyen au diagnostic était de  $33,4 \pm 1,7$  ans, la durée moyenne de suivi était de  $72 \pm 41$  mois. L'hydroxychloroquine était non prescrite dans 37% des cas, avec un dosage plasmatique réalisé dans 48% des cas. La dose moyenne de corticoïdes au long cours était de  $4,53 \pm 4,42$  mg/j. Seuls 38% des patients avaient une vaccination anti-pneumococcique et anti-grippale à jour. L'ostéodensitométrie était réalisée chez 71% des patients, avec une complication osseuse pour  $\frac{1}{4}$  des patients. Un traitement par bloqueurs du système rénine-angiotensine était vérifié pour 78% des patients avec néphropathie de classe III ou IV. La grossesse était non planifiée pour 27% des patientes. Les patients ayant fait plus de 2 poussées lupiques avaient significativement plus d'atteinte rhumatologique (OR 29.8 [1.10 ; 806.60],  $p=0,044$ ) et hématologique (OR 18,8 [3,03; 116.51],  $p=0,002$ ) et plus de traitement par méthotrexate (OR 14.48 [1.44; 145.6],  $p=0,23$ ). L'analyse en clusters identifiait 4 groupes de patients selon leur type d'atteintes, leur âge, le nombre de poussées et leurs traitements.

**Conclusion :** L'application des recommandations était satisfaisante pour le bon usage des corticoïdes, la surveillance des complications ostéoporotiques et les mesures de néphroprotection mais la prescription d'hydroxychloroquine et son monitoring plasmatique étaient insuffisants, de même que la mise à jour du calendrier vaccinal et la planification des grossesses. L'atteinte articulaire et hématologique, ainsi que le traitement par méthotrexate semblaient être associés à des poussées lupiques plus nombreuses. Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs prédictifs de complications osseuses, vasculaires ou infectieuses dans notre cohorte.

## Introduction :

Le Lupus érythémateux systémique (LES) est une pathologie auto-immune rare avec une prévalence en France de 1 cas pour 2500, soit environ 25 000 à 30 000 cas, et une incidence de 3.3 pour 100 000 personnes par an en France (1). L'incidence est variable selon les régions, avec une prédominance féminine (9 cas/10).

Le taux de mortalité lié au LES n'est pas connu, on estime le taux de survie à 10 ans à 93 % (2). C'est une maladie systémique complexe dont la physiopathologie est connue de manière incomplète, impliquant des désordres immunologiques, une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux comme l'exposition aux œstrogènes ou aux ultraviolets (3). Ces facteurs aboutissent à une expression polymorphe de la maladie, par poussées entrecoupées de périodes de rémission, touchant préférentiellement la peau, les articulations et le rein.

La recherche a permis d'élaborer des traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs limitant le nombre et la gravité des poussées, sans traitement curatif à ce jour. C'est une maladie chronique qui nécessite un suivi spécialisé multidisciplinaire, une éducation du patient et de son entourage pour permettre une bonne qualité de vie.

Le but de notre travail était de créer un observatoire de patients lupiques suivis en médecine interne au CHRU de Nancy afin d'évaluer leur profil épidémiologique, leur prise en charge et l'adéquation avec les recommandations du PNDP. La prise en charge évaluée concernait le suivi des patients, notamment les modalités de néphroprotection, de prévention de l'ostéoporose, le suivi des grossesses, la couverture vaccinale, et les traitements reçus en particulier les modalités de prescription de l'hydroxychloroquine et des corticoïdes.

L'objectif secondaire était de rechercher les facteurs associés aux complications osseuses, vasculaires, infectieuses et aux poussées lupiques.

## **Matériel et Méthodes :**

### Sélection des patients :

Nous avons mené une étude épidémiologique rétrospective monocentrique de cohorte au sein du service de médecine interne du CHRU de Nancy.

Une recherche via la base de données du PMSI de tous les patients avec un diagnostic de « lupus érythémateux disséminé» (i.e. codes M32.0, M32.1, M32.8, M32.9 de la CIM10) entre janvier 2004 et décembre 2018 a été réalisée au sein du service de médecine interne.

Parmi les 283 patients issus de la recherche du PMSI, nous avons exclu 14 patients atteints d'un syndrome des antiphospholipides seul, 7 lupus cutanés isolés, 35 qui ne respectaient pas les critères diagnostiques ACR EULAR de 1982 révisés en 2019, 104 dont les comptes rendus n'étaient pas disponibles (du fait du décès ou perdus de vue). Nous avons obtenu 123 patients éligibles, auxquels nous avons ajouté 13 patients issus de la consultation des médecins du service de médecine interne du CHRU, recueillis sur la base de la mémorisation des cliniciens, de manière aléatoire (Figure 1).

### Données recueillies :

Nous avons recueilli les données dans les dossiers médicaux au cours du suivi, défini par la durée entre le 1<sup>er</sup> et le dernier courrier disponible (limité au 31 décembre 2021). La durée d'évolution de la maladie était définie comme la durée entre la date du diagnostic et la dernière consultation.

Les données ont été recueillies dans le logiciel de soins DXCARE et dans les dossiers papiers numérisés.

Les données épidémiologiques générales ont été recueillies : âge, sexe, ethnie, taille, poids au diagnostic et poids maximal, consommation de tabac ou alcool, antécédents.

Les types d'atteintes lupiques, au diagnostic et apparaissant au cours du suivi ont également été recueillis, ainsi que le profil d'anticorps, la consommation du complément (défini comme consommé si au moins un dosage est abaissé lors du suivi) et les traitements reçus, avec le recueil de la dose maximale reçue et la dose au long cours pour la corticothérapie.

Nous avons collecté les données concernant les modalités de suivi des patients : la durée moyenne de suivi, le nombre de consultations effectuées avec le spécialiste référent, le dosage des sérologies hépatites B, C et VIH et leur résultat, le dosage de l'hydroxychloroquinémie, sa valeur et les modifications de posologies réalisées, les valeurs de protéinurie et la réalisation ou non d'une biopsie rénale, la mise à jour des vaccinations, la survenue d'une grossesse (planifiée ou non), la surveillance ophtalmologique et la réalisation d'une ostéodensitométrie.

Les données concernant les complications ont été colligées : poussées lupiques, infections, complications ostéoporotiques ou vasculaires, décès.

### Analyse statistique :

Les variables qualitatives étaient décrites en nombres et pourcentages et les variables quantitatives (ou continues) étaient décrites en moyennes avec déviation standard. Les analyses comparatives de groupes ont été réalisées par un test du Chi<sup>2</sup> ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et par un test t de Student ou test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Un test de normalité de D'Agostino-Pearson permettait d'évaluer la distribution des données. Une valeur de  $p < 0,05$  a été acceptée comme étant statistiquement significative.

Les données ont été recueillies sur Microsoft Excel 2007, et les analyses ont été conduites à l'aide du logiciel GrapPadPrism (9.0.0).

L'analyse multivariée par régression logistique et l'analyse en cluster ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics (version 28.0.1.1).

L'analyse en cluster a été réalisée selon la méthode des nuées dynamiques.

## Résultats :

### Epidémiologie générale :

Nous avons recueilli les données pour 136 patients, dont 86% étaient des femmes. La moyenne d'âge était de  $48 \pm 13$  ans (extrêmes 10-78 ans), l'âge moyen au diagnostic était de  $33,4 \pm 11,7$  ans, la durée moyenne de suivi était de  $72 \pm 41$  mois (Tableau 1). La présentation initiale du LES comportait une seule atteinte d'organe pour 36 patients soit 27% des cas, dont 5 patients (14%) avaient une atteinte néphrologique isolée, 6 patients (17%) avaient une atteinte dermatologique pure, 18 patients (50%) une atteinte uniquement articulaire, 3 patients (8%) avaient une présentation hématologique isolée, 2 cas (5%) avec atteinte neurologique, 1 cas (3%) dont le tableau initial était une endocardite de Liebmann-sacks, 1 patient (3%) avec tableau digestif et hépatite. Parmi les 100 patients avec tableau initial comportant plusieurs atteintes d'organes, 44 patients avaient un tableau bruyant comportant au moins 3 organes atteints.

Au cours du suivi : l'atteinte cutanée était présente dans 77% des cas dont 59% de rash malaire, l'atteinte rhumatologique était décrite dans 91% des cas, l'atteinte néphrologique dans 43% des cas, majoritairement de classe III (20%) et IV (25%). Les patients présentaient une atteinte hématologique dans 32% des cas, majoritairement une anémie hémolytique auto-immune (26%) ou une thrombopénie auto-immune (16%). L'atteinte cardiologique était présente chez 32% des patients, la péricardite en majorité dans 80% des cas. Une atteinte pulmonaire était décrite dans 23% des cas, neurologique dans 17% des cas (psychose 26%, confusion 17%) et digestive dans 9% des cas.

La majorité des patients avaient des anticorps anti-nucléaires positifs (97%) et des anti-DNA natifs (72%) (Tableau 2). Les anti-Sm étaient retrouvés dans 21% des cas. Le complément C3 était consommé dans 36% des cas, le C4 dans 38% des cas et le CH 50 dans 35% des cas. Les patients ayant un anticoagulant circulant positif étaient au nombre de 50 (37%), 22 patients (16%) avaient des antibeta2GPI, 39 patients (29%) des anticardiolipines.

### Traitements reçus :

Les patients ont reçu un traitement par hydroxychloroquine dans 63% des cas, 38% des patients ont reçu des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), 28% du mycophénolate mofétil, 26% de l'azathioprine, 21% du méthotrexate, 21% du cyclophosphamide, 10% du belimumab et 4% du rituximab. La dose moyenne au long cours de corticoïdes était de  $4.5 \pm 4,4$  mg/jour (Tableau 2).

L'hydroxychloroquine était non prescrite dans 37% des cas. La raison principale de cette non-prescription était une contre-indication ophtalmologique dans 46% des cas, des effets secondaires hématologiques ont limité la prescription dans 2% des cas et dans 52% des cas la raison était inconnue ou un effet secondaire rapporté par le patient, mal codifié.

Un dosage de l'hydroxychloroquine lors du suivi était réalisé pour 48% des patients. Parmi les patients qui ont bénéficié du dosage de l'hydroxychloroquine, le nombre moyen de dosages était de  $3,6 \pm 2,1$  et 23 patients (45%) n'ont eu qu'un seul dosage au cours du suivi. Au premier dosage le taux était dans les normes attendues (entre 0,2 et 2,0 mg/L au CHRU de Nancy) dans 88% des cas. Une modification de posologie a été réalisée dans 10% des cas. Pour 2% des patients avec un dosage en dehors des normes, la posologie est restée inchangée.

Le suivi ophtalmologique recommandé sous hydroxychloroquine était réalisé à la bonne fréquence pour 71% des patients, sans informations concernant le type d'examen réalisé.

Concernant la prescription de la corticothérapie : 15 patients (11%) n'ont jamais reçu de corticothérapie orale dont 10 patients avec atteinte cutanée et articulaire, 3 patients avec atteinte cutanée isolée et 2 patients avec atteinte articulaire isolée.

À trois mois de la première introduction de corticoïdes, seuls 11.7% des patients avaient plus de 25mg/j de corticoïdes, 2.2% à la deuxième prescription et 1.5% à la troisième prescription. Les patients qui avaient de fortes doses de corticoïdes trois mois après la prescription de cortisone avaient une atteinte d'au moins trois organes avec prescription de plusieurs immunosuppresseurs.

### Modalités de suivi :

Dans notre série, 46% des patients avaient moins de 2 consultations par an.

Le spécialiste référent au cours du suivi était un interniste dans 88% des cas, un néphrologue dans 3% des cas, un rhumatologue dans 4% des cas et un médecin vasculaire dans 5% des cas.

Nous avons recueilli les données concernant la vaccination antigrippale, contre l'hépatite B et anti-pneumococcique au cours du suivi. La mise à jour vaccinale recommandée pour la grippe et le pneumocoque n'était complète que dans 38% des cas. La preuve d'au moins une vaccination antigrippale a été faite pour 28% des patients, 33% pour le Prevenar 13 et 30% pour le Pneumovax.

Seuls 23% des patients avaient une vaccination contre l'hépatite B mentionnée dans le dossier médical. La sérologie de l'hépatite B était réalisée pour 53% des patients, celle du VIH pour 57% des patients et la sérologie de l'hépatite C dans 76% des cas.

L'ostéodensitométrie (DMO) était réalisée chez 71% des patients. Une complication osseuse a été mise en évidence pour 36 patients soit 26% des patients ayant eu une DMO : 9 patients (25%) avaient une fracture vertébrale, 7 patients (19%) avaient une fracture périphérique et 20 patients (56%) présentaient une ostéoporose non fracturaire. Les 39 patients qui n'ont pas bénéficié de DMO avaient une dose moyenne de corticoïdes au long cours de  $4,2 \pm 5,1$  mg/jour. Pour ces patients les données étaient manquantes concernant la survenue d'une complication osseuse.

Les données concernant le diagnostic de l'atteinte rénale et la néphroprotection ont été recueillies. Pour les patients ayant une protéinurie des 24h supérieure à 0.5g/jour, la biopsie rénale a été réalisée dans 93% des cas. Dans les cas de non réalisation de la biopsie rénale, un traitement immunosuppresseur était instauré par cyclophosphamide pour 40% d'entre eux, 10% recevaient du mycophenolate mofetil, 30% de l'azathioprine, 20% du méthotrexate. Les causes de non réalisation de la biopsie rénale n'ont pas été répertoriées.

La prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA 2) était vérifiée pour 78% des patients avec néphropathie de classe III ou IV.

### Complications :

Nous avons recherché les facteurs influençant la survenue des complications vasculaires, osseuses ou infectieuses et la survenue de poussées lupiques.

Les patients avec la présence d'au moins un anticorps antiphospholipide parmi les trois décrits (anticoagulant circulant, anticardiolipine et antibetaII GPI) n'avaient pas de risque significativement plus élevé de présenter une complication vasculaire de type thrombose veineuse profonde (3,1% vs 7,6%,  $p=0,41$ ), embolie pulmonaire (3,2% vs 5,7%,  $p=0,66$ ) ou accident vasculaire cérébral ischémique (6,4% vs 1,9%,  $p=0,37$ ) (Figure 2). Les patients n'ont pas présenté d'infarctus du myocarde lors du suivi.

En comparaison avec les patients traités par hydroxychloroquine, les patients sans hydroxychloroquine n'avaient pas plus d'ostéoporose (14% vs 16%,  $p=0,75$ ), de prise de poids ( $\geq 10$ kg) (32% vs 21%,  $p=0,23$ ), de poussées lupiques (moyenne  $\pm$  SD) ( $1,87 \pm 1$  vs  $1,72 \pm 0,8$ ,  $p=0,62$ ) ou de corticoïdes au long cours (moyenne  $\pm$  SD en mg/jour) ( $4,64 \pm 8,9$  vs  $4,34 \pm 5,3$ ,  $p=0,68$ ). Les atteintes d'organes étaient similaires dans les 2 groupes en dehors de l'atteinte digestive qui était plus importante dans le groupe avec hydroxychloroquine (34% vs 10%,  $p=0,0014$ ).

Nous n'avons pas montré de différence significative entre les patients recevant plus de 7.5mg/jour de corticoïdes au long cours et ceux en recevant strictement moins de 7.5mg/jour concernant la prise de poids ( $\geq 10$ kg) (26 vs 29%,  $p=0,8$ ), la survenue d'ostéoporose (41 vs 30%,  $p=0,56$ ) ou d'au moins une infection (46% vs 52%,  $p=0,67$ ) (Figure 3).

Nous nous sommes intéressés aux 22 patientes ayant eu une grossesse menée à terme lors du suivi, dont 6 patientes avec une grossesse non planifiée. Nous avons considéré une grossesse non planifiée quand il était mentionné dans les dossiers une contre-indication temporaire à la grossesse du fait de l'activité du LES ou de la prise de traitements non recommandés pendant la grossesse. Nous n'avons pas mis en évidence de différences concernant la survenue d'au moins une complication vasculaire (2 vs 33%,  $p=0,59$ ), au moins une complication infectieuse (31% vs 67%,  $p=0,18$ ) ou  $\geq 2$  poussées lupiques (6% vs 0%,  $p>0,99$ ) entre les grossesses planifiées et non planifiées mais une tendance de ces complications plus élevées dans le groupe sans planification de la grossesse (Figure 4).

Nous avons recueilli les données concernant le nombre de poussées lupiques pour 132 patients. Nous avons pu mettre en évidence en analyse univariée un nombre statistiquement plus élevé de patients avec une atteinte hématologique (47% vs 18% ;  $p=0,0004$ ) dans le groupe de patients ayant fait au moins 2 poussées lupiques. Les patients avec  $\geq 2$  poussées lupiques avaient une prescription significativement plus élevée de méthotrexate (33% vs 8% ;  $p=0,0002$ ), azathioprine (38% vs 15% ;  $p=0,0031$ ) et bélimumab (17% vs 3% ;  $p=0,009$ ). La prescription d'au moins un immunosuppresseur était significativement plus importante dans le groupe de patients avec  $\geq 2$  poussées lupiques (86% vs 56% ;  $p=0,0001$ ) (Tableau 3).

La durée moyenne de suivi en mois ( $81,4 \pm 55$  vs  $63 \pm 51$  ;  $p=0,04$ ) et la protéinurie moyenne (g/24h) ( $1,6 \pm 3,1$  vs  $0,6 \pm 0,9$  ;  $p=0,003$ ) étaient significativement plus élevées dans le groupe de patients ayant fait au moins 2 poussées lupiques.

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de la mortalité (5% de décès dans les 2 groupes,  $p>0,99$ ), de complications vasculaires (30% vs 29%,  $p=0,85$ ) ou osseuses (23% dans les 2 groupes,  $p=0,38$ ) mais le nombre de patients ayant fait au moins une infection était statistiquement plus élevé dans le groupe de patients avec  $\geq 2$  poussées lupiques (61% vs 39% ;  $p=0,015$ ).

L'analyse multivariée par régression logistique a été réalisée pour 100 patients après exclusion des patients pour lesquels les données manquantes étaient trop nombreuses. Cette analyse montre que les patients ayant fait plus de 2 poussées lupiques avaient significativement plus d'atteinte rhumatologique (OR 29.8 [1.10 ; 806.60] ;  $p=0.044$ ) et hématologique (OR 18,8 [3,03; 116.51] ;  $p=0.002$ ) et plus de traitement par méthotrexate (OR 14.48 [1.44; 145.6] ;  $p=.023$ ).

Il n'existait pas de différence significative de prescription du bélimumab ou de l'azathioprine entre les deux groupes. Il n'y avait pas de risque significativement plus élevé de complication infectieuse, vasculaire ou de décès dans le groupe avec plus de 2 poussées lupiques (Tableau 3).

Nous avons réalisé une étude en clusters afin de classer les patients de notre cohorte en sous-groupes homogènes. Parmi les 38 variables analysées, 9 variables étaient discriminantes pour classer les patients avec des distances entre les centres des clusters élevées et des différences statistiquement significatives entre les sous-groupes ( $p < 0.05$ ): le nombre de poussées lupiques, l'atteinte hématologique, la prescription de méthotrexate, azathioprine, bélimumab, l'âge au diagnostic et au moment de l'inclusion, la dose de corticoïdes au long cours, la présence d'anticorps anti-Sm.

Il apparaissait 4 clusters différents (Figure 5):

- Un cluster de 32 patients ayant en commun un nombre important de poussées lupiques avec une atteinte hématologique plus fréquente, plus de positivité des anticorps anti-Sm et ont un nombre plus élevé de prescription d'azathioprine, méthotrexate et bélimumab.
- Un cluster composé de 2 patients âgés avec anti-Sm plus souvent positifs, une corticothérapie au long cours très élevée (moyenne de  $55 \pm 5$  mg/jour) et une atteinte hématologique fréquente avec prescription d'azathioprine.
- Un cluster de 21 patients caractérisés par un âge au moment de l'inclusion et au diagnostic élevé, une atteinte hématologique sous représentée, recevant peu de traitements (méthotrexate, azathioprine, bélimumab et corticoïdes).
- Un cluster de 44 patients avec significativement moins de poussées lupiques et plus jeunes.

## Discussion :

Dans cette étude nous avons évalué d'une part l'adéquation aux recommandations de la prise en charge dans notre cohorte de 136 patients lupiques et d'autre part les facteurs prédictifs de complications osseuses, vasculaires, infectieuses et poussées lupiques.

Nous avons retrouvé une adéquation aux recommandations concernant les modalités de prescription de la corticothérapie et la néphroprotection mais des écarts de prise en charge ont été constatés concernant la prescription d'hydroxychloroquine, la planification des grossesses et la vaccination.

L'hydroxychloroquine, traitement ayant fait ses preuves pour la prévention des rechutes (4, 5), n'était prescrit que dans 63% des cas. Dans la moitié des cas les causes de non prescription n'étaient pas claires, principalement des effets secondaires non graves. Le dosage de l'hydroxychloroquine plasmatique n'était fait que pour la moitié des patients et aurait pu être utile dans les cas d'effets secondaires pour rechercher un surdosage. Le PNDS recommande par ailleurs son dosage régulier, particulièrement en cas de poussée lupique pour s'assurer que le dosage se situe dans la marge thérapeutique et ainsi vérifier l'observance du patient. Le PNDS ne précise pas de norme d'hydroxychloroquinémie, nous avons utilisé celle du CHRU, mais Geraldino-Pardilla et al. ont montré qu'une dose <500ng/ml était associée à une plus forte activité du LES (6). A contrario le suivi ophtalmologique était bien mené et nous n'avons pas montré d'augmentation du nombre de complications osseuses ou de poussées, de dose plus élevée de corticoïdes au long cours ou de prise de poids plus importante dans le sous-groupe de patients sans hydroxychloroquine qui comportait un petit effectif de 50 patients.

Le LES survenant majoritairement chez des patientes en âge de procréer, le sujet du projet de grossesse est au cœur des consultations avec la nécessité d'une collaboration étroite avec les gynécologues-obstétriciens pour éviter les complications maternelles et fœtales plus fréquentes (19). Dans notre cohorte, près d'un quart des grossesses n'ont pas été planifiées. Nous n'avons pas mis en évidence de sur risque de complications infectieuses, vasculaires ou poussées lupiques chez ces patientes mais l'effectif était très petit. Nous n'avons par ailleurs pas recueilli les complications obstétricales et leur prise en charge, ce qui pourrait faire l'objet d'une étude spécifique.

La faible couverture vaccinale retrouvée dans notre cohorte peut être liée à plusieurs hypothèses : le sujet de la vaccination est peu évoqué par les médecins pendant les consultations de suivi, la vaccination est bien mise à jour mais sa notification dans le dossier médical n'est pas faite de manière systématique (amélioration depuis l'onglet « vaccination » ajouté dans Dxcare), les patients refusent de se faire vacciner.

Tedeschi et al. ont montré que les patients atteints de rhumatismes inflammatoires dont le LES étaient en majorité favorable à la vaccination, y compris contre la covid-19 (7).

La recherche de complications osseuses par une ostéodensitométrie était réalisée dans plus de 70% des cas avec une prise en charge spécifique de l'ostéoporose au décours pour 20 patients. Ce résultat est en accord avec les recommandations du PNDS qui, en s'appuyant sur les conclusions de la méta-analyse réalisée en 2015 (8), préconise la réalisation d'une ostéodensitométrie chez les patients sous corticoïdes au long cours, sans précision concernant la dose journalière.

Malgré cette surveillance bien menée, ¼ des patients ont présenté une complication osseuse dont 12% avaient une fracture, soulignant la fréquence importante des complications osseuses sous corticothérapie et la nécessité de prescrire des traitements d'épargne. Nous n'avons pas montré de sur-risque dans le groupe de patients recevant plus de 7,5mg/j de corticoïdes, dose significativement associée aux complications ostéoporotiques (9).

Les données concernant la mise en place d'une supplémentation vitamino-calcique (10) et la pratique d'une activité physique régulière (11), moyens de prévention importants de l'ostéoporose, n'ont pas été recueillies.

Nous avons mis en évidence une atteinte hématologique et rhumatologique plus fréquente chez les patients ayant fait au moins deux poussées lupiques, avec un traitement plus fréquent par méthotrexate, retrouvé également dans l'analyse en clusters. Dans la littérature, il a été montré qu'une atteinte hématologique augmentait le risque de faire une poussée lupique dans l'année, de même que l'atteinte rénale ou neurologique, le taux élevé d'anticorps anti-DNA natifs ou la baisse du C3 (12,13). De manière globale une activité élevée de la maladie était un facteur prédictif de poussée (14). Une autre étude montrait que les patients avec atteinte articulaire faisaient plus de poussées, sur le même mode articulaire (15). L'atteinte hématologique est associée à un plus mauvais pronostic et à des hospitalisations plus fréquentes (16).

Un autre profil de patients était retrouvé : des patients plus âgés avec moins d'atteinte hématologique, recevant moins de traitements immunosuppresseurs. Ce résultat vient corroborer des données précédemment décrites dans la littérature concernant les LES à début tardif (17).

Nous n'avons pas mis en évidence de sur-risque de complications vasculaires chez les patients avec présence d'au moins un anticorps antiphospholipides. Ce résultat est en contradiction avec les données de la littérature : la présence d'anticorps antiphospholipides (IgG ou IgM) est associée à une atteinte vasculaire chez les patients avec LES (18). Notre résultat est à interpréter avec prudence du fait du faible effectif de patients, et les patients de notre cohorte étaient hétérogènes (certains avaient un SAPL associé).

Il a été mis en évidence un nombre plus élevé d'atteintes digestives dans le groupe sans hydroxychloroquine : ce résultat peut être lié à un manque de puissance mais aussi par le fait que l'atteinte digestive est rare dans le LES, avec une expression clinique polymorphe, un retard diagnostique et une prise en charge thérapeutique mal codifiée (19).

Nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation du nombre de complications infectieuses dans le groupe de patients avec plus de 2 poussées lupiques, à interpréter avec prudence du fait du faible effectif de patients. En effet, les facteurs associés à la survenue d'infections (plus fréquentes dans la population lupique) sont la prescription d'immunosuppresseurs dont les fortes doses de corticoïdes, la forte activité du LES, la présence de cytopénies (21, 22).

Nous n'avons pas étudié spécifiquement les facteurs de risques cardiovasculaires et leurs complications, qui sont fréquentes chez les patients atteints de LES, notamment les patients âgés et sous corticoïdes au long cours à doses élevées, comme le décrivent bien Roman et al. et Asanuma et al. dans leurs études (23, 24), avec un risque relatif de complications cardio-vasculaires 9 fois supérieur dans la cohorte de patients lupiques de Bengtsson et al. (25).

Cette étude a pour principal avantage de mieux connaître l'épidémiologie locale des patients lupiques et les écarts aux recommandations afin de mieux les prendre en charge, dans une médecine qui se veut de plus en plus personnalisée.

La population étudiée avait des caractéristiques superposables aux autres cohortes dans la littérature (26, 27) : une majorité de femmes jeunes avec des atteintes cutanées et articulaires prédominantes. En comparaison avec la cohorte « Attikon » de 555 patients publiée par Nikolopoulos et al. (26), au cours du suivi nous avons plus d'atteintes d'organes : l'atteinte néphrologique dans notre cohorte était présente dans 43% des cas contre 21% pour « Attikon », articulaire dans 91% contre 85%, l'anémie hémolytique auto-immune dans 26% contre 3% des cas mais la durée de suivie était plus courte pour la cohorte « Attikon » (5 ans contre 6 ans en moyenne dans notre cohorte).

Du fait de son caractère monocentrique, notre étude comportait un petit effectif avec des données manquantes, entravant l'analyse statistique.

Par ailleurs, nous avons choisi la limite de 2 poussées lupiques pour classer les patients afin d'évaluer les facteurs prédictifs de poussées mais ce critère est subjectif. Le SLEDAI, marqueur très informatif de l'activité de la maladie, aurait permis un meilleur classement des patients (28), mais il n'était pas indiqué dans les dossiers et le calcul de manière rétrospective était impossible.

Une autre limite de notre étude est l'absence de précisions concernant le type de poussées lupiques et leur gravité, entravant la comparabilité des patients.

En raison de la faible prévalence du LES, il est indispensable d'envisager des travaux de recherche multicentriques dans le Grand Est afin de pouvoir inclure un nombre suffisant de patients. Des études prospectives avec recueil systématique du score d'activité à chaque consultation sont à envisager.

La mise en place d'ateliers d'éducation thérapeutique (29) ou la réalisation de fiches pratiques de suivi à destination des médecins généralistes sont d'autres projets qui pourraient améliorer la prise en charge des patients.

Une large cohorte retro et prospective de 300 patients atteints de SAPL ou LES est à l'étude actuellement (NCT02782039).

## **Conclusion :**

Nous avons suivi une cohorte de 136 patients lupiques au sein du service de médecine interne du CHRU de NANCY, avec un suivi moyen de 6 ans. Nous avons pu montrer une relative application des recommandations du PNDP concernant le bon usage des corticoïdes, la surveillance des complications ostéoporotiques, les mesures de néphroprotection.

A l'inverse nous avons mis en évidence une insuffisance de prescription de l'hydroxychloroquine et un monitoring de son dosage plasmatique insuffisant. Le calendrier vaccinal concernant la grippe et le pneumocoque était mis à jour dans moins de la moitié des cas et la planification des grossesses ne concernait pas toutes les patientes.

Par ailleurs nous avons pu identifier que les patients qui faisaient au moins 2 poussées lupiques avaient plus d'atteintes hématologiques, rhumatologiques et plus de traitement par Méthotrexate. Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs prédictifs de complications osseuses, infectieuses et vasculaires dans notre cohorte de faible effectif.

Afin d'améliorer la prise en charge des patients lupiques il serait intéressant de développer un outil de sensibilisation des praticiens qui comporterait l'importance de la prescription de l'hydroxychloroquine, pierre angulaire du traitement du LES, son monitoring plasmatique lors des consultations hospitalières (non remboursement en ville), un rappel sur la mise à jour vaccinale et sa traçabilité, l'évaluation de l'immunité infectieuse initiale (notamment VHB, VHC, VIH), l'importance de l'évaluation du niveau d'activité physique et de sédentarité, le poids toujours trop important des complications osseuses de la corticothérapie (1/4 des patients dans notre cohorte) et la nécessité d'adjoindre des traitements d'épargne et prophylactiques de ces complications.

## Références :

1. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: A 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmunity Reviews*. nov 2014;13(11):1082-9.
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period: A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine*. sept 2003;82(5):299-308.
3. Lever E, Alves MR, Isenberg DA. Towards Precision Medicine in Systemic Lupus Erythematosus. *Pharmgenomics Pers Med*. 4 févr 2020;13:39-49.
4. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group, Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Sénécal J-L, et al. A Long-Term Study of Hydroxychloroquine Withdrawal on Exacerbations in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*. févr 1998;7(2):80-5
5. Dima A, Jurcut C, Chasset F, Felten R, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal*. 1 janv 2022;14:1759720X211073001.
6. Geraldino-Pardilla L, Perel-Winkler A, Miceli J, Neville K, Danias G, Nguyen S, et al. Association between hydroxychloroquine levels and disease activity in a predominantly Hispanic systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus*. juin 2019;28(7):862-7.
7. Tedeschi SK, Ellrodt J, Stratton J, Santacroce L, Chandler PD, Gravallesse EM, et al. Acceptability of Vaccines Against Preventable Infections Including Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Rheumatic Disease. *ACR Open Rheumatol*. 6 oct 2021;4(1):3-7.
8. Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, Wan L, Wang Y, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. avr 2016;27(4):1413-23.
9. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine*. déc 2014;81(6):493-501.
10. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of Corticosteroid Osteoporosis -- A Comparison of Calcium, Calcitriol, and Calcitonin. *N Engl J Med*. 17 juin 1993;328(24):1747-52.
11. Pinheiro MB, Oliveira J, Bauman A, Fairhall N, Kwok W, Sherrington C. Evidence on physical activity and osteoporosis prevention for people aged 65+ years: a systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 26 nov 2020;17:150.
12. Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV, Cervera R, et al. Baseline Predictors of Systemic Lupus Erythematosus Flares: Data From the Combined Placebo Groups in the Phase III Belimumab Trials: Predictors of Flare in SLE. *Arthritis & Rheumatism*. août 2013;65(8):2143-53.

13. Adamichou C, Bertias G. Flares in systemic lupus erythematosus: diagnosis, risk factors and preventive strategies. *Mediterr J Rheumatol*. 28 mars 2017;28(1):4-12.
14. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pastor-Asurza CA, Gamboa-Cárdenas RV, Acevedo-Vásquez EM, Catoggio LJ, et al. Predictive factors of flares in systemic lupus erythematosus patients: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus*. avr 2018;27(4):536-44.
15. Ehrenstein MR, Conroy SE, Heath J, Latchman DS, Isenberg DA. The occurrence, nature and distribution of flares in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus :a rheumatological view. *Rheumatology*. 1995;34(3):257-60.
16. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Monsebaiz-Mora C, Gómez-Bañuelos E, Ángeles U, Jara LJ, et al. Active haematological manifestations of systemic lupus erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality. *Lupus*. mai 2017;26(6):640-5.
17. Riveros Frutos A, Holgado S, Sanvisens Bergé A, Casas I, Olivé A, López-Longo FJ, et al. Late-onset versus early-onset systemic lupus: characteristics and outcome in a national multicentre register (RELESSER). *Rheumatology*. 6 avr 2021;60(4):1793-803.
18. Burgos PI, McGwin G, Reveille JD, Vilá LM, Alarcón GS. Factors predictive of thrombotic events in LUMINA, a multi-ethnic cohort of SLE patients (LXXII). *Rheumatology (Oxford)*. sept 2010;49(9):1720-5.
19. Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. oct 2005;19(5):741-66.
20. He WR, Wei H. Maternal and fetal complications associated with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 17 avr 2020;99(16):e19797.
21. Pego-Reigosa JM, Nicholson L, Pooley N, Langham S, Embleton N, Marjenberg Z, et al. The risk of infections in adult patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 25 oct 2020;60(1):60-72.
22. Yuan Q, Xing X, Lu Z, Li X. Clinical characteristics and risk factors of infection in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. oct 2020;50(5):1022-39.
23. Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 18 déc 2003;349(25):2399-406.
24. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 18 déc 2003;349(25):2407-15.
25. Bengtsson C, Öhman M-L, Nived O, Dahlqvist SR. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: Incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus*. avr 2012;21(4):452-9.

26. Nikolopoulos D, Kostopoulou M, Pieta A, Karageorgas T, Tseronis D, Chavatza K, et al. Evolving phenotype of systemic lupus erythematosus in Caucasians: low incidence of lupus nephritis, high burden of neuropsychiatric disease and increased rates of late-onset lupus in the 'Attikon' cohort. *Lupus*. avr 2020;29(5):514-22.
27. Hamijoyo L, Candrianita S, Rahmadi AR, Dewi S, Darmawan G, Suryajaya BS, et al. The clinical characteristics of systemic lupus erythematosus patients in Indonesia: a cohort registry from an Indonesia-based tertiary referral hospital. *Lupus*. nov 2019;28(13):1604-9.
28. Cervera R, Doria A, Amoura Z, Khamashta M, Schneider M, Guillemain F, et al. Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. *Autoimmun Rev*. juin 2014;13(6):621-9.
29. Hervier B, Magar Y, Allab F, Richard K, Neves Y, Danjou S, et al. Intervention des patients dans l'animation d'un programme d'éducation thérapeutique dédié au lupus systémique : définitions, mise en place et bénéfices. *La Revue de Médecine Interne*. oct 2015;36(10):645-50.

Figures et tableaux :

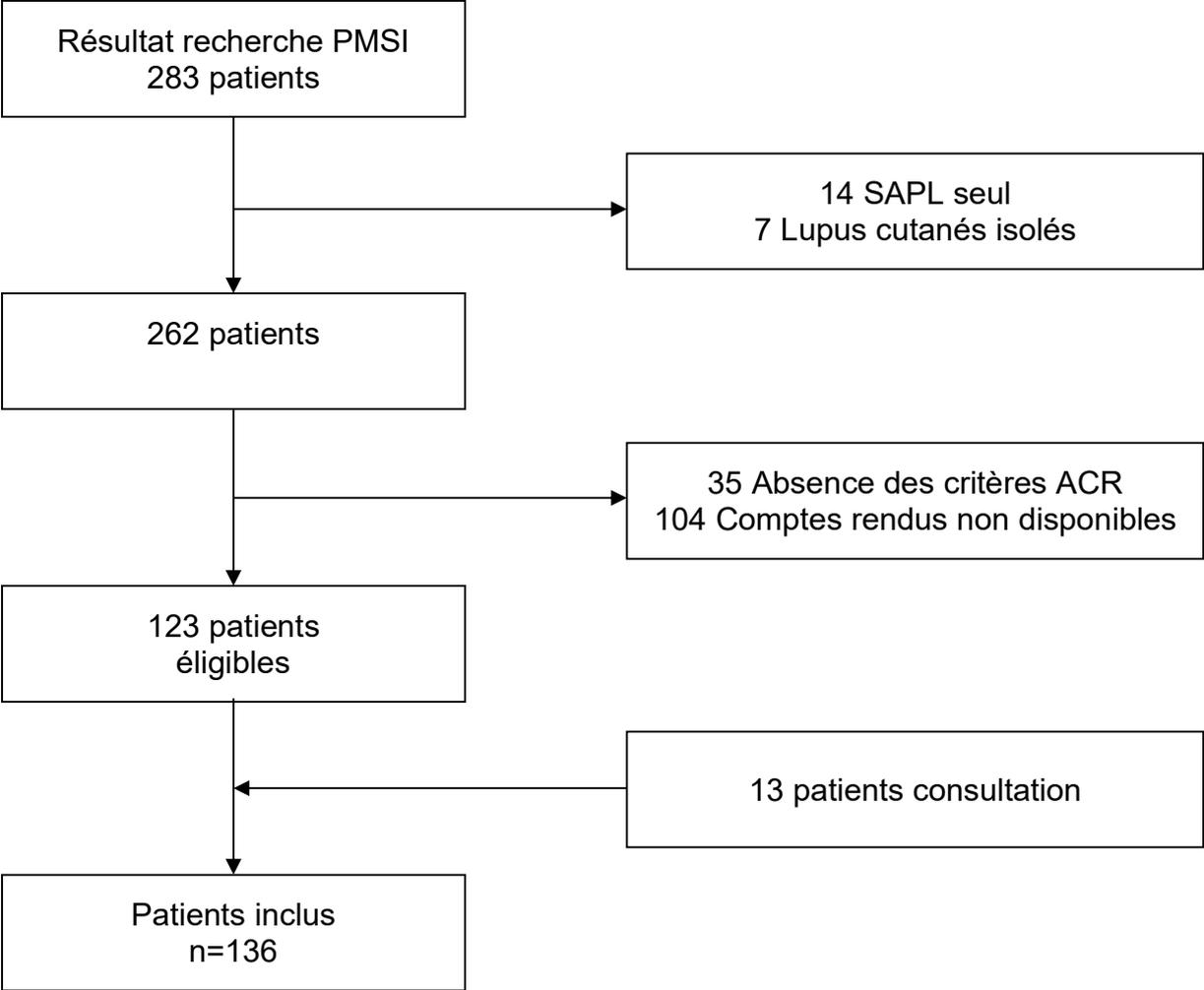


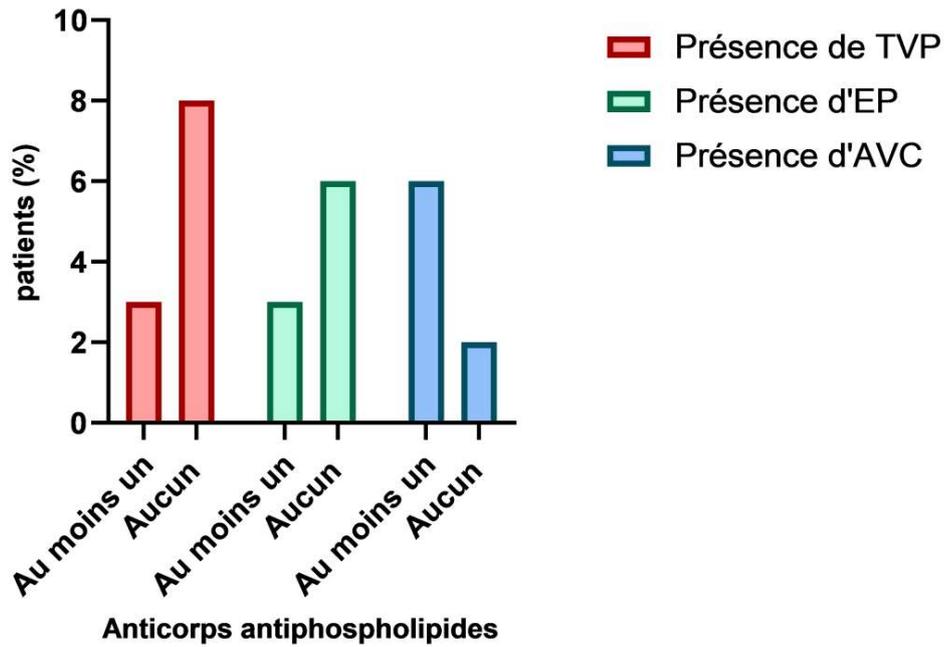
Figure 1. Flow chart des patients inclus

**Tableau 1** : Caractéristiques cliniques des patients

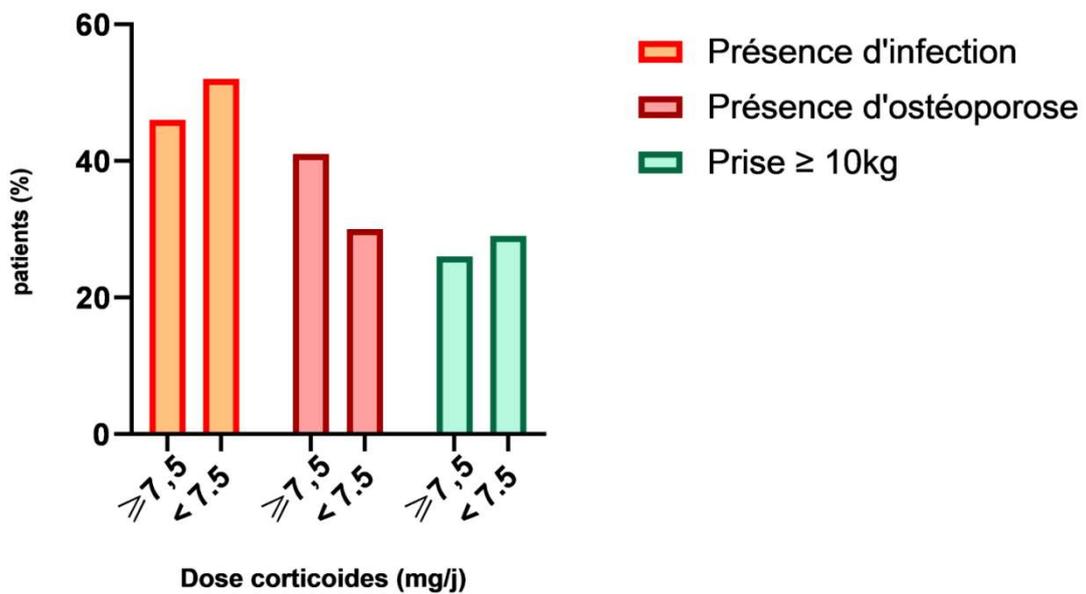
<b>Caractéristiques</b>	<b>Patients (n=136)</b>
<b>Age (moyenne en années <math>\pm</math> SD)</b>	48,0 $\pm$ 13,0
<b>Femme, n (%)</b>	117 (86%)
<b>Age au diagnostic (moyenne en années <math>\pm</math> SD)</b>	33,4 $\pm$ 11,7
<b>Ethnie</b>	
Caucasien, n (%)	127 (93%)
Africain, n (%)	8 (6%)
Hispanique, n (%)	1 (1%)
<b>Durée de suivi (moyenne en mois <math>\pm</math> SD)</b>	72 $\pm$ 41
<b>Nombre de consultations par an (moyenne <math>\pm</math> SD)</b>	2,8 $\pm$ 1,7
<b>Tabagisme, n (%)</b>	55 (40%)
<b>Alcool, n (%)</b>	4 (3%)
<b>Atteinte cutanée lors du suivi, n (%)</b>	105 (77%)
Aiguë, n (%)	62 (59%)
Subaiguë, n (%)	3 (3%)
Chronique, n (%)	4 (4%)
Ulcérations, n (%)	4 (4%)
Photosensibilité, n (%)	18 (17%)
Multiple, n (%)	4 (4%)
<b>Atteinte rhumatologique lors du suivi, n (%)</b>	124 (91%)
<b>Atteinte néphrologique lors du suivi, n (%)</b>	59 (43%)
Classe 1, n (%)	2 (3%)
Classe 2, n (%)	3 (5%)
Classe 3, n (%)	12 (20%)
Classe 4, n (%)	15 (25%)
Classe 5, n (%)	5 (8%)
Tubulaire, n (%)	0 (0%)
Vasculaire, n (%)	2 (3%)
Multiple, n (%)	13 (22%)
<b>Atteinte neurologique lors du suivi, n (%)</b>	23 (17%)
Confusion, n (%)	4 (17%)
Accident vasculaire cérébral, n (%)	3 (13%)
Psychose, n (%)	6 (26%)
Neuropathie périphérique, n (%)	3 (13%)
Convulsions, n (%)	0 (0%)
Autre, n (%)	7 (30%)
<b>Atteinte hématologique lors du suivi, n (%)</b>	43 (32%)
Anémie hémolytique auto-immune, n (%)	11 (26%)
Neutropénie, n (%)	2 (5%)
Syndrome d'activation macrophagique, n (%)	3 (7%)
Microangiopathie thrombotique, n (%)	3 (7%)
Purpura thrombopénique idiopathique, n (%)	7 (16%)
Combinaison, n (%)	8 (19%)
Autre, n (%)	9 (21%)
<b>Atteinte cardiologique lors du suivi, n (%)</b>	44 (32%)
Péricardite, n (%)	34 (77%)
Myocardite, n (%)	3 (7%)
Endocardite, n (%)	6 (14%)
Coronaropathie, n (%)	1 (2%)
<b>Atteinte pulmonaire lors du suivi, n (%)</b>	31 (23%)
<b>Atteinte digestive lors du suivi, n (%)</b>	12 (9%)

**Tableau 2** : Caractéristiques biologiques des patients et traitements reçus

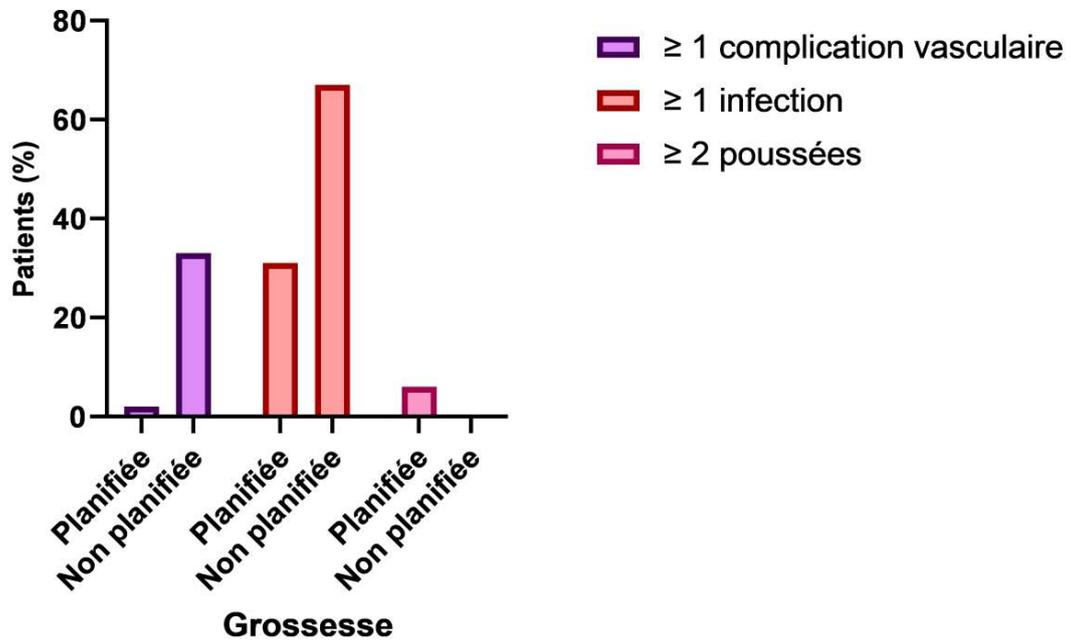
<b>Variable</b>	<b>Patients (n=136)</b>
<b>Caractéristiques biologiques</b>	
Anticorps anti-nucléaires, n (%)	132 (97%)
Anticorps anti-DNA natifs, n (%)	98 (72%)
Anticorps anti-SSA, n (%)	48 (35%)
Anticorps anti-SSB, n (%)	14 (10%)
Anticorps anti-Sm, n (%)	29 (21%)
Anticorps anti-histones, n (%)	14 (10%)
Anticoagulant circulant, n (%)	50 (37%)
Anticorps anti-bêta II glycoprotéine I, n (%)	22 (16%)
Anticorps anticardiolipines, n (%)	39 (29%)
C3 abaissé, n (%)	49 (36%)
C4 abaissé, n (%)	51 (38%)
CH50 abaissé, n (%)	48 (35%)
<b>Traitements</b>	
AINS, n (%)	51 (38%)
Corticoïdes, n (%)	121 (89%)
Dose au long cours (moyenne en mg/jour $\pm$ SD)	4,54 $\pm$ 4,4
Hydroxychloroquine, n (%)	86 (63%)
Cyclophosphamide, n (%)	28 (21%)
Azathioprine, n (%)	35 (26%)
Méthotrexate, n (%)	28 (21%)
Mycophénolate mofétil, n (%)	38 (28%)
Rituximab, n (%)	5 (4%)
Bélimumab, n (%)	13 (10%)



**Figure 2.** Complications vasculaires: comparaison des patients avec ou sans anticorps anti phospholipides



**Figure 3.** Complications osseuses et infectieuses, prise de poids : comparaison selon la dose de corticoïdes au long cours

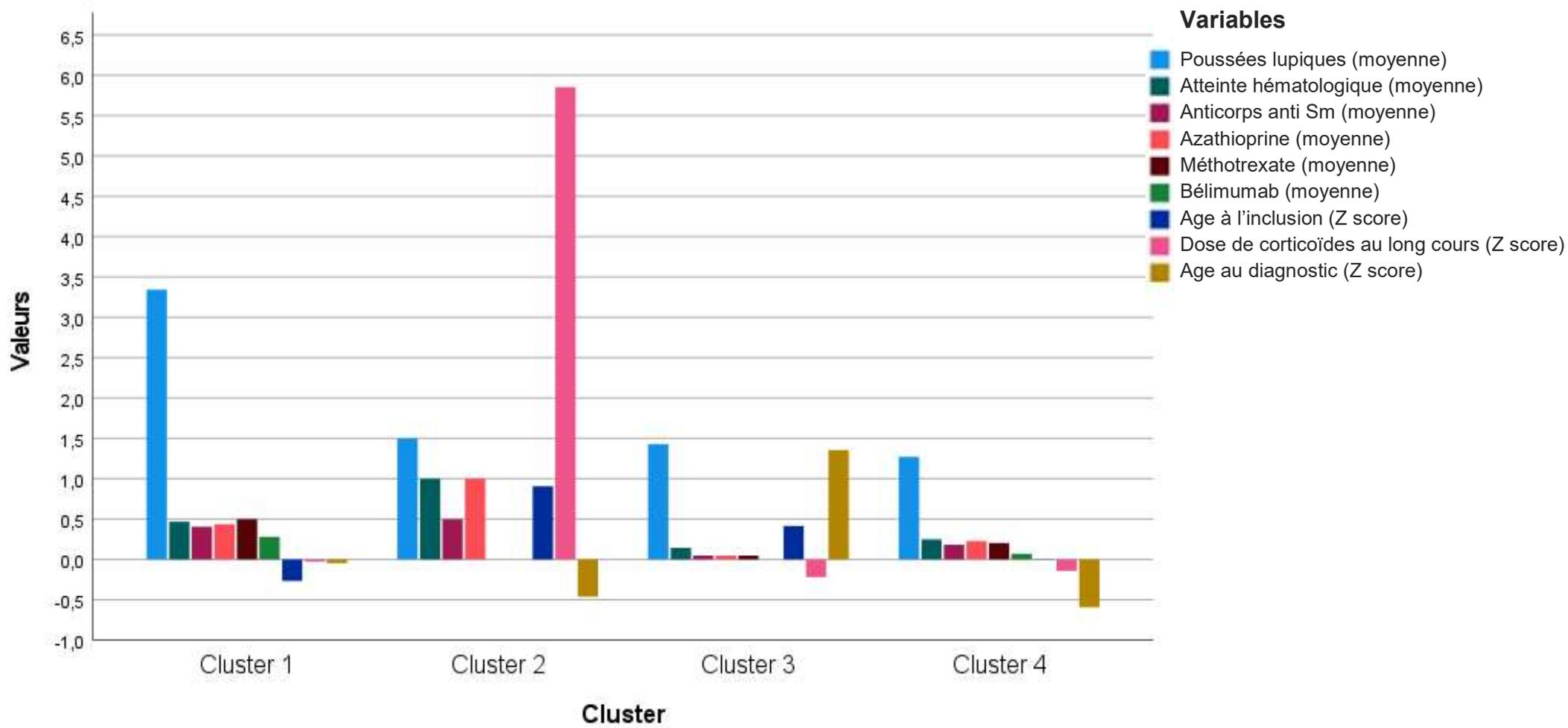


**Figure 4.** Complications vasculaires et infectieuses, poussées lupiques : comparaison des patientes avec grossesse planifiée ou non

**Tableau 3** : Comparaison des patients avec une poussée ou plus de 2 poussées lupiques au cours du suivi

Variables	≥2 poussées lupiques (N=66)	<2 poussées lupiques (N=66)	Analyse univariée P value	Analyse multivariée OR (with 95% CI)	Analyse multivariée P value
Age au diagnostic en années (moyenne ± SD)	32,9 ± 14,7	33,5 ± 13,4	0,65	0.963 [0.0901 ; 1.029]	0.264
Nombre de mois de suivi (moyenne ± SD)	81,4 ± 55	63 ± 51	0,04	0.995 [0.978 ; 1.013]	0.596
Nombre de consultations par an (moyenne ± SD)	2,9 ± 3,4	2,8 ± 2,2	0,21	0.969 [0.678 ; 1.384]	0.862
Tabagisme actif ou sévère, n (%)	26 (39%)	27 (41%)	0,86	0.653 [0.144 ; 2.967]	0.581
<b>Atteintes</b>					
Atteinte cutanée, n (%)	54 (82%)	49 (74%)	0,29	0.867 [0.152 ; 4.941]	0.873
Atteinte rhumatologique, n (%)	63 (95%)	57 (86%)	0,07	29.817 [1.102 ;	0.044
Atteinte néphrologique, n (%)	34 (52%)	24 (36%)	0,08	0.709 [0.098 ; 5.130]	0.733
Atteinte neurologique, n (%)	15 (23%)	8 (12%)	0,11	4.557 [0.579 ; 35,883]	0.150
Atteinte hématologique, n (%)	31 (47%)	12 (18%)	0,0004	18,802 [3,034 ;	0.002
Atteinte cardiaque, n (%)	23 (35%)	21 (32%)	0,71	2.212 [0.384 ; 12.752]	0.375
Atteinte pulmonaire, n (%)	17 (26%)	13 (20%)	0,41	0.504 [0.065 ; 3.930]	0.513
Atteinte digestive, n (%)	8 (12%)	4 (6%)	0,23	1.974 [0.148 ; 26.396]	0.607
<b>Anticorps</b>					
Présence d'anticorps anti-nucléaires, n (%)	65 (98%)	63 (95%)	0,62	0	1
Présence d'anticorps anti-DNA natifs, n (%)	52 (79%)	44 (67%)	0,15	5.241 [0.911 ; 30.148]	0.063
Présence d'anticorps anti-SSA, n (%)	25 (38%)	23 (35%)	0,77	0.823 [0.140 ; 4.849]	0.830
Présence d'anticorps anti-SSB, n (%)	8 (12%)	6 (9%)	0,59	10.982 [0.793 ;	0.074
Présence d'anticorps anti-Sm, n (%)	16 (24%)	13 (20%)	0,56	0.873 [0.122 ; 6.249]	0.893
Présence d'anticorps anti-histones, n (%)	8 (12%)	6 (9%)	0,26	NF	
Présence d'anticoagulant circulant, n (%)	24 (36%)	25 (38%)	0,60	1.236 [0.275 ; 5.558]	0.782
Présence d'anti-béata-2-GPI, n (%)	10 (15%)	12 (18%)	0,47	1.629 [0.127 ; 20.878]	0.708
Présence d'anticardiolipines, n (%)	20 (30%)	18 (27%)	0,96	0.605 [0.075 ; 4.898]	0.637
<b>Traitements</b>					
Hydroxychloroquine, n (%)	42 (64%)	42 (64%)	>0,99	0.525 [0.088 ; 3.139]	0.480
Dose de corticoïdes (moyenne ± SD en mg/j)	5,1 ± 7,4	4,1 ± 8,5	0,1	0.926 [0.835 ; 1.028]	0.148
Cyclophosphamide, n (%)	16 (24%)	11 (17%)	0,28	1.121 [0.111 ; 11.324]	0.923
Azathioprine, n (%)	25 (38%)	10 (15%)	0,0031	5.124 [0.756 ; 34.710]	0.094
Méthotrexate, n (%)	22 (33%)	5 (8%)	0,0002	14.478 [1.440 ;	0.023
Mycophénolatémofétil, n (%)	23 (35%)	15 (23%)	0,12	2.720 [0.303 ; 24.447]	0.372
Rituximab, n (%)	2 (3%)	3 (5%)	>0,99	0.410 [0.016 ; 10.291]	0.588
Bélimumab, n (%)	11 (17%)	2 (3%)	0,009	1.314 [0.053 ; 32.380]	0.867
IEC, n (%)	22 (33%)	17 (26%)	0,34	0.993 [0.164 ; 6.005]	0.994
ARA2, n (%)	11 (17%)	8 (12%)	0,46	16.313 [1.571 ;	0.019
Au moins un parmi les 8 précédents, n (%)	57 (86%)	37 (56%)	0,0001	NF	NF
<b>Complications</b>					
Infectieuses, n (%)	40 (61%)	26 (39%)	0,015	3.382 [0.604 ; 18.948]	0.166
Vasculaires, n (%)	20 (30%)	19 (29%)	0,85	1.259 [0.202 ; 7.837]	0.805
Osseuses, n (%)	17 (23%)	17 (23%)	0,38	NF	NF
Protéinurie maximale (moyenne ± SD en g/24h)	1,6 ± 3,1	0,6 ± 0,9	0,003	NF	NF
Décès, n (%)	3 (5%)	3 (5%)	>0,99	0.017 [0.0 ; 2.073]	0.096

\* NF : Non fait



**Figure 5.** Analyse en clusters de l'ensemble des patients

## CONCLUSION

Les recommandations du PNDS préconisent une prescription d'hydroxychloroquine à tous les patients atteints de lupus érythémateux systémique, avec surveillance régulière du taux plasmatique, une vaccination anti-pneumococcique pour tous et antigrippale pour les patients sous traitement immunosuppresseur, la prescription d'un bloqueur du système rénine-angiotensine pour les patients avec néphropathie et une corticothérapie au long cours à faible dose avec surveillance de la densité osseuse.

Ces recommandations sont en majorité respectées dans notre cohorte mais un effort est nécessaire pour la mise à jour vaccinale – d'autant plus en période de pandémie au sars cov2 – et la prescription universelle de l'hydroxychloroquine en monitorant son dosage plasmatique. L'ostéoporose post-corticothérapie est encore trop fréquente, chez des patients dont l'activité physique quotidienne est rarement mesurée et la supplémentation en vitamine D peu prescrite.

Pour les 66 patients qui ont fait plus de 2 poussées lupiques au cours du suivi, il existait une atteinte rhumatologique et hématologique plus fréquente avec un traitement par méthotrexate davantage prescrit. À l'ère du « treat to target », l'acquisition d'une rémission du lupus érythémateux systémique est indispensable et le contrôle de l'activité de la maladie (SLEDAI à 0) est un des objectifs à atteindre (25, 26). Une attention particulière au contrôle des formes articulaires et hématologiques est nécessaire dans notre cohorte. Le bélimumab, prescrit ici pour 10% des patients, a montré son efficacité et sa tolérance dans ces formes (27).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. sept 2021;17(9):515-32.
2. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: A 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmunity Reviews*. nov 2014;13(11):1082-9.
3. Quintana R, Pons-Estel GJ, Roberts K, Sacnún M, Serrano R, Nieto R, et al. Clinical features, damage accrual, and survival in patients with familial systemic lupus erythematosus: data from a multi-ethnic, multinational Latin American lupus cohort. *Lupus*. août 2020;29(9):1140-5.
4. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology*. 3 août 2017;13(8):799-814.
5. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum*. 1995;38:551–558.
6. Riveros Frutos A, Holgado S, Sanvisens Bergé A, Casas I, Olivé A, López-Longo FJ, et al. Late-onset versus early-onset systemic lupus: characteristics and outcome in a national multicentre register (RELESSER). *Rheumatology*. 6 avr 2021;60(4):1793-803.
7. Santamaría-Alza Y, Motta JZN, Fajardo-Rivero JE, Pineda CLF. Systemic lupus erythematosus, gender differences in Colombian patients. *Clin Rheumatol*. sept 2018;37(9):2423-8.
8. Hersh AO, Trupin L, Yazdany J, Panopalis P, Julian L, Katz P, et al. Childhood-Onset Disease Predicts Mortality in an Adult Cohort of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. août 2010;62(8):1152-9.
9. Murimi-Worstell IB, Lin DH, Nab H, Kan HJ, Onasanya O, Tierce JC, et al. Association between organ damage and mortality in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 21 mai 2020;10(5):e031850.
10. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period: A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine*. sept 2003;82(5):299-308.
11. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. juin 2016;25(7):727-34.
12. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 1982;25(11):1271-7.

13. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* août 2012;64(8):2677-86.
14. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* sept 2019;71(9):1400-12.
15. Aringer M, Petri M. New Classification Criteria for SLE. *Curr Opin Rheumatol.* nov 2020;32(6):590-6.
16. Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus.* oct 1999;8(8):685-91.
17. Lever E, Alves MR, Isenberg DA. Towards Precision Medicine in Systemic Lupus Erythematosus. *Pharmgenomics Pers Med.* 4 févr 2020;13:39-49.
18. Santamaría-Alza Y, Motta JZN, Fajardo-Rivero JE, Pineda CLF. Systemic lupus erythematosus, gender differences in Colombian patients. *Clin Rheumatol.* sept 2018;37(9):2423-8.
19. Guan S, Cai H, Wang P, Lv T, Liu L, Mao Y, et al. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* oct 2019;22(10):1803-13.
20. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol.* sept 2018;30(5):490-7.
21. Grosshans É, Sibilia J. Le lupus érythémateux: son histoire et son polymorphisme. *Revue du Rhumatisme.* févr 2005;72(2):114-6.
22. Humbel R-L. Histoire du lupus. In: *Lupus érythémateux* [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 27 nov 2021]. p. 3-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294714474500076>
23. Histoire du lupus – CRMR des maladies auto-immunes de Strasbourg (RESO) [Internet]. [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://maladie-autoimmune.fr/histoire-history-lupus/>
24. Protocole national de diagnostic et de soins(PNDS) sur le lupus érythémateux systémique. Haute Autorité de Santé. <http://www.has-sante.fr>
25. Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Hoi A, Luo S-F, Wu Y-JJ, Chen Y-H, et al. 'Not at target': prevalence and consequences of inadequate disease control in systemic lupus erythematosus—a multinational observational cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2022;24:70.
26. Yang Z, Cheng C, Wang Z, Wang Y, Zhao J, Wang Q, et al. Prevalence, Predictors, and Prognostic Benefits of Remission Achievement in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arthritis Care & Research.* févr 2022;74(2):208-18.
27. Chiang H-Y, Guo Z-A, Wu T-W, Peng T-R. Efficacy and safety of belimumab therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus.* March 2022. doi:10.1177/09612033221090888

VU

NANCY, le **22 mars 2022**

Le Président de Thèse

NANCY, le **11 avril 2022**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Roland JAUSSAUD**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **12437C**

NANCY, le **25 avril 2022**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ :

**Introduction:** Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune systémique protéiforme pouvant altérer la qualité de vie ou menacer le pronostic vital, nécessitant un suivi spécialisé.

Les objectifs de notre travail étaient d'évaluer l'adéquation aux recommandations de la prise en charge des patients lupiques et d'évaluer les facteurs prédictifs de complications infectieuses, vasculaires, osseuses et de poussées lupiques.

**Méthodes :** Nous avons mené une étude de cohorte dans le service de médecine interne du CHRU de Nancy sur les patients avec diagnostic de LES selon les critères de l'ACR EULAR de 1982 entre janvier 2004 et décembre 2018. Nous avons recueilli les données épidémiologiques générales, les types d'atteintes lupiques, les traitements reçus, les modalités de suivi et les complications infectieuses, vasculaires, osseuses et poussées lupiques jusqu'à décembre 2021.

**Résultats :** Au total 136 patients ont été inclus, 86% étaient des femmes, l'âge moyen au diagnostic était de  $33,4 \pm 1,7$  ans, la durée moyenne de suivi était de  $72 \pm 41$  mois. L'hydroxychloroquine était non prescrite dans 37% des cas, avec un dosage plasmatique réalisé dans 48% des cas. La dose moyenne de corticoïdes au long cours était de  $4,53 \pm 4,42$  mg/j. Seuls 38% des patients avaient une vaccination anti-pneumococcique et antigrippale à jour. L'ostéodensitométrie était réalisée chez 71% des patients et  $\frac{1}{4}$  des patients présentaient une complication osseuse. Un traitement par bloqueurs du système rénine-angiotensine était vérifié pour 78% des patients avec néphropathie de classe III ou IV. La grossesse était non planifiée pour 27% des patientes. Les patients ayant fait plus de 2 poussées lupiques avaient significativement plus d'atteinte rhumatologique (OR 29.8 [1.10 ; 806.60],  $p=0.044$ ) et hématologique (OR 18,8 [3,03; 116.51],  $p=0.002$ ) et plus de traitement par méthotrexate (OR 14.48 [1.44; 145.6],  $p=.023$ ). L'analyse en clusters identifiait 4 groupes de patients selon leur type d'atteintes, leur âge, le nombre de poussées et leurs traitements.

**Conclusion :** L'application des recommandations était satisfaisante pour le bon usage des corticoïdes, la surveillance des complications ostéoporotiques et les mesures de néphroprotection mais la prescription d'hydroxychloroquine et son monitoring plasmatique étaient insuffisants, de même que la mise à jour du calendrier vaccinal et la planification des grossesses. L'atteinte articulaire et hématologique, ainsi que le traitement par méthotrexate semblaient être associés à des poussées lupiques plus nombreuses. Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs prédictifs de complications osseuses, vasculaires ou infectieuses dans notre cohorte.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Cohort of lupus patients followed in internal medicine at the CHRU of NANCY: what is the adequacy with guidelines?

---

**THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2022**

---

**MOTS CLES :** Lupus érythémateux systémique, épidémiologie, PNDS, vaccination, hydroxychloroquine, ostéoporose post-corticothérapie

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

UNIVERSITÉ DE LORRAINE - Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye - 54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---