



Désescalade thérapeutique au cours du lupus systémique en rémission

A. Mathian, M. Pha, Z. Amoura

► To cite this version:

A. Mathian, M. Pha, Z. Amoura. Désescalade thérapeutique au cours du lupus systémique en rémission. *La Revue de Médecine Interne*, 2020, 41, pp.795 - 799. 10.1016/j.revmed.2020.11.009 . hal-03493744

HAL Id: hal-03493744

<https://hal.science/hal-03493744>

Submitted on 15 Dec 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Désescalade thérapeutique au cours du lupus systémique en rémission

Alexis MATHIAN¹, Micheline PHA¹, Zahir AMOURA¹

¹Sorbonne Université, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Groupement Hospitalier Pitié–Salpêtrière, Centre de Référence pour le Lupus, le Syndrome des Anti-phospholipides et autres maladies auto-immunes rares, Service de Médecine Interne 2, Institut E3M, Inserm UMRS, Centre d’Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI-Paris), Paris, France

Correspondance à : Pr Zahir Amoura, Service de Médecine Interne 2, Institut E3M, Hôpital de la Pitié–Salpêtrière, 47–83, boulevard de l’Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.

Tel: +33 (0)1 42 17 80 01; Fax: +33 (0)1 42 16 58 04; Email: zahir.amoura@aphp.fr

Nombre de mots : 3066

Désescalade thérapeutique au cours du lupus systémique en rémission

Therapeutic de-escalation in systemic lupus erythematosus in remission

Mots-clés : lupus systémique, rechute, poussée, rémission, prednisone, hydroxychloroquine, immunosuppresseur

key words : Systemic lupus erythematosus; relapse; flare; remission ; prednisone; hydroxychloroquine ; immunosuppressant

Désescalade thérapeutique au cours du lupus systémique en rémission

Alexis MATHIAN¹, Micheline PHA¹, Zahir AMOURA¹

¹Sorbonne Université, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Groupement Hospitalier Pitié–Salpêtrière, Centre de Référence pour le Lupus, le Syndrome des Anti-phospholipides et autres maladies auto-immunes rares, Service de Médecine Interne 2, Institut E3M, Inserm UMRS, Centre d’Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI-Paris), Paris, France

Correspondance à : Pr Zahir Amoura, Service de Médecine Interne 2, Institut E3M, Hôpital de la Pitié–Salpêtrière, 47–83, boulevard de l’Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.

Tel: +33 (0)1 42 17 80 01; Fax: +33 (0)1 42 16 58 04; Email: zahir.amoura@aphp.fr

Nombre de mots : 3066

Lupus systémique : le nouveau paradigme

Au cours des dernières décennies, les progrès thérapeutiques ont modifié le cours évolutif du lupus systémique (LS) [1]. Longtemps considéré comme une simple succession de phases actives (poussées), dont certaines pouvaient être fatales, le LS est devenu une maladie chronique. La prévention des rechutes à moyen et long terme est maintenant un élément déterminant de la nouvelle prise en charge du lupus alors qu'auparavant l'essentiel de la thérapeutique était dirigé vers le contrôle à court terme de la maladie. Conséquence immédiate de ce nouveau paradigme, les objectifs thérapeutiques ont été redéfinis. L'objectif thérapeutique à atteindre est la rémission.

Rémission du lupus systémique : définitions

De manière générale, la rémission d'une maladie chronique est définie comme la disparition de ses symptômes cliniques (e.g. contrôle de l'hypertension artérielle) et/ou de marqueurs biologiques (diabète, insuffisance rénale). **Pour le LS, la rémission est l'état clinique associé à l'absence d'augmentation des séquelles** [2]. Les séquelles sont mesurées par le score SDI (SLICC Damage Index), score qui intègre les complications liées à l'activité de la maladie (e.g. insuffisance rénale) mais également aux traitements utilisés, notamment les corticoïdes (cataracte, ostéoporose mais aussi rétinopathie induite par les anti-malariques de synthèse). La traduction clinique de ces définitions est que l'objectif premier de la prise en charge du LS est le contrôle de l'activité de la maladie, l'objectif second (mais étroitement lié au premier objectif) est le contrôle du LS avec des médicaments n'engendrant pas d'effets indésirables importants sur le court, moyen et long termes. Les différentes définitions de la rémission du LS sont encore l'objet de débat (**tableau 1**) [2-6] mais on peut retenir de façon

consensuelle que la rémission est un état sans manifestation clinique (définie par exemple par un score de SLEDAI clinique égal à zéro) avec un traitement qui peut comprendre :

- de la prednisone de 0 à 5 mg par jour,
- de l'hydroxychloroquine,
- un immunosuppresseur et/ou une biothérapie, si ceux-ci sont bien tolérés.

Ces définitions ne s'appliquent cependant pas aux atteintes rénales du LS. L'objectif à atteindre en cas de glomérulonéphrites prolifératives actives (classes III et IV), voire glomérulonéphrites extra-membraneuses, est une protéinurie des 24h (ou un ratio protéinurie/créatininurie en g/g) inférieure à 0,5 à 0,7, à 1 an, avec préservation de la fonction rénale [7]. Ces critères biologiques sont significativement corrélés avec un risque moindre de dégradation de la fonction rénale à 7 ans, et possiblement avec une moindre évolution vers une insuffisance rénale terminale, dont la fréquence reste élevée malgré les progrès thérapeutiques [8].

Arrêt ou maintien des corticoïdes au long cours chez les LS en rémission ?

Compte tenu du caractère récent de la définition de la rémission, cette attitude n'est pas clairement définie. Force est de constater que les études de bonne qualité méthodologique explorant ce champ thérapeutique essentiel sont rares, voire inexistantes. La corticothérapie est un médicament essentiel de la prise en charge des poussées lupiques, avec une efficacité claire pour le contrôle des atteintes articulaires, des sérîtes, des atteintes immuno-hématologiques (anémie hémolytique, thrombopénie) et des atteintes viscérales sévères (rénales et système nerveux central « inflammatoires »). L'utilisation des corticoïdes à forte

dose est cependant grevée de complications infectieuses, cardio-métaboliques, cutanées et psychiatriques qui ont fait revoir leur utilisation à la baisse dans les dernières années.

Jusqu'à peu, lorsque le patient lupique atteignait la rémission, seules des études rétrospectives permettaient d'asseoir la stratégie thérapeutique. Les corticoïdes sont les médicaments que les cliniciens souhaitent diminuer ou arrêter en premier quand le lupus est contrôlé, indépendamment de la présence de signes biologiques d'activité (complément consommé ou anticorps anti-ADN élevés), de la durée de la rémission, d'un antécédent d'atteinte d'un organe important, et de l'utilisation concomitante de l'hydroxychloroquine (HCQ) ou d'un immunosuppresseur (IS) [9]. Les données de la littérature médicale sur l'évolution après arrêt des corticoïdes chez les patients en rémission sont très pauvres et avec un faible niveau de preuve. Tani et al. ont étudié rétrospectivement une série de 91 patients italiens avec LS chez qui ils ont essayé d'arrêter les corticoïdes [10]. Quatorze patients (15%) n'ont pas pu interrompre le traitement en raison de symptômes de poussée. Sur les 77 patients chez qui l'arrêt a été possible, les auteurs ont observé 18 poussées (23%) après un suivi médian de 2 ans. Même si 72% des poussées n'étaient pas sévères, la réintroduction des corticoïdes était nécessaire chez presque tous ces patients. La durée écoulée depuis la dernière poussée était le seul facteur associé avec un risque de nouvelle poussée. Goswami et al. ont étudié une cohorte rétrospective de 148 patients lupiques indiens sevrés en corticoïdes [11]. Une poussée lupique a été observée chez 31 patients (21%) après l'arrêt des corticoïdes, dont 18 poussées rénales. L'absence de données solides pour guider la conduite à adopter vis-à-vis des faibles doses de corticoïdes (prednisone, 5mg/jour) chez les lupiques en rémission nous a poussé à mener une étude monocentrique, prospective, ouverte, randomisée, comparant chez des patients avec LS en rémission, le maintien d'un traitement par prednisone 5 mg/j ou l'arrêt du traitement par prednisone (CorticoLup) [12]. Tous les patients avaient un LS quiescent sans modification thérapeutique dans l'année précédant l'inclusion. Le critère de jugement principal était la

différence du nombre de poussées, définies par le SELENA-FLARE Index [13, 14] entre les deux bras ; ces poussées étaient déterminées par un comité d'adjudication, en aveugle de la randomisation. A l'inclusion, les caractéristiques démographiques, la durée de rémission du LS, l'ancienneté de la corticothérapie, les antécédents d'atteinte rénale lupique, le nombre de patients traités par hydroxychloroquine (HCQ) et par immunosuppresseurs (IS), ainsi que le nombre de patients avec un C3 consommé ou des anticorps anti-ADN double brin positifs, étaient similaires dans les deux bras. Après un suivi d'un an, le nombre de poussées étaient significativement plus élevé dans le bras « arrêt de la prednisone » (17 (27%) vs 4 (7%) ; $p = 0,003$). Le nombre de poussées bénignes et modérées étaient significativement plus élevées dans le bras « arrêt de la prednisone » (12 (19%) vs 3 (5%) ; $p = 0,012$). Le nombre de poussées sévères n'était pas significativement différents entre les deux bras (5 (8%) vs 1 (2%) ; $p = 0,096$). Le nombre de poussées définies par le score BILAG [15] était également plus important dans le bras « arrêt de la prednisone » (17 (27%) poussées vs 4 (7%) ; $p = 0,003$). Nous n'avons pas trouvé de paramètre associé à un risque accru de rechutes, mais ces analyses - spécifiées avant les inclusions - portaient sur des sous-groupes avec un faible nombre de patients, ce qui en limitait la puissance statistique. Le score de séquelles (défini par le SLICC Damage Index [16] était bas au début de l'étude et similaire dans les deux bras ($0,7 \pm 0,2$ vs $0,5 \pm 0,1$; $p = \text{NS}$). Après un an de suivi, le nombre de patients ayant eu une augmentation de ce score de séquelles n'a pas varié de manière significative dans les deux bras (3 (5%) vs 0 (0%) ; $p = 0,244$). Ce score évalue cependant les séquelles liées à l'activité du LS, mais aussi aux effets indésirables des médicaments. Pour pallier cet écueil, nous avons mesuré, en analyse post-hoc, le score GTI (Glucocorticoid Toxicity Index) [17] qui mesure la toxicité spécifique des corticoïdes. A l'inclusion et après un an, le GTI moyen était similaire dans les deux bras. Notre étude a plusieurs limites qu'il convient de garder à l'esprit, afin de ne pas généraliser nos conclusions à tous les patients lupiques. Il s'agit d'une étude ouverte

avec une hypothèse de supériorité du maintien des 5 mg/j de prednisone qui a pu induire un *a priori* favorable à cette attitude de la part des investigateurs. Il existe cependant une différence très significative entre les deux bras qui peut difficilement s'expliquer par un *a priori* favorable au maintien de la prednisone. Surtout, les poussées étaient déterminées en aveugle par un comité d'adjudication, ce qui permet de limiter l'impact de l'absence de placebo. Les patients inclus étaient des malades n'ayant pas eu de poussée l'année précédant la randomisation, ce qui pourrait avoir conduit à l'inclusion de patients LS avec un phénotype particulier. Toutefois, du fait de la randomisation, les patients ont été distribués au hasard et les caractéristiques clinico-biologiques à l'inclusion étaient comparables dans les deux bras de l'étude. Par ailleurs, environ 90% des patients inclus recevaient de l'HCQ (avec des taux d'hydroxychloroquinémie dans la fourchette thérapeutique) et environ 25% un IS.

Soulignons également qu'il s'agissait d'une étude monocentrique. Cette limite relative s'est cependant traduit en pratique par l'absence de perdus de vue. De plus, les patients étant suivis de longue date dans notre centre, ils étaient informés sur les signes avant-coureurs de poussées et savaient contacter les cliniciens directement. Enfin, l'arrêt relativement abrupt des corticoïdes pourrait en théorie favoriser le risque de rechutes. Force est de constater qu'il n'y a actuellement aucune donnée soutenant cette hypothèse dans le LS, comme dans d'autres maladies auto-immunes systémiques. A cet égard, dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), plusieurs études randomisées ont montré que l'arrêt de la prednisone malgré des décréments très progressifs sous le seuil de 5 mg/jour, était associé à un risque significativement supérieur de rechutes en comparaison avec sa poursuite [18-20].

Malgré ses limites, notre étude plaide pour le maintien des faibles doses de corticoïdes (5mg/j en équivalent prednisone). Il est important de noter que le risque d'éventuels effets indésirables de ces faibles doses au long cours chez un lupique en rémission n'a pas été bien étudié. Pour Ligue Européenne Contre le Rhumatisme (EULAR), le profil tolérance/efficacité

d'une dose de prednisone inférieure à 7,5 mg/j est bon, sauf chez les patients avec un risque cardiovasculaire élevé [21]. Les données issues de notre étude sont rassurantes de ce point de vue. Les patients avaient un score de séquelles (SDI) bas alors qu'ils avaient une corticothérapie depuis plus de dix ans en moyenne, et ce score ne s'est pas aggravé pendant la durée de l'étude [12]. Nous avons récemment réévalué le score de séquelles des patients inclus dans CorticoLup après un suivi de plus de trois ans. Les patients inclus dans le bras « poursuite de la prednisone » gardent un score SDI non aggravé alors que celui des patients inclus dans le bras « arrêt de la prednisone » s'est significativement détérioré (*données personnelles non publiées*).

Individualiser le risque

Même si nous n'avons pas pu identifier de profils de patients lupiques associés à un risque élevé de rechutes, les réserves émises sur la faible taille des sous-groupes étudiés suggèrent qu'une attitude pragmatique doit prévaloir en pratique clinique, dans l'attente de nouvelles données scientifiques. L'objectif de la prise en charge du LS, maladie chronique, étant de prémunir le patient d'une rechute ultérieure, l'arrêt des corticoïdes chez les femmes jeunes qui vont avoir des grossesses, situation à risque de poussée de la maladie, n'est probablement pas justifié. C'est probablement vrai également pour les patients avec une consommation chronique du complément, notamment de la fraction C3, exposés à un risque accru de rechutes, ou pour ceux avec une augmentation persistante de l'interféron-alpha sérique [22]. Les patients avec un antécédent d'atteinte rénale, surtout si elle s'accompagne d'une diminution du débit de filtration glomérulaire, doivent également être protégés du risque de rechute. L'arrêt des faibles doses de prednisone chez les lupiques à début pédiatrique, qui ont un profil évolutif plus sévère et qui seront certainement amenés à diminuer la dose d'HCQ (cf infra), devra être sérieusement pesé. Cette stratégie préventive doit cependant être réévaluée à

l'aune des effets indésirables potentiels des corticoïdes au long cours (ostéoporose, cataracte et troubles cardio-métaboliques notamment) ainsi que des traitements associés à la prednisone au long cours. A l'inverse, l'interruption de la prednisone à faible dose peut certainement être envisagée chez les patients proches de la ménopause ou ceux avec risque cardio-vasculaire élevé ou avec un antécédent de complications des corticoïdes.

Arrêt ou maintien de l'hydroxychloroquine au long cours chez les LS en rémission ?

L'association de l'HCQ, traitement de fond du LS, aux corticoïdes doit être la règle. Dans cette optique, il est intéressant de noter que les effets indésirables rétinien de l'HCQ utilisée au très long cours (> 10-15 ans), commencent à être documentés et peuvent inciter à diminuer les doses d'HCQ en dessous de 6,5 mg/kg/j, posologie à laquelle cette molécule a démontré son efficacité dans le lupus. Dans une étude rétrospective de 2531 patients traités pendant au moins 5 ans par HCQ, Melles et Marmor ont trouvé une prévalence de la toxicité rétinienne de l'HCQ, prescrite à des doses quotidiennes de 4 à 5 mg/kg, de 2% dans les dix premières années mais qui augmentait à presque 20% après 20 ans de traitement [23]. Dans l'étude récente, prospective, publiée par Petri et al., le risque de rétinopathie était évalué à 1% dans les cinq premières années de traitement avec l'HCQ, à 1,8% entre 6 et 10 ans, à 3,3% entre 11 et 15 ans, et à 11,5% de 16 à 20 ans [24]. Au cours des LS à début pédiatrique, la réduction des doses d'HCQ, du fait d'une exposition très longue, sera certainement nécessaire.

Rappelons ici qu'il n'y a quasiment pas de données sur le risque de rechute à l'arrêt de l'HCQ chez les patients lupiques en rémission. Dans l'étude prospective canadienne ayant évalué l'effet de l'arrêt de l'HCQ contre placebo, les patients lupiques avaient un score SLEDAI moyen de 8 et n'était donc pas tous en rémission clinique [25]. Dans une étude récente multicentrique, rétrospective, Fernandez-Ruiz et al. ont évalué le risque de rechutes à l'arrêt de l'HCQ chez 26 patients lupiques en rémission (score SELENA-SLEDAI clinique moyen =

0,2) comparés à 32 patients lupiques appariés pour les données démographiques et l'activité de la maladie lupique [26]. L'arrêt de l'HCQ était le plus souvent motivé par une rétinopathie aux anti-malariques ou le souhait du malade. Cinq (19,2%) patients ont eu une poussée dans le groupe « arrêt HCQ » contre 5 (15,6%) dans le groupe « poursuite HCQ » ([OR] = 1,28 ; 95% CI 0,31, 5,30 ; $p = 0,73$). Il n'y a pas eu de poussées sévères. Ces données préliminaires sont intéressantes mais les patients étaient âgés de 60 ans en moyenne. La diminution ou l'arrêt de l'HCQ chez les patients lupiques en rémission est un point crucial de la prise en charge du LS, maladie chronique. Nous allons lancer un PHRC national (PHRC LYS) pour avoir une réponse solide sur le plan méthodologique.

Arrêt ou maintien de l'immunosuppresseur au long cours chez les LS en rémission ?

L'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur (IS) au long cours (méthotrexate (MTX), azathioprine (AZA), mycophenolate mofetil (MMF)) est également à prendre en considération pour interpréter nos résultats. Pour le LS, les données actuellement disponibles sur le maintien des IS au long cours sont rares et de faible qualité méthodologique. Beaucoup d'études concernent le risque de rechute des glomérulonéphrites lupiques. Les rechutes après l'arrêt d'un IS dans cette situation sont fréquentes - entre 30 et 45% - mais les données sur la rémission réelle, les traitements associés (doses quotidiennes de corticoïdes, association à l'HCQ) à l'arrêt de l'IS sont parcellaires et très hétérogènes, ce qui limite la solidité des conclusions [27-29].

Plusieurs auteurs préconisent l'utilisation de l'IS plutôt que des corticoïdes à faible dose pour maintenir une rémission à long terme [30]. La tendance actuelle dans cette situation est au maintien prolongé de l'IS, pour peu que son utilisation ne soit pas associée à un risque accru d'effets indésirables sur le long terme. Dans cette stratégie, il est important de rappeler que le

rapport bénéfice / risque infectieux et oncologique des IS sur le long terme reste à explorer. Les résultats d'une étude cas-cohorte ont montré qu'un traitement immunosuppresseur à long terme augmentait le risque de tumeurs malignes, notamment la survenue de cancers hématologiques, avec un délai de cinq ans entre la prise du médicament et l'apparition du cancer [31]. Même le MTX, largement utilisé en prescription chronique dans la PR et le LS, n'est pas dénué d'effets indésirables. L'étude randomisée, contre placebo, en double-aveugle CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), évaluait l'efficacité du MTX à faible dose (en médiane à 15 mg/semaine) dans la prévention des événements cardio-vasculaires dans une population sans maladies auto-immunes systémiques, chez 4786 patients suivis pendant une durée médiane de 23 mois. L'analyse des effets indésirables a montré que les 2391 patients traités par MTX avaient significativement plus d'effets indésirables (d'intérêt particulier) que les 2395 patients recevant un placebo (Hazard Ratio [HR], 1,17 [95% CI, 1,10 à 1,25]), notamment gastro-intestinaux (HR, 1,91[CI, 1,75 à 2,10]), pulmonaires (HR, 1,52 [CI, 1,16 à 1,98]), infectieux (HR, 1,15 [CI, 1,01 à 1,30]) et hématologiques (HR, 1,15 [CI, 1,07 à 1,23]). Le risque de cancers cutanés sur cette durée courte était significativement plus important dans le groupe traité par MTX (HR, 2,05 [CI, 1,28 to 3,28] [32].

Indépendamment de la tolérance, qui reste l'élément déterminant du maintien d'un traitement au long cours chez un patient lupique, des données récentes suggèrent que même en rémission, le risque de poussées après arrêt des IS est important. Zen et al. ont étudié de façon rétrospective 105 lupiques en rémission recevant une dose quotidienne de prednisone ≤ 5 mg, après arrêt d'un IS (46% MMF; 29% AZA; 13% MTX; 7% ciclosporine et 6% cyclophosphamide). Les malades recevaient également de l'HCQ dans 80% des cas. Les auteurs ont observé 26 poussées (25%) dont 13 (50%) étaient sévères (7 atteintes rénales) [33]. Chez ces 105 patients, il n'y avait pas de facteurs statistiquement associés au risque de rechute à l'arrêt de l'immunosuppresseur. Les patients sans traitement d'entretien par HCQ,

ou ayant arrêté le MTX, ou ceux avec une courte durée de rémission, avaient tendance à rechuter plus souvent.

Conclusions

La reconnaissance du LS comme maladie chronique et les définitions relativement consensuelles, mais récentes, de la rémission du LS ont été des étapes essentielles. Nos travaux suggèrent que le nombre de rechutes après l'arrêt des faibles doses de corticoïdes est important, sans accroissement du risque de séquelles (mais avec un recul insuffisant pour ce dernier paramètre, même si nos données non publiées sur le long terme sont rassurantes). La seule étude publiée d'arrêt de l'HCQ au cours du LS en rémission ne montre pas de sur-risque de poussée, mais chez des patients âgés et avec de nombreuses limites. Pour les IS, le risque de poussée après l'arrêt n'est pas négligeable, mais les études actuellement disponibles sont de faible qualité méthodologique. La stratégie thérapeutique de désescalade thérapeutique quand le LS est en rémission est un champ d'investigations qui reste à défricher.

Financement : aucun

Conflit d'intérêts : aucun

Bibliographie

1. Amoura Z. Le lupus systémique de 1968 à 2008 : la révolution silencieuse. *Rev Med Interne*. 2008;29(9):689-90.
2. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):554-61.
3. Wilhelm TR, Magder LS, Petri M. Remission in systemic lupus erythematosus: durable remission is rare. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):547-53.
4. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Nalotto L, Ghirardello A, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2117-22.
5. Polachek A, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Defining Low Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(7):997-1003.
6. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Drenkard C, Sarano J, et al. Remission and Low Disease Activity Status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2071-4.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45.
8. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1432-41.
9. Ngamjanyaporn P, McCarthy EM, Sergeant JC, Reynolds J, Skeoch S, Parker B, et al. Clinicians approaches to management of background treatment in patients with SLE in clinical remission: results of an international observational survey. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000173.

10. Tani C, Elefante E, Signorini V, Zucchi D, Lorenzoni V, Carli L, et al. Glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus: are remission and low disease activity reliable starting points for stopping treatment? A real-life experience. *RMD Open*. 2019;5(2):e000916.
11. Goswami RP, Sit H, Ghosh P, Sircar G, Ghosh A. Steroid-free remission in lupus: myth or reality; an observational study from a tertiary referral centre. *Clin Rheumatol*. 2019;38(4):1089-97.
12. Mathian A, Pha M, Haroche J, Cohen-Aubart F, Hie M, Pineton de Chambrun M, 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*. 2020;79(3):339-46.
13. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):953-62.
14. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2550-8.
15. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, D'Cruz D, Alarcon GS, Aranow C, et al. An assessment of disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a comparison of BILAG 2004 and the flare version of SELENA. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):54-9.
16. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-9.
17. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):543-6.
18. Pincus T, Swearingen CJ, Luta G, Sokka T. Efficacy of prednisone 1-4 mg/day in patients with rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo controlled withdrawal clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1715-20.

19. Tengstrand B, Larsson E, Klareskog L, Hafstrom I. Randomized withdrawal of long-term prednisolone treatment in rheumatoid arthritis: effects on inflammation and bone mineral density. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(5):351-8.
20. Burmester GR, Buttgereit F, Bernasconi C, Alvaro-Gracia JM, Castro N, Dougados M, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10246):267-76.
21. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):952-7.
22. Mathian A, Mouries-Martin S, Dorgham K, Devilliers H, Yssel H, Garrido Castillo L, et al. Ultrasensitive serum interferon-alpha quantification during SLE remission identifies patients at risk for relapse. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(12):1669-76.
23. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(12):1453-60.
24. Petri M, Elkhaila M, Li J, Magder LS, Goldman DW. Hydroxychloroquine Blood Levels Predict Hydroxychloroquine Retinopathy. *Arthritis Rheumatol.* 2019.
25. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1991;324(3):150-4.
26. Fernandez-Ruiz R, Bornkamp N, Kim MY, Askanase A, Zeron A, Tseng CE, et al. Discontinuation of hydroxychloroquine in older patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter retrospective study. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):191.
27. Pablos JL, Gutierrez-Millet V, Gomez-Reino JJ. Remission of lupus nephritis with cyclophosphamide and late relapses following therapy withdrawal. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(3):142-4.

28. Mosca M, Neri R, Giannessi S, Pasquariello A, Puccini R, Bencivelli W, et al. Therapy with pulse methylprednisolone and short course pulse cyclophosphamide for diffuse proliferative glomerulonephritis. *Lupus*. 2001;10(4):253-7.
29. Moroni G, Longhi S, Giglio E, Messa P, Ponticelli C. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S75-81.
30. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):482-9.
31. Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF, Gordon C, Urowitz M, Gladman D, et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosis: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):74-9.
32. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, Lu F, Corrigan C, Colls J, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(6):369-80.
33. Zen M, Saccon F, Gatto M, Montesso G, Larosa M, Benvenuti F, et al. Prevalence and predictors of flare after immunosuppressant discontinuation in patients with systemic lupus erythematosus in remission. *Rheumatology (Oxford)*. 2019.
34. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(1):30-48.

Tableau 1. Exigence minimale pour répondre aux différentes définitions de la rémission dans le lupus systémique (adapté de (34)).

Définitions	Activité de la maladie		Dose de prednisone (mg/jour)	Anti-malarique de synthèse	Immunosuppresseur	Biothérapie
	SLEDAI	PGA				
van Vollenhoven et al. (DORIS) [2]	cSLEDAI-2K = 0	<0,5	≤5	Oui	Oui	Oui
Zen et al. [4]	cSLEDAI-2K = 0	-	≤5	Oui	Oui	Oui
Polachek et al. [5]	cSLEDAI-2K = 0	-	0	Oui	Non	Non
Ugarte-Gil et al. (GLADEL) [6]	SLEDAI = 0	-	≤5	Oui	Oui	-

Tous les éléments (activité de la maladie, dose de prednisone et autres thérapies) doivent être remplis en même temps. Le terme SLEDAI « clinique » (clinical SLEDAI) fait référence aux symptômes, signes et tests biologiques de routine et ne tient pas compte des points qui peuvent être attribués pour la présence d'anticorps anti-ADN ou d'un complément consommé.

- : élément non inclus et/ou non mentionné dans la définition ;

cSLEDAI : clinical SLEDAI ;

DORIS : Definition of Remission in SLE ;

GLADEL : Gruppo Latino Americano de Estudio de Lupus ;

PGA : Physician Global Assessment ;

SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index ;

SLEDAI-2K : SLEDAI-2000