



Laboratoire de recherche sur le diabète LAREDIAB

Service de médecine interne CHU Tlemcen

**Faculté de médecine Benzerdjeb Benouda, Université Aboubekr
Belkaid**



5th Séminary of LAREDIAB

11th Congress of AMIWIT

Clinical Challenges in SLE



The American College of Rheumatology



10/12/2022

Présenté par : Dr Y. BRAHMI
Chef de service: Pr A. Lounici

Glucocorticoides in SLE :

How much is too much of GC?

Difficult to treat Lupus

Définition

Le lupus systémique ou le LED est une maladie systémique protéiforme et spontanément grave, caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif. Survient 90 fois sur 100 chez la femme, généralement en période d'activité ovarienne (pic de prévalence entre 30 et 39 ans)

Critère d'entrée : Tous les patients doivent avoir des Anticorps antinucléaires (ANA) à un titre $\geq 1:80$, pour appliquer des critères additifs, en cas d'absence, ne pas classer comme SLE

Critères additifs

- Ne comptez pas un critère s'il existe une explication plus probable que SLE.
- L'apparition d'un critère à au moins une occasion est suffisante.
- La classification SLE nécessite au moins un critère clinique et ≥ 10 points.
- Il n'est pas nécessaire que les critères se produisent simultanément.
- Dans chaque domaine, seul le critère pondéré le plus élevé est pris en compte dans le score total.



Domaines cliniques et critères	points	Domaines et critères d'immunologie	points
Signes Généraux Fièvre	2	Anticorps anti phospholipides Ac anticardiolipine OU Ac anti- $\beta 2$ GP1 OU Ac anticoagulant circulant	2
Signes Hématologiques Leucopénie Thrombopénie Hémolyse auto-immune	3 4 4	Exploration du complément C3 bas et C4 bas C3 bas ou C4 bas	4 3
Signes Neuropsychiatriques Délire Psychose Crise d'épilepsie	2 3 5	Auto-anticorps spécifiques du Lupus Ac Anti-DNAse OU Ac Anti-Smith	6
Signes cutanéomuqueux Alopécie non cicatricielle Ulcères buccaux Lupus cutané ou discoïde subaigu Lupus cutané aigu	2 2 4 6	Classer comme lupus érythémateux systémique avec un score de 10 ou plus (≥ 10) si le critère d'entrée est rempli avec une sensibilité de 96,1% et une spécificité de 93,4%	
Atteinte séreuse Épanchement pleural ou péricardique Péricardite aiguë	5 6		
Domaine articulaire Synovite ou douleur d'au moins 2 articulations	6		
Atteinte Rénale Protéinurie $> 0,5$ g / 24h Biopsie rénale Néphrite lupique de classe II ou V	4 8		
Biopsie rénale Néphrite lupique de classe III ou IV	10		

Diagnostic de LES posé

Evaluer les atteintes

Evaluer l'activité

Recherche d'éventuelles maladies associées

Etablir un premier pronostic

Poser les indications thérapeutiques

Le traitement a plusieurs objectifs:

A court terme: assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales dans les poussées graves.

A moyen terme: s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, empêcher les récurrences thrombotiques, préserver la fertilité et accompagner les grossesses.

A long terme: limiter les séquelles du SLE et les effets délétères des traitements.



Quels sont les enjeux cliniques dans le SLE?



Figure 1. Overview of the main unmet needs in the field of Systemic Lupus Erythematosus (SLE).



La place des Glucocorticoïdes dans la PEC du SLE

How much is too much ?

Les 3 principes d'action de base dans le traitement du SLE:

- L'hydroxychloroquine comme traitement de fond pour tous les patients (sauf CI.)
- La dose d'entretien de prednisone ne dépasse pas 5 mg par jour.
- Les bolus de méthylprednisolone en association avec des immunosuppresseurs dans un premier temps, avec une transition vers des doses de glucocorticoïdes faibles à moyennes qui sont rapidement réduites.

Les glucocorticoïdes

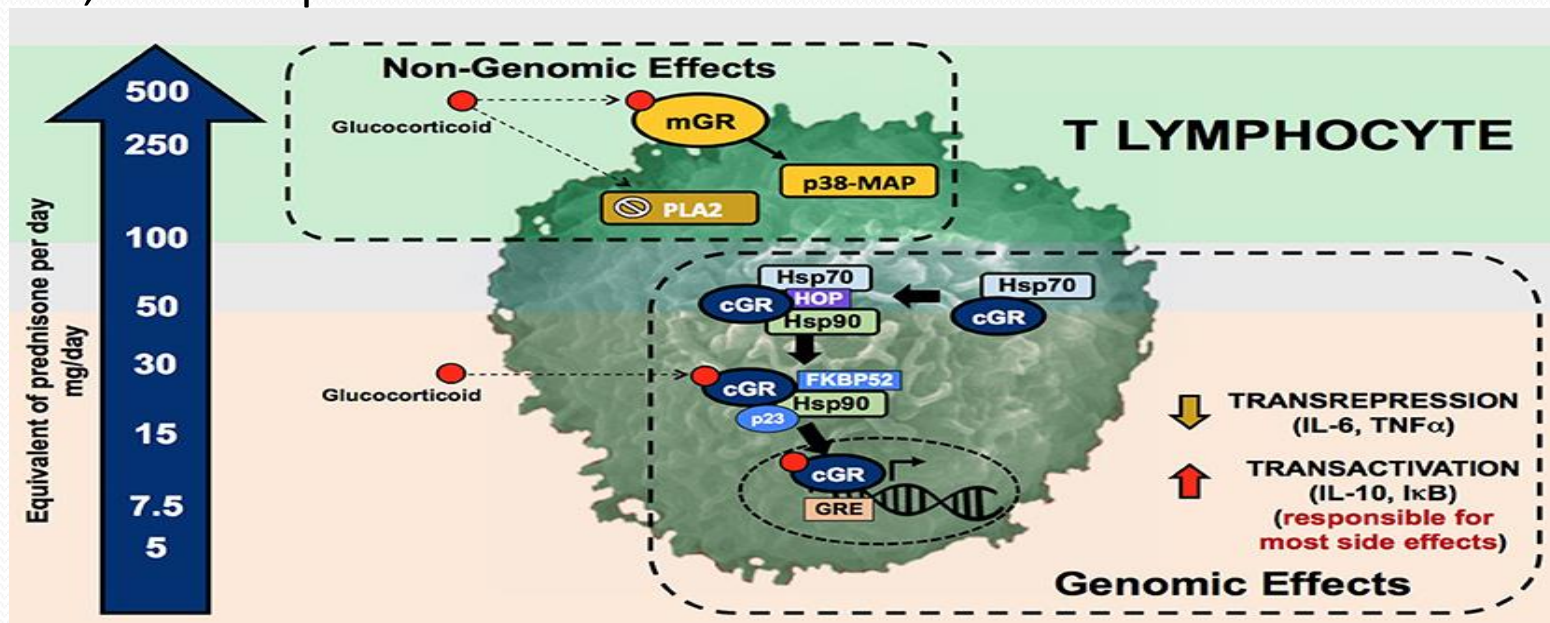
Depuis sa découverte dans les années 1950, la prednisonne a révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladies rhumatismales, en améliorant particulièrement le pronostic de la maladie lupique d'une survie à 1 an inférieure à 50 % avant la découverte des glucocorticoïdes à plus de 90 % à 10 ... Malgré cette amélioration, plusieurs défis majeurs subsistent actuellement.

Mécanisme d'action:

Les glucocorticoïdes fonctionnent via deux mécanismes d'action distincts : génomique et non génomique.

Les effets génomiques: se produisent lors de la liaison au récepteur cytosolique pour induire ou inhiber la synthèse de protéines régulatrices. Le mécanisme d'action génomique est pleinement actif d'un point de vue anti-inflammatoire et toxique à une dose quotidienne de 30 à 40 mg de prednisone

Les effets non génomiques: n'induisent pas de protéines régulatrices, et ne se produisent qu'à des doses élevées : sont des effets anti- inflammatoire ++ , non toxiques.





Situations cliniques dans le SLE

(1)

WHAT IF....

SLE patient presenting with:

Arthritis, tenosynovitis, acute/subacute lupus rash, serositis...

MP 125 x3 → Prednisone 5-10 + HCQ 200



≤ 2-4 weeks

Prednisone 5 + HCQ 200

(2)

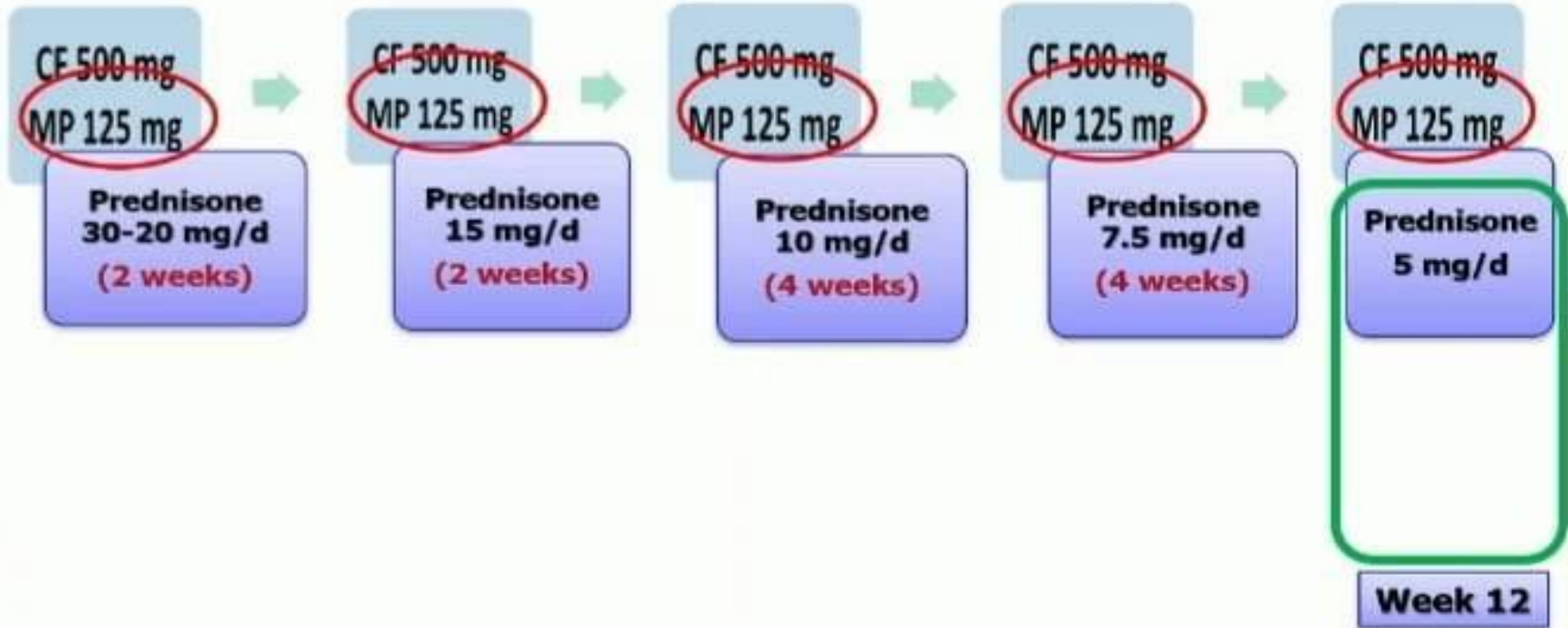
WHAT IF....

**SLE patient presenting with major organ involvement:
nephritis, pneumonitis, NP SLE, vasculitis...**

MP 250-500 x3 → Prednisone up to 20-30 + CYC (+MP) + HCQ 200

MAJOR ORGAN: Renal, lung, CNS, vasculitis

MP 250-500 X3



WHAT IF....

SLE patient presenting with life-threatening multisystemic flare

MP 500 x3



**Prednisone up to 20-30 + CYC (+MP) +
HCQ 200 +**

RTX 1000 x2 (and/or IVIG, etc)



Same tapering scheme (i.e. down to 5 mg/d in 12 weeks)

(4)

WHAT IF....

Early relapse, refractory disease.

- Repeat MP pulses (125 or 250 depending on severity).
- Minimum increase of Prednisone, if any, with rapid tapering to 5 mg/d.
- Associate new drugs, depending on severity and target organ(s):
 - Mepacrine.
 - Immunosuppressive drugs (AZA, MTX, CYC, MMF, Tacro...).
 - Biologics (RTX, Belimumab...).
 - Other (IVIg, Jak-Inh...).



Lower doses of Prednisone work well !!

Prolonged remission in SLE is possible by using reduced doses of prednisone: An observational study from the Lupus-Cruces and Lupus-Bordeaux inception cohorts

Guillermo Ruiz-Irastorza^{1,2,3}, Beatriz Ruiz-Estevez⁴, Estibaliz Lazaro^{1,2,3}, Ioana Ruiz-Arruza^{1,2,3},
Sonia Delgado¹, Munther Khamashta⁵, Alvaro Danza^{4,5,6}, Isabel Perales^{4,5}, Irama Villar^{4,5}, Miriam Garcia⁴,
Antonio Martin-Cascon⁷, Christophe Richer^{8,9}, Amaia Ugarte¹

Prednisone in lupus nephritis: How much is enough?

Guillermo Ruiz-Irastorza^{1,2,3}, Alvaro Danza^{4,5,6}, Isabel Perales^{4,5}, Irama Villar^{4,5}, Miriam Garcia⁴,
Sonia Delgado¹, Munther Khamashta⁵

Renal Outcome in Patients with Lupus Nephritis Using a Steroid-free Regimen of Monthly Intravenous Cyclophosphamide: A Prospective Observational Study

REBECCA FISCHER-BETZ, GAMAL CHEHAB, OLIVER SANDER, STEFAN VORDENBÄUMEN,
ADINA VOICULESCU, RALPH BRINKS, and MATTHIAS SCHNEIDER

Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis

Ioana Ruiz-Arruza¹, Cristiana Barbosa^{1,2}, Amaia Ugarte¹, Guillermo Ruiz-Irastorza^{1,2,3}

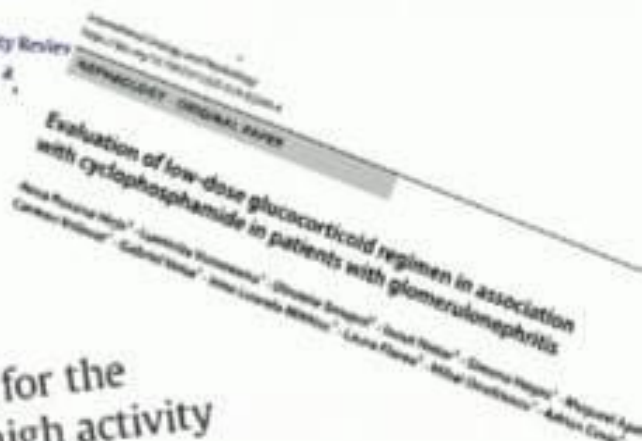
A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis

Brad H. Rovin¹, Neil Solomoni¹, William F. Fendergraff III¹, Mary Anne Dooley¹, James Tumin¹,
Juanita Romero-Diaz², Lidia Lysenko¹, Sandra V. Navarra¹, and Robert B. Hertzberg¹; for the AURA-LV
Study Group¹

PAPER

Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis

M Zlatev¹, A Doria², J Lau³, G Arava⁴, D Joyce⁵, I Boloni⁶, F Thapa⁷, H Prasad⁸, P Bernhardt⁹ and Z Aronoff¹⁰



	Mild activity	Moderate activity	Severe activity
Clinical scenario	Polyarthralgia, small joint mono-oligoarthritis, limited skin lesions	Polyarthritis, moderate thrombocytopenia (20 000–50 000/ mm^3), haemolytic anaemia with a low rate of haemolysis, widespread skin lupus lesions, non-severe pericardial effusion/pericarditis, pleural effusion, mild flares refractory to treatment	LN, pneumonitis, severe thrombocytopenia (<20 000/ mm^3), haemolytic anaemia with a high rate of haemolysis, severe pericardial effusion, refractory pleural effusion, severe neuropsychiatric manifestations, moderate flares refractory to treatment
Background therapy	HCQ 200 mg/day	HCQ 200 mg/day	HCQ 200 mg/day
GC therapy	Prednisone 2.5–7.5 mg/day, gradually tapered down over 1–2 weeks to 2.5–5 mg/day	<ul style="list-style-type: none"> • Pulse methylprednisolone (125–250 mg/day for 3 days) followed by: • Prednisone 5–20 mg/day, gradually tapered down over 2–4 weeks to 2.5–5 mg/day • Pulse methylprednisolone can be repeated in 2–4 if needed 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulse methylprednisolone (250–500 mg/day for 3 days) or dexamethasone 40 mg/day \times 4 days^a • followed by: • Prednisone at a maximum starting dose of 30 mg/day, reduced every 2 weeks (20–15–10–7.5) to 5 mg/day • Pulse methylprednisolone and dexamethasone can be repeated in 2–4 weeks if needed
Additional therapy		<p>If the clinical course does not allow a reduction in prednisone dose, other drugs should be added, depending on specific organ involvement (see text):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mepacrine (skin, joints, serositis) • MTX (skin, joints, serositis) • AZA (immune cytopenias) • Mycophenolate • Tacrolimus • Belimumab (second-line drug) 	<p>Depending on severity and specific organ involvement (see text):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYC 500 (+ methylprednisolone 125 mg every 2 for 3–6 months) • Mycophenolate • Tacrolimus/cyclosporine • RTX

	Mild activity	Moderate activity	Severe activity
Clinical scenario	Polyarthralgia, small joint mono-oligoarthritis, limited skin lesions	Polyarthritis, moderate thrombocytopenia (20 000–50 000/ mm^3), haemolytic anaemia with a low rate of haemolysis, widespread skin lupus lesions, non-severe pericardial effusion/pericarditis, pleural effusion, mild flares refractory to treatment	LN, pneumonitis, severe thrombocytopenia (<20 000/ mm^3), haemolytic anaemia with a high rate of haemolysis, severe pericardial effusion, refractory pleural effusion, severe neuropsychiatric manifestations, moderate flares refractory to treatment
Maintenance therapy	HCO ± prednisone 2.5 mg/day	<ul style="list-style-type: none"> • HCO + prednisone 2.5–5 mg/day ± • Mepacrine • MTX • AZA • Mycophenolate • Tacrolimus • Belimumab 	<ul style="list-style-type: none"> • HCO + prednisone 2.5–5 mg/day + • AZA • Mycophenolate • Tacrolimus/cyclosporine • Belimumab



GC can be stopped... usually

RHEUMATOLOGY

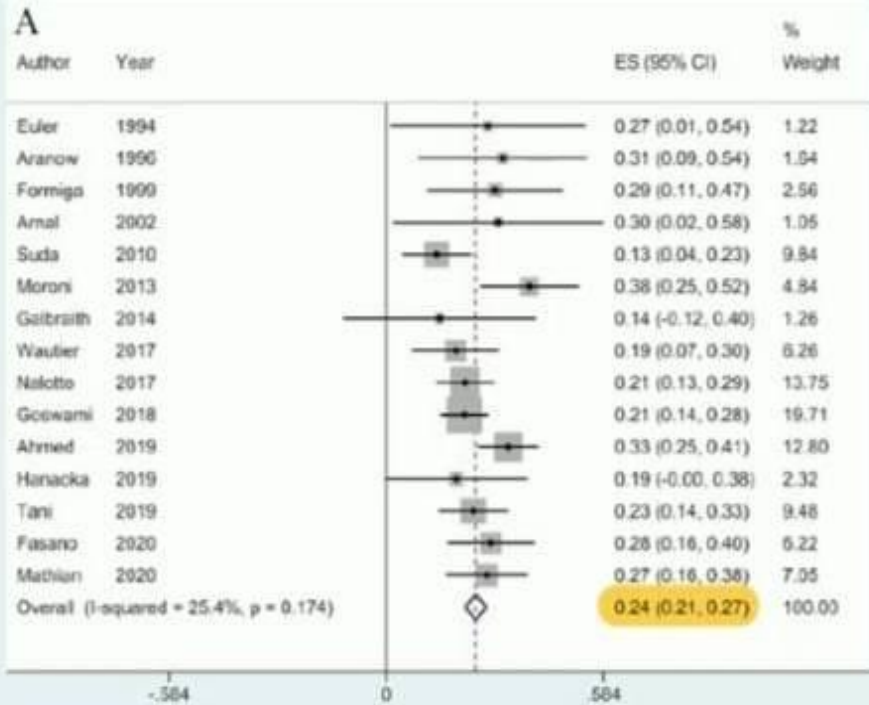
Rheumatology 2021;60:5517–5526
doi:10.1093/rheumatology/keab149
Advance Access publication 12 February 2021

Systematic review and meta analysis

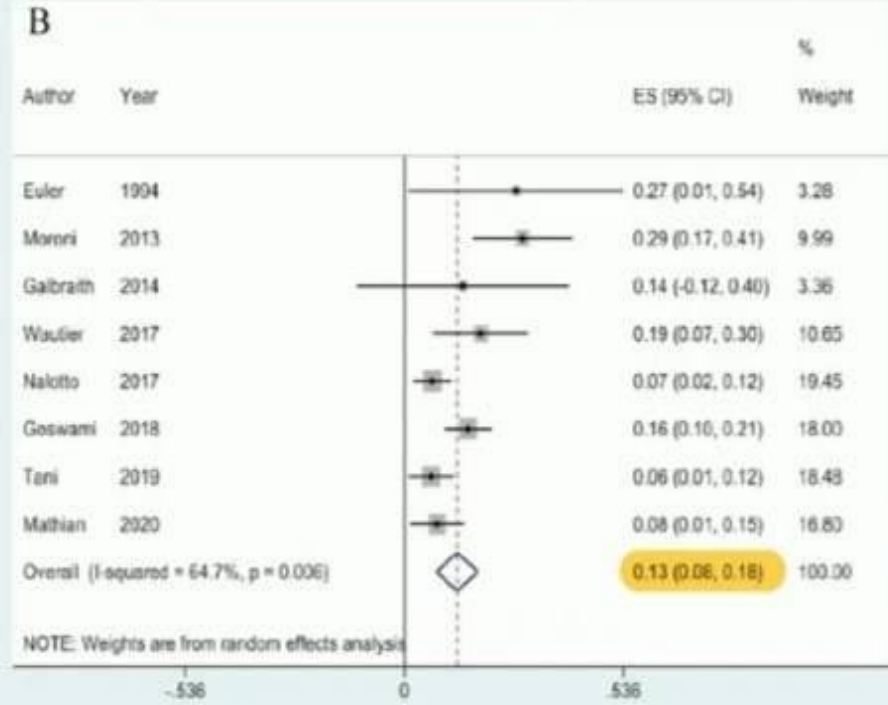
Low-dose glucocorticoids should be withdrawn or continued in systemic lupus erythematosus? A systematic review and meta-analysis on risk of flare and damage accrual

Lanlan Ji  ^{1*}, Wenhui Xie  ^{1*} and Zhuoli Zhang¹

Flare rates in withdrawal groups



Severe flare rates in withdrawal groups



L'arrêt d'une corticothérapie à 5mg, chez des patients lupiques en faible activité augmente significativement le risque de poussée qui peut quelquefois être sévère.

2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus

Supplementary Table 5. Recommended doses of drugs mentioned in the EULAR recommendations

Drug	Recommended dose	Dose adjustment needed in CKD
Glucocorticoids	<p><i>Mild-Moderate disease:</i> Start with ≤ 0.5 mg/Kg/day with gradual tapering</p> <p><i>Severe/Organ-threatening disease:</i> Consider IV MP pulses 250-1000 mg/day for 1-3 days - Continue with PO 0.5-0.7 mg/Kg/day with tapering</p> <p><i>All circumstances:</i> Avoid starting with 1 mg/Kg/day oral prednisone - Keep maintenance prednisone dose at ≤ 7.5 mg/day</p>	No

Définition de la rémission dans le SLE:

Box 1 The 2021 DORIS definition of remission in SLE

- ▶ Clinical SLEDAI=0.
- ▶ Physician Global Assessment <0.5 (0–3).
 - Irrespective of serology.
 - The patient may be on antimalarials, low-dose glucocorticoids (prednisolone <5 mg/day), and/or stable immunosuppressives including biologics.

van Vollenhoven et al, Lupus Sci Med 2021;8:e000538

Managing the patient with difficult SLE:

- Adhérence et compréhension de la maladie.
- Contre indications et intolérance médicamenteuse.
- Situations particulières: désir de grossesse, néoplasie associée..
- Aspects non inflammatoires, comme dans le SAPL
- Manifestations organiques critiques.
- Activité globale massive.

Place de la biothérapie:

	Nephritis	CNS	Muco-cutaneous	Arthritis	Serositis	Vascular	Haematology	Fatigue
Belimumab	++		+ P	+	+	+		+
Anifrolumab	(+)		++	+	+	+	+	
Voclosporin*	++							
Rituximab	+	++	+	+			+	
Jak inhibitors			+					
Etanercept				+				
Tocilizumab				+				

* when approved

Take home messages

- Les glucocorticoides gardent leurs importance dans la prise en charge du SLE.
- Un patient qui est en rémission clinique avec une dose d'entretien de la prednisone 10 mg par jour, n'est pas réellement en rémission clinique.
- La définition de rémission dans le SLE ne dépend pas du dosage des anticorps antiDNA, elle est purement clinique.
- Dans l'évolution du SLE, le recours à la biothérapie est souvent indispensable.



MERCI POUR VOTRE ATTENTION