



HAL
open science

Evolution à l'âge adulte du lupus érythémateux systémique à début pédiatrique

Anne Mirguet

► **To cite this version:**

Anne Mirguet. Evolution à l'âge adulte du lupus érythémateux systémique à début pédiatrique. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-04042827

HAL Id: hal-04042827

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042827>

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.



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 : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2020

THESE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MEDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
DANS LE CADRE DU TROISIÈME CYCLE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE
PAR

ANNE MIRGUET
LE 4 SEPTEMBRE 2020

EVOLUTION À L'ÂGE ADULTE DU LUPUS
ERYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE À DÉBUT PÉDIATRIQUE

MEMBRES DU JURY :

MR LE PROFESSEUR CYRIL SCHWEITZER

PRÉSIDENT DE THÈSE

MR LE PROFESSEUR DENIS WAHL

JUGE

MR LE PROFESSEUR STÉPHANE ZUILY

JUGE

MME LE DOCTEUR BRIGITTE BADER-MEUNIER

DIRECTRICE DE THÈSE

MME LE DOCTEUR IRÈNE LEMELLE

JUGE

MR LE DOCTEUR THOMAS MOULINET

JUGE



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Étudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - 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 – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE -
Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER –
Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN –
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
- Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE -
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL –
Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN -
Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER –
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER –
Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER -
Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET –
Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –
Luc PICARD - François PLENAT -
Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} 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

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – 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^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2° sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - 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^{re} 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*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –
Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} 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 ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –
Professeur Guillaume VOGIN

3° sous-section : (*Immunologie*)

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

4° sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{re} 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° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4° sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

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

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

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

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4° sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5° sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2° sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3° sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4° 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^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2° sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3° sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4° sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} 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° 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^{re} sous-section : (Pédiatrie)

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

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° 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^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° 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

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (Génétiq

Docteure Céline BONNET

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

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

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

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

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

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

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3° sous-section : (Médecine générale)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Éva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} 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

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

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)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

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

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer

Professeur des Universités ^RPraticien Hospitalier de Pédiatrie

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

Vous nous avez accueillie dans votre spécialité et transmis vos connaissances.

Vous nous faites l'honneur de nous accepter dans votre service et nous nous réjouissons d'y poursuivre notre formation. Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Denis Wahl

Professeur des Universités ^ÁPraticien Hospitalier en Médecine Vasculaire

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous sommes reconnaissante de nous avoir conseillé dans l'élaboration de ce projet.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Stéphane Zuily

Professeur des Universités []Praticien Hospitalier de Médecine Vasculaire

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous sommes reconnaissante de votre disponibilité.

Que ce travail soit le témoignage de notre admiration et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTRICE DE THESE

Madame le Docteur Brigitte Bader-Meunier

Docteur en Pédiatrie

Vous nous avez accueillie dans votre service et transmis votre savoir pendant un semestre très formateur.

Nous vous sommes reconnaissante de nous avoir confié ce projet. La pertinence de vos remarques et la justesse de vos corrections, sont pour nous un exemple de rigueur et de réflexion et nous vous en remercions.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

Votre travail, votre sens clinique et l'étendue de vos connaissances forcent l'admiration. Nous espérons être un jour aussi compétente que vous.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur Irène Lemelle

Docteur en Pédiatrie

Vous avez été la première à nous faire découvrir votre activité dans un domaine très spécialisé de la Pédiatrie, la Rhumatologie Pédiatrique. Nous vous remercions de nous avoir accueillie pour confirmer notre vocation et nous transmettre vos connaissances.

Nous vous sommes reconnaissante pour vos précieux conseils et votre disponibilité pour notre travail de Mémoire.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail de Thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur Thomas Moulinet

Docteur en Médecine Interne

Tu nous as chaleureusement accueillie dans ton service et transmis ta passion de la Médecine Interne. Nous y avons beaucoup appris de tes connaissances.

Nous te sommes reconnaissante de ta disponibilité et de tes conseils.

Nous te remercions de l'honneur que tu nous fais en acceptant de juger ce travail.

Sois assuré de notre sincère reconnaissance

A NOS MAITRES

Au Docteur Brigitte Auburtin et à toute l'équipe de Pédiatrie du CH d'Epinal, pour m'avoir accompagnée durant mes premiers mois d'internat.

A toute l'équipe de Médecine Infantile, pour votre écoute attentive et votre enseignement.

A toute l'équipe d'Onco-hématologie Pédiatrique, et tout particulièrement aux Docteurs Audrey Contet et Julie Valduga pour votre bienveillance et vos enseignements.

A tous les médecins de l'Unité d'Immunologie-Hématologie et Rhumatologie Pédiatriques à l'hôpital Necker, pour ce semestre riche en enseignements. Au Professeur Pierre Quartier pour votre accueil et votre formation, et au Docteur Florence Aeschlimann pour ta gentillesse et tes conseils avisés.

Au Docteur Emily Greze, pour ta bienveillance.

A toute l'équipe du Département de Médecine Interne, et particulièrement au Docteur Shirine Mohamed, pour m'avoir fait redécouvrir le monde des adultes.

A toute l'équipe des Urgences Pédiatriques, pour votre enseignement pratique et théorique ainsi que votre confiance.

Enfin, aux Docteurs Isabelle Vrillon et Marie-Christine Camoin-Schweitzer, pour m'avoir transmis vos connaissances et acceptée dans votre équipe. A toute l'équipe de Néphrologie Pédiatrique, je suis ravie de poursuivre ma formation auprès de vous pour les années à venir.

A MES AMIS

A mes amies depuis longtemps, Anthéa et Clémence.

A Justine et Valentin, pour votre amitié, pour d'excellentes soirées passées ensemble qui se sont faites plus rares au cours de l'Internat mais vont bientôt pouvoir reprendre !

A mes amis depuis l'Externat, Anaïs, Anne-Cath, Julie-Anne, Marie, Mathieu, Vincent, pour des souvenirs inoubliables qui nous font rajeunir.

A Emilie, ton soutien pendant un semestre difficile a forgé une amitié qui je l'espère, dépassera les continents.

A Céline et Emilie, pour votre soutien moral et votre sens de la fête.

A Mélanie et Maxime, pour votre amitié : que de belles découvertes ensemble depuis ces premières soirées-jeux !

A tous mes co-internes (Agathe, Anne-Charlotte, Aurore, Constance, Fanny, Ghofrane, Laura, Mathilde, Marie-Charlotte, Marie-Eve, Marie-Sophie, Mickaël, Sofia, Steven et tous les autres).

A MA FAMILLE

A mes parents, pour votre amour, votre soutien inconditionnel dans les moments de stress, et vos encouragements pendant dix longues années d'études. Vous êtes les meilleurs parents qu'on puisse avoir, merci d'avoir toujours été là pour moi.

A mon frère adoré, pour ton enthousiasme et ton caractère « taquin » qui me font rarement m'évader de la médecine.

A mes grands-parents, pour vos pensées et votre amour à chaque examen, à chaque début de stage, à chaque moment de stress... Je suis tellement heureuse de partager ce moment avec vous.

A mes grands-parents déjà partis, j'espère que vous êtes fiers de moi. Je vous sers fort contre mon cœur.

A Hélène et Jean-François, pour votre générosité de toujours, pour m'avoir donné tôt le goût de la médecine et m'avoir si bien accueillie chez vous pour quelques stages.

A Marie, ma cousine préférée, tu seras la prochaine... Courage pour la suite !

A mes cousins Julien et Charles, pour tous nos souvenirs d'enfance.

A Pascale et David, pour votre présence et vos encouragements, et à ma nombreuse belle-famille.

A Paul, pour ton soutien et ta patience depuis le début, pour ton amour, pour ces années de bonheur passées à tes côtés et toutes les autres à venir...

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 MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION GÉNÉRALE	19
Abstract.....	23
DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE ORIGINAL	24
Introduction	25
Patients & methods.....	27
1. Patients.....	27
2. Definitions	27
3. Statistical analysis.....	28
Results	29
1. General and demographic data	29
2. Initial presentation	29
3. Severe visceral complications during all the course of disease.....	29
4. Antiphospholipid antibodies and Anti-Phospholipid Syndrome	30
5. Obstetric complications	30
6. Treatments	30
7. Iatrogenic complications.....	31
8. Damage at the last visit.....	32
9. Disease activity at the last visit.....	33
Discussion.....	34
References	38
Tables and figures.....	43
TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	61
BIBLIOGRAPHIE	69
ANNEXES	78

PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le Lupus Erythémateux Systémique (LES) semble exister depuis la plus haute antiquité. Le plus vieux cas connu dans le monde, datant de 890 av. J.C., est une jeune fille Inca de 14 ans, dont l'examen de la momie révélait une alopecie, une pleurésie, une péricardite et une glomérulonéphrite compatibles avec un Lupus Systémique (1).

Le Lupus Erythémateux Systémique est une maladie auto-immune systémique touchant essentiellement les femmes à l'âge adulte, plus rarement l'enfant puisque 5 à 15 % des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 16 ans selon les études (2,3). L'incidence du lupus pédiatrique en France est estimée à 375 cas pour 100 000 enfants (3). La prévalence de la maladie est plus importante chez les sujets afro-caribéens ou asiatiques (3). Comme au cours du LES diagnostiqué à l'âge adulte, les filles sont plus touchées que les garçons dans les formes à début pédiatrique mais la répartition est plus équilibrée avec un sex ratio moins élevé (de l'ordre de 1/10 à 1/5 selon les études) (2,4,5). L'âge de début précoce est reconnu comme un facteur de mauvais pronostic de LES, avec des atteintes graves et notamment rénales, neurologiques centrales et hématologiques et plus fréquentes et une mortalité plus élevée (2,6,9). Au cours du LES à début pédiatrique, la précocité du début de la maladie, le sexe masculin et l'origine non caucasienne ont également été rapportés comme des facteurs de mauvais pronostic (2,10,11).

Les critères de classification actuellement retenus dans la littérature scientifique sont ceux de l'American College of Rheumatology (ACR) remis à jour en 1997 (tableau 1) et ceux du Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) réactualisés en 2012 (tableau 2) (12,16). Il s'agit de critères de classification et non pas de critères diagnostiques.

Au cours du LES à début pédiatrique, les atteintes cutanées (60 à 85 % des patients et notamment des atteintes à type de *vespertilio*, photosensibilité, ulcérations bucco-nasales, lupus discoïde, alopecie) et articulaires (70 à 80 % des patients et notamment des atteintes à type de polyarthrites non érosive et non destructrice) sont les plus fréquentes, surtout au début de la maladie (4,17,18). L'atteinte rénale est plus fréquente dans les formes de l'enfant comparativement aux formes de l'adulte (50 à 80 % des LES à début pédiatrique) et conditionne le pronostic (18,21). La ponction-biopsie rénale permet de diagnostiquer et d'évaluer la sévérité de l'atteinte rénale selon la classification histologique de l'ISN/RPS de 2003 (voir tableau 3). La classe IV, la plus sévère, est associée à un pronostic défavorable au cours du LES à début pédiatrique (21,22). L'atteinte neuropsychiatrique,

secondaire à une vascularite lupique ou un SAPL, est présente chez 25 à 65 % des patients selon les études, et regroupe des manifestations variées : méningite aseptique, atteinte cérébro-vasculaire, syndrome démyélinisant, céphalées, convulsions ou mouvements anormaux, confusion, troubles de l'humeur ou psychose, dysfonctions cognitives... (4,18,23). Le LES peut comporter une atteinte cardiaque ou pulmonaire, principalement des sérites (l'épanchement pleural ou péricardique est présent chez 30 % des patients), plus rarement infiltrat ou hémorragie pulmonaire, HTAP, myocardite, endocardite de Libman-Sachs, et à plus long terme athérosclérose précoce (4,5,18,24,25). L'atteinte hématologique est fréquente (50 à 65 % des LES à début pédiatrique) : adénopathies, splénomégalie, anémie inflammatoire ou hémolytique auto-immune (AHAI), thrombopénie, leucopénie, lymphopénie, plus rarement syndrome d'activation macrophagique (5,7,18). Enfin, les atteintes digestives, hépatiques et oculaires sont rares (26).

Sur le plan biologique, différents auto-anticorps (anticorps anti-nucléaires) peuvent être détectés dans le sérum des patients. Au cours des lupus pédiatriques, les anticorps anti-ADN natif, très sensibles et spécifiques, sont retrouvés chez 85 % des patients et les anticorps anti-Sm, très spécifiques mais peu sensibles, dans 45% des cas (4). Une consommation du complément (diminution du CH50, des fractions C1q, C3 et C4) est fréquente (65 à 90 % des patients), surtout en cas d'atteinte rénale grave (4,18). L'association d'une consommation du complément à un titre élevé d'anticorps anti-ADN a une valeur prédictive positive de 100% pour le diagnostic de LES (27).

Les recommandations de traitement du LES pédiatrique reposent essentiellement sur des études prospectives non contrôlées ou rétrospectives, avec des effectifs souvent faibles et sur des consensus extrapolés de l'utilisation des thérapeutiques chez les patients adultes (21,28,29). L'hydroxychloroquine est indiquée de façon systématique chez tout patient avec un LES, en raison d'une amélioration de la survie et de la prévention des rechutes (30). La couverture est d'environ 70 à 90 % selon les études (10,31,32). Le principal effet secondaire de ce traitement est la survenue d'une rétinopathie à long terme (présente chez 2 à 20 % des patients), d'où une recommandation de surveillance ophtalmologique régulière (21,33). La corticothérapie est utilisée chez la quasi-totalité des patients dans la littérature par voie orale et chez environ 60 à 70 % des cas par voie intraveineuse, souvent à fortes doses dans les formes viscérales sévères (31). Les effets indésirables des corticoïdes sont nombreux et source de mauvaise compliance : retard de croissance staturopondéral (15 à 25 % des patients), ostéopénie/ostéoporose (jusqu'à 40 % de patients pour chacune selon les études),

obésité, troubles métaboliques (34,37). Le méthotrexate est indiqué dans les formes cutané-articulaires réfractaires (20 % des patients environ) (31). Au cours des néphropathies lupiques et des atteintes neurologiques sévères, le cyclophosphamide est un traitement de choix (35 à 50 % des patients) avec pour effet indésirable une toxicité gonadique présente pour des doses cumulées supérieures à 200 mg/kg (20,21,31,33). Le mycophénolate mofétil représente une alternative thérapeutique au cyclophosphamide au cours des néphropathies lupiques de stade III et IV (20 % des patients) (31). Les effets indésirables de ces différents traitements sont nombreux, avec notamment un sur-risque infectieux important, qui représentait la première cause de décès lors des dernières décennies (31,38). Le rituximab peut également être efficace dans les formes de lupus sévères et réfractaires aux thérapeutiques habituelles, notamment pour des atteintes rénales et neurologiques (39,40). Dernièrement, l'utilisation du belimumab sous forme intraveineuse ou sous-cutanée a été approuvée par la FDA en 2019 pour le traitement des lupus juvéniles réfractaires (41). La prise en charge thérapeutique des patients inclue des mesures d'éducation thérapeutique afin de favoriser l'observance et la prévention des complications (photoprotection, contraception, contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, vaccinations).

Le LES évolue classiquement selon 3 modalités : la persistance d'une maladie chronique active (la plus fréquente), l'alternance de poussées et de périodes de rémission et plus rarement une maladie quiescente prolongée (42,43). L'index SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity) permet d'évaluer l'activité de la maladie (**tableau 4**). Chez les patients diagnostiqués à l'âge pédiatrique, certains facteurs prédictifs d'évolution chronique persistante ont été identifiés, notamment l'origine afro-américaine et un score d'activité SLEDAI élevé au diagnostic (42).

Les avancées thérapeutiques ont permis une diminution de la mortalité, avec une survie estimée à 100% à 5 ans et 90% à 10 ans d'après les données récentes de la littérature, toutefois la morbidité reste importante (8,21,44,45). Le score SLICC-DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR damage index), adapté aux spécificités pédiatriques (**tableau 5**), permet d'évaluer les séquelles irréversibles liées à la maladie en elle-même, aux traitements ou aux comorbidités associées (46,47). La plupart des études s'intéressant au LES à début pédiatrique ont rapporté des séquelles de la maladie et des complications iatrogéniques fréquentes sur de courtes périodes de suivi, allant de 3 à 6 ans (4,31,48,49). Peu d'études se sont intéressées à l'évolution à long terme des patients présentant un LES diagnostiqué durant l'enfance et les données y sont parfois discordantes, notamment

concernant la prévalence des séquelles et les facteurs prédictifs de séquelles (32,50,51). En effet, un score SLICC-DI supérieur ou égal à 1 au cours du suivi était présent dans 20 à 60 % des cas au cours LES à début pédiatrique selon les études (32,48,50,51). Les séquelles les plus graves sont l'insuffisance rénale terminale (nécessitant une dialyse ou une transplantation rénale), les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (32,50). La durée d'évolution et l'âge de début précoce de la maladie ont été identifiés comme des facteurs prédictifs de la survenue de séquelles (10,50). Au sein d'une cohorte de LES à début pédiatrique, un début précoce de la maladie (< 6 ans) était associé à plus de séquelles neuropsychiatriques, vasculaires et cutanées, ainsi qu'à un taux de mortalité plus élevé (31). D'autres facteurs de risque de survenue de séquelles ont été identifiés, comme la présence d'un neurolupus au diagnostic, le nombre de bolus d'Endoxan reçus et la présence d'anticorps anti-phospholipides (46). Enfin, une autre étude a retrouvé une association entre le taux de mortalité et la présence de séquelles rénales (52).

Les objectifs de notre étude étaient de décrire l'activité de la maladie et les séquelles présentes à l'âge adulte dans une large cohorte de patients avec un LES de début pédiatrique, d'identifier les facteurs de risque au diagnostic de la survenue de séquelles rénales et neurologiques à l'âge adulte et enfin de comparer les profils des patients selon la durée du suivi et la date du diagnostic.

Abstract

Objectives : Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic systemic autoimmune disease. Data regarding the long-term course of childhood-onset SLE patients are scarce. Aims of this study were to describe disease activity and damage in adulthood in juvenile-onset SLE patients, to identify the risk factors at the time of diagnosis for renal and neurological damage and to compare patient profiles according to follow-up duration.

Methods : We conducted a national retrospective multicenter study using data from the PEDOLUP registry of the JIR cohort. Demographic characteristics, clinical, laboratory, radiological, histological data and treatments were collected from medical records during the follow-up.

Results : We analyzed 228 patients (90 % women and 63 % Caucasians) with a median follow-up of 16 years. At the last visit, 41 % of patients had a SLICC-Damage Index score ≥ 1 . Musculoskeletal, neurological, cutaneous, cardiovascular and renal damage were the most frequent. Non-Caucasian ethnicity ($p = 0.03$), class IV nephropathy ($p = 0.03$), change of class of lupus nephropathy ($p = 0.01$), number of renal flares ($p = 0.003$) and neurolupus at diagnosis ($p = 0.04$) were significantly associated with the presence of renal damage at the last visit. SLICC-DI score was correlated with the number of renal flares ($\beta = 0.19$, $p = 0.02$). Antiphospholipid antibodies ($p = 0.01$), antiphospholipid syndrome ($p < 0.0001$) and neurolupus at diagnosis ($p < 0.0001$) were strongly associated with the presence of neurological damage at the last visit. The proportion of patients with a SLICC-DI score ≥ 1 increased significantly with follow-up duration ($p = 0.002$). Neurological, gastrointestinal, musculoskeletal and cardiac damages were also significantly more frequent with follow-up duration ($p = 0.002$) and time of diagnosis ($p = 0.0006$). At the last visit, 34 % patients still had active disease with a SLEDAI score ≥ 6 .

Conclusion : Damages and iatrogenic complications are frequent in childhood-onset SLE patients after long-term follow-up. A large proportion of patients still has persistent active disease at the last visit. The management of complications remains a major issue in this severe and chronic disease.

DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE ORIGINAL

LONG-TERM OUTCOMES IN ADULT PATIENTS WITH CHILDHOOD-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

A. Mirguet ¹, N. Costedoat-Chalumeau ², A. Hummel ³, I. Lemelle ⁴, Z. Amoura ⁵, A. Belot ⁶,
M. Hofer ⁷, T. Remen ⁸, B. Bader-Meunier ^{9*}

¹ Department of Pediatric Nephrology, Children Hospital, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

² Department of Internal Medicine, Cochin Hospital, AP-HP, Paris, France

³ Department of Nephrology, Hospital Necker, AP-HP, Paris, France

⁴ Department of Pediatric Onco-hematology, Children Hospital, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

⁵ Department of Internal Medicine, La Pitié-Salpêtrière Hospital, AP-HP, Paris, France

⁶ Department of Pediatric Rheumatology, Nephrology, and Dermatology, Hospital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁷ Pediatric Rheumatology, University of Basel Children's Hospital, Basel, Switzerland

⁸ Methodology, Data Management and Statistic Unit, MPI Department, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

⁹ Department for Immunology, Hematology and Pediatric Rheumatology, Necker Hospital, AP-HP, Institut IMAGINE, Paris, France

* corresponding author : Dr Brigitte Bader-Meunier, MD

Adress : Department for Immunology, Hematology and Pediatric Rheumatology, Necker Hospital, AP-HP, Institut IMAGINE, Paris, France

Mail : brigitte.bader-meunier@aphp.fr

Word count : 4082

Keywords : Systemic Lupus Erythematosus, children, long-term, outcomes

Introduction

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease mostly affecting skin, joints, kidney, serous membranes, hematological and central neurological systems. The classification criteria currently used are those of the American College of Rheumatology (ACR) and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (14). In 5 to 15% of cases depending on studies, diagnosis occurs during childhood, mainly after the age of 10 (5,6). In childhood-onset SLE, girls are more affected than boys but the sex ratio is lower compared to adult-onset SLE (around 1/5 to 1/10) (5,7). Non-Caucasian ethnicity is associated with a higher prevalence of SLE and a poorer prognosis (5,8-10). The early age of onset is recognized as a poor prognosis factor for SLE, with more frequent serious damage particularly renal, neurological and hematological effects and higher mortality (5,11-14).

SLE evolution is characterized by a persistent active chronic disease (the most frequent), a relapsing remitting course or more rarely a long quiescent disease (15,16). Despite a decrease in mortality in recent decades, linked to therapeutic advances, morbidity remains high (13,17). In childhood-onset SLE patients, African-American origin and an elevated Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity (SLEDAI) score at diagnosis have been identified as predictors of active chronic disease (15).

The most serious long-term damage occurring between the ages of 20 and 30 are end-stage renal failure leading to dialysis or kidney transplantation, or myocardial infarction and stroke (10,18). The presence of renal damage have been associated with mortality rate (19). Furthermore, side effects of immunosuppressive treatments are frequent : increased risk of infection, stature delay, metabolic and bone complications, ocular toxicity, infertility and fetotoxicity (20). The SLICC-Damage Index score is used to assess irreversible damage linked to the disease, to treatments or to associated comorbidities (21,22). Patients with pediatric-onset SLE have an SLICC-DI score of ≥ 1 in 20 to 60% of cases depending on studies (10,18,23,24). Early age of onset and disease duration are predictive factors of damage, in particular of neuropsychiatric, vascular and cutaneous manifestations (8,10,25). Presence of neurolupus at diagnosis, number of Cyclophosphamide bolus received and the presence of antiphospholipid antibodies (APL) have also been identified as risk factors of damage in patients with childhood-onset SLE (21).

Literature data regarding pediatric-onset SLE studies report frequent disease damage and iatrogenic complications, but mostly concern patients with a short follow-up duration (3-6 years) (7,23,25,26). Few studies have examined patients over the long-term, and data are sometimes conflicting, particularly on predictors of damage and prevalence of various types of damage (10,18,24).

Therefore, aims of our study were to describe disease activity and damage present in adulthood in patients with pediatric-onset SLE, to identify the risk factors at the time of diagnosis for renal and neurological damage during the course of disease and to compare patient profiles according to the duration of follow-up and the date of diagnosis.

Patients & methods

1. Patients

We conducted a French national retrospective multicenter study using data from the PEDOLUP registry of the JIR cohort (multicentric database for *Juvenile Inflammatory Rheumatism* with prospective and retrospective data collection). The inclusion criteria were a diagnosis of SLE made before the age of 16 according to ACR or SLICC criteria and at least 20 years of age at the last visit. Deceased patients were not included. JIR cohort received the CNIL and CCTIRS agreements in 2014. The study protocol was validated by the ethics committee of the Nancy CHRU. All subjects were enrolled after having provided informed consent. Demographic, clinical, laboratory and radiological data were collected at SLE diagnosis and throughout the follow-up with an anonymized standardized case report form, about age, sex, ethnic origin, height, weight, personal or family history of autoimmune disease, visceral and obstetrical complications, ACR and SLICC criteria, SLEDAI and SLICC-DI scores, bone densitometry data, renal biopsy data and treatments used with adverse effects.

2. Definitions

Severe impairments at diagnosis were defined by the presence of class III or IV nephropathy, neurolupus or severe hematologic involvement, which could be life-threatening. Severe hematological involvement was defined either by a macrophage activation syndrome, or by anemia requiring transfusion, or by thrombocytopenia causing hemorrhagic shock or cerebral hemorrhage, or requiring transfusion. Antiphospholipid Syndrome (APS) was defined according to the Sydney criteria of 2006. The presence of antiphospholipid antibodies (APL) was considered to be significant in the case of positivity in 2 samples taken 12 weeks apart. Non adherence-to-treatment was considered if reported by the patient or by at least one low hydroxychloroquinemia dosage at the time of a relapse. At the last medical visit, disease was considered active if the SLEDAI score was ≥ 6 and highly active if it was ≥ 8 . Relapse was defined by the recurrence or worsening of clinical signs with a SLEDAI score of ≥ 6 . The presence of damage was defined by a SLICC-DI value ≥ 1 . Stature delay was defined by a height of < -2 SD (i.e. 152 cm for a woman and 162 cm for a man according to the reference growth curves of 2018). Obesity was defined by BMI > 25 when available or by weight $> +1$ SD (i.e. 62 kg for a woman and 73 kg for a man according to the reference growth curves of

2018). Osteopenia was defined by a Z-score between -1 and -2.5 and osteoporosis by a Z-score of < -2.5 , on a bone densitometry dating back less than 5 years. Severe infection was defined by documented infection requiring hospitalization.

3. Statistical analysis

In descriptive analyses, qualitative variables were presented as counts and percentages, and quantitative variables by median and 1st and 3rd quartile values.

The comparison of the prevalence of obstetric events according to the presence of APL or APS was carried out using Chi-square tests. The comparison of the duration of oral corticosteroid therapy according to the presence of a stature delay, obesity and osteopenia / osteoporosis was carried out using Mann-Whitney U or Kruskal Wallis tests. The associations between severe impairment status at diagnosis and SLICC-DI or SLEDAI scores at the last visit were explored via a Chi-square test or a Mann-Whitney U test, respectively. Factors associated with the presence of end-stage renal disease have been explored through Fisher's exact tests and Mann-Whitney U tests. The association between a SLICC-DI score and the number of renal flares was explored through correlation coefficients of Kendall's Tau. Factors associated with the presence of kidney damage at the last visit were explored through Chi-square tests, Fisher's exact tests and Mann-Whitney U tests. Finally, the comparison of patients according to date of diagnosis before or after 2000 and the follow-up duration was carried out using Chi-square and Wilcoxon tests.

Results

1. General and demographic data

Two hundred and eighty-one patients were eligible and 262 were included. After excluding 34 patients for missing data or unclear diagnosis, 228 were analyzed (flow chart in [Figure 1](#)). Among these, 204 (89.5%) were women, i.e. a sex ratio of 8.5:1 ([Table 1](#)). The median age was 13 years [11-15] at diagnosis and 28 years [23-35] at the last visit, with a median duration of follow-up of 16 years [10-23]. One hundred and twenty-three (63.1%) of 195 patients (33 missing data) were Caucasians, 27 (13.8%) North Africans, 26 (13.3%) Afro-Caribbeans, and 15 (7.7%) Asians.

2. Initial presentation

The median number of ACR and SLICC criteria at diagnosis were 5 [4-6] and 7 [5-8], respectively ([Table 2](#)). The most frequent clinical involvements were acute cutaneous lupus lesions, found in 171 (81.8%) of 209 patients (data was missing for 19 patients), then articular in 148 patients (70.9%) and renal in 60 (28.4%) patients. Serous or neurological involvement were less frequent, affecting 40 (19.1%) and 18 (8.6%) patients, respectively. Finally, in the 210 patients for whom this data was available, 55 (26.2%) presented with severe disease at diagnosis and 12 (5.7%) had an inaugural APS.

3. Severe visceral complications during all the course of disease

Throughout the disease, renal involvement occurred in 134 (58.8%) of 228 patients ([Table 3](#)). Among 132 patients for whom renal-biopsy results were available, class IV lupus nephropathy was the most represented (in 81 (61.4%) patients). Only 4 patients (3.0%) had class VI nephropathy. In 39 (29.5%) of these 132 patients, we observed a progression of lupus nephropathy with a change in renal-biopsy class during a subsequent flare, mainly to class IV nephropathy (24 (61,5%) patients) ([Figure 2](#)).

Neurolyupus was present during the course of the disease in 38 (26.8%) of 142 patients (missing data for 86 patients). The most common clinical presentation was a stroke in 10 (26.3%) of 38 patients (8 with APS and 2 with cerebral vasculitis documented on MRI) ([Figure 3](#)).

During the course of the disease, severe hematological damage was observed in 15 (10.9%) of the 158 patients for whom data was available: macrophagic activation syndrome (SAM) in 6 (4.3%) patients and severe cytopenia in 4 (2.9%) patients. Cardiac involvement was present in 57 (38.5%) of 148 patients for whom data was available, mostly pericarditis. Twenty-four (16.9%) of 154 patients (missing data for 74 patients) developed pulmonary involvement, mainly pleurisy.

4. Antiphospholipid antibodies and Anti-Phospholipid Syndrome

During the course of the disease, APL were found in 110 (53.1%) of the 207 SLE patients for whom data were available, mainly anticardiolipin antibodies (**Table 4**). Triple positivity concerned 16 (8.1%) of 197 lupus patients and 11 (32.4%) of 34 patients with associated APS. APS was diagnosed during the course of SLE in 34 (17.3%) of the 197 patients for whom the data were available. The survival curve (**Figure 4**) shows the appearance of APS during follow-up. Twenty-one (75.0%) out of 28 patients with APS (data missing in the case of 6 patients) had at least one severe vascular disease (stroke, pulmonary embolism or myocardial infarction).

5. Obstetric complications

Obstetric complications were reported in 32 (49.2%) of 65 women with SLE, with or without APS, who had been pregnant at least once and for whom the data were available. Of 12 APS patients who had had at least one pregnancy, 9 (75.0%) presented with obstetric events. The most common complications were premature births (12 pregnancies), early spontaneous miscarriages (10), intrauterine growth restriction (9) and preeclampsia (8) (**Table 5**). The prevalence of these obstetric events was significantly associated with the presence of APS ($p = 0.048$) but not with that of APL ($p = 0.10$).

6. Treatments

Oral corticosteroid therapy was used in 217 (97.7%) of 222 patients for whom data was available, with a median duration corresponding to 10 [6-17] years (**Figure 5**). One hundred and twenty-eight (58.2%) of the 220 patients for whom data was available received intravenous corticosteroid therapy with a median bolus count of 3 [3-6]. Hydroxychloroquine was used in 219 (99.1%) of 222 patients for whom data was available, with a median duration corresponding to 11 [8-16] years. Mycophenolate mofetil (MMF) was used in 118 (54.1%) of

219 patients (missing data in 9 patients) and intravenous cyclophosphamide (CYC IV) in 81 (37.0%) of 219 patients, at a dose cumulative median of 3.0 [3.0-5.6] grams. Rituximab (RTX) was used in 37 (16.9%) of 219 patients with a median number of injections of 4 [3-7]. The median number of treatments used (corticosteroid therapy, hydroxychloroquine, immunosuppressants) was 5 [3-6].

At the last visit, 150 (66.1%) of 227 patients (missing data in 1 patient) were still on corticosteroid therapy, 190 (83.7%) on hydroxychloroquine, 51 (22.5%) on MMF, and 62 (27.3%) on aspirin and / or anticoagulants.

In addition, poor treatment adherence was observed in 59 (43.1%) out of 137 patients (missing data in 91 patients).

7. Iatrogenic complications

Stature delay occurred in 28 (20.4%) of 138 patients for whom data was available (**Table 6**). Corticosteroid therapy duration was significantly associated with stature delay: 13.5 years [8-20] (n = 28) vs. 9 years [5-16] in patients without stature delay (n = 109) (p = 0.01). Obesity affected 63 out of 138 patients (46.0%), but no difference in the duration of corticosteroid therapy was demonstrated according to the presence / absence of obesity.

Osteopenia was present in 21 (37.5%) of the 56 patients for whom data was available and osteoporosis in 18 (32.1%) of these 56 patients. The median duration of corticosteroid therapy was 8 [6-16] years in the group with neither osteopenia nor osteoporosis (n = 17) vs. 12 [6-18] years in the group of osteopenic patients (n = 21) and 16 [9-28] in the group of osteoporotic patients (n = 18). This difference observed between the 3 groups does not reach a significant level, however (p = 0.11).

Thirty-two (23.5%) of 136 patients (data was missing in 92 patients due to lack of ophthalmologic control) developed ocular toxicity related to hydroxychloroquine. For ocular toxicity, the median duration of treatment was 10 [8-17.5] years before quitting.

We found no significant difference for iatrogenic complications when comparing patient profiles by duration of follow-up or date of diagnosis.

8. Damage at the last visit

The SLICC-DI score was ≥ 1 in 91 (41.0%) of the 222 patients for whom this data was available (**Figure 6**). The most frequent damage were musculoskeletal (26 (11.7%) of 222 patients), neurological (21 (9.5%) patients), cutaneous (20 (9.0%) patients), cardiovascular (17 (7.7%) patients) or renal (16 (7.2%) patients) (**Figure 7A**). Two (0.9%) of 222 patients developed cancer (breast and cervix). The presence of serious impairment at diagnosis was not significantly associated with an increase in the SLICC-DI score at the last visit ($p = 0.18$).

Seven (3.1%) of 228 patients had end-stage renal disease at their last visit. Stage IV lupus nephropathy was significantly associated with end stage renal disease; it was present in 100% of the 7 patients with end-stage renal disease vs. 58.5% ($n = 125$) of the 216 patients without end-stage renal disease ($p = 0.04$). Different factors were significantly associated with the presence of renal damage at the last visit: non-Caucasian ethnicity ($p = 0.03$), class IV nephropathy ($p = 0.03$), a change of class of lupus nephropathy ($p = 0.01$), number of renal flares ($p = 0.003$) and neurolupus at diagnosis ($p = 0.04$) (**Table 7**). In addition, SLICC-DI score was correlated with the number of renal flares ($\beta = 0.19$, $p = 0.02$) (**Figure 8**).

Moreover, positivity of APL ($p = 0.01$), APS ($p < 0.0001$) and neurolupus at diagnosis ($p < 0.0001$) were strongly associated with the presence of at least one type of neurological damage at the last visit (**Table 8**).

The proportion of patients with a SLICC-DI score of ≥ 1 increased significantly with the duration of follow-up: it was 21.3% ($n = 10$) in the 47 patients with follow-up of < 10 years, 40.4% ($n = 40$) in the 99 patients with a follow-up between 10 and 20 years, and 53.9% ($n = 41$) in the 76 patients with a follow-up of > 20 years ($p = 0.002$) (**Table 9**). Neurological, gastrointestinal and musculoskeletal damage were also significantly more frequent with the duration of follow-up (**Figure 7B**), as well as a strong trend between the presence of renal damage and a follow-up duration of > 10 years. Similar results were observed when comparing patient profiles by the date of diagnosis: the proportion of patients with a SLICC-DI score of ≥ 1 was 31.9% ($n = 43$) among the 135 patients with a diagnosis after the year 2000 vs. 55.2% ($n = 48$) in the 87 patients diagnosed up to 1999 ($p = 0.0006$) (**Table 10**). Neurological, gastrointestinal and cardiac damage were also associated significantly with an older diagnosis, with a strong tendency for presence of ocular damage.

9. Disease activity at the last visit

During the course of the disease, the median number of total relapses was 4 [3-6] or 0.29 [0.17-0.44] relapses per year of follow-up. The median number of renal flares was 2 [1-3.5] or 0.14 [0.10-0.24] relapses per year of follow-up. At the last visit, the median SLEDAI score was 2 [0-8]. Forty-seven (34.1%) of 138 patients (missing data for 90 patients) had active disease with a SLEDAI score of ≥ 6 . Severe impairment at diagnosis was not significantly associated with an increase of the SLEDAI score at the last visit ($p = 0.19$). In contrast, 27.0% ($n = 10$) of the 37 patients followed above 10 years for SLE, and 38.5% ($n = 20$) of the 52 patients followed between 10 and 20 years had a very active disease (SLEDAI ≥ 8) for only 14.3% ($n = 7$) of the 49 patients followed for more than 20 years ($p = 0.02$). Similarly, 33.3% ($n = 29$) of the 87 patients diagnosed after 2000 had a very active disease compared to only 15.7% ($n = 8$) of the 51 patients diagnosed up to 1999 ($p = 0.02$) (***Tables 9 and 10***).

Discussion

In this study, we used a national multicentric cohort of childhood-onset SLE to review long-term outcomes. To the best of our knowledge, only one other recent study had reported long-term course outcomes in a large prospective pediatric-onset SLE cohort (10).

We found that 41% of patients had at least one type of damage at the end of follow-up (i.e., SLICC-DI \geq 1) after a median follow-up of 16 years. Our findings regarding damage confirm previously reported data in the literature. Indeed, the proportion of patients with damage at the end of follow-up was 36% in a Greek cohort (mean follow-up duration of 7.4 years) and 62% in the Dutch cohort (median follow-up duration of 20 years) (10,24). Importantly, proportion of patients with damage at the last visit was associated with the follow-up duration, as previously described by Groot *and al.* (10). This association could be related to the severity and chronicity of SLE. Proportions of patients with damage were lower in our study compared to Groot *and al.* study. In our cohort, the retrospective collection of data has probably underestimated damage occurrence. In our study, the main types of damage were musculoskeletal, neurological, cutaneous, cardiovascular and renal, supporting previously reported data in the literature (10,24,26,27).

Previous studies have reported age of early onset, Afro-Caribbean ethnicity, APL positivity, hypertension, neurolupus at diagnosis and number of cyclophosphamide injections as factors associated with the occurrence of damage during disease course (8,21,26,27). Interestingly, we identified variables specifically associated with the occurrence of renal and neurological damage. Non-Caucasian ethnicity, neurolupus at diagnosis, class IV nephropathy, change in nephropathy class during follow-up, and number of renal relapses were associated with renal damage. Neurolupus at diagnosis, APL positivity and APS were associated with neurological damage.

We reported no association between serious impairment at diagnosis or the number of flares and SLICC-DI score at the last visit. On the other hand, our results confirm the association between disease duration and the occurrence of damage already described in the study of Groot *and al.* but also in SLE cohorts that started in adulthood (10,28,29). Although high, our proportions are lower than those described in Groot *and al.* study : 40% of damage in patients followed up between 10 and 20 years and 54% in patients followed over 20 years, against respectively 57% and 86% in their study (10). This difference is probably related to

our retrospective collection. To our knowledge, our study is the first to describe a significant association between the specific presence of neurological, gastrointestinal and musculoskeletal damage and the duration of follow-up in patients with SLE at pediatric onset (as well as a very strong tendency for renal damage). We have also shown a significant association between the specific presence of neurological, musculoskeletal and cardiac damage, and a diagnosis before 1999 (as well as a strong tendency for ocular damage). This result takes into account the duration of follow-up. Such an association had already been described in larger cohorts of patients diagnosed in adulthood, in particular for ocular, musculoskeletal and neuropsychiatric damage and the duration of follow-up (29). This testifies to severity and chronicity of SLE, with damage linked to iterative attacks.

In our cohort, iatrogenic complications were frequent. Osteopenia and osteoporosis occurred in almost 70% of patients during disease course, consistent with previously reported data in literature (30,31). Recommendations for screening for osteopenia or osteoporosis include performing a bone densitometry at diagnosis and every 2 years from then on (32). In practice, this examination is carried out too rarely, and it is absent in 172 of our patients in the last years of their follow-up. Stature delay was present in 20% of patients with the use of growth hormone therapy in almost half of them, confirming previous data of the literature (33,34). We also demonstrated a correlation between the presence of a stature delay and duration of corticosteroid therapy. Ocular toxicity of hydroxychloroquine was found in 24% of our patients with a median duration of treatment of 10 years. Rodriguez-Smith *and al.* had recently estimated the risk of ophthalmologic toxicity between 2 and 20% after 10 to 20 years of hydroxychloroquine use (20,35). In our study, ocular toxicity data were absent in almost 40% of patients and the risk of ocular toxicity could be overestimated. However, recommendations for screening for retinopathy concern all children with SLE treated with hydroxychloroquine regardless of duration of treatment according to the SHARE initiative (level of evidence 3 / C) (20,36). Interestingly, we found no significant difference between iatrogenic complications frequencies and follow-up duration (< 10 years, between 10 and 20 years and after 20 years) or date of diagnosis (up to 1999 or after 2000) (data not shown). In our cohort, high proportions of missing data regarding iatrogenic complications pointed out screening insufficiency in daily practice. Optimization of screening and prevention from the onset of SLE evolution appears to be a key issue in order to reduce the occurrence of iatrogenic complications (37).

At their last visit, 34% of our patients had a SLEDAI score of ≥ 6 and 27% had a SLEDAI score of ≥ 8 . In the study of Groot *and al.*, the persistence of active disease at the last visit was less frequent, around 14% of patients had a SLEDAI score ≥ 8 (10). Importantly, we showed that disease activity at the last visit was associated with shorter follow-up duration. Indeed, the proportion of SLE patients with active disease was significantly lower after 20 years of follow-up. The lower proportion of active SLE patients at the last visit reported by Groot *and al.* could be explained by a longer median follow-up duration compared to our cohort.

We found that 59% of patients experienced renal impairment during the disease course, supporting previously reported data in the literature (58 to 66%) (7,18,25). Among patients with renal impairment, 61% had class IV lupus nephropathy. The higher proportion of class IV lupus nephropathy observed in our cohort compared to previous literature data (41% to 48%) could be explained by the longer follow-up duration, with an evolution of lupus nephropathy toward class IV over time (7,23,38,39). Indeed, 30% of our patients presented a progression of lupus nephropathy during the course of disease with a change of class, mainly toward class IV nephropathy.

During the course of the disease, 17% of SLE patients had associated APS. In literature reports, APS concerns 14% of childhood-onset SLE patients with recommendations for regular screening of APL (40,41). In our study, obstetric complications were reported in half of women with SLE who had been pregnant at least once, with a significant association with the presence of APS. It has been previously shown in the literature that APS and lupus nephropathy are both associated with various obstetric complications (42).

Our study has several limitations. First, our cohort is not representative of the overall SLE population. On the one hand, disease severity is a mortality risk factor and deceased patients were not included in our study, leading to a possible selection bias with an underestimation of the most severe patients (43-45). On the other hand, patients included in JIR cohort are more likely to be severe. Furthermore, due to the retrospective nature of the study and the large number of missing data for certain variables (in particular the history of the disease and on the cutaneous-articular damage during the course of disease), there is a probable result bias.

To conclude, we confirmed high frequencies of damage and iatrogenic complications in a large cohort of pediatric-onset SLE with a long follow-up period. Musculoskeletal, neurological, cutaneous, cardiovascular and renal were the most common types of damage and some were associated with the duration of follow-up. We found some risk factors significantly associated with the presence of renal or neurological damage at the last visit. Almost one third of the patients in our cohort still had persistent active disease at the last visit. Screening and prevention of complications, whether iatrogenic or related to the disease, remain a major and constant issue in the management of this severe and chronic disease. Prospective longitudinal studies will be needed to confirm our results.

References

1. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* sept 1997;40(9):1725.
2. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, and al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* août 2012;64(8):2677-86.
3. Hartman EAR, van Royen-Kerkhof A, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Fritsch-Stork RDE. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* mars 2018;17(3):316-22.
4. Tao JJ, Hiraki LT, Levy DM, Silverman ED. Comparison of Sensitivities of American College of Rheumatology and Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2019;46(7):731-8.
5. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA, and al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus.* déc 2016;25(14):1542-50.
6. 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. *Autoimmun Rev.* nov 2014;13(11):1082-9.
7. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr.* avr 2008;152(4):550-6.
8. Descloux E, Durieu I, Cochat P, Vital-Durand D, Ninet J, Fabien N, and al. Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl.* juill 2009;48(7):779-84.

9. Watson L, Leone V, Pilkington C, Tullus K, Rangaraj S, McDonagh JE, and al. Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Rheum.* juill 2012;64(7):2356-65.
10. Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, de Leeuw K, Bijl M, Dolhain RJEM, and al. Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2019;71(2):290-301.
11. Amaral B, Murphy G, Ioannou Y, Isenberg DA. A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2014;53(6):1130-5.
12. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus.* nov 2011;20(13):1345-55.
13. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* févr 2008;58(2):556-62.
14. Tarr T, Dérfalvi B, Györi N, Szántó A, Siminszky Z, Malik A, and al. Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* juill 2015;24(8):796-803.
15. Giannakou I, Chatzidionysiou K, Magder LS, Györi N, van Vollenhoven R, Petri MA. Predictors of persistent disease activity and long quiescence in systemic lupus erythematosus: results from the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000287.
16. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* déc 1999;42(12):2682-8.
17. Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 21 août 2013;15(4):218.
18. Sousa S, Gonçalves MJ, Inês LS, Eugénio G, Jesus D, Fernandes S, and al. Clinical features and long-term outcomes of systemic lupus erythematosus: comparative data of childhood, adult and late-onset disease in a national register. *Rheumatol Int.* juill 2016;36(7):955-60.

19. Torrente-Segarra V, Salman Monte TC, Rúa-Figueroa I, De Uña-Álvarez J, Balboa-Barreiro V, López-Longo FJ, and al. Relationship between damage and mortality in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(6):1025-9.
20. Rodriguez-Smith J, Brunner HI. Update on the treatment and outcome of systemic lupus erythematosus in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(5):464-70.
21. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, Reiff A, Bernstein B, Maldonado-Velazquez MR, and al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum.* 15 août 2003;49(4):501-7.
22. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2013;43(3):352-61.
23. Aggarwal A, Phatak S, Srivastava P, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Outcomes in juvenile onset lupus: single center cohort from a developing country. *Lupus.* oct 2018;27(11):1867-75.
24. Koutsonikoli A, Trachana M, Heidich A-B, Galanopoulou V, Pratsidou-Gertsi P, Garyphallos A. Dissecting the damage in Northern Greek patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *Rheumatol Int.* juill 2015;35(7):1225-32.
25. Lopes SRM, Gormezano NWS, Gomes RC, Aikawa NE, Pereira RMR, Terreri MT, and al. Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. *Lupus.* août 2017;26(9):996-1001.
26. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, Gladman D, Feldman B, Silverman E. From Childhood to Adulthood: The Trajectory of Damage in Patients With Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2017;69(11):1627-35.
27. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* avr 2012;59(2):345-64.

28. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2009;48(6):673-5.
29. Taraborelli M, Cavazzana I, Martinazzi N, Lazzaroni MG, Fredi M, Andreoli L, and al. Organ damage accrual and distribution in systemic lupus erythematosus patients followed-up for more than 10 years. *Lupus.* oct 2017;26(11):1197-204.
30. Lilleby V, Lien G, Frey Frøslie K, Haugen M, Flatø B, Førre Ø. Frequency of osteopenia in children and young adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* juill 2005;52(7):2051-9.
31. Lilleby V. Bone status in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(8):580-6.
32. Silva CA, Aikawa NE, Pereira RMR, Campos LMA. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(3):301-13.
33. Rygg M, Pistorio A, Ravelli A, Maghnie M, Iorgi ND, Bader-Meunier B, and al. A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1 avr 2012;71(4):511-7.
34. Heshin-Bekenstein M, Perl L, Hersh AO, von Scheven E, Yelin E, Trupin L, and al. Final adult height of patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: a cross sectional analysis. *Pediatr Rheumatol.* 23 avr 2018;16(1):30.
35. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2019;209:108274.
36. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, and al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* nov 2017;76(11):1788-96.

37. Rooney M, Bishop N, Davidson J, Beresford MW, Pilkington C, Donagh JM, and al. The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteopaenia in juvenile rheumatic disease: A randomised double-blind controlled trial. *EClinicalMedicine*. juill 2019;12:79-87.
38. Yang LY, Chen WP, Lin CY. Lupus nephritis in children--a review of 167 patients. *Pediatrics*. sept 1994;94(3):335-40.
39. Cameron JS. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. avr 1994;8(2):230-49.
40. Campos LMA, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CAA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(11):820-6.
41. Groot N, Graeff N de, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, and al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 1 oct 2017;76(10):1637-41.
42. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. nov 2010;5(11):2060-8.
43. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(8):799-814.
44. Fatemi A, Matinfar M, Smiley A. Childhood versus adult-onset systemic lupus erythematosus: long-term outcome and predictors of mortality. *Clin Rheumatol*. févr 2017;36(2):343-50.
45. Joo YB, Park S-Y, Won S, Bae S-C. Differences in Clinical Features and Mortality between Childhood-onset and Adult-onset Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Single-center Study. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1490-7.

Tables and figures

Figure 1 : flow chart of the study

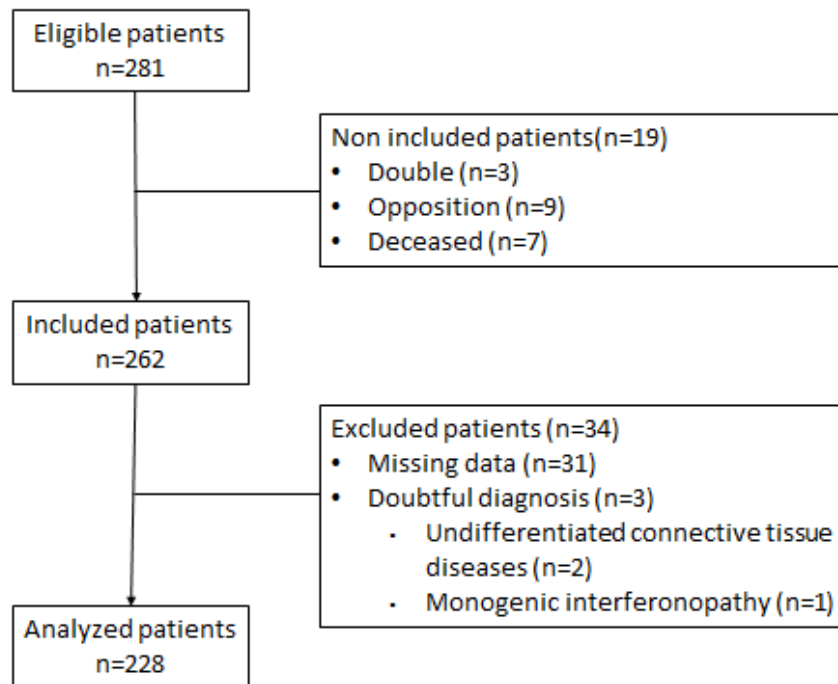


Table 1 : General characteristics of juvenile SLE patients

	median [Q1-Q3]	% (n/N)
Sex		
Male		10.5 (24/228)
Female		89.5 (204/228)
Ethnicity		
Caucasian		63.1 (123/195)*
Afro-caribbeans		13.3 (26/195)*
Maghreb		13.8 (27/195)*
Asian		7.7 (15/195)*
Other		2.1 (4/195)*
Age at diagnosis (years)	13 [11-15]	
Age at the last visit (years)	28 [23-35]	
Duration of follow up (years)	16 [10-23]	
Personal auto-immune thyroiditis history		8 (11/138)*
Familial or personal Sjögren syndrome history		
Familial history		2.2 (3/138)*
Personal history		8.7 (12/138)*
Personal Sharp syndrome history		5.1 (7/138)*
Familial SLE history		
Familial history		13.0 (18/138)*
Positive genetic analysis		2.9 (4/138)*
Parents consanguinity		2.9 (4/138)*

* N ≠ 228 due to missing data SLE : systemic lupus erythematosus

Table 2 : Initial presentation of juvenile SLE patients at diagnosis

	median [Q1-Q3]	% (n/N)
Acute cutaneous involvement		81.8 (171/209) *
Chronic cutaneous involvement		14.4 (30/209) *
Oral ulcerations		27.8 (58/209) *
Alopecia		18.2 (38/209) *
Arthritis		
Arthritis		52.2 (109/209) *
Arthralgia		18.7 (39/209) *
Serositis		19.1 (40/209) *
Nephritis		28.4 (60/211) *
Class of nephritis (ISN/RPS 2003)		
Class I		13.3 (8/60)
Class II		11.7 (7/60)
Class III		21.7 (13/60)
Class IV		45.0 (27/60)
Class V		8.3 (5/60)
Class VI		0 (0/60)
Neurolupus		8.6 (18/211) *
Cytopenia		58.2 (121/208) *
AIHA		16.8 (35/208) *
ANA		97.6 (203/208) *
Anti-dsDNA		93.3 (194/208) *
Anti-Sm		23.6 (49/208) *
APL		35.1 (73/208) *
Low complement		64.4 (134/208) *
Positive Coombs		22.1 (46/208) *
Severe involvement : class III or IV of lupus nephritis, neurolupus, severe hematological involvement		26.2 (55/210) *
APS		5.7 (12/210) *
ACR	5 [4-6]	
SLICC	7 [5-8]	

* N ≠ 228 due to missing data

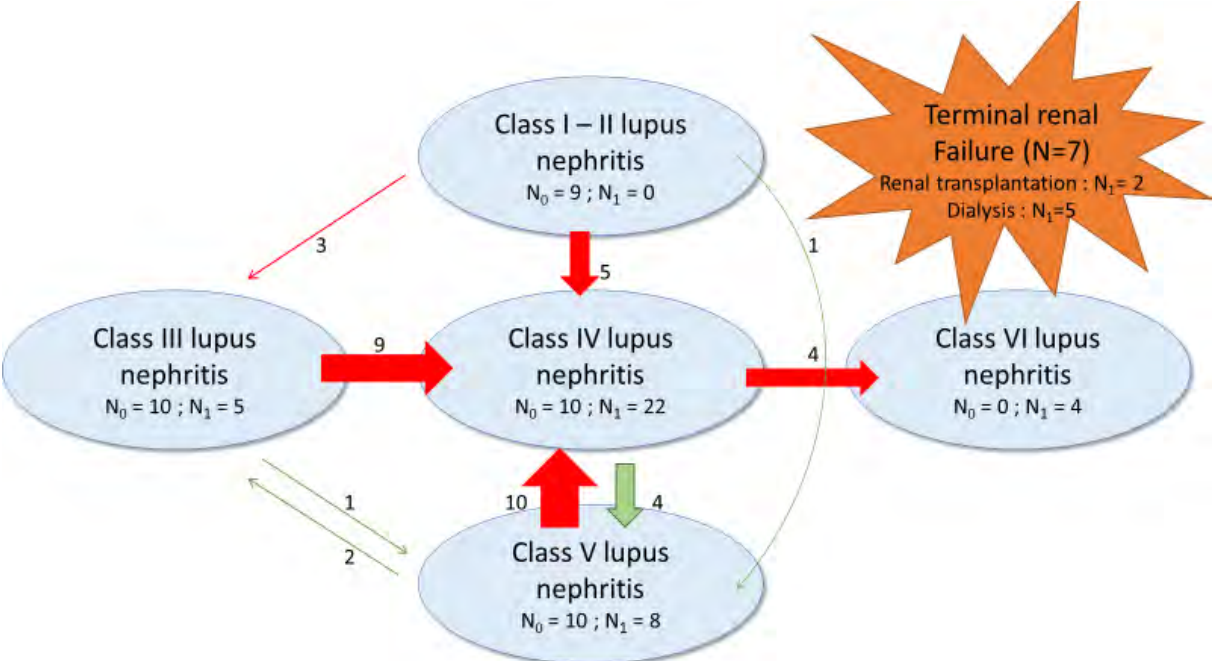
ACR = American College of Rheumatology; AIHA = auto-immune hemolytic anemia; ANA = antinuclear antibodies; APL = antiphospholipid antibodies; APS = antiphospholipid syndrome; dsDNA = double-stranded DNA; ISN/RPS = International Society of Nephrology / Renal Pathology Society ; SLE = Systemic Lupus Erythematosus; SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics

Table 3 : Clinical manifestations in juvenile SLE patients during disease course

	median [Q1-Q3]	% (n/N)
Number of relapses (N=125)	4 [3-6]	
Number of relapses by year of follow up (N=125)	0.29 [0.18-0.44]	
Nephritis		58.8 (134/228)
Number of renal relapses (N=104)	2 [1-3]	
Histology		
Class I or II		11.4 (15/132) *
Class III		31.1 (41/132) *
Class IV		61.4 (81/132) *
Class V		34.1 (45/132) *
Class VI		3.0 (4/132) *
Change of class nephritis class		29.5 (39/132) *
Neurolupus		26.8 (38/142) *
Vascular disease		26.3 (10/38)
Seizure		21.1 (8/38)
Myelopathy		2.6 (1/38)
Meningitis		10.5 (4/38)
Movement disorder		10.5 (4/38)
Demyelinating syndrome		2.6 (1/38)
Behavior disorder or psychiatric symptoms		15.8 (6/38)
Peripheral		5.3 (2/38)
Other		2.6 (1/38)
Unknown		15.8 (6/38)
Cardiac involvement		
Pericarditis only		34.5 (51/148) *
Valve disease only		2.0 (3/148) *
Both pericarditis and valve disease		1.4 (2/148) *
Other		0.7 (1/148) *
Pulmonary involvement		
Pleuritis		8.5 (12/154) *
Alveolar hemorrhage		1.4 (2/154) *
Pneumonia		4.9 (7/154) *
Other		2.1 (3/154) *
Digestive involvement		
Hepatitis		4.3 (6/158) *
Enteritis		1.4 (2/158) *
Both hepatitis and enteritis		2.2 (3/158) *
Pancreatitis		0.7 (1/158) *
Other		0.7 (1/158) *
Sever hematological complication		
Macrophage Activation Syndrome		4.3 (6/158) *
Severe cytopenia		2.9 (4/158) *
Hemorrhage		2.9 (4/158) *
Non-malign lymphoproliferation		0.7 (1/158) *

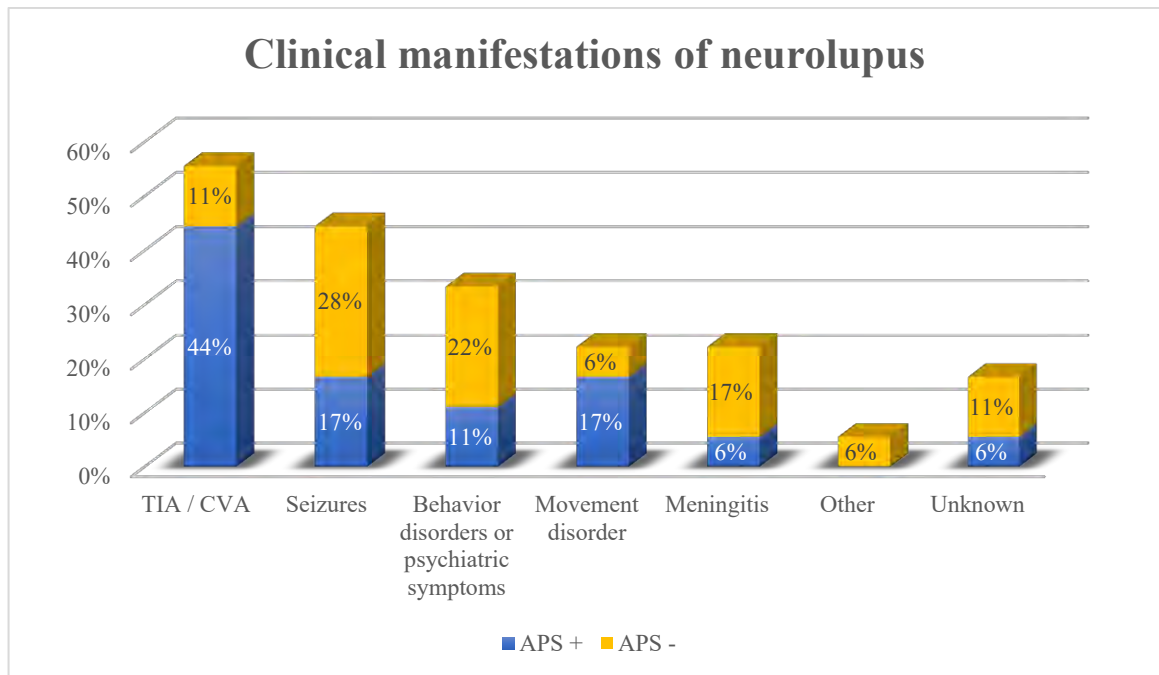
* N ≠228 due to missing data

Figure 2 : Evolution of lupus nephritis class in juvenile SLE patients during follow-up.



Red = unfavorable development; Green = non-unfavorable development; N_0 = number of patients at diagnosis; N_1 = number of patients at the last visit

Figure 3 : Clinical manifestations of neurolupus in patients with childhood-onset SLE with and without APS.



APS = antiphospholipid syndrome; CVA = cerebrovascular accident; TIA = Transient Ischemic Attack

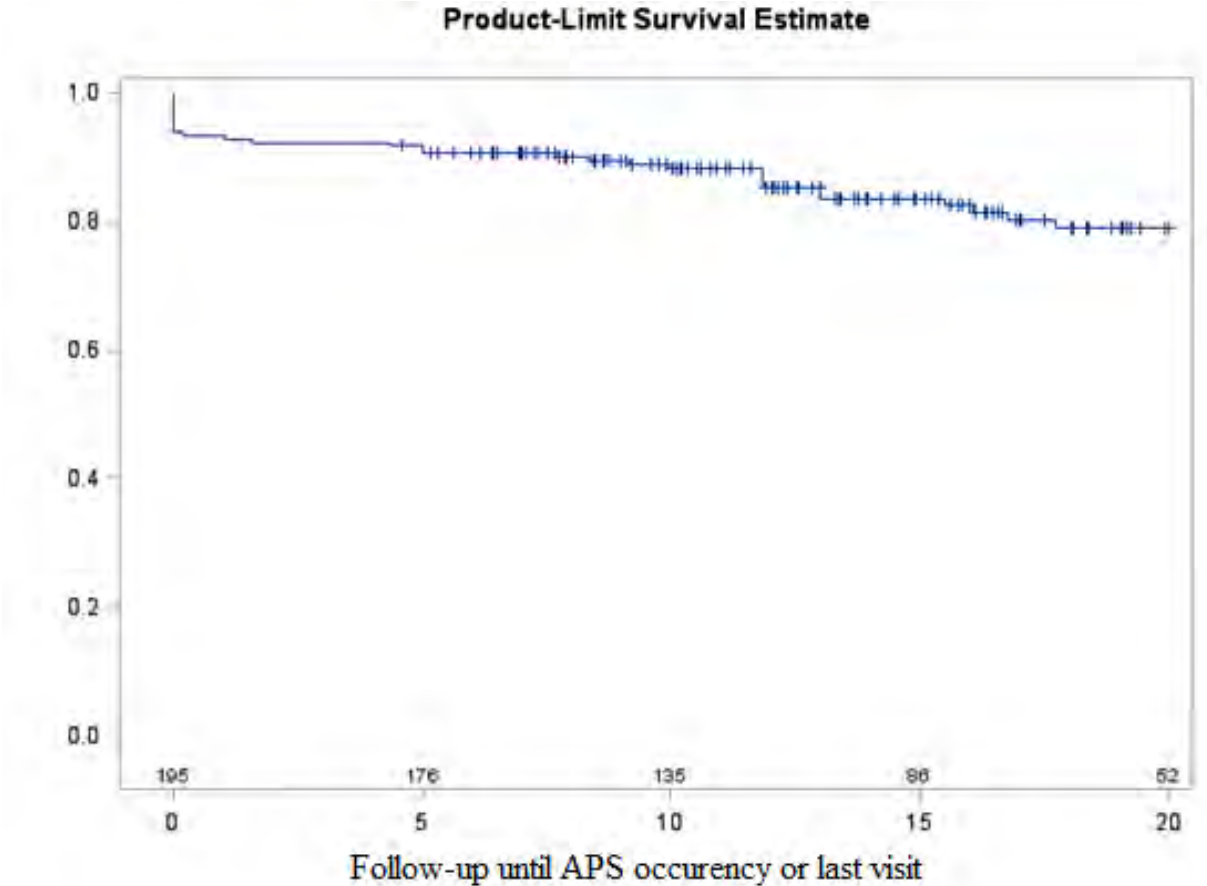
Table 4 : APS during the course of the disease

	median [Q1-Q3]	% (n/N)
Antiphospholipid syndrome		17.3 (34/197) *
Time between SLE and APS diagnosis (in months)	57 [0-144]	
Veinous thrombosis		46.4 (13/28) **
Arterial thrombosis		64.3 (18/28) **
Microvascular thrombosis		7.1 (2/28) **
Obstetrical event		7.1 (2/28) **
APCS		7.1 (2/28) **
Severe vascular involvement		75.0 (21/28) **
APL positivity		
Any APL		53.1 (110/207) *
LA positivity		61.9 (52/84) +
ACL positivity		73.8 (62/84) +
AntiGPIIb/IIIa positivity		30.4 (24/79) +

* N = 228 due to missing data ** N = 34 due to missing data + N = 110 due to missing data

ACL = anticardiolipin ; APL = antiphospholipid antibody ; APS = antiphospholipid syndrome ; APCS = antiphospholipid catastrophic syndrome ; LA = lupus anticoagulant ; SLE = systemic lupus erythematosus

Figure 4 : Evolution of juvenile SLE patients during the follow-up with APS occurrence.



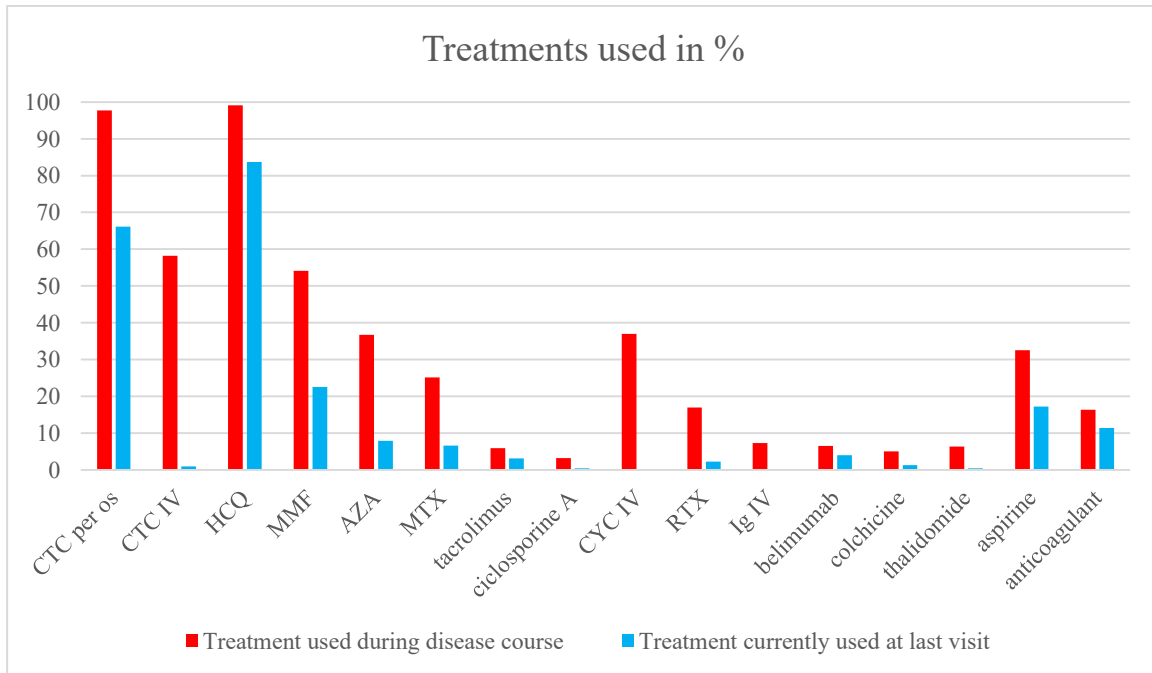
APS = antiphospholipid syndrome; SLE = systemic lupus erythematosus

Table 5 : Obstetrical events during the course of the disease

	SLE without APS N=83 (83.8%)	SLE with APS N=16 (16.2%)	p-value
	% (n/N)	% (n/N)	p*
Pregnancies with obstetrical event	43.4 (23/53) **	75.0 (9/12) +	0.048
Pregnancies without obstetrical event	56.6 (30/53) **	25.0 (3/12) +	
In case of obstetrical event :			
Miscarriage	30.4 (7/23)	33.3 (3/9)	1.00
Medical termination of pregnancy	8.7 (2/23)	11.1 (1/9)	1.00
Fetal death in utero	8.7 (2/23)	22.2 (2/9)	0.56
Death after birth	4.3 (1/23)	0 (0/9)	1.00
Hellp syndrome	4.3 (1/23)	22.2 (2/9)	0.3
Pre-eclampsia	26.1 (6/23)	22.2 (2/9)	0.3
CVA	0 (0/23)	22.2 (2/9)	0.07
Premature birth	47.8 (11/23)	11.1 (1/9)	0.39
IUGR	26.1 (6/23)	33.3 (3/9)	0.39
Fetal suffering	13.0 (3/23)	11.1 (1/9)	1.0
Neonatal lupus	4.5 (1/23)	0 (0/9)	1.0

* Chi-2 test or Fisher exact test or Wilcoxon test ** N ≠83 due to missing data + N ≠16 due to missing data
 APS = antiphospholipid syndrome; CVA = cerebrovascular accident; IUGR = intra-uterine growth restriction; SLE = systemic lupus erythematosus

Figure 5 : Medications used in juvenile SLE patients during disease course and at the last visit.



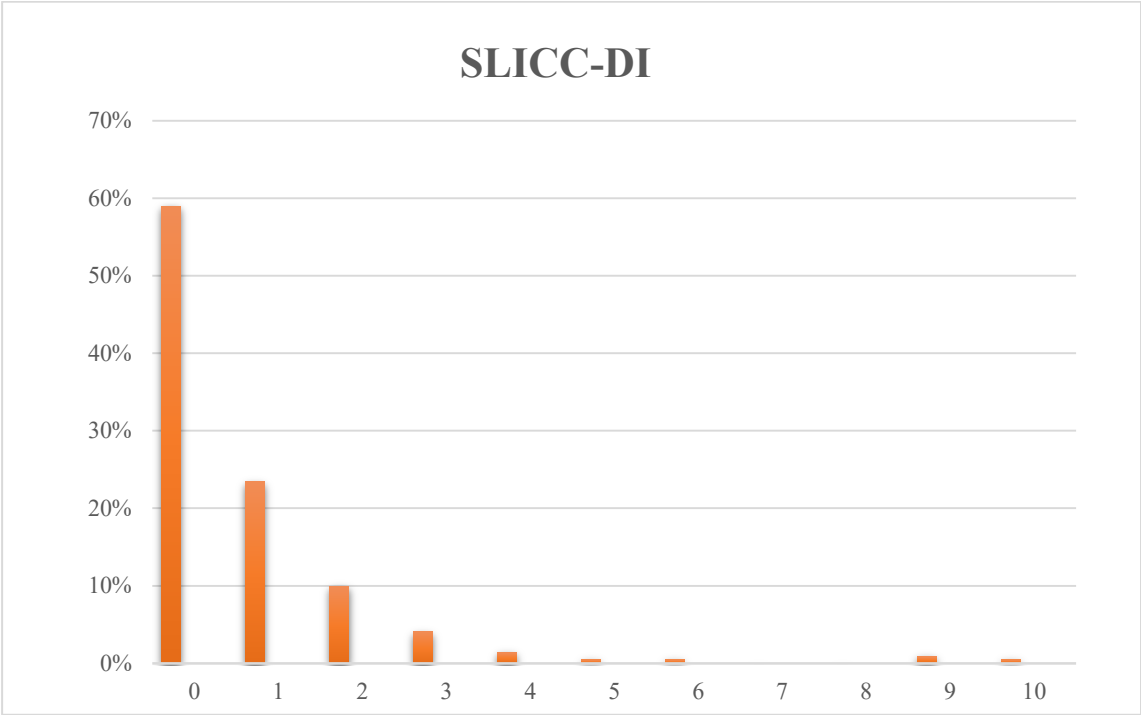
AZA = azathioprine; CTC = corticosteroids; CYC = cyclophosphamide; HCQ = hydroxychloroquine; Ig = immunoglobulins; IV = intravenous; MMF = mycophenolate mofetil; MTX = methotrexate; RTX = rituximab.

Table 6 : Iatrogenic complications in juvenile SLE patients.

	% (n/N)
Failure to thrive	20.4 (28/138) *
Treatment ever with growth hormone	8.7 (12/138) *
Obesity	46.0 (63/138) *
Bone complications	
Osteopenia	37.5 (21/56) *
Osteoporosis	32.1 (18/56) *
Fracture by osteoporosis	5.8 (8/138) *
Treatment with biphosphonates	5.8 (8/138) *
Osteonecrosis	5.4 (12/222) *
Severe infection	32.6 (45/138) *
HCQ ocular toxicity	23.5 (32/136) *
Infertility	5.8 (8/138) *

* N ≠ 228 due to missing data HCQ = hydroxychloroquine

Figure 6 : SLICC-DI index distribution at the last visit.



SLICC-DI = Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index

Figure 7A : Damage in juvenile SLE patients at the last visit.

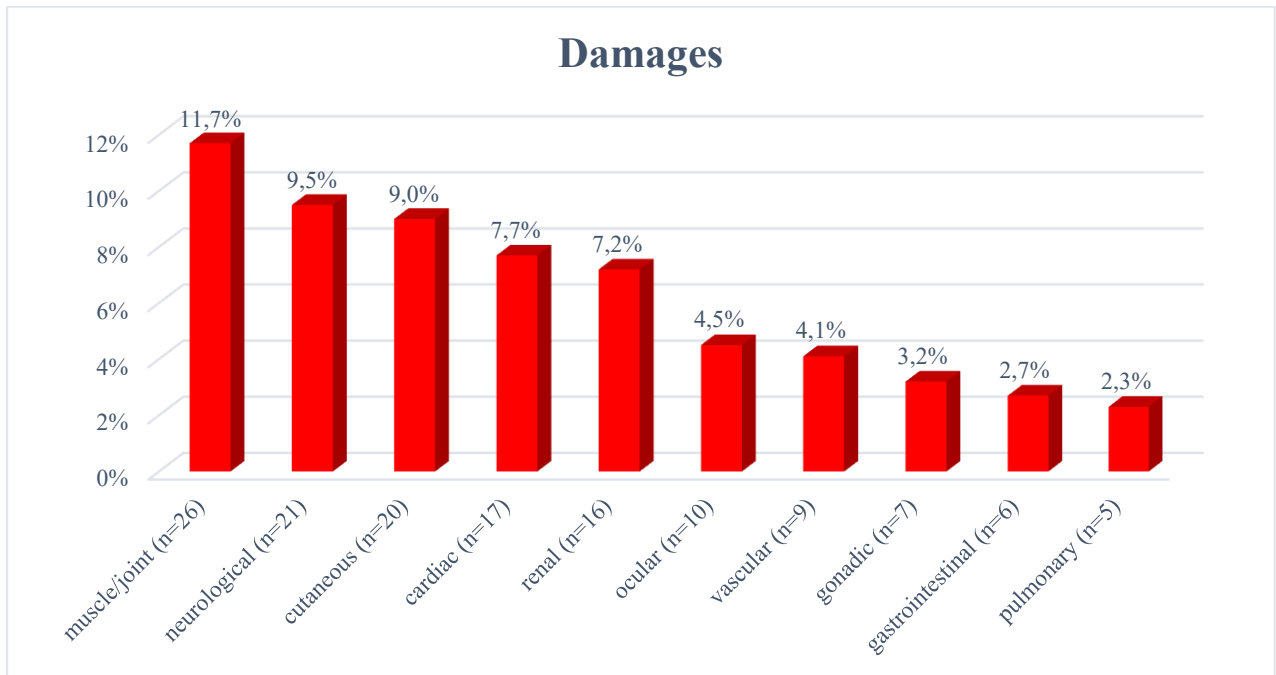


Figure 7B : Damage in juvenile SLE patients by period of follow-up.

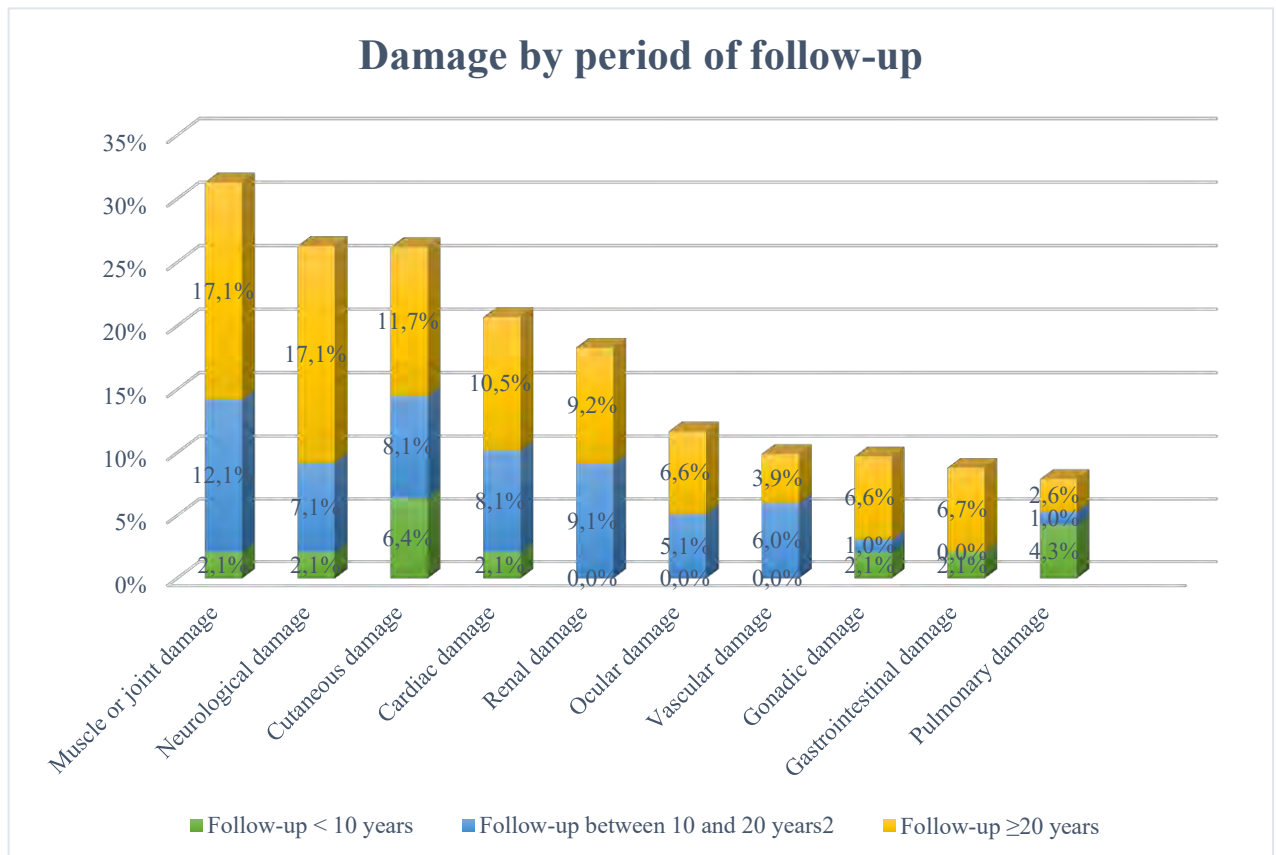
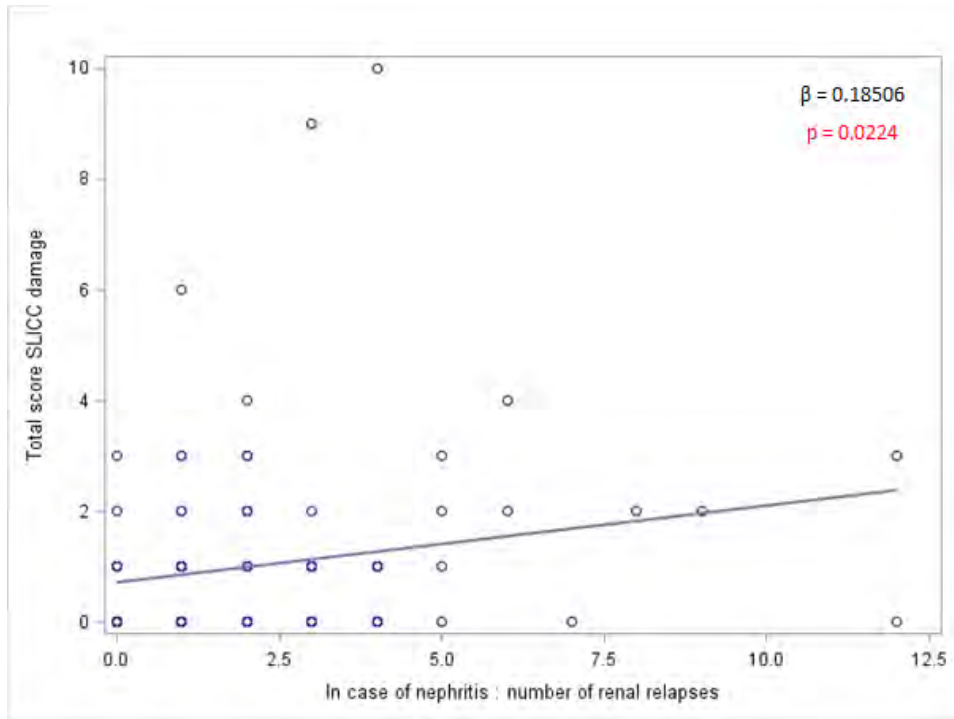


Table 7 : Patients profiles according to renal damage status at the last visit.

	Patients without renal damage N=206 (92.8%)		Patient with renal damage N=16 (7.2%)		p-value p*
	median [Q1-Q3]	% (n/N)	median [Q1-Q3]	% (n/N)	
Age at diagnosis (years)	13 [11-15]		11 [8-14]		0.05
Ethnicity					0.03
Caucasian		65.9 (118/179)**		30.8 (4/13) ⁺	
Afrocaribbeans		12.3 (22/179)**		23.1 (3/13) ⁺	
Maghreb		12.8 (23/179)**		23.1 (3/13) ⁺	
Asian		7.3 (13/179)**		15.4 (2/13) ⁺	
Other		1.7 (3/179)**		7.7 (1/13) ⁺	
Nephritis at diagnosis					0.06
Class I		3.6 (7/193)**		0 (0/16)	
Class II		2.6 (5/193)**		12.5 (2/16)	
Class III		6.7 (13/193)**		0 (0/16)	
Class IV		10.9 (21/193)**		31.3 (5/16)	
Class V		2.6 (5/193)**		0 (0/16)	
Nephritis during disease course		56.3 (116/206)		93.8 (15/16)	0.003
Class III		32.2 (37/115)**		20.0 (3/15) ⁺	0.39
Class IV		57.4 (66/115)**		86.7 (13/15) ⁺	0.03
Change of nephritis class during disease course		26.6 (29/106)**		60.0 (9/15) ⁺	0.01
Number of renal relapses during disease course	1 [1-3] N=91		4 [2-6] N=13		0.003
Neurolupus at diagnosis		7.3 (14/191)**		25.0 (4/16)	0.04
Neurolupus during disease course		25.8 (33/128)**		35.7 (5/14) ⁺	0.53
Antiphospholipid syndrome APL positivity		16.2 (29/179)**		31.3 (5/16)	0.16
		51.9 (98/189)**		68.8 (11/16)	0.19
Non adherence to treatment		43.1 (53/123)**		42.9 (6/14) ⁺	0.99

* Chi-2 test or Fisher exact test or Wilcoxon test ** N≠206 due to missing data + N≠16 due to missing data
APL = antiphospholipides antibodies

Figure 8 : Correlation between SLICC-DI score and renal relapses number in juvenile-onset SLE patients



SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics

Table 8 : Patients profiles according to neurological damage status at the last visit.

	Patients without neurological damage N=201 (90.5%)		Patients with neurological damage N=21 (9.5%)		p-value
	median [Q1-Q3]	% (n/N)	median [Q1-Q3]	% (n/N)	p*
Age at diagnosis (years)	13 [11-14]		12 [11-15]		0.74
Ethnicity					0.72
Caucasian		63.7 (114/179)	**	61.5 (8/13) ⁺	
Afrocaribbeans		12.8 (23/179)	**	15.4 (2/13) ⁺	
Maghreb		14.0 (25/179)	**	7.7 (1/13) ⁺	
Asian		7.3 (13/179)	**	15.4 (2/13) ⁺	
Other		2.2 (4/179)	**	0.0 (0/13) ⁺	
Antiphospholipid syndrome		12.4 (22/177)	**	66.7 (12/18) ⁺	<0.0001
APL positivity		50.3 (93/185)	**	80.0 (16/20) ⁺	0.01
Nephritis at diagnosis		27.0 (51/189)	**	35.0 (7/20) ⁺	0.45
Neurolupus at diagnosis		5.9 (11/187)	**	35.0 (7/20) ⁺	<0.0001

* Chi-2 test or Fisher exact test ** N≠201 due to missing data + N≠21 due to missing data

APL = antiphospholipides antibodies

Table 9 : Patient profiles according to duration of follow-up

	Follow-up <10 years = 47 (20.6%)	Follow-up between 10 and 20 years N= 102 (44.7%)	Follow-up >20 years N= 79 (34.6%)	p- value
	<u>median [Q1-Q3]</u> % (n/N)	<u>median [Q1-Q3]</u> % (n/N)	<u>median [Q1-Q3]</u> % (n/N)	p**
SLEDAI score at the last visit	2 [0-8]	4 [2-9]	2 [0-4]	0.29
SLEDAI score at the last visit ≥8	27 (10/37) *	38.5 (20/52) +	14.3 (7/49) ++	0.02
Total SLICC-DI score	0 [0-0]	0 [0-1]	1 [0-1.5]	0.0005
Total SLICC-DI score ≥1	21.3 (10/47)	40.4 (40/99) +	53.9 (41/76) ++	0.002
Terminal kidney failure at the last visit	0 (0/47)	3 (3/99) +	5.2 (4/77) ++	0.33
Ocular damage	0 (0/47)	5.1 (5/99) +	6.6 (5/76) ++	0.22
Neurological damage	2.1 (1/47)	7.1 (7/99) +	17.1 (13/76) ++	0.01
Renal damage	0 (0/47)	9.1 (9/99) +	9.2 (7/76) ++	0.06
Pulmonary damage	4.3 (2/47)	1.0 (1/99) +	2.6 (2/76) ++	0.37
Cardiac damage	2.1 (1/47)	8.1 (8/99) +	10.5 (8/76) ++	0.21
Vascular damage	0 (0/47)	6.0 (6/99) +	3.9 (3/76) ++	0.22
Gastrointestinal damage	2.1 (1/47)	0 (0/99) +	6.7 (5/75) ++	0.01
Muscle or joint damage	2.1 (1/47)	12.1 (12/99) +	17.1 (13/76) ++	0.04
Cutaneous damage	6.4 (3/47)	8.1 (8/99) +	11.8 (9/76) ++	0.57
Gonadic damage	2.1 (1/47)	1.0 (1/99) +	6.6 (5/76) ++	0.13
Diabetes	0 (0/47)	1.0 (1/99) +	1.3 (1/76) ++	0.16
Cancer	0 (0/47)	1.0 (1/99) +	1.3 (1/76) ++	1.0

** Chi-2 test or Fisher exact test or Wilcoxon test * N ≠ 47 due to missing data + N ≠ 102 due to missing data ++ N ≠ 79 due to missing data SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity; SLICC-DI = Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index

Table 10 : Patient profiles according to time of diagnosis

	Diagnosis up to 1999 N=92 (40.4%)		Diagnosis from 2000 N=136 (59.6%)		p- value p**
	median [Q1-Q3]	% (n/N)	median [Q1-Q3]	% (n/N)	
SLEDAI score at the last visit	2 [0-6]		3 [1-8]		0.29
SLEDAI score at the last visit ≥8		15.7 (8/51) *	33.3 (29/87)		0.02
Total SLICC-DI score	1 [0-2]		0 [0-1]		0.0004
Total SLICC-DI score ≥1		55.2 (48/87) *		31.9 (43/135) +	0.0006
Terminal kidney failure at the last visit		4.5 (4/88) *		2.2 (3/135) +	0.44
Ocular damage		8 (7/87) *		2.2 (3/135) +	0.051
Neurological damage		18.4 (16/87) *		3.7 (5/135) +	0.0003
Renal damage		9.2 (8/87) *		5.9 (8/135) +	0.36
Pulmonary damage		2.3 (2/87) *		2.2 (3/135) +	1.00
Cardiac damage		12.6 (11/87) *		4.4 (6/135) +	0.02
Vascular damage		4.6 (4/87) *		3.7 (5/135) +	0.74
Gastrointestinal damage		5.8 (5/87) *		0.7 (1/135) +	0.03
Muscle or joint damage		16.1 (14/87) *		8.9 (12/135) +	0.10
Cutaneous damage		10.3 (9/87) *		8.1 (11/135) +	0.58
Gonadic damage		5.7 (5/87) *		1.5 (2/135) +	0.11
Diabetes		2.3 (2/87) *		0 (0/135) +	0.15
Cancer		1.1 (1/87) *		0.7 (1/135) +	1.00

* N ≠ 92 due to missing data + N ≠ 136 due to missing data

** Chi-2 test or Fisher exact test or Wilcoxon test

SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity; SLICC-DI = Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index

TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Dans cette étude de cohorte nationale multicentrique, nous avons retrouvé une grande proportion de patients lupiques avec des séquelles à long terme, principalement musculosquelettiques, neurologiques et cutanées mais aussi cardiovasculaires et rénales. Nous avons mis en évidence plusieurs facteurs associés à la présence d'une séquelle rénale au cours du suivi : l'ethnie non caucasienne, la présence d'une néphropathie lupique de classe IV au cours de l'évolution de la maladie, un changement de classe de néphropathie lupique au cours du suivi, le nombre de rechutes rénales et enfin la présence d'un neurolupus au diagnostic. Nous avons également montré que la présence d'un neurolupus au diagnostic, la présence au cours de la maladie d'APL et d'un SAPL étaient associées à la survenue d'une séquelle neurologique au cours du suivi. Nous avons confirmé l'association entre la durée d'évolution de la maladie et la présence de séquelles au cours du suivi, notamment pour les séquelles neuropsychiatriques, musculosquelettiques, gastro-intestinales et cardiaques. Par ailleurs, nous avons rapporté la persistance d'une maladie active à la dernière visite chez plus d'un tiers des patients. Enfin, nous avons observé une association entre la durée de la corticothérapie et la présence d'un retard statural chez les patients. A notre connaissance, il existe très peu d'études rapportant des données sur l'évolution à long terme du LES à début pédiatrique dans une large cohorte. La seule étude récente est celle de Groot *et al.*, avec une cohorte néerlandaise de 111 patients suivis pendant une durée médiane de 20 ans. Dans une étude américaine de 2009, Hersh *et al.* avait comparé une cohorte de 90 patients LES à début pédiatrique avec un suivi médian de 14 ans, à des patients avec un LES ayant débuté à l'âge adulte (50,53). La plupart des autres études ont été réalisées sur de grandes cohortes (250 à 850 patients) mais sur des courtes durées de suivi (3 à 8 ans) (4,31,48,49,54).

Bien que les progrès thérapeutiques aient permis une diminution de la mortalité, le LES reste une maladie chronique évoluant par poussées avec un risque important de séquelles au cours du suivi (52,55,56). Dans notre étude, la proportion de patients ayant au moins une séquelle à la fin du suivi définie par un SLICC Damage Index ≥ 1 était de 41 % après une durée médiane de suivi de 16 ans. Cette proportion, variable selon les précédentes études publiées dans la littérature, semble être corrélée à la durée du suivi. En effet, elle était de 36 % dans l'étude grecque de Koutsonikouli *et al.* avec une durée moyenne de suivi de 7,4 ans, et s'élevait à 62 % dans l'étude de Groot *et al.* avec une durée médiane de suivi de 20 ans

(50,51). Dans cette dernière étude, l'âge d'apparition des séquelles était autour de 20 à 30 ans, plus précocement que chez les patients ayant un début de la maladie à l'âge adulte, pour qui les séquelles – notamment cardiovasculaires – étaient décrites principalement après 30 ans (50,56,57). Comme attendues, les principales séquelles retrouvées dans notre population étaient musculosquelettiques, neurologiques, cutanées, cardiovasculaires et rénales. Ces résultats sont concordants avec les données précédemment rapportées dans la littérature chez les patients atteints de LES à début pédiatrique, avec des séquelles principalement musculosquelettiques, rénales et cardiovasculaires (18,49-51). D'après les données de la littérature, la présence d'une séquelle préexistante étant un facteur de risque de développer d'autres séquelles, il semble primordial de prévenir leur apparition (58,59). La durée et l'activité cumulée de la maladie, l'âge de début précoce, l'ethnie afro-caribéenne, la présence d'APL, la présence d'une HTA, la présence d'un neurolupus au diagnostic, et enfin le nombre d'injections de cyclophosphamide ont été identifiés comme associés à la survenue de séquelle (toute séquelle confondue) dans les précédentes études publiées (10,18,46,49). Notre étude a permis d'identifier des variables significativement associées à la survenue d'une séquelle rénale : l'ethnie non caucasienne, la présence d'une néphropathie de classe IV au cours de la maladie, un changement de classe de néphropathie lupique au cours du suivi, le nombre de rechutes rénales et la présence d'un neurolupus au diagnostic. Nous avons également identifié des variables associées à la survenue d'une séquelle neurologique au cours de la maladie : la présence d'APL ou d'un SAPL pendant le suivi et la présence d'un neurolupus au diagnostic. A notre connaissance, il s'agit de la première description de facteurs spécifiquement associés à la survenue de séquelles rénales au cours du LES à début pédiatrique. Ces facteurs prédictifs pourraient être témoins de la sévérité de la maladie au diagnostic (neurolupus) ou au cours du suivi (SAPL, nombre de rechutes rénales témoignant d'une maladie active résistante aux thérapeutiques). La présence d'une atteinte grave au diagnostic (néphropathie de stade III ou IV, neurolupus ou atteinte hématologique sévère) n'était pas associée de manière significative à une augmentation du score SLICC-DI lors de la dernière visite. En revanche nos résultats confirment l'association entre la présence de séquelles au cours du suivi et la durée d'évolution de la maladie précédemment rapportée par Groot *et al.* et dans des cohortes de LES ayant débuté à l'âge adulte (50,56,57). Bien qu'élevées, nos proportions sont moindres que dans l'étude de Groot *et al.* : 40 % de séquelles chez les patients suivis entre 10 et 20 ans et 54 % chez les patients suivis plus de 20 ans, contre respectivement 57 % et 86 % dans l'étude de Groot *et al.* Cette différence est probablement liée à notre recueil rétrospectif, avec un risque de sous-estimation des séquelles. Nous avons mis en évidence une association

significative entre la durée du suivi et la présence de séquelles neurologiques, gastro-intestinales et musculosquelettiques chez des patients atteints de LES à début pédiatrique. Il existait par ailleurs une très forte tendance entre la durée de suivi et la présence de séquelles rénales. Nous avons également identifié une association significative entre un diagnostic avant 1999 et la présence de séquelles neurologiques, musculosquelettiques et cardiaques, probablement en lien avec la durée de suivi. Ces résultats viennent confirmer des données précédemment décrites dans de larges cohortes de patients diagnostiqués à l'âge adulte (57). Cette association entre la durée de suivi et la présence de séquelles pourrait être le témoin de la sévérité et de la chronicité du LES, avec la survenue de séquelles liées aux poussées itératives de la maladie, et à l'utilisation au long cours des traitements (50,60). Il a été montré dans une étude américaine que l'activité de la maladie, ainsi que les marqueurs biologiques d'inflammation et d'atteinte rénale, étaient corrélés au risque cardiovasculaire chez les enfants et adolescents atteints de lupus (61). Cela met en lumière le lien entre l'activité de la maladie et la survenue de séquelles ultérieures, particulièrement cardiovasculaires (60). Ces données méritent cependant d'être confirmées dans des études prospectives afin d'éliminer un biais de temporalité, les patients avec une durée d'évolution de la maladie plus longue n'ayant pas bénéficié de la même prise en charge que ceux diagnostiqués plus récemment.

A ce jour, les complications osseuses de la corticothérapie à long terme sont bien connues, chez l'enfant comme chez l'adulte, cependant les techniques de dépistages et traitements préventifs ne sont pas assez utilisés. Les recommandations de dépistage de l'ostéopénie ou ostéoporose comportent la réalisation d'une ostéodensitométrie au diagnostic puis tous les 2 ans (38). Cet examen est en pratique trop peu réalisé puisqu'absent chez 172 patients de notre étude dans les dernières années de leur suivi. Dans notre cohorte, parmi les 56 patients chez qui une ostéodensitométrie a été réalisée dans les 5 années précédant la dernière visite, un tiers avait une ostéopénie et un tiers une ostéoporose. Les proportions atteignent 40 % d'ostéopénie et jusqu'à 40 % d'ostéoporose dans la littérature, avec une association démontrée entre le risque d'ostéopénie/ostéoporose et la dose cumulée de corticostéroïdes (34,37,62). Il est donc possible que la prévalence de l'ostéopénie soit sous-estimée dans notre cohorte, en raison d'un dépistage insuffisant. Notre étude témoigne de la nécessité de l'optimisation des moyens de prévention des complications osseuses au cours du LES à début pédiatrique (dépistage de l'ostéopénie et traitements anti-ostéoporotiques), qui apparaît comme un enjeu primordial afin de réduire la survenue de ces complications iatrogéniques (34,35). Un retard de croissance était présent chez 20 % des patients de notre cohorte avec un

recours à un traitement par hormone de croissance chez près de la moitié d'entre eux. Ces résultats confirment les données précédentes de la littérature. En effet, la Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) a observé dans une étude longitudinale récente que le retard de croissance touchait 15 % des patientes et 25 % des patients, les femmes ayant débuté leur maladie avant l'âge de 12 ans étant les plus à risque de développer un retard de croissance statural (36,63). Comme attendu, nous avons également pu mettre en évidence une association significative entre la présence d'un retard statural et la durée de la corticothérapie dans notre étude. Une toxicité oculaire de l'hydroxychloroquine était retrouvée chez 24 % de nos patients avec une durée médiane de traitement de 10 ans. D'après des données issues de l'étude récente de Rodriguez-Smith *et al.*, le risque de toxicité ophtalmologique est estimé entre 2 et 20 % après 10 et 20 ans d'utilisation de l'hydroxychloroquine (33,64). Dans notre cohorte, nous ne disposions pas des données de la toxicité oculaire pour 40 % des patients. Il en résulte une probable surestimation du risque de toxicité oculaire dans notre cohorte étant donné le manque de données, les patients n'ayant pas de suivi ophtalmologique étant probablement peu ou pas symptomatiques et donc moins à risque d'être touché. D'après l'initiative SHARE (niveau de preuve 3 / C), les recommandations de dépistage de la rétinopathie concernent tous les enfants ayant un LES traité par hydroxychloroquine quelle que soit la durée de traitement et ce d'autant plus que la corticothérapie à long-terme a également des conséquences oculaires graves (29,33). Dans notre étude, nous n'avons observé aucune différence significative concernant les complications iatrogéniques en comparant les patients selon la durée du suivi ou selon la date du diagnostic. Il semblerait donc que ces complications soient assez précoces et restent stables dans le temps ; il est également possible que leur prévention n'ait pas été améliorée avec le temps.

A la dernière visite, un tiers des patients de notre étude avaient une maladie lupique considérée comme active avec un score SLEDAI ≥ 6 . Dans l'étude de Groot *et al.*, la persistance d'une maladie active à la dernière visite était moins fréquente, de l'ordre de 14 % des patients mais évaluée pour un score SLEDAI ≥ 8 (50). Cette différence observée avec notre étude est probablement liée à la définition de l'activité de la maladie par un seuil du score SLEDAI différent. La proportion de patients avec une maladie très active à la dernière visite était significativement plus importante dans le groupe de patients suivis depuis moins de 10 ans (27 %) et entre 10 et 20 ans (39 %) comparativement aux patients suivis plus de 20 ans (14 %). De même, les patients diagnostiqués avant 1999 étaient 2 fois moins nombreux

avec une maladie active à la dernière visite, comparativement à ceux diagnostiqués après 2000 (16 % vs. 33 %). Cette différence pourrait être due à une proportion plus importante de maladies actives au début de l'évolution de la maladie, déjà décrite dans la littérature (42). Par ailleurs, dans notre cohorte, un grand nombre de patients considérés en rémission à la dernière évaluation étaient encore sous traitement, en dehors de la corticothérapie et de l'hydroxychloroquine. En effet, plus de 40 % des patients bénéficiaient d'au moins un traitement immunosuppresseur ou un traitement par anticorps monoclonal en cours. La rémission à long terme sans traitement reste difficile à atteindre, confirmant les précédentes données de la littérature : une majorité des patients avec un LES à début pédiatrique ont une maladie toujours active à long terme avec nécessité du maintien des traitements immunosuppresseurs (8,32,49,50,53). L'emploi d'immunosuppresseurs semble également être bénéfique sur le risque de séquelles dans la littérature (60). Par ailleurs, la réduction des doses de corticothérapie et l'utilisation de DMARDS à visée d'épargne cortisonique continuent d'être des enjeux primordiaux de la prise en charge des LES à long terme, particulièrement chez l'enfant et l'adolescent. Des études récentes chez l'adulte ont ainsi permis de montrer qu'une dose plus faible de glucocorticoïdes à la phase initiale pourrait avoir le même bénéfice que les doses actuelles (33,65,66). Cependant, le maintien d'une faible dose de corticoïdes au long cours chez l'adulte a prouvé son efficacité dans la prévention des rechutes lors d'une maladie inactive (67). Ces données nécessitent d'être confirmées chez l'enfant afin de permettre de réduire les effets indésirables de la corticothérapie.

La présentation clinique initiale des patients de notre cohorte était globalement similaire aux autres études rapportées dans la littérature, avec toutefois une proportion moindre de neurolupus, présent chez seulement 9 % des patients de notre cohorte, contre 16 % dans la littérature (4,5,19). L'atteinte neurologique est cependant très hétérogène, avec notamment des manifestations bénignes ou aspécifiques (céphalées, dépression) possiblement non prises en compte dans la maladie et faisant sous-estimer la fréquence du neurolupus dans les études. L'atteinte rénale au diagnostic semblait également moins fréquente dans notre population: 28 % contre 37 % dans une étude canadienne (4), 48 % dans une cohorte japonaise plus ancienne (68) et 50 % dans une cohorte française (19). Les néphropathies de stade III et IV concernaient respectivement 22 % et 45 % des patients dans notre cohorte, comme précédemment rapporté dans la littérature : 21 % et 43 % respectivement dans une cohorte américaine ancienne (69), et 28 % et 47 % dans une cohorte canadienne récente (4). Sur le

plan biologique, seule la prévalence des anticorps anti-Sm différait des données déjà décrites dans la littérature, présents chez 23,6 % des patients contre 34 % dans d'autres études (4), possiblement en lien avec l'absence de résultat disponible lors du recueil de données.

Au cours du suivi, 59 % des patients présentaient une atteinte rénale, donnée comparable aux résultats précédemment décrits dans la littérature (4,31,32,48). Au cours de l'évolution, parmi les patients lupiques ayant une atteinte rénale, 31 % étaient atteints de néphropathie de classe III, et 61 % des patients d'une néphropathie de classe IV. Dans d'anciennes cohortes, on retrouve des proportions de classes III et IV de néphropathie au cours du suivi respectivement à 12 % et 31 %, 18 % et 41 %, et 23 % et 43 % dans des études japonaise, taiwanaise, et britannique (68,70,71). Dans les cohortes plus récentes, les classes III et IV de néphropathie sont présentes au cours de la maladie chez 23 % et 48 % des patients d'une cohorte indienne, et 29 % et 46 % de la cohorte canadienne (4,48). La proportion plus élevée de néphropathie de classe IV observée dans notre étude pourrait s'expliquer par une durée de suivi plus longue, avec une évolution des autres classes de néphropathie vers la classe IV au cours du temps (20,56). En effet, 30 % des patients présentaient une progression de la néphropathie lupique avec changement de la classe au cours du suivi dans notre cohorte, dont 61 % vers une néphropathie de classe IV. L'évolution dans le sens d'une amélioration de la maladie a pu également être sous-estimée en raison de l'absence de réalisation de PBR systématique dans ce cas.

Initialement décrit chez l'adulte, le SAPL pédiatrique est défini par les mêmes critères diagnostiques (en dehors des manifestations obstétricales) bien que ceux-ci n'aient pas été validés chez l'enfant (72). Les études portant sur le SAPL secondaire au lupus à début pédiatrique sont rares et anciennes. La prévalence du SAPL concernerait 14 % des patients, avec une fréquence d'APL variable, allant jusqu'à 75 % (73). Dans notre cohorte, 17 % des patients avaient un SAPL associé, et des APL étaient présents chez 53 % des patients lupiques, principalement des anticorps anticardiolipides puis des anticoagulants circulants lupiques. L'une des explications à cette différence pourrait être l'absence de dépistage systématique des anticorps, qui est recommandé régulièrement lors du suivi de LES pédiatrique (74). Des complications obstétricales étaient rapportées chez la moitié des femmes lupiques ayant eu au moins une grossesse, avec une association démontrée avec la présence d'un SAPL mais pas avec celle d'APL. Il a précédemment été démontré dans la littérature que le SAPL tout comme la néphropathie lupique étaient associés aux différentes complications obstétricales (75). Il est possible qu'il existe un biais de résultat et qu'une

partie des grossesses physiologiques n'aient pas été prises en compte dans notre étude, avec un risque de surestimation de la proportion de grossesses compliquées.

Dans notre cohorte, la corticothérapie était utilisée chez 98 % des patients, une donnée similaire avec les résultats de précédentes études (4,31). En revanche, la fréquence d'utilisation de l'hydroxychloroquine est bien plus importante dans notre étude, conformément aux recommandations actuelles : 99 % contre 76 % à 82 % des patients dans d'autres cohortes de lupus pédiatrique (10,30,32). Cette différence pourrait s'expliquer par l'augmentation progressive de la couverture par hydroxychloroquine, avec des données anciennes de la littérature précédant la recommandation de prescription d'hydroxychloroquine à tous les patients lupiques. Parmi les traitements immunosuppresseurs, le mycophénolate mofétil était de loin le plus utilisé (54 % des patients), suivi de l'azathioprine (37 % des patients). Ces données diffèrent d'autres cohortes de patients avec lupus pédiatrique, où l'azathioprine était plus souvent utilisée (notamment 58 % des patients dans une étude brésilienne) (31,32,38). Le cyclophosphamide IV était utilisé chez 37 % de nos patients. Dans la littérature, l'utilisation du cyclophosphamide a été rapportée chez 10 % à 47 % des patients (10,31,32). Ces différences peuvent être expliquées par des pratiques différentes selon les pays, avec notamment une recommandation européenne privilégiant le MMF et un usage plus restreint du cyclophosphamide en Asie (20,21,38,64,76).

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, notre cohorte n'est pas représentative de la population lupique globale. En effet, nous avons choisi de ne pas inclure les patients décédés dans notre étude, en raison d'une non-exhaustivité prévisible du recueil dans certains centres. Comme la sévérité de la maladie est un facteur de risque de mortalité, cela constitue un probable biais de sélection avec une sous-représentation des patients les plus sévères (56,77,80). De plus, bien que notre recueil de patients soit exhaustif sur les centres Parisiens Necker et Cochin, ainsi que sur les centres Lorrains Nancy et Metz, il existe un possible biais de sélection pour les autres sujets inclus dans notre cohorte à partir de différents centres français, où seuls les patients les plus sévères ont pu être inclus. Du fait du caractère rétrospectif de l'étude et du nombre important de données manquantes pour certaines variables (notamment concernant la présentation initiale de la maladie ainsi que les atteintes cutané-articulaires durant l'évolution de la maladie), il existe un probable biais de résultat. Par ailleurs, malgré une large cohorte de patients, certains sous-groupes, notamment les patients en insuffisance rénale terminale, les patients ayant une séquelle neurologique et les patients ayant un SAPL secondaire, sont faiblement représentés, ce qui n'a pas pu permettre

d'obtenir des résultats par manque de puissance statistique. Des études longitudinales de suivi avec un plus grand nombre de patients seront nécessaires pour confirmer nos résultats.

En conclusion, nous avons mis en évidence une prévalence élevée des séquelles R notamment musculosquelettiques, neurologiques, cutanées, cardiovasculaires et rénales R à long terme et des complications iatrogéniques dans une large cohorte de LES à début pédiatrique. Nous avons identifié certains facteurs prédictifs de séquelle rénale et neurologique. Nous avons également identifié une association entre la présence de séquelles et la durée d'évolution de la maladie. Par ailleurs, une grande proportion de nos patients présentait une maladie toujours active lors de la dernière visite. Le dépistage et la prévention des complications, qu'elles soient liées à la maladie ou iatrogéniques, restent un enjeu majeur de la prise en charge de cette maladie chronique tout au long du suivi.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gamarra AI, Matteson EL, Rodriguez AI, Rodriguez MI, Restrepo Suarez JF. An historical review of systemic lupus erythematosus in Latin America. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* juill 2004;10(7):RA171-185.
2. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus.* déc 2016;25(14):1542-50.
3. 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. *Autoimmun Rev.* nov 2014;13(11):1082-9.
4. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr.* avr 2008;152(4):550-6.
5. Bader-Meunier B, Quartier P, Deschênes G, Cochat P, Haddad E, Koné-Paut I, et al. [Childhood-onset systemic lupus erythematosus]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* févr 2003;10(2):147-57.
6. Amaral B, Murphy G, Ioannou Y, Isenberg DA. A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2014;53(6):1130-5.
7. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus.* nov 2011;20(13):1345-55.
8. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* févr 2008;58(2):556-62.
9. Tarr T, Dérfalvi B, Győri N, Szántó A, Siminszky Z, Malik A, et al. Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* juill 2015;24(8):796-803.

10. Descloux E, Durieu I, Cochat P, Vital-Durand D, Ninet J, Fabien N, et al. Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. juill 2009;48(7):779-84.
11. Watson L, Leone V, Pilkington C, Tullus K, Rangaraj S, McDonagh JE, et al. Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Rheum*. juill 2012;64(7):2356-65.
12. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. sept 1997;40(9):1725.
13. 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 Rheum*. nov 1982;25(11):1271-7.
14. Hartman EAR, van Royen-Kerkhof A, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Fritsch-Stork RDE. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. mars 2018;17(3):316-22.
15. Ferraz MB, Goldenberg J, Hilario MO, Bastos WA, Oliveira SK, Azevedo EC, et al. Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients. Committees of Pediatric Rheumatology of the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Society of Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. févr 1994;12(1):83-7.
16. Tao JJ, Hiraki LT, Levy DM, Silverman ED. Comparison of Sensitivities of American College of Rheumatology and Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2019;46(7):731-8.
17. Wananukul S, Watana D, Pongprasit P. Cutaneous manifestations of childhood systemic lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol*. oct 1998;15(5):342-6.
18. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. avr 2012;59(2):345-64.

19. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr.* mai 2005;146(5):648-53.
20. Wenderfer SE, Ruth NM, Brunner HI. Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatr Res.* 2017;81(3):406-14.
21. Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* déc 2017;76(12):1965-73.
22. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93(4):789-96.
23. Harel L, Sandborg C, Lee T, von Scheven E. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* sept 2006;33(9):1873-7.
24. Vincze K, Odler B, Müller V. [Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus]. *Orv Hetil.* juill 2016;157(29):1154-60.
25. Ballocca F, D'Ascenzo F, Moretti C, Omedè P, Cerrato E, Barbero U, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* nov 2015;22(11):1435-41.
26. Richer O, Ulinski T, Lemelle I, Ranchin B, Loirat C, Piette JC, et al. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* févr 2007;66(2):174-8.
27. Jia Y, Zhao L, Wang C, Shang J, Miao Y, Dong Y, et al. Anti-Double-Stranded DNA Isotypes and Anti-C1q Antibody Improve the Diagnostic Specificity of Systemic Lupus Erythematosus. *Dis Markers.* 2018;2018:4528547.
28. Brunner HI, Martini A, Lovell DJ, Ruperto N. Clinical trials in children and adolescents with systemic lupus erythematosus: methodological aspects, regulatory landscape and future opportunities. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):162-70.

29. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* nov 2017;76(11):1788-96.
30. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis.* sept 2007;66(9):1168-72.
31. Lopes SRM, Gormezano NWS, Gomes RC, Aikawa NE, Pereira RMR, Terreri MT, et al. Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. *Lupus.* août 2017;26(9):996-1001.
32. Sousa S, Gonçalves MJ, Inês LS, Eugénio G, Jesus D, Fernandes S, et al. Clinical features and long-term outcomes of systemic lupus erythematosus: comparative data of childhood, adult and late-onset disease in a national register. *Rheumatol Int.* juill 2016;36(7):955-60.
33. Rodriguez-Smith J, Brunner HI. Update on the treatment and outcome of systemic lupus erythematosus in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(5):464-70.
34. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1801-8.
35. Rooney M, Bishop N, Davidson J, Beresford MW, Pilkington C, Donagh JM, et al. The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteopaenia in juvenile rheumatic disease: A randomised double-blind controlled trial. *EClinicalMedicine.* juill 2019;12:79-87.
36. Rygg M, Pistorio A, Ravelli A, Maghnie M, Iorgi ND, Bader-Meunier B, et al. A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1 avr 2012;71(4):511-7.
37. Lilleby V. Bone status in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(8):580-6.

38. Silva CA, Aikawa NE, Pereira RMR, Campos LMA. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(3):301-13.
39. Iwata S, Saito K, Hirata S, Ohkubo N, Nakayamada S, Nakano K, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus.* avr 2018;27(5):802-11.
40. Watson L, Beresford MW, Maynes C, Pilkington C, Marks SD, Glackin Y, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus.* janv 2015;24(1):10-7.
41. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* févr 2014;41(2):300-9.
42. Giannakou I, Chatzidionysiou K, Magder LS, Györi N, van Vollenhoven R, Petri MA. Predictors of persistent disease activity and long quiescence in systemic lupus erythematosus: results from the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000287.
43. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* déc 1999;42(12):2682-8.
44. Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 21 août 2013;15(4):218.
45. Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* sept 2005;17(5):568-73.
46. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, Reiff A, Bernstein B, Maldonado-Velazquez MR, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum.* 15 août 2003;49(4):501-7.
47. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2013;43(3):352-61.

48. Aggarwal A, Phatak S, Srivastava P, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Outcomes in juvenile onset lupus: single center cohort from a developing country. *Lupus*. oct 2018;27(11):1867-75.
49. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, Gladman D, Feldman B, Silverman E. From Childhood to Adulthood: The Trajectory of Damage in Patients With Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2017;69(11):1627-35.
50. Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, de Leeuw K, Bijl M, Dolhain RJE, et al. Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2019;71(2):290-301.
51. Koutsonikoli A, Trachana M, Heidich A-B, Galanopoulou V, Pratsidou-Gertsi P, Garyphallos A. Dissecting the damage in Northern Greek patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *Rheumatol Int*. juill 2015;35(7):1225-32.
52. Torrente-Segarra V, Salman Monte TC, Rúa-Figueroa I, De Uña-Álvarez J, Balboa-Barreiro V, López-Longo FJ, et al. Relationship between damage and mortality in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(6):1025-9.
53. Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J, Panopalis P, Trupin L, Julian L, et al. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 15 janv 2009;61(1):13-20.
54. Tan JHT, Hoh SF, Win MTM, Chan YH, Das L, Arkachaisri T. Childhood-onset systemic lupus erythematosus in Singapore: clinical phenotypes, disease activity, damage, and autoantibody profiles. *Lupus*. août 2015;24(9):998-1005.
55. Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, Worley SE, Tang AS, Roettcher PA, et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum*. févr 2010;62(2):599-608.
56. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatol Oxf Engl*. juin 2009;48(6):673-5.

57. Taraborelli M, Cavazzana I, Martinazzi N, Lazzaroni MG, Fredi M, Andreoli L, et al. Organ damage accrual and distribution in systemic lupus erythematosus patients followed-up for more than 10 years. *Lupus*. oct 2017;26(11):1197-204.
58. Bruce IN, O’Keeffe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. sept 2015;74(9):1706-13.
59. Legge A, Doucette S, Hanly JG. Predictors of Organ Damage Progression and Effect on Health-related Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2016;43(6):1050-6.
60. Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum*. févr 2002;46(2):436-44.
61. Ardoin S, Schanberg L, Sandborg C, Yow E, Barnhart H, Mieszkalski K, et al. Laboratory markers of cardiovascular risk in pediatric SLE: the APPLE baseline cohort. *Lupus*. oct 2010;19(11):1315-25.
62. Lilleby V, Lien G, Frey Frøslie K, Haugen M, Flatø B, Førre Ø. Frequency of osteopenia in children and young adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. juill 2005;52(7):2051-9.
63. Heshin-Bekenstein M, Perl L, Hersh AO, von Scheven E, Yelin E, Trupin L, et al. Final adult height of patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: a cross sectional analysis. *Pediatr Rheumatol*. 23 avr 2018;16(1):30.
64. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2019;209:108274.
65. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, Medina J-A, Ugarte A, Erdozain J-G, et al. Restrictive Use of Oral Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus and Prevention of Damage Without Worsening Long-Term Disease Control: An Observational Study. *Arthritis Care Res*. 2018;70(4):582-91.

66. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C, Lazaro E, Iza A, Couzi L, et al. Repeated pulses of methyl-prednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: An observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmun Rev.* août 2017;16(8):826-32.
67. Mathian A, Pha M, Haroche J, Cohen-Aubart F, Hié M, Chambrun MP de, et al. Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 1 mars 2020;79(3):339-46.
68. Takei S, Maeno N, Shigemori M, Imanaka H, Mori H, Nerome Y, et al. Clinical features of Japanese children and adolescents with systemic lupus erythematosus: results of 1980-1994 survey. *Acta Paediatr Jpn Overseas Ed.* avr 1997;39(2):250-6.
69. Baqi N, Moazami S, Singh A, Ahmad H, Balachandra S, Tejani A. Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factors and therapy. *J Am Soc Nephrol.* 1 juin 1996;7(6):924-9.
70. Yang LY, Chen WP, Lin CY. Lupus nephritis in children--a review of 167 patients. *Pediatrics.* sept 1994;94(3):335-40.
71. Cameron JS. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* avr 1994;8(2):230-49.
72. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH.* févr 2006;4(2):295-306.
73. Campos LMA, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CAA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12(11):820-6.
74. Groot N, Graeff N de, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2017;76(10):1637-41.

75. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. nov 2010;5(11):2060-8.
76. Moorthy LN, Baldino ME, Kurra V, Puwar D, Llanos A, Peterson MGE, et al. Relationship between health-related quality of life, disease activity and disease damage in a prospective international multicenter cohort of childhood onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. mars 2017;26(3):255-65.
77. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(8):799-814.
78. Fatemi A, Matinfar M, Smiley A. Childhood versus adult-onset systemic lupus erythematosus: long-term outcome and predictors of mortality. *Clin Rheumatol*. févr 2017;36(2):343-50.
79. Joo YB, Park S-Y, Won S, Bae S-C. Differences in Clinical Features and Mortality between Childhood-onset and Adult-onset Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Single-center Study. *J Rheumatol*. 2016;43(8):1490-7.
80. Hersh AO, Trupin L, Yazdany J, Panopalis P, Julian L, Katz P, et al. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. août 2010;62(8):1152-9.

ANNEXES

Tableau 1 : Critères de classification ACR 1982, mis à jour en 1997

Rash malaire

Lupus discoïde

Photosensibilité

Ulcération orales ou nasopharyngées

Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques

Pleurésie ou péricardite

Protéinurie persistante > 0,5 g/j ou cylindrurie

Convulsions ou psychose

Anémie hémolytique ou leucopénie < 4G/L ou lymphopénie < 1,5G/L ou thrombopénie < 100G/L

Titre anormal d'anticorps anti-nucléaires par IF

Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif ou anti-Sm, ou présence d'anticorps antiphospholipides

La présence d'au moins 4 des 11 critères permet d'affirmer l'existence d'un lupus systémique avec une sensibilité et une spécificité de 96%.

Tableau 2 : Critères de classification SLICC de 2003 réactualisés en 2012

Critères cliniques :

Lupus cutané aigu (vespertilio, lupus bulleux, nécrolyse épidermique toxique, rash maculo-papuleux, photosensibilité) ou lupus cutané subaigu

Lupus cutané chronique : discoïde, généralisé, lupus verruqueux, panniculite lupique, lupus mucosal, lupus timidus, lupus-engelures, forme de chevauchement avec lichen plan

Ulcérations buccales, linguales ou nasales

Alopécie non cicatricielle

Synovite touchant au moins 2 articulations

Séreuses : pleurésie ou péricardite

Atteinte rénale : protéinurie > 500mg/j ou cylindres hématiques

Atteinte neurologique : convulsions, psychose, mononévrite multiple, myélite, neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs crâniens, confusion aiguë

Anémie hémolytique auto-immune

Leucopénie < 4000/mm³ OU lymphopénie < 1000/mm³

Thrombopénie <100,000/mm³

Critères immunologiques :

Anticorps antinucléaires positifs

Anticorps anti-DNA natif positifs

Anticorps anti-Sm positifs

Anticorps antiphospholipides positifs

Consommation du complément (C3, C4 ou CH50)

Test de Coombs direct positif en l'absence d'anémie hémolytique

Tableau 3 : Classification de 2003 de l'International Society of Nephrology et de la Renal Pathology Society

I : glomérulonéphrite mésangiale minimale : glomérules normaux en MO avec dépôts mésangiaux en IF

II : glomérulonéphrite mésangiopathique : prolifération mésangiale pure en MO avec dépôts mésangiaux en IF

III : glomérulonéphrite focale (active proliférative et/ou scléreuse) : < 50% des glomérules atteints

IV : glomérulonéphrite diffuse (active proliférative et/ou scléreuse) : > 50% des glomérules atteints

V : glomérulonéphrite extramembraneuse

VI : glomérulonéphrite chronique avec lésions scléreuses étendues : > 90% des glomérules détruits sans signe d'activité

Lésions actives : croissants épithéliaux, prolifération endocapillaire, nécrose fibrinoïde, wireloops, infiltrats glomérulaires ou interstitiels

Lésions chroniques irréversibles : sclérose glomérulaire, croissants fibreux, fibrose interstitielle, atrophie tubulaire.

Tableau 4 : Index d'activité SLEDAI

Organe / Système	Manifestations	Score
Neurologique	Convulsions	8
	Psychose	8
	Troubles de la conscience ou de l'attention	8
	Troubles visuels	8
	Atteinte des nerfs crâniens	8
	Céphalées	8
	AVC	8
Vasculaire	Vascularite	8
Locomoteur	Arthrite	4
	Myosite	4
Rein	Cylindres urinaires	4
	Hématurie	4
	Protéinurie	4
	Pyurie	4
Peau	Eruption	2
	Alopécie	2
	Ulcères muqueux	2
Séreuse	Pleurésie	2
	Péricardite	2
Système immunitaire	Consommation du complément	2
	Positivité des anticorps anti-ADN	2
Sang	Thrombopénie	1
	Leucopénie	1
Général	Fièvre	1

Tableau 5 : Index lésionnel SLICC adapté à la pédiatrie

Organe / Système	Manifestation	Score possible
Œil	Cataracte	0 à 1
	Lésion rétinienne ou atrophie optique	0 à 1
Neuro- psychiatrie	Troubles cognitifs ou psychose majeure	0 à 1
	Comitialité nécessitant un traitement depuis au moins 6 mois	0 à 1
	Accident vasculaire cérébral	0 à 2
	Neuropathie (sauf neuropathie optique)	0 à 1
	Myélite transverse	0 à 1
Rein	Débit de filtration glomérulaire calculé ou estimé < 50%	0 à 1
	Protéinurie des 24 heures > 3,5 g	0 à 1
	Insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou transplantation	0 à 3
Poumon	Hypertension portale ou transplantation	0 à 1
	Fibrose pulmonaire	0 à 1
	Opacités rétractiles des bases	0 à 1
	Fibrose pleurale	0 à 1
	Infarctus pulmonaire ou résection	0 à 1
Cœur	Angor ou pontage aorto-coronarien	0 à 2
	Infarctus du myocarde	0 à 1
	Cardiomyopathie (dysfonction ventriculaire)	0 à 1
	Valvulopathie (souffle diastolique ou systolique > 3/6)	0 à 1
	Péricardite > 6 mois ou ayant nécessité un drainage chirurgical	0 à 1
Vaisseaux périphériques	Claudication artérielle > 6 mois	0 à 1
	Perte mineure de substance (pulpe digitale)	0 à 1
	Thrombose veineuse avec syndrome post-phlébitique	0 à 1
Digestif	Infarctus / résection digestive (après duodénum), splénique, hépatique ou vésiculaire	0 à 2
	Artérite mésentérique	0 à 1
	Péritonite chronique	0 à 1
	Sténose digestive ou chirurgie du tractus digestif supérieur	0 à 1
	Insuffisance pancréatique externe ou pseudokystes	0 à 1

Musculo- squelettique	Atrophie ou faiblesse musculaire	0 ¹ R 1
	Arthrite déformante ou érosive (même réductible ; ostéonécrose exclue)	0 ¹ R 1
	Ostéonécrose aseptique	0 ² R 2
	Ostéomyélite	0 ¹ R 1
	Rupture tendineuse	0 ¹ R 1
Peau	Alopécie cicatricielle chronique	0 ¹ R 1
	Panniculite cicatricielle extensive (hors cuir chevelu et pulpes des doigts)	0 ¹ R 1
	Ulcération cutanée > 6 mois (hors thrombose)	0 ¹ R 1
Endocrine	Diabète nécessitant un traitement	0 ¹ R 1
	Retard de croissance	0 ¹ R 1
	Retard pubertaire	0 ¹ R 1
	Insuffisance gonadique prématurée	0 ¹ R 1
Cancer	Cancer (hors dysplasie)	0 ² R 2

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectifs : Le Lupus Erythémateux Systémique (LES) est une maladie systémique chronique auto-immune. Les données concernant l'évolution à long-terme du LES à début pédiatrique sont rares. Les objectifs de cette étude étaient de décrire l'activité de la maladie et les séquelles à l'âge adulte chez les patients ayant un SLE à début pédiatrique, d'identifier les facteurs de risque au moment du diagnostic pour la survenue de séquelles rénales et neurologiques, et de comparer les profils de patients selon la durée du suivi.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude nationale rétrospective multicentrique, basée sur le registre PEDOLUP de la cohorte JIR. Nous avons collecté des données démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques et thérapeutiques à partir des dossiers médicaux durant le suivi.

Résultats : 228 patients ont été analysés (90 % de femmes et 63 % d'origine Caucasienne) pendant une durée médiane de suivi de 16 ans. A la dernière visite, 41 % des patients avaient un score SLICC-Damage Index ≥ 1 . Les séquelles les plus fréquentes étaient musculosquelettiques, neurologiques, cutanées, cardiovasculaires et rénales. L'ethnie non-caucasienne ($p = 0.03$), la présence d'une néphropathie de classe IV ($p = 0.03$), le changement de classe de néphropathie ($p = 0.01$), le nombre de poussées rénales ($p = 0.003$) et la présence d'un neurolupus au diagnostic ($p = 0.04$) étaient associés de façon significative à la présence d'une séquelle rénale à la dernière visite. Le score SLICC-DI était corrélé au nombre de poussées rénales ($\beta = 0.19$, $p = 0.02$). La présence d'anticorps antiphospholipides ($p = 0.01$) ou d'un Syndrome des antiphospholipides au cours de la maladie ($p < 0.0001$) et la présence d'un neurolupus au diagnostic ($p < 0.0001$) étaient fortement associés à la présence d'une séquelle neurologique à la dernière visite. La proportion de patients ayant un score SLICC-DI ≥ 1 augmentait de façon significative avec la durée d'évolution de la maladie ($p = 0.002$). La fréquence des séquelles neurologiques, gastrointestinales, musculosquelettiques et cardiaques augmentait significativement avec la durée du suivi ($p = 0.002$) et avec une date de diagnostic antérieure à 2000 ($p = 0.0006$). A la dernière visite, 34 % des patients avaient encore une maladie active avec un score SLEDAI ≥ 6 .

Conclusion : Les séquelles et complications iatrogéniques sont fréquentes chez les patients ayant un LES à début pédiatrique après une longue durée de suivi. Une grande proportion de patients a toujours une maladie active à la dernière visite. La prise en charge de ces complications reste un enjeu majeur dans cette maladie chronique et sévère.

TITRE EN ANGLAIS : Long-term outcomes in adult patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus

THESE : MÉDECINE SPÉCIALITÉ – ANNÉE 2020

MOTS-CLÉS : Lupus Erythémateux Systémique, début pédiatrique, séquelles, long-terme

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

9, AVENUE DE LA FORÊT DE HAYE

54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
