



RENCONTRES  
EN IMMUNOLOGIE  
& IMMUNOTHERAPIE  
PRATIQUES

# Une corticothérapie faible au long cours dans le lupus : un traitement efficace et sûr ?

**alexis.mathian@aphp.fr**  
**Médecine Interne 2 - CIMI**  
**Hôpital Pitié-Salpêtrière**

**29 et 30 SEPTEMBRE 2022**  
UIC-P - Espaces Congrès  
16, rue Jean Rey - 75015 Paris

Sous l'égide de :



Aviesan  
alliance nationale  
pour les sciences de la vie et de la santé



European Reference  
Network  
for rare or low prevalence  
complex diseases

FÉDÉRATION  
IMMUNOLOGIE

Imidate  
Clinical Research Network

Réseau  
immunoallergologie  
Antécédents

Société  
Française  
de Dermatologie  
et Immunodermatologie

Société  
Française  
d'Immunologie

SOCIÉTÉ  
FRANÇAISE  
DE RHUMATOLOGIE

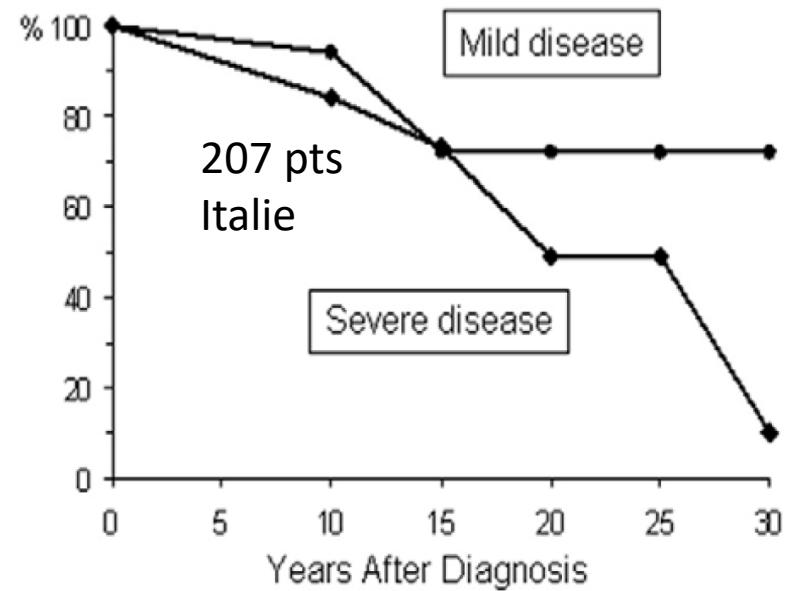
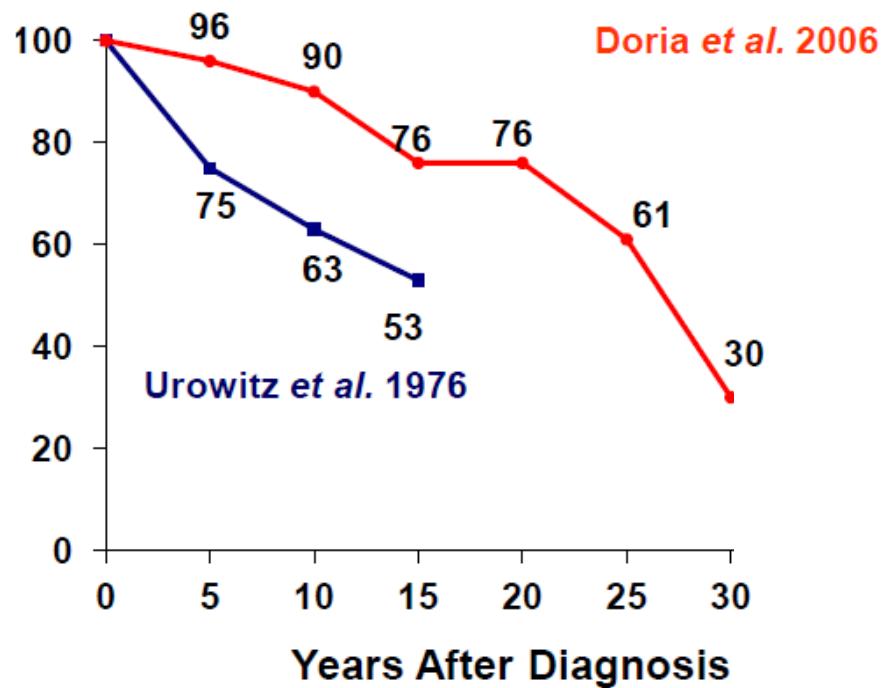
SOCIÉTÉ  
FRANÇAISE  
DE RHUMATOLOGIE

# Disclosures

- received grant/research support from **Sobi**
- participated in advisory board related to lupus for **AstraZeneca**
- received payment for expert testimony for **GSK**
- received support for attending meetings and/or travel from **AstraZeneca** and **GSK**
- received consulting fees, speaking fees and honoraria from **AstraZeneca**, **GSK**, **Novartis** and **Otsuka**



## survie %



## Recommandations pour le traitement du lupus systémique (en dehors de l'atteinte rénale)

### Mesures associées

Lupus induit ?

**Adhésion +++**

Arrêt du tabac

Photoprotection

Vitamine D

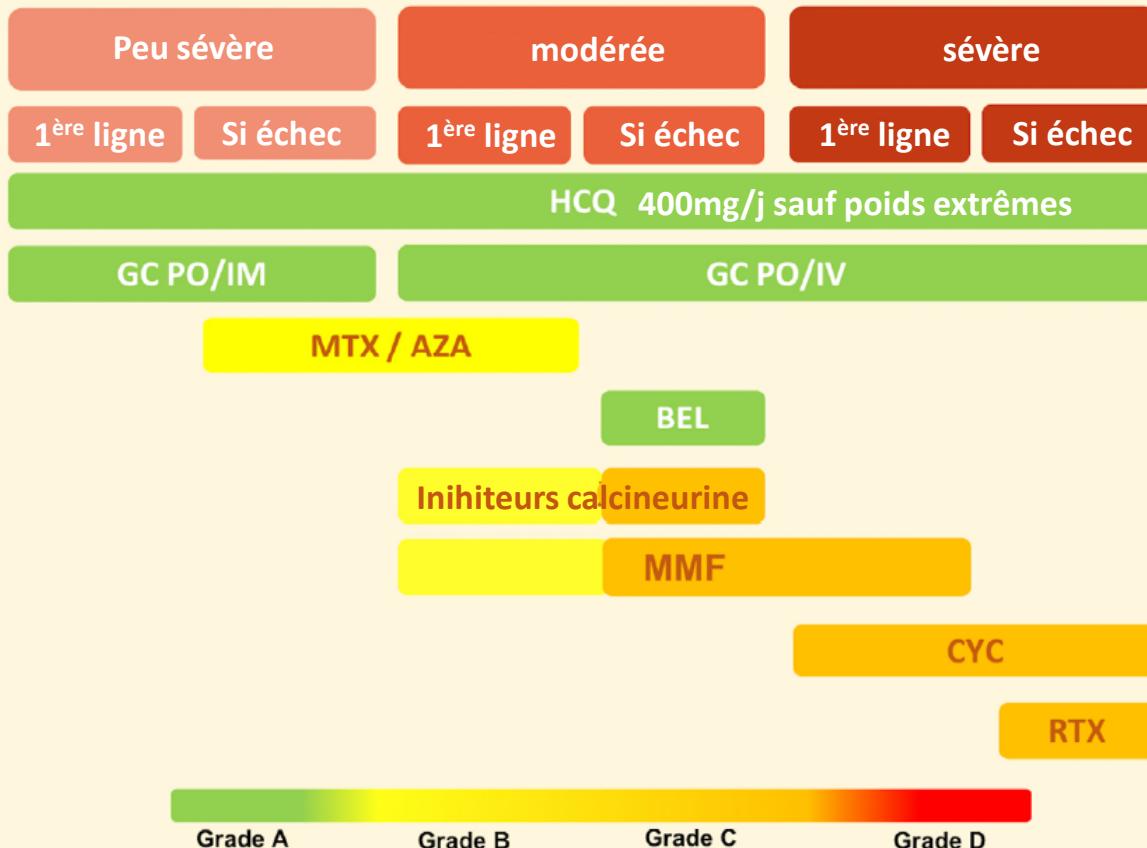
Vaccination

Activité physique

Surveillance :

- HTA
- Dyslipidémie
- Diabète
- Maculopathie

Antiagrégant ou anticoagulant si aPL ou SACL



### Objectifs

**Rémission (DORIS)**

cSLEDAI=0 PGA≤ 0,5

HCQ

GC ≤5mg, IS stable

*Si échec*

**Faible activité LLDAS:**

SLEDAI ≤4

HCQ

Dose GC ≤ 7,5mg

Bonne tolérance ttt

Traduit de l'anglais et modifié de Fanouriakis et al., ARD 2019

## Recommandations pour le traitement du lupus systémique (en dehors de l'atteinte rénale)

### Mesures associées

Lupus induit ?

**Adhésion +++**

Arrêt du tabac

Photoprotection

Vitamine D

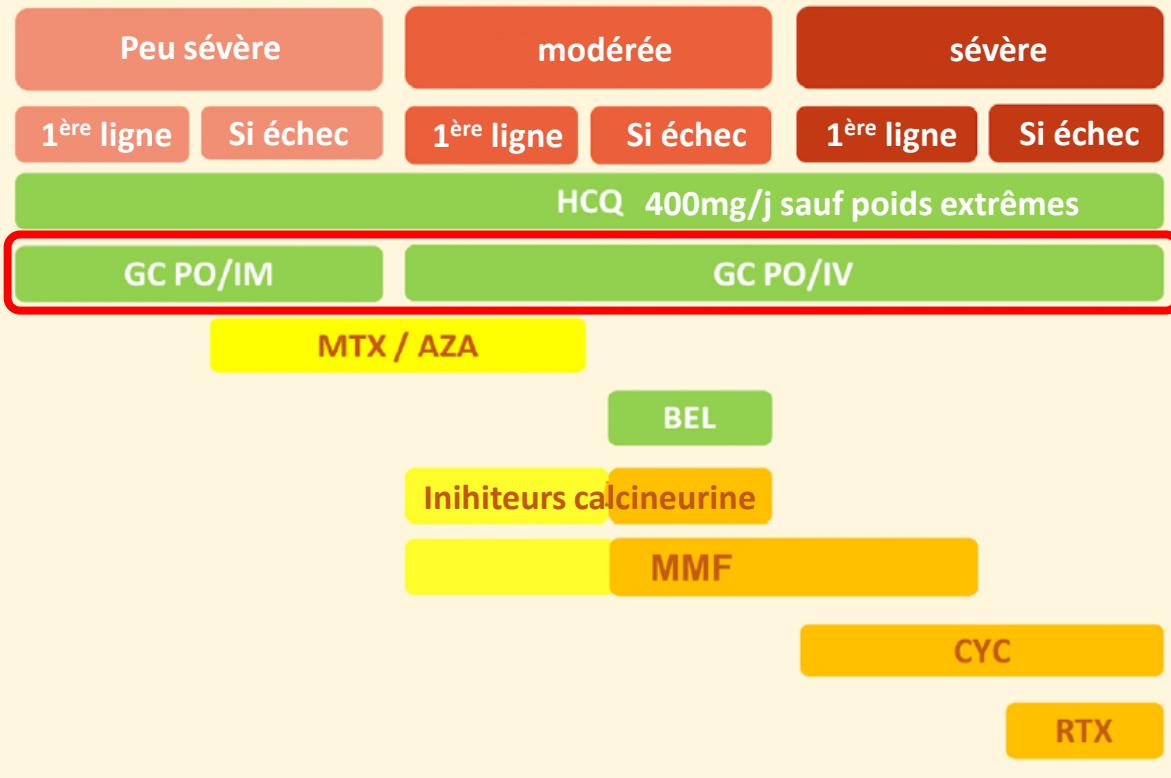
Vaccination

Activité physique

Surveillance :

- HTA
- Dyslipidémie
- Diabète
- Maculopathie

Antiagrégant ou anticoagulant si aPL ou SAPL



### Objectifs

**Rémission (DORIS)**

cSLEDAI=0 PGA≤ 0,5

HCQ

GC ≤5mg, IS stable

*Si échec*

**Faible activité LLDAS:**

SLEDAI ≤4

HCQ

Dose GC ≤ 7,5mg

Bonne tolérance ttt

# Corticothérapie à forte dose dans le lupus: état des lieux (1)

statistiquement associée à l'émergence de:

1/ infections, cataracte, ostéoporose, ostéonécrose, évèn. cardiovasculaires  
diabète, lipodystrophie, amyotrophie, prise de poids, HTA  
troubles psychologiques/psychiatriques  
Ulcère gastroduodénal, glaucome, atrophie cutanée, hypokaliémie

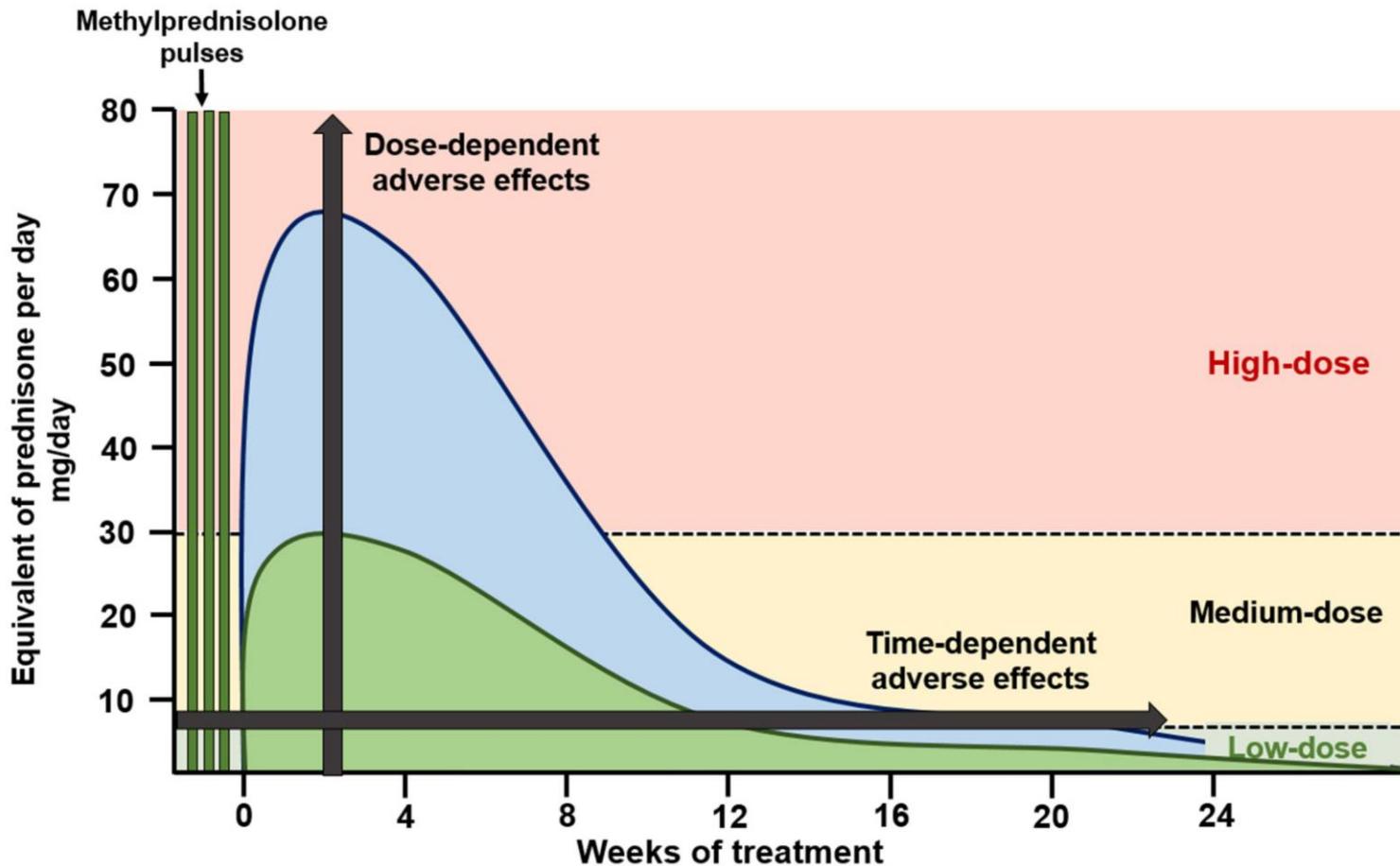
2/ séquelles

Zonana-nacach a, *Arthritis Rheum* 2000; Gladman DD, *J Rheumatol* 2003; Petri M, *Arthritis Rheum* 2012;  
Ruiz-arruza I, *Rheumatology* 2014; Bruce IN, *Ann Rheum Dis* 2015; Al sawah s, *Lupus Sci Med* 2015;  
Yee CS, *Rheumatology* 2015; Apostolopoulos D, *Lupus Sci Med* 2016; Lim LSH, *Arthritis Care Res* 2017;  
Chen HI, *J Rheumatol* 2018; Davidson JE, *Lupus Sci Med* 2018; Apostolopoulos D, *Lancet rheum* 2019

⇒ La toxicité est dépendante de la dose de corticoïdes  
+3-14% d'augmentation de séquelles/+1 mg/j prednisolone

Al Sawah S, *Lupus Sci Med* 2015  
Apostolopoulos, *Lancet rheumatol* 2019

# Comment utiliser moins de corticoïde dans le lupus?



+ utilisation plus large de l'hydroxychloroquine, des immunosupresseurs et des immunomodulateurs

# Corticothérapie à forte dose dans le lupus: état des lieux (2)

⇒ prednisolone = 1<sup>er</sup> médicament que le médecin souhaite réduire ou arrêter en rémission quelle que soit la situation clinique

*Ngamjanyaporn P, Lupus Sci Med 2017*

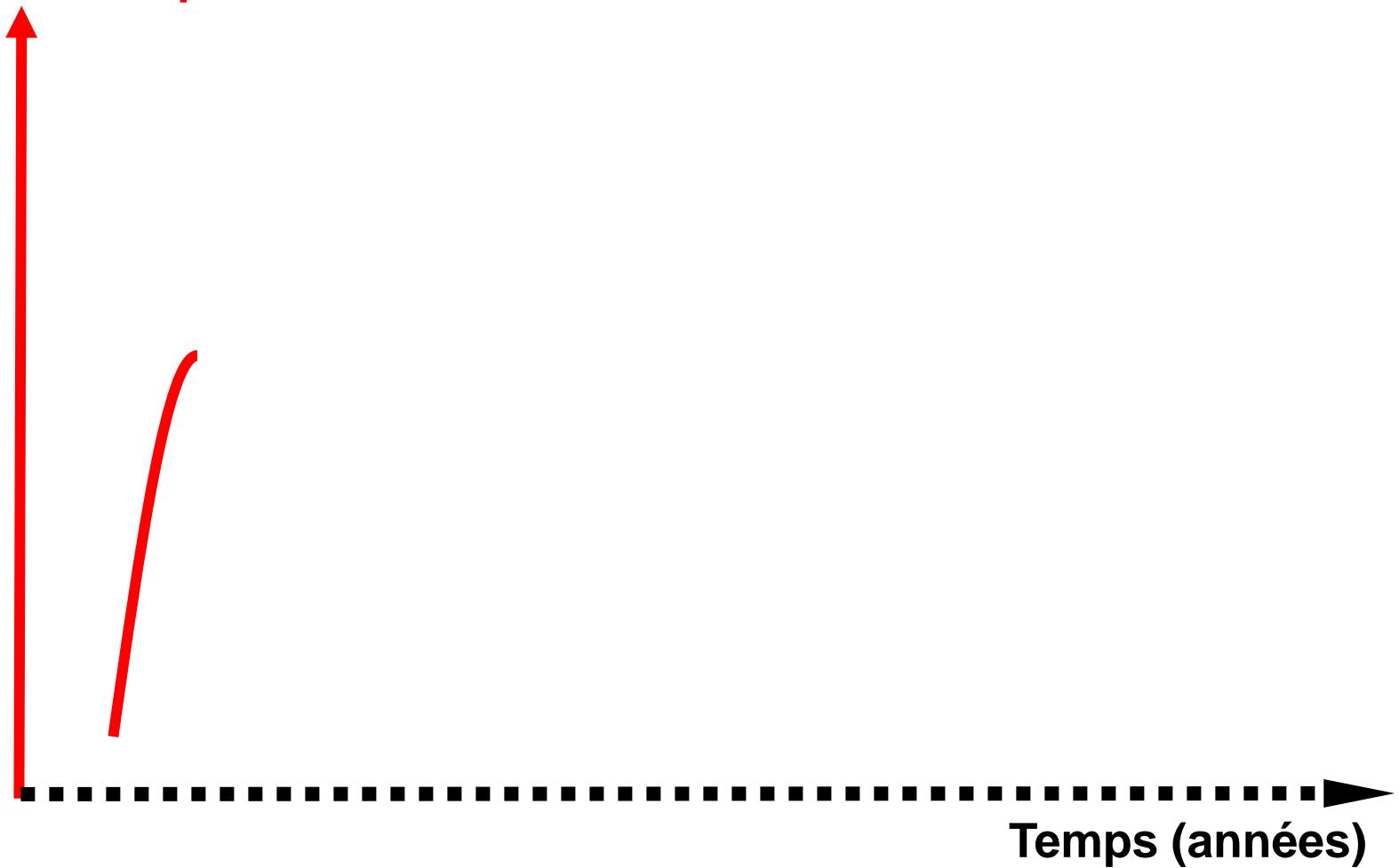
⇒ EULAR : “for chronic maintenance treatment, GC should be minimised to less than 7.5 mg/day (prednisone equivalent) and, when possible, withdrawn”.

*Fanouriakis a, Ann Rheum Dis 2019*

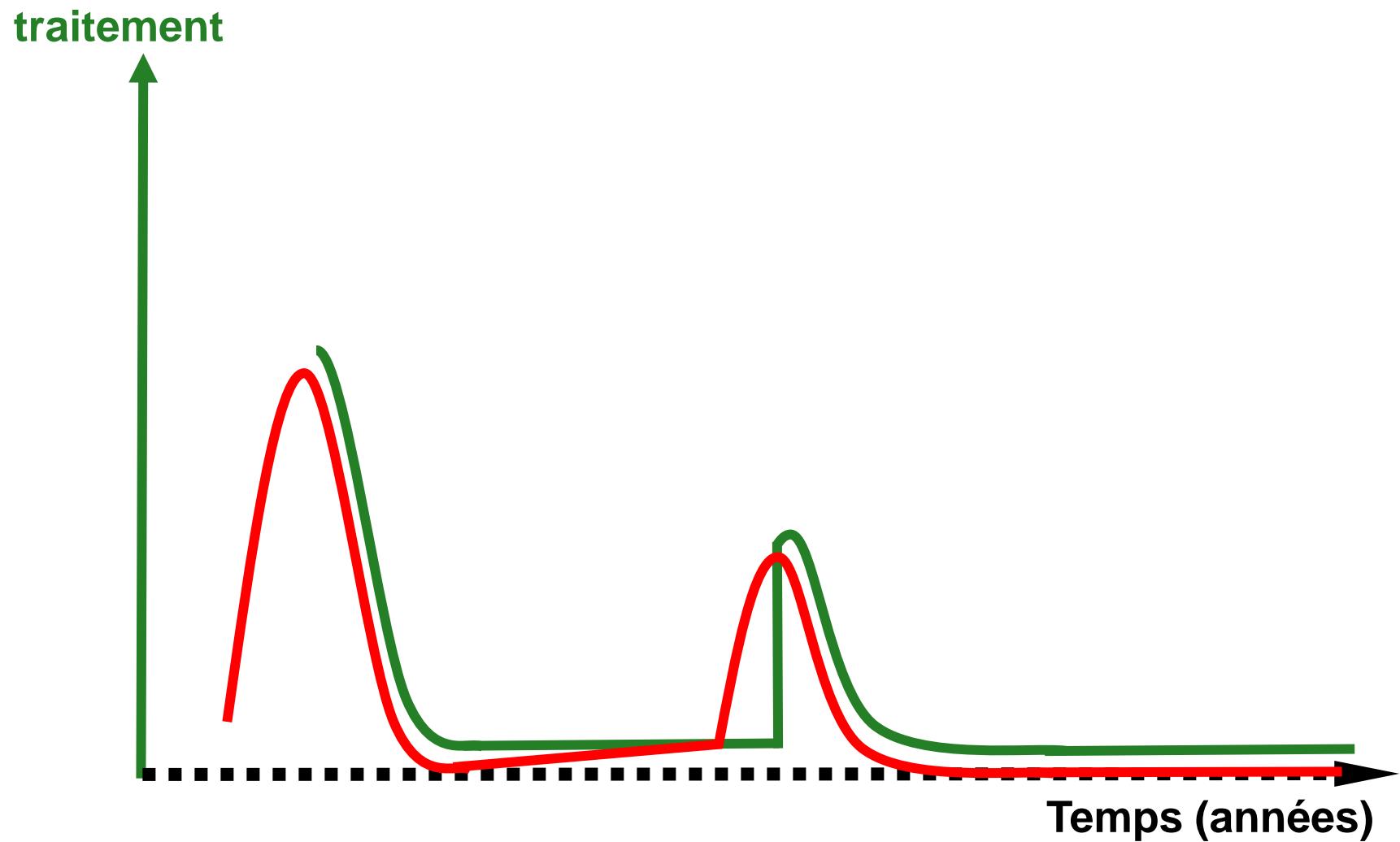
# Lupus Systémique

## maladie aiguë

Activité du lupus

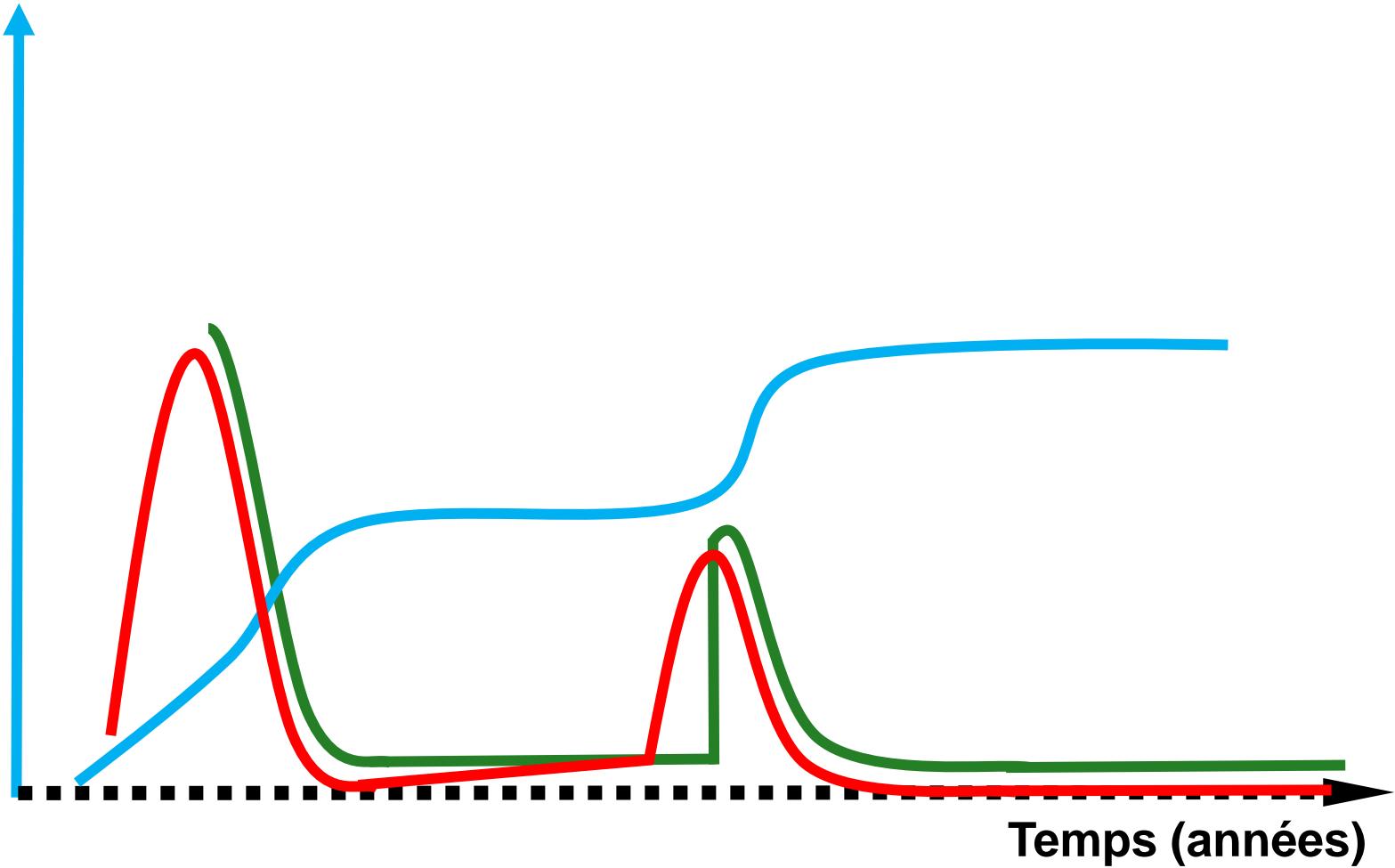


# Lupus Systémique maladie chronique



# Lupus Systémique maladie chronique

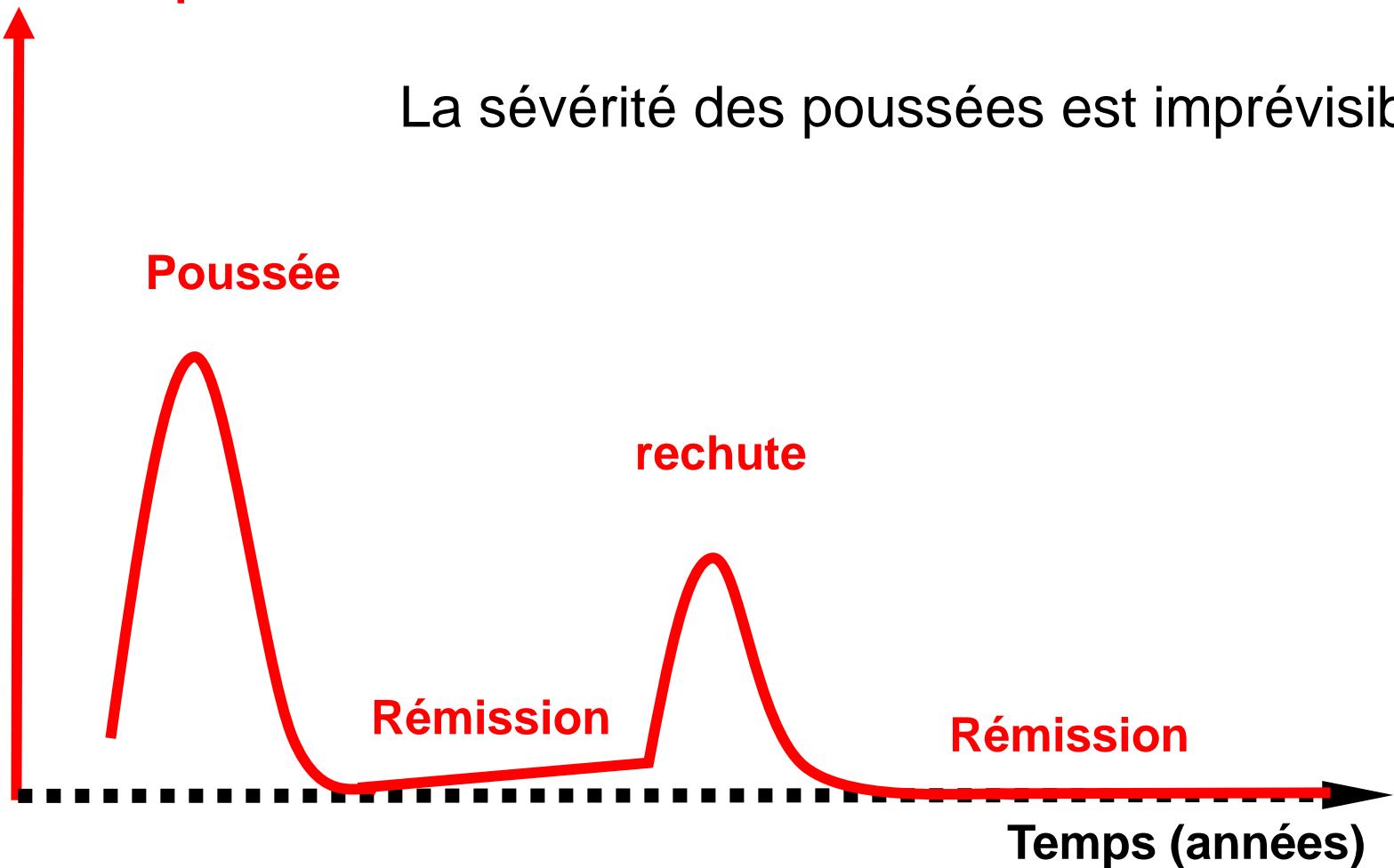
séquelles



# Lupus Systémique maladie chronique

Activité du lupus

La sévérité des poussées est imprévisible



# Le pronostic au long terme est fonction des rechutes

Il y a un lien statistique étroit entre le nombre de rechutes et:

- la qualité de vie
- l'augmentation des séquelles
- La mortalité

Stoll T, *Rheumatology* 2004

Mok CC, *Scand J Rheumatol* 2009

Ugarte-Gil MF, *Ann Rheum Dis* 2015

Corneloup M, *Rheumatology* 2019

- le nombre de poussées rénales
- le temps passé en poussée rénale

sont prédictifs de survenue et d'aggravation d'insuf rénale chronique

Parikh, *Clin JASN* 2014

CLINICAL SCIENCE

Remission and low disease activity (LDA) prevent damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort

**Table 2** Univariable and multivariable models of the impact of disease activity states on overall damage accrual

Disease activity state	Univariable model	Multivariable model
	IRR (95% CI)	IRR (95% CI)
Remission off-treatment	<b>0.74 (0.69 to 0.80)</b>	<b>0.75 (0.70 to 0.81)</b>
Remission on-treatment	<b>0.69 (0.63 to 0.76)</b>	<b>0.68 (0.62 to 0.75)</b>
LDA-TC	<b>0.76 (0.66 to 0.89)</b>	<b>0.79 (0.68 to 0.92)</b>
mLLDAS	<b>0.75 (0.64 to 0.89)</b>	<b>0.76 (0.65 to 0.89)</b>

# Rémission prolongée (> 5 ans) **sans aucun traitement**

Au moins 5 ans

Sans activité de la maladie

Sans traitement: corticoïdes, hydroxychloroquine et immunosup.

➤ 3% à 7% des malades

Urowitz MB, *J Rheumatol* 2005  
Steiman AJ, *J Rheumatol* 2014  
Zen M, *Ann Rheum Dis* 2015  
Medina-Quinones CV, *Arthritis Care Res* 2016  
Tsang-A-Sjoe MWP, *Rheumatology* 2017  
Mok CC, *Ann Rheum Dis* 2017

absence d'activité clinique sans GCs ni immunosupresseur

➤ possible chez

*Tsang-a-sjoe MWP, Rheumatology 2017*

*Steiman AJ, J Rheumatol 2014*

*Zen M, Ann Rheum Dis 2015*

*Urowitz MB, J Rheumatol 2005*

*Medina-Quiñones CV, Arthritis Care Res 2016*

*Mok CC, Ann Rheum Dis 2017*

absence d'activité clinique sans GCs ni immunosupresseur

➤ possible chez 2 - 32% des patients

*Tsang-a-sjoe MWP, Rheumatology 2017*

*Steiman AJ, J Rheumatol 2014*

*Zen M, Ann Rheum Dis 2015*

*Urowitz MB, J Rheumatol 2005*

*Medina-Quiñones CV, Arthritis Care Res 2016*

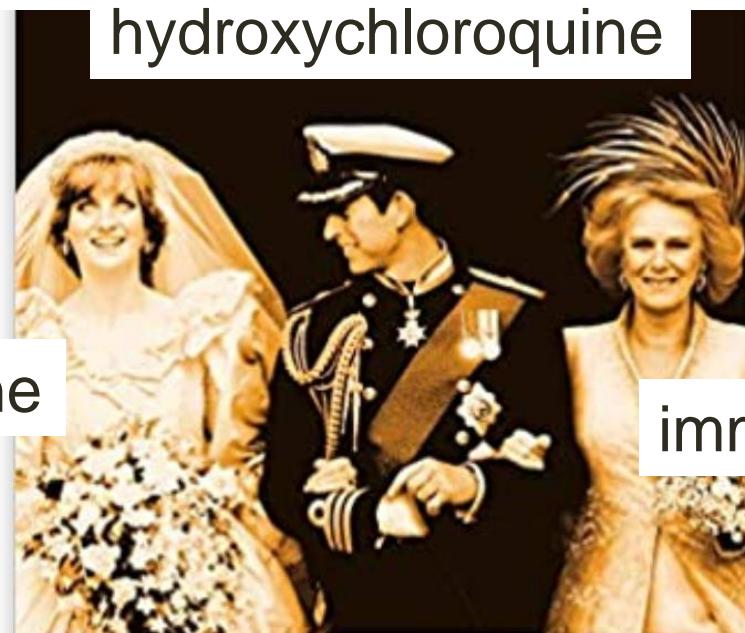
*Mok CC, Ann Rheum Dis 2017*

# QUEL TRAITEMENT DONNER EN PHASE DE REMISSION ?

hydroxychloroquine

prednisone

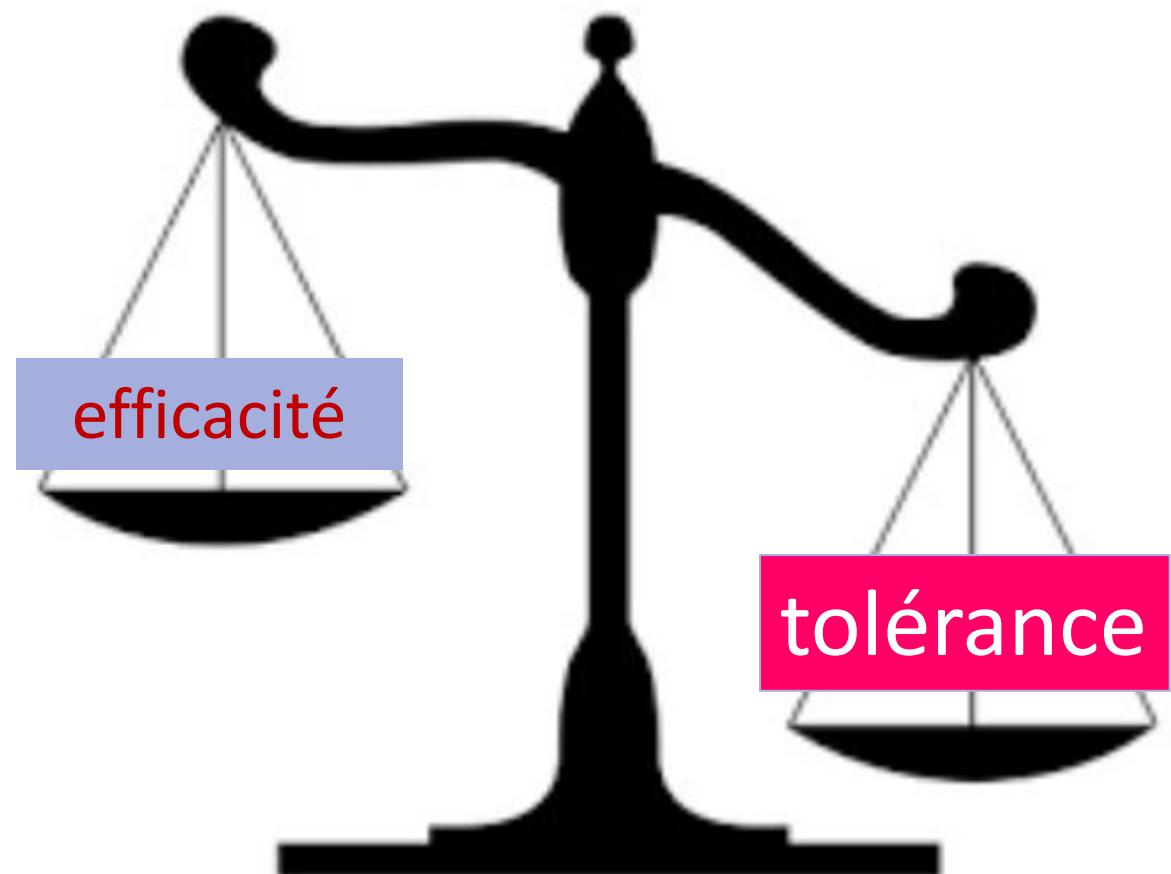
immunosupresseur



# On enlève progressivement les médicaments ayant permis de traiter la poussée/activité

Combien de temps maintenir ces traitements?

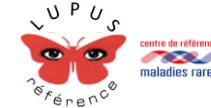
Lesquels maintenir?





prednisone

# Arrêt des faibles doses de corticoïdes au cours du lupus systémique en rémission ?



2 études observationnelles

## Cohorte de 148 malades

- On tente d'arrêter chez 91 malades
- On réussit à arrêter chez 77 malades
- Chez les malades ayant arrêtés: **18 poussées (23%)** en 2 ans
- Prédicteur de rechute: ancienneté de la dernière poussée

Tani C, RMD Open 2019

## Cohorte de 148 malades (78 néphropathies lupiques)

- On arrête la corticothérapie chez tous
- **31 poussées (21%)**
- dont 18 poussées rénales (12%), 5 anémies HAI (3%) et 1 neuropsy (1%)
- Souvent les deux premières années
- Prédicteurs de rechute: durée LS, durée corticothérapie, immunosup.

Goswami RP, Clin Rheumatol 2019

# Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial

Alexis Mathian ,<sup>1</sup> Micheline Pha,<sup>1</sup> Julien Haroche,<sup>1</sup> Fleur Cohen-Aubart,<sup>1</sup> Miguel Hié,<sup>1</sup> Marc Pineton de Chambrun,<sup>1</sup> Thi Huong Du Boutin,<sup>1</sup> Makoto Miyara,<sup>2</sup> Guy Gorochov,<sup>2</sup> Hans Yssel,<sup>2</sup> Patrick Cherin,<sup>1</sup> Hervé Devilliers,<sup>3</sup> Zahir Amoura<sup>1</sup>

**Objective:** to compare maintenance versus withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients for the prevention of flares.

Monocentric, 12-month, superiority, open-label, randomised controlled trial

52 weeks

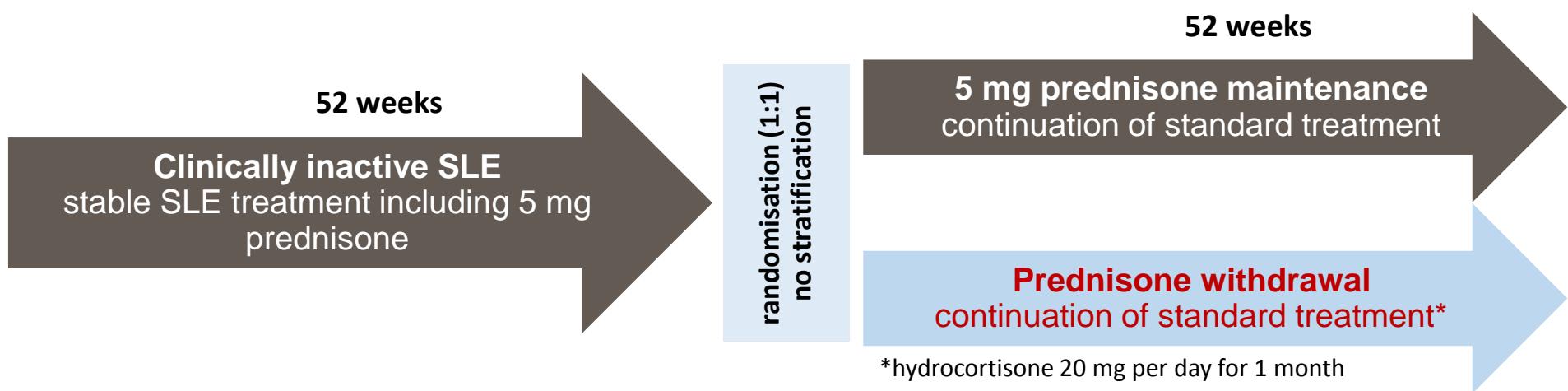
Clinically inactive SLE  
stable SLE treatment including 5 mg  
prednisone

# Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial

Alexis Mathian ,<sup>1</sup> Micheline Pha,<sup>1</sup> Julien Haroche,<sup>1</sup> Fleur Cohen-Aubart,<sup>1</sup> Miguel Hié,<sup>1</sup> Marc Pineton de Chambrun,<sup>1</sup> Thi Huong Du Boutin,<sup>1</sup> Makoto Miyara,<sup>2</sup> Guy Gorochov,<sup>2</sup> Hans Yssel,<sup>2</sup> Patrick Cherin,<sup>1</sup> Hervé Devilliers,<sup>3</sup> Zahir Amoura<sup>1</sup>

**Objective:** to compare maintenance versus withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients for the prevention of flares.

Monocentric, 12-month, superiority, open-label, randomised controlled trial



# Baseline characteristics of the study subjects

Characteristics	Maintenance group (N=61)	Withdrawal group (N=63)
Age, yrs	41±1.7	44±1.6
Women	55 (90)	56 (89)
Disease duration, mths	147±86	163±96
Quiescence duration, mths	56±6	68±7
History of		
lupus nephritis	21 (34)	26 (41)
neuropsychiatric lupus	4 (7)	8 (13)
SLICC damage index score	0.5±0.1	0.7±0.2
Low C3	17 (28)	18 (29)
Increased dsDNA binding	29 (48)	28 (46)
HCQ use	57 (93)	56 (89)
Corticoid duration, mths	137±11	145±13
Immunosuppressive drugs	17 (28)	16 (25)

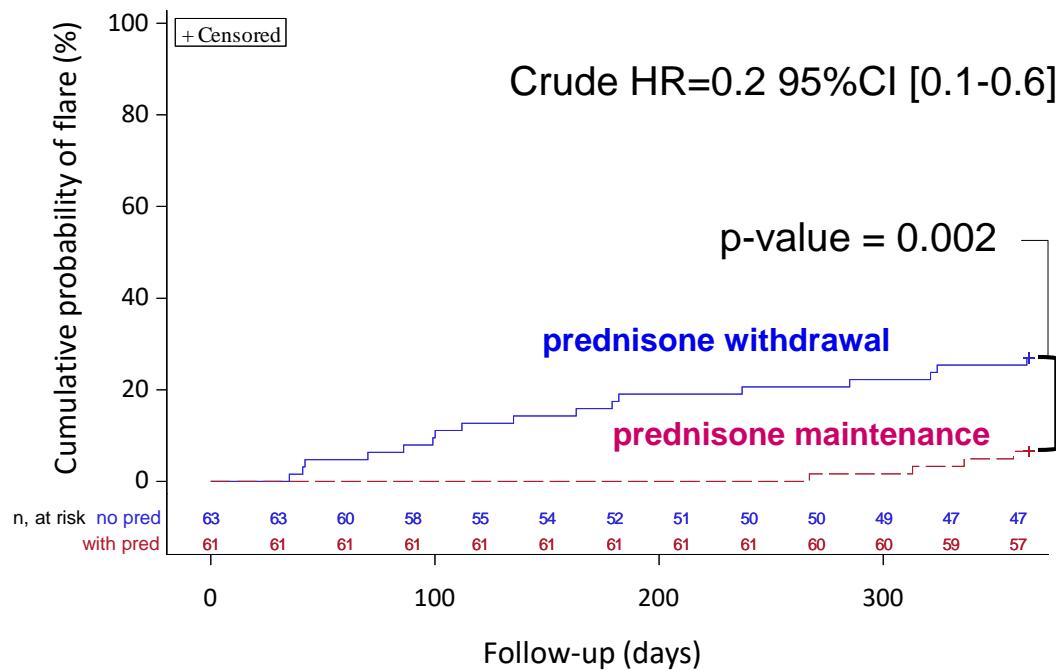
Values are expressed as n (%), unless stated otherwise; Plus-minus values are means±SD.

# Results for primary endpoint

	Maintenance group (N=61)	Withdrawal group (N=63)	Relative Risk (95%CI)	p-value <sup>a</sup>
<b>Flare according to SELENA-SLEDAI Flare</b>	4 (7)	17 (27)	0.2 (0.1-0.7)	0.003

Values are the number (%) of patients; <sup>a</sup>using Fisher's exact test; <sup>b</sup>compared to patients in "no flare" group as the reference.

# Kaplan-Meier curve of the cumulative probability of flare



# Results for secondary endpoints

	Maintenance group (N=61)	Withdrawal group (N=63)	Relative Risk (95%CI)	p-value <sup>a</sup>
<b>Flare according to SFI</b>	4 (7)	17 (27)	0.2 (0.1-0.7)	0.003
no flare	57 (93)	46 (73)	1 (Ref.)	Ref.
mild/moderate	3 (5)	12 (19)	0.2 (0.1-0.8) <sup>b</sup>	0.01
severe	1 (2)	5 (8)	0.2 (0.1-1.5) <sup>b</sup>	0.10
<b>Flare according to BILAG 2004 index flare</b>	4 (7)	17 (27)	0.2 (0.1-0.7)	0.003
no flare	57 (93)	46 (73)	1 (Ref.)	Ref.
mild	3 (5)	9 (14)	0.3 (0.1-1.1) <sup>b</sup>	0.07
moderate	0 (0)	3 (5)	NA <sup>b</sup>	0.10
severe	1 (2)	5 (8)	0.2 (0.1-1.5) <sup>b</sup>	0.10
moderate + severe	1 (2)	8 (13)	0.1 (0.1-0.9) <sup>b</sup>	0.01
<b>Patients experiencing an increase in the SDI</b>	0 (0)	3 (5)	NA	0.24

Values are the number (%) of patients; <sup>a</sup>using Fisher's exact test; <sup>b</sup>compared to patients in "no flare" group as the reference.

# Results for secondary endpoints

	Maintenance group (N=61)	Withdrawal group (N=63)	Relative Risk (95%CI)	p-value <sup>a</sup>
<b>Flare according to SFI</b>				
no flare	4 (7)	17 (27)	0.2 (0.1-0.7)	0.003
mild/moderate	57 (93)	46 (73)	1 (Ref.)	Ref.
severe	3 (5)	12 (19)	0.2 (0.1-0.8) <sup>b</sup>	0.01
	1 (2)	5 (8)	0.2 (0.1-1.5) <sup>b</sup>	0.10
<b>Flare according to BILAG 2004 index flare</b>				
no flare	4 (7)	17 (27)	0.2 (0.1-0.7)	0.003
mild	57 (93)	46 (73)	1 (Ref.)	Ref.
moderate	3 (5)	9 (14)	0.3 (0.1-1.1) <sup>b</sup>	0.07
severe	0 (0)	3 (5)	NA <sup>b</sup>	0.10
moderate + severe	1 (2)	5 (8)	0.2 (0.1-1.5) <sup>b</sup>	0.10
	1 (2)	8 (13)	0.1 (0.1-0.9) <sup>b</sup>	0.01
<b>Patients experiencing an increase in the SDI</b>	0 (0)	3 (5)	NA	0.24

Values are the number (%) of patients; <sup>a</sup>using Fisher's exact test; <sup>b</sup>compared to patients in "no flare" group as the reference.

# Results for secondary endpoints

	Maintenance group (N=61)	Withdrawal group (N=63)	Relative Risk (95%CI)	p-value <sup>a</sup>
<b>Flare according to SFI</b>	4 (7)	17 (27)	0.2 (0.1-0.7)	0.003
no flare	57 (93)	46 (73)	1 (Ref.)	Ref.
mild/moderate	3 (5)	12 (19)	0.2 (0.1-0.8) <sup>b</sup>	0.01
severe	1 (2)	5 (8)	0.2 (0.1-1.5) <sup>b</sup>	0.10
<b>Flare according to BILAG 2004 index flare</b>	4 (7)	17 (27)	0.2 (0.1-0.7)	0.003
no flare	57 (93)	46 (73)	1 (Ref.)	Ref.
mild	3 (5)	9 (14)	0.3 (0.1-1.1) <sup>b</sup>	0.07
moderate	0 (0)	3 (5)	NA <sup>b</sup>	0.10
severe	1 (2)	5 (8)	0.2 (0.1-1.5) <sup>b</sup>	0.10
moderate + severe	1 (2)	8 (13)	0.1 (0.1-0.9) <sup>b</sup>	0.01
<b>Patients experiencing an increase in the SDI</b>	0 (0)	3 (5)	NA	0.24

Values are the number (%) of patients; <sup>a</sup>using Fisher's exact test; <sup>b</sup>compared to patients in "no flare" group as the reference.

# Results for secondary endpoints

	Maintenance group (N=61)	Withdrawal group (N=63)	Relative Risk (95%CI)	p-value <sup>a</sup>
<b>Flare according to SFI</b>	4 (7)	17 (27)	0.2 (0.1-0.7)	0.003
no flare	57 (93)	46 (73)	1 (Ref.)	Ref.
mild/moderate	3 (5)	12 (19)	0.2 (0.1-0.8) <sup>b</sup>	0.01
severe	1 (2)	5 (8)	0.2 (0.1-1.5) <sup>b</sup>	0.10
<b>Flare according to BILAG 2004 index flare</b>	4 (7)	17 (27)	0.2 (0.1-0.7)	0.003
no flare	57 (93)	46 (73)	1 (Ref.)	Ref.
mild	3 (5)	9 (14)	0.3 (0.1-1.1) <sup>b</sup>	0.07
moderate	0 (0)	3 (5)	NA <sup>b</sup>	0.10
severe	1 (2)	5 (8)	0.2 (0.1-1.5) <sup>b</sup>	0.10
moderate + severe	1 (2)	8 (13)	0.1 (0.1-0.9) <sup>b</sup>	0.01
<b>Patients experiencing an increase in the SDI</b>	0 (0)	3 (5)	NA	0.24

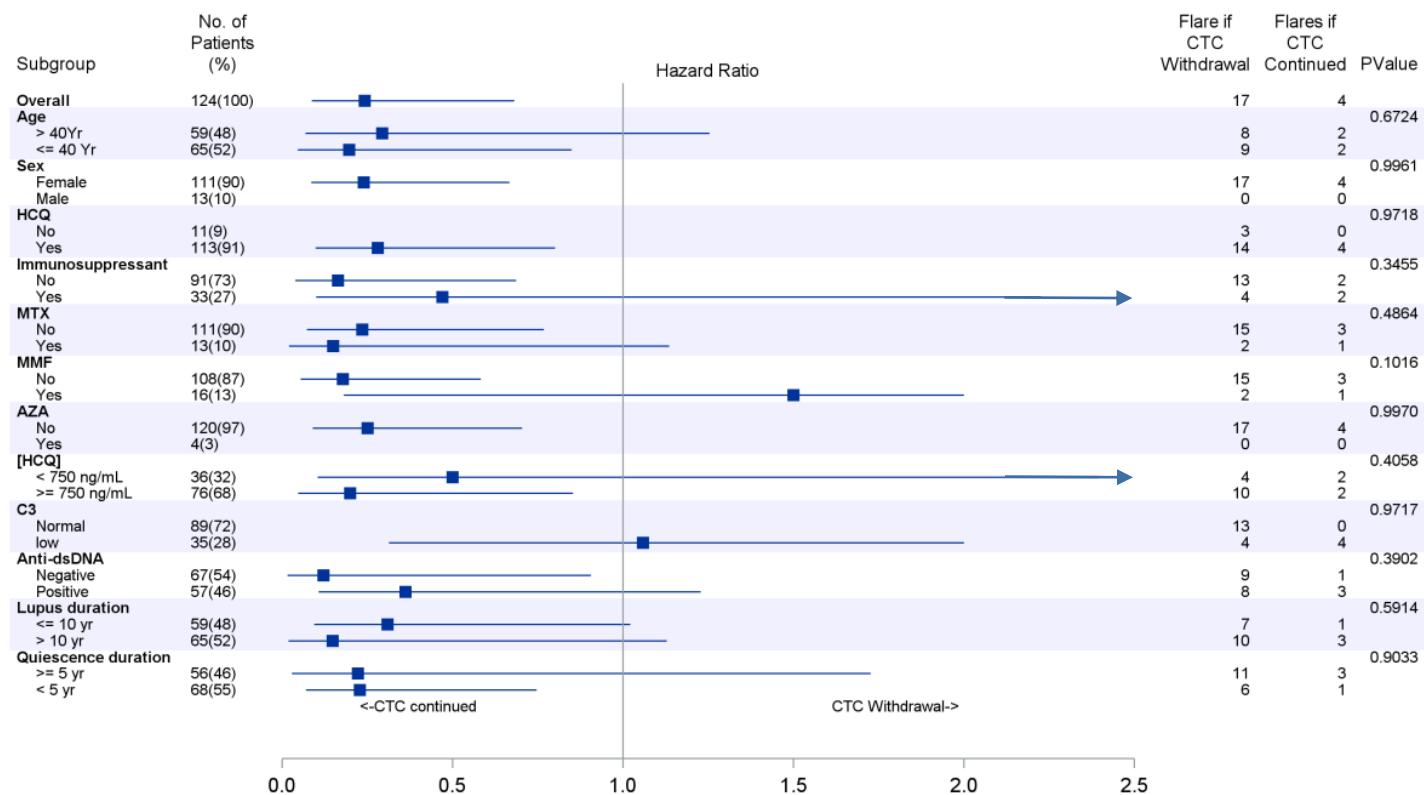
Values are the number (%) of patients; <sup>a</sup>using Fisher's exact test; <sup>b</sup>compared to patients in "no flare" group as the reference.

# Results for secondary endpoints

	Maintenance group (N=61)	Withdrawal group (N=63)	Relative Risk (95%CI)	p-value <sup>a</sup>
<b>Flare according to SFI</b>	4 (7)	17 (27)	0.2 (0.1-0.7)	0.003
no flare	57 (93)	46 (73)	1 (Ref.)	Ref.
mild/moderate	3 (5)	12 (19)	0.2 (0.1-0.8) <sup>b</sup>	0.01
severe	1 (2)	5 (8)	0.2 (0.1-1.5) <sup>b</sup>	0.10
<b>Flare according to BILAG 2004 index flare</b>	4 (7)	17 (27)	0.2 (0.1-0.7)	0.003
no flare	57 (93)	46 (73)	1 (Ref.)	Ref.
mild	3 (5)	9 (14)	0.3 (0.1-1.1) <sup>b</sup>	0.07
moderate	0 (0)	3 (5)	NA <sup>b</sup>	0.10
severe	1 (2)	5 (8)	0.2 (0.1-1.5) <sup>b</sup>	0.10
moderate + severe	1 (2)	8 (13)	0.1 (0.1-0.9) <sup>b</sup>	0.01
<b>Patients experiencing an increase in the SDI</b>	0 (0)	3 (5)	NA	0.24

Values are the number (%) of patients; <sup>a</sup>using Fisher's exact test; <sup>b</sup>compared to patients in "no flare" group as the reference.

# Subgroup analysis of the primary endpoint by preselected baseline characteristics

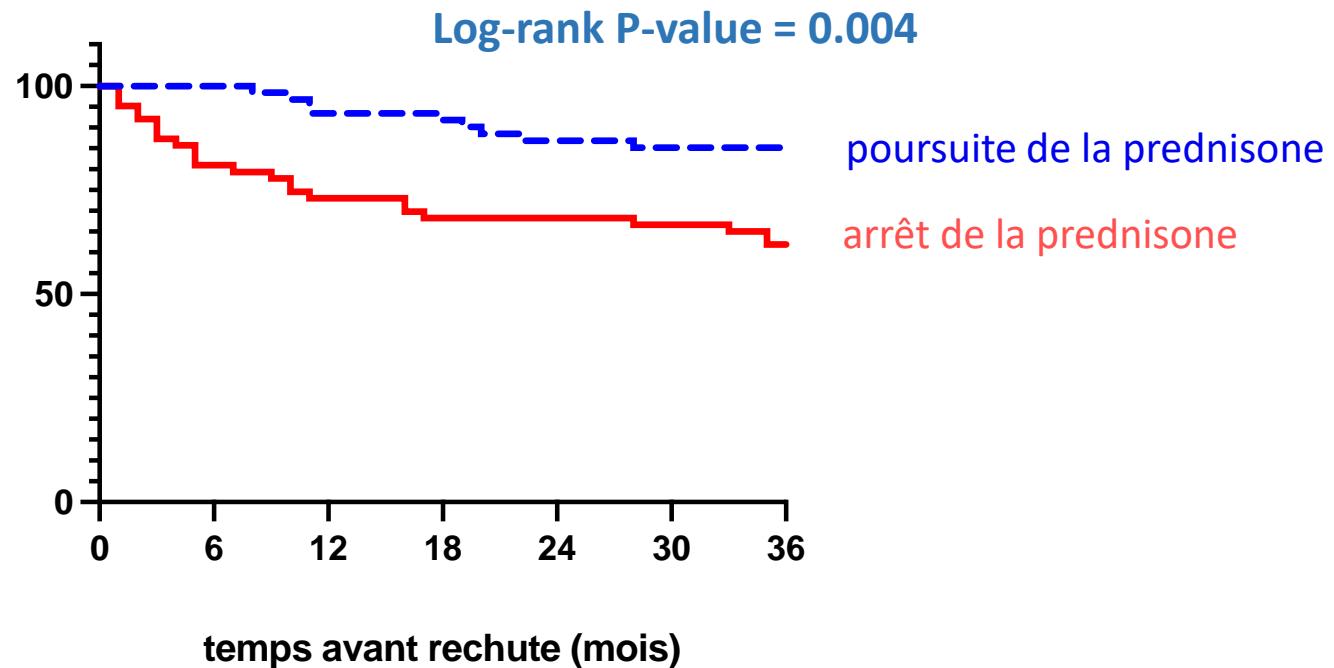


Type of Adverse Events	Adverse Events, n
<b>Prednisone maintenance group</b>	
Pyelonephritis	2
<b>Prednisone Withdrawal group</b>	
Osteoporosis-related bone fracture	2
Adrenal insufficiency	1
Pyelonephritis	1
Retinal antimalarials toxicity	1
Cataract	1

In a post-hoc statistical analysis, the mean $\pm$ SD variation of the composite glucocorticoid toxicity index (GTI) between baseline and month 12 was similar in the maintenance ( $3.3\pm13.0$ ) and the withdrawal groups ( $3.7\pm16.5$ ) ( $p=0.9$ ). The proportion of patients who experienced a worsening in their composite GTI between baseline and month 12 was also similar in the two groups (23% vs 29%,  $p=0.5$ ).

# Résultats à 3 ans: probabilité de rechute (SFI)

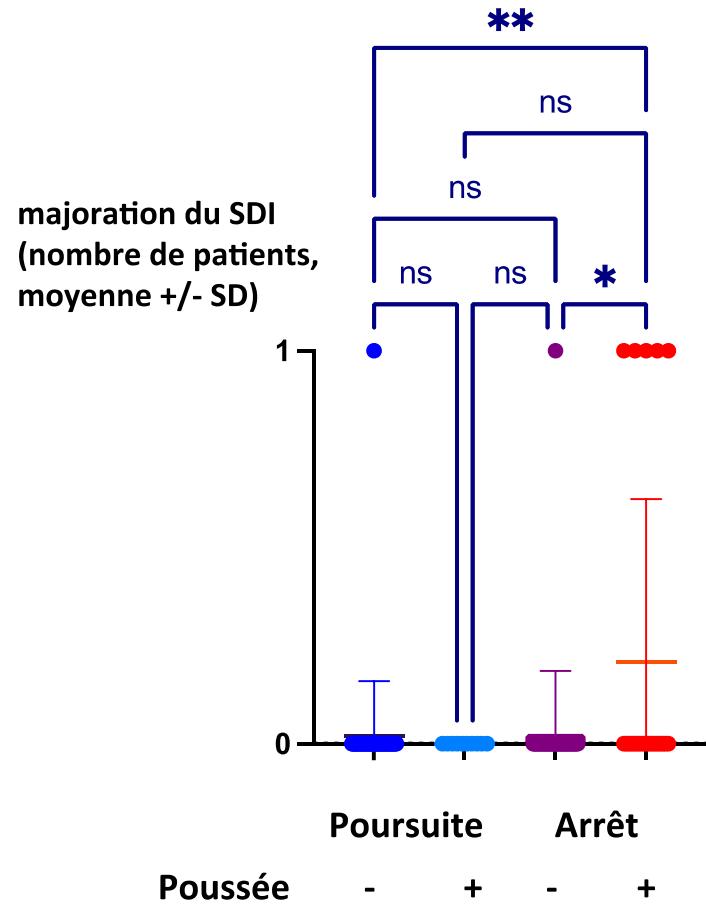
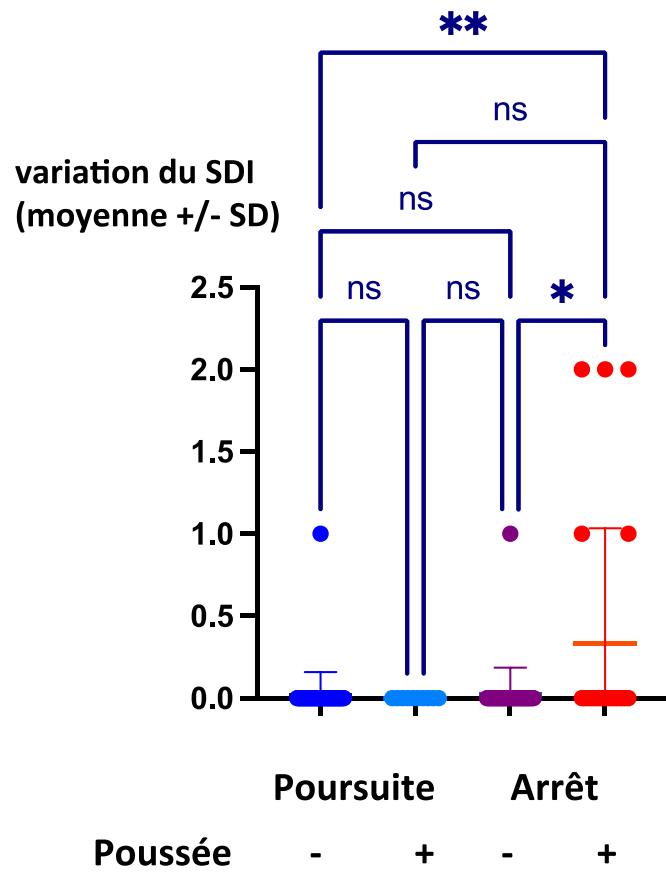
Absence de rechute



## Résultats à 3 ans: séquelles - SLICC damage index

	Poursuite (N=61)	Arrêt (N=63)	p
SDI, moyenne ±SD	0,52±0,85	0,79±1,42	0,529
Variation du SDI, moyenne ±SD	0,02±0,13	0,16±0,48	0,050
Majoration du SDI, nb de patients (%)	1 (2)	6 (10)	0,115

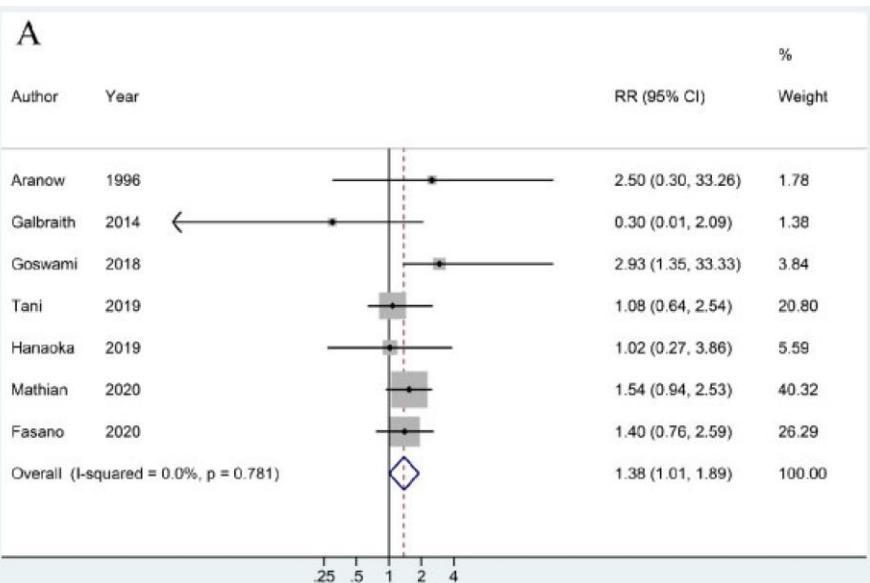
# Résultats à 3 ans: séquelles - SLICC damage index



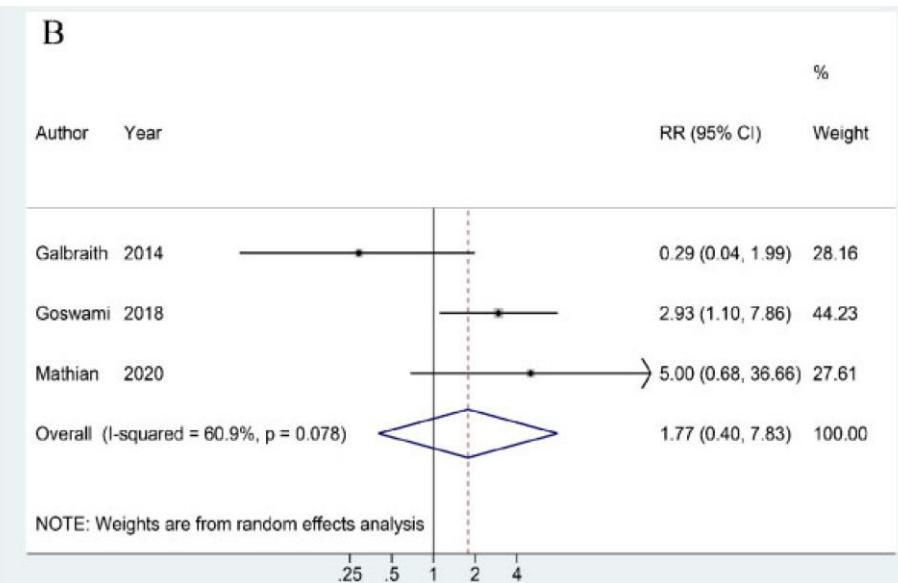
# Systematic review and meta analysis

## 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

### Global Flare



### Severe Flare



HCQ was more frequently used in GC withdrawal group

Ji et al. Rheumatology 2021

# Efficacité des faibles doses de corticoïde en dehors du lupus systémique

5 mg de prednisolone au long cours sont efficaces pour :

- Prévenir les rechutes de vascularite à ANCA

*Walsh M Arthritis Care Res 2010*

- Prévenir les rechutes de polyarthrite rhumatoïde

*Tengstrand B, Scand J Rheumatol 2007*

*Pincus T, Ann Rheum Dis 2009*

*Burmester GR Lancet 2020*

- Baisser l'activité et la progression des lésions articulaires dans la polyarthrite rhumatoïde (GLORIA)

*Boers M, Ann Rheum Dis 2022*

# Toxicité de la corticothérapie dans le lupus: discussion

Les malades les plus graves sont les plus traités par corticoïdes

*Thamer M, J Rheumatol 2009*

Difficile séparation des séquelles de la maladie et des traitements

*Apostolopoulos, Lupus science & medicine 2016*

**Corticoïdes = indicateur de substitution d'activité du lupus?**

conséquences des posologies importantes courtes et des posologies faibles au long cours?

# Toxicité des très faibles doses de corticoïde au long cours dans le lupus ?

- Pas de preuve scientifique

*Thamer M, J Rheumatol 2009*

*Petri M, Arthritis Rheum 2012*

*Ruiz-Arruza I, Rheumatology 2014*

*Al sawah s, Lupus Sci Med 2015*

*Apostolopoulos D, Lupus Sci Med 2016*

*Tsang-a-sjoe MWP, Rheumatology 2017*

- Sauf pour le risque infectieux (polyarthrite rhum.)

*Boers M, Ann Rheum Dis 2022*

- Est-ce qu'il existe un seuil de toxicité ?

**Table 2** Factors associated with damage accrual (n=162)

	Adjusted* OR for damage accrual ( $\Delta$ SDI>0)	
	OR (95% CI)	p Value
Cumulative prednisolone (mg)		
First quartile (0, 0)		1
Second quartile (168, 4568)	2.19 (0.65 to 7.43)	0.21
Third quartile (5054, 9205)	3.56 (1.07 to 11.8)	0.04
Fourth quartile (9310, 56635)	13.46 (3.59 to 50.4)	<0.01

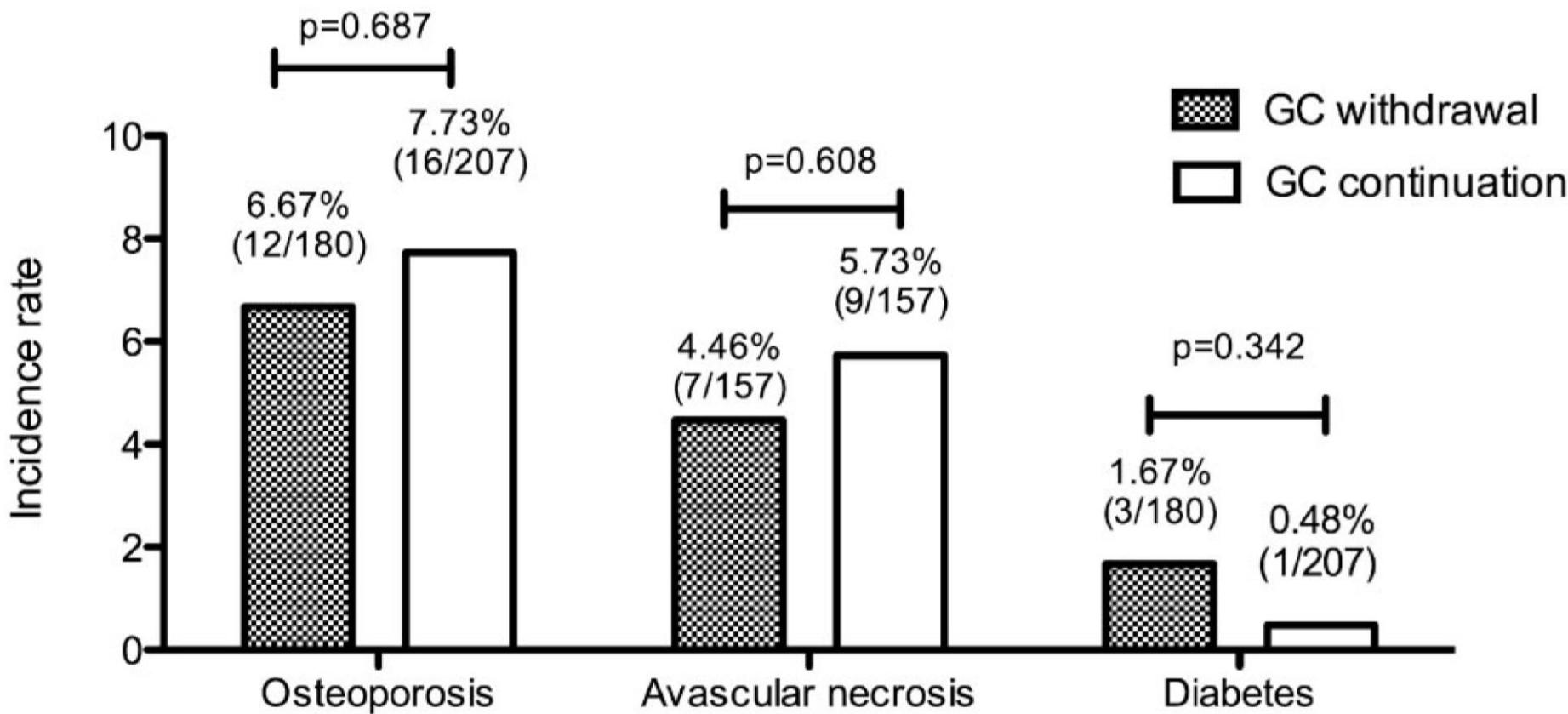
# Prednisone, Lupus Activity, and Permanent Organ Damage

MAE THAMER, MIGUEL A. HERNÁN, YI ZHANG, DENNIS COTTER, and MICHELLE PETRI

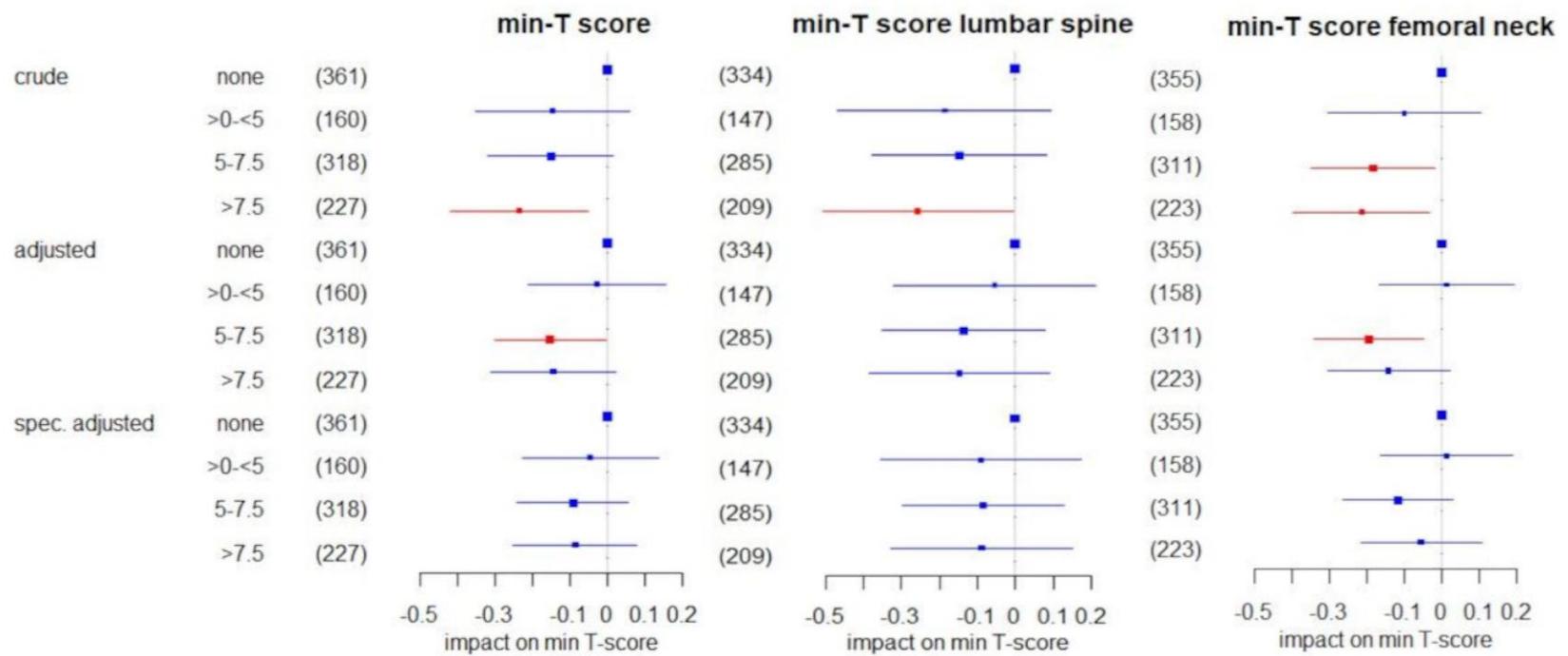
Table 4. Hazard ratio of organ damage (n = 141) by cumulative average dose of prednisone.

Cumulative Average Prednisone Dose (mg/mo)	% of Patient-mos	No. of Events	Unadjusted Model		Conventionally-Adjusted Model*		Weighted Model*	
			HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
0	35.9	34	Ref		Ref		Ref	
> 0–180	37.0	49	1.58	1.00, 2.50	2.01	1.11, 3.63	1.16	0.54, 2.50
> 180–360	14.9	29	2.10	1.24, 3.55	2.46	1.17, 5.16	1.50	0.58, 3.88
> 360–540	6.7	18	3.04	1.67, 5.53	3.54	1.55, 8.12	1.64	0.58, 4.69
> 540	5.5	21	4.19	2.35, 7.47	4.10	1.74, 9.65	2.51	0.87, 7.27

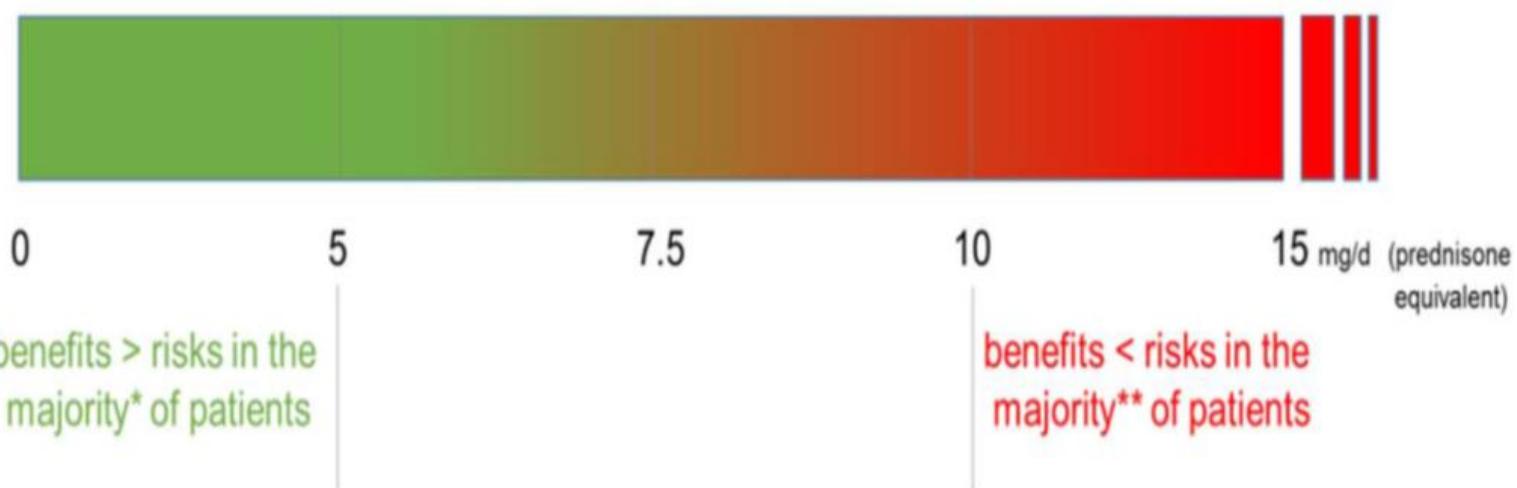
\*Adjusted for age, sex, race/ethnicity, baseline prednisone dose, baseline SLE activity, baseline organ damage, and time-varying covariates. HR: hazard ratio.



# Optimising both disease control and glucocorticoid dosing is essential for bone protection in patients with rheumatic disease



# 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



à l'exception des patients présentant un risque cardiovasculaire élevé

hydroxychloroquine



# HYDROXYCHLOROQUINE TRAITEMENT DE FOND DU LS

---

400 mg/j sauf si insuffisance rénale

0,18 euro le comprimé

AMM dans la « prévention des rechutes des lupus systémiques »

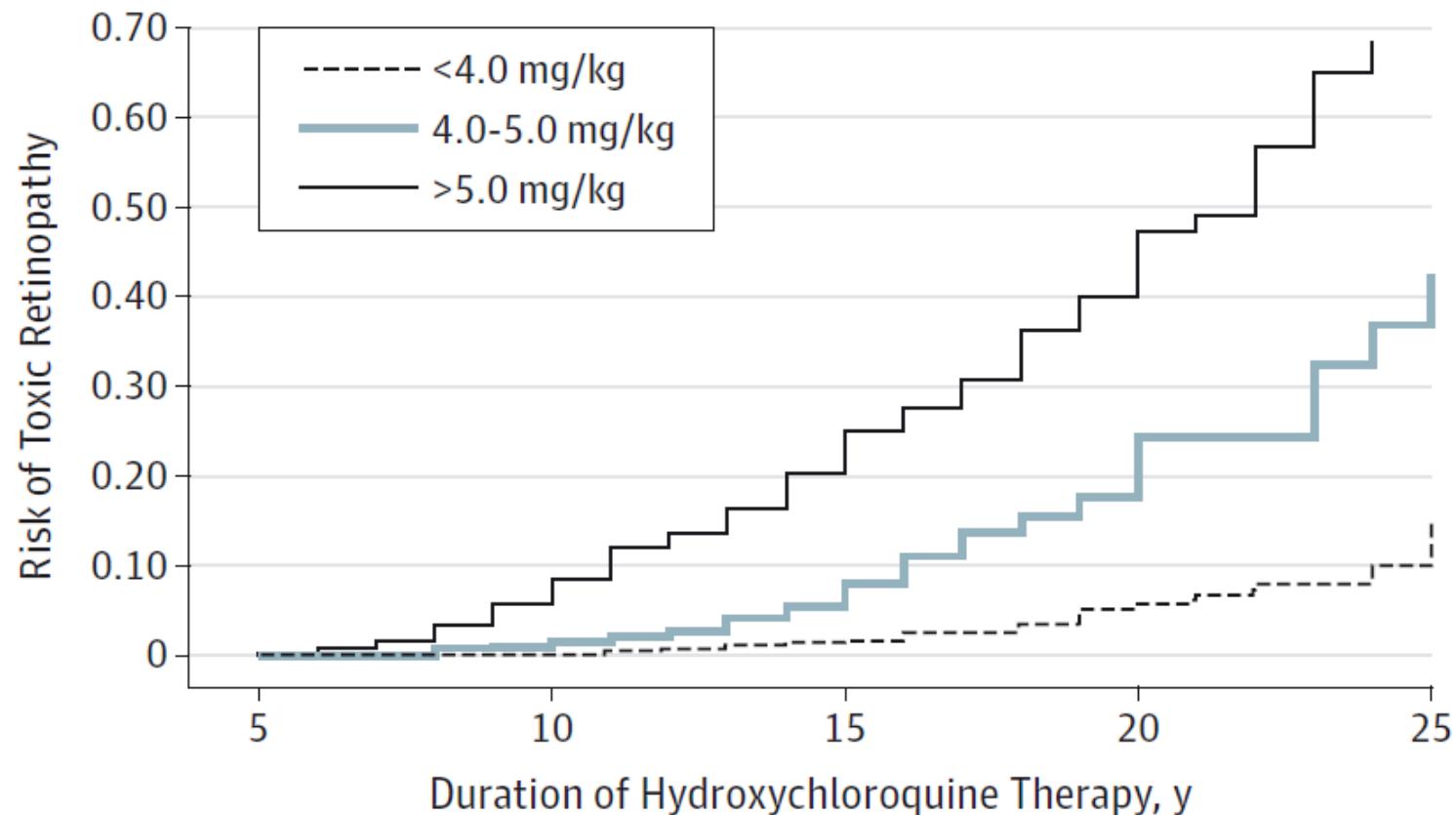
Poursuivre pdt la grossesse

[HCQ] = évaluation de l'observance

**Tous les LS devraient être sous HCQ**

	<b>Melles, 2014 JAMA Oph</b>	<b>Petri, 2020 Art &amp; Rheum</b>	<b>Lenfant, 2020 Rheumatology</b>
Protocole	Rétrospective	Prospective	Case-control rétrospective
	2361 patients	537 patients	23 cas vs 547 témoins
	Durée HCQ ≥ 5 ans	dosage HCQ	HCQ ≥ 6 mois
Prévalence	7,5 % Après 20 ans: 20%	4,3 % Après 15 ans: >10%	
Facteurs de risque	<b>&gt; 5 mg/kg/j durée HCQ diminution DFG tamoxifène IMC faible</b>	<b>résiduelle (moy / max) durée HCQ sujets âgés IMC important</b>	<b>dose cumulée durée HCQ diminution DFG origine géographique (Afrique)</b>

### Cumulative risk at 3 use levels



## Recommendation

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

HCQ  $\leq$  5 mg/kg de poids réel  
Moins en cas de rémission prolongée?

Cependant: aucune donnée scientifique

## EPIDEMIOLOGICAL SCIENCE

# Flares after hydroxychloroquine reduction or discontinuation: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort

**Table 4** Adjusted HRs with 95% CIs for SLE flares associated with HCQ reduction analyses

HCQ reduction versus maintenance			
	No. of patients	Absolute flare rate/100 person-years (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)*
Main analysis	1342	40.0 (36.4 to 43.9) vs 31.9 (29.0 to 35.1)	1.20 (1.04 to 1.38)
Stratified analyses:			
Low disease activity† state at time-zero			
Yes	815	37.5 (33.2 to 42.4) vs 27.8 (24.5 to 31.6)	1.32 (1.10 to 1.60)
No	527	43.9 (38.0 to 50.6) vs 39.8 (34.3 to 46.1)	1.04 (0.84 to 1.29)
Remission‡ at time-zero			
Yes	196	26.2 (20.1 to 34.1) vs 13.2 (9.5 to 18.4)	2.14 (1.34 to 3.42)
No	1146	46.3 (41.9 to 51.1) vs 41.7 (37.8 to 46.0)	1.14 (0.98 to 1.32)

# HCQ Dose per ophthalmology Guidelines and the Risk of SLE Flares

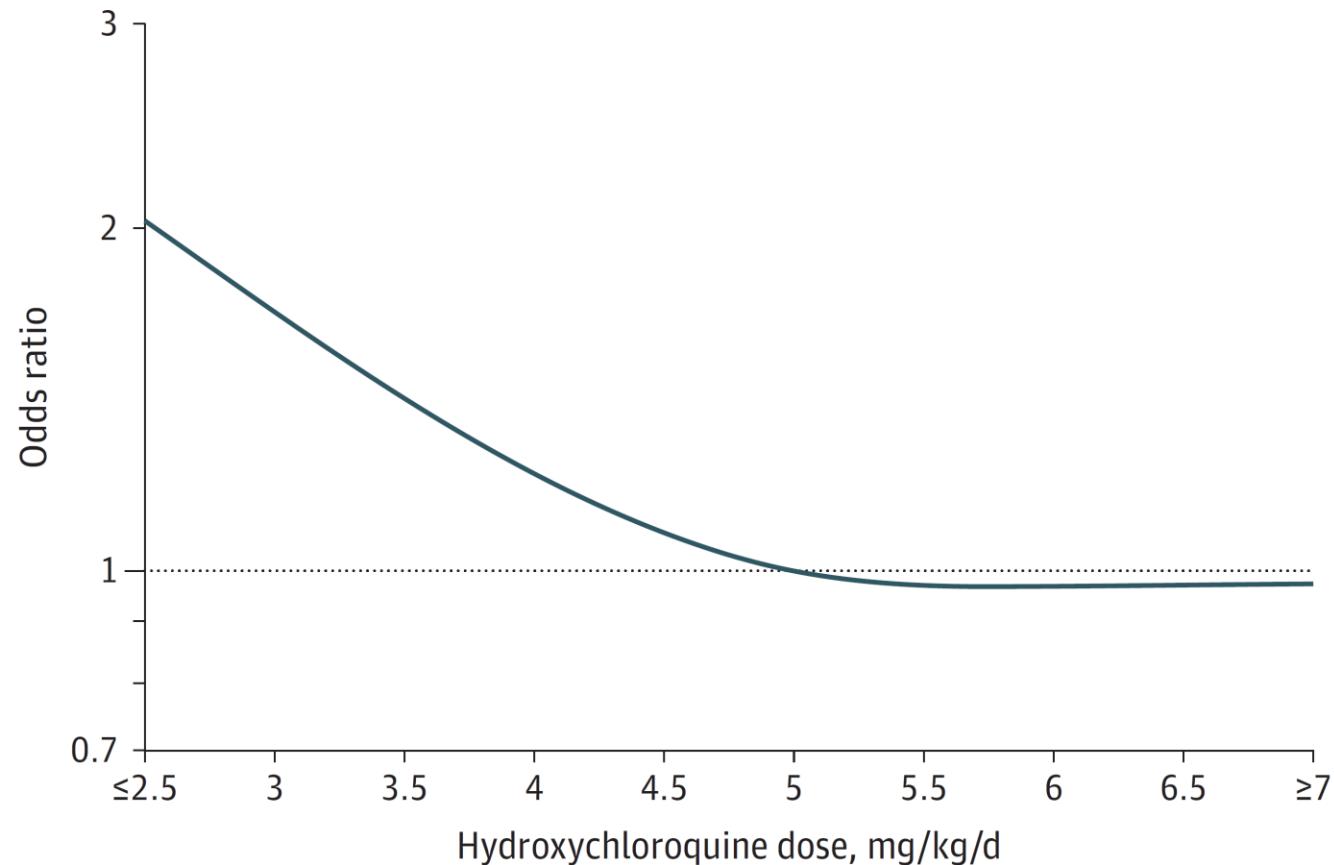
Table. Association of Hydroxychloroquine Dose With Risk of Systemic Lupus Erythematosus Flares

Hydroxychloroquine dose, mg/kg/d	Periods		OR (95% CI)	
	Lupus flare cases (n = 308)	Nonflare controls (n = 420)	Unadjusted	Adjusted <sup>a</sup>
<b>Overall analysis</b>				
All rSFI flares <sup>b</sup>				
>5	131	185	1 [Reference]	1 [Reference]
≤5	177	235	1.86 (1.00-3.47)	1.98 (1.03-3.79)
Moderate or severe flares				
>5	52	101	1 [Reference]	1 [Reference]
≤5	89	142	4.04 (1.35-12.09)	6.04 (1.71-21.30)

---

**Figure. Estimated Odds Ratio for Lupus Flares According to the Average Weight-Based Hydroxychloroquine Dose**

---





immunosupresseur

# Prevalence of flare after immunosuppressant discontinuation in patients with SLE in remission

---

319 patients traités avec un immunosupresseur

105 patients arrêtent car ils sont en rémission

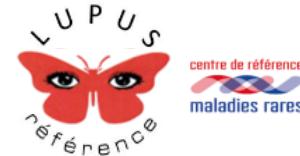
46% MMF; 29% AZA; 13% MTX; 7% CsA et 6% CYC

Longueur moyenne de surveillance après l'arrêt de l'immunosup. 96 mois

⇒ 26 (24,8%) malades ont une poussée

⇒ dont 7 une poussée rénale

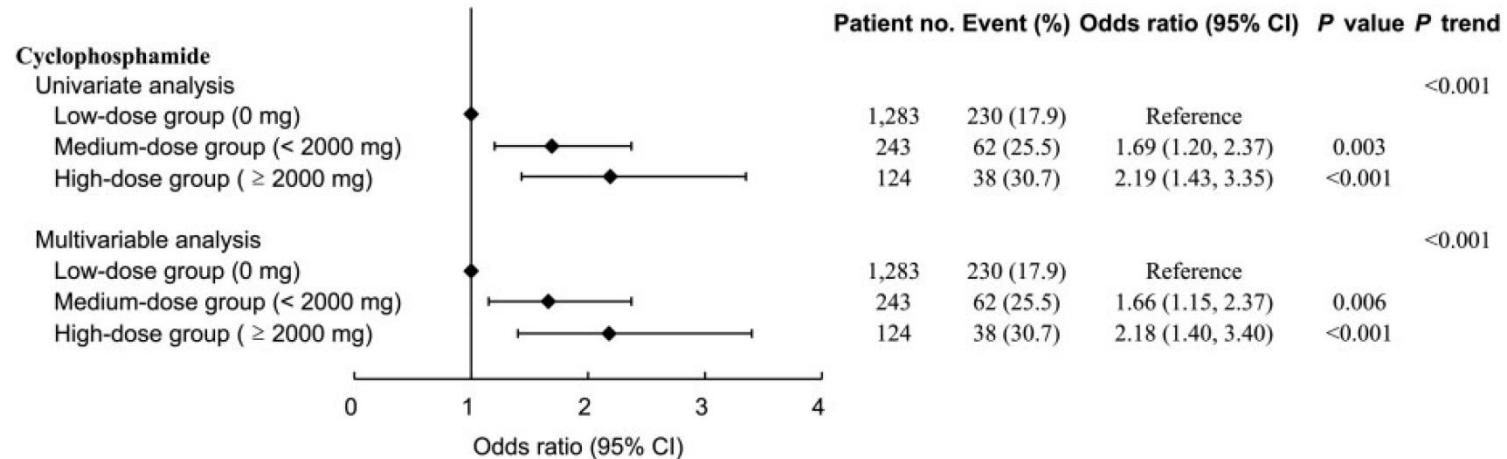
# THE RELATIONSHIP BETWEEN CANCER AND MEDICATION EXPOSURES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A CASE–COHORT STUDY



**Table 3** Adjusted hazard ratio (HR) estimates for haematological cancer occurrence in systemic lupus erythaematosus (SLE) after immunosuppressive exposure, lag-time 5 years\*

Exposure†	HR	95% CI
Immunosuppressive exposure	2.29	1.02–5.15
Anti-malarial agents	1.88	0.86–4.11
Systemic glucocorticoids	1.63	0.72–3.66
NSAIDs	0.71	0.27–1.86
Aspirin	0.88	0.33–2.36
Tobacco use‡	0.79	0.54–1.15
Age $\geqslant 65$	2.71	0.96–7.61
Female sex	1.99	0.56–7.10
White	1.04	0.50–2.14
Damage§	2.10	1.01–4.40
Residence in North America	1.08	0.43–2.71
Sjögren syndrome¶	1.08	0.35–3.37
Cohort entry before 1990	2.38	1.07–5.32

**FIG. 2** The effect of CYC on cancer risk in patients with SLE by cumulative dose



## **Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate A Randomized Trial**

Augmentation significative de:

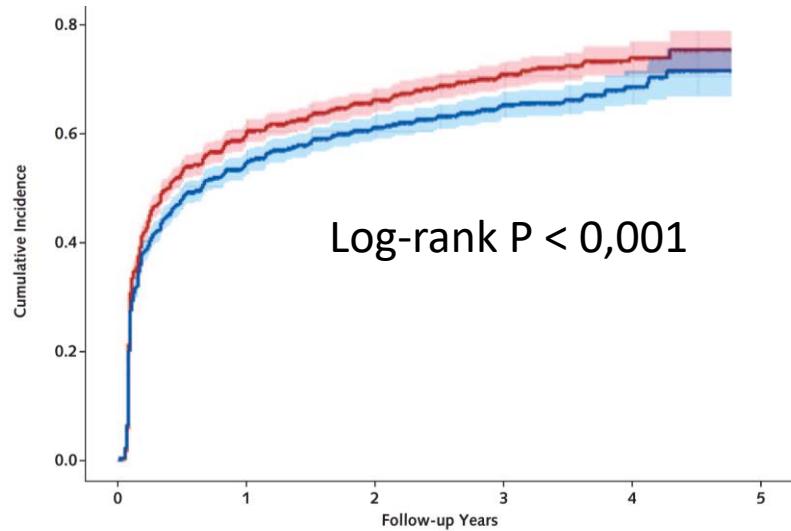
- Cancer de la peau (HR, 2.05 [CI, 1.28 to 3.28])

# Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate

## A Randomized Trial

Augmentation significative de:

- Cancer de la peau (HR, 2.05 [CI, 1.28 to 3.28])
- Effets indésirables hématologiques

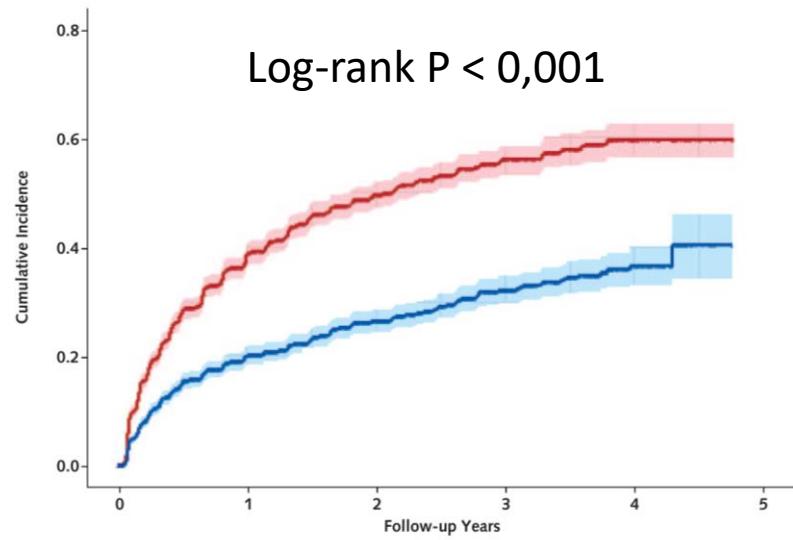


# Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate

## A Randomized Trial

Augmentation significative de:

- Cancer de la peau (HR, 2.05 [CI, 1.28 to 3.28])
- Effets indésirables hématologiques
- Effets indésirables hépatiques

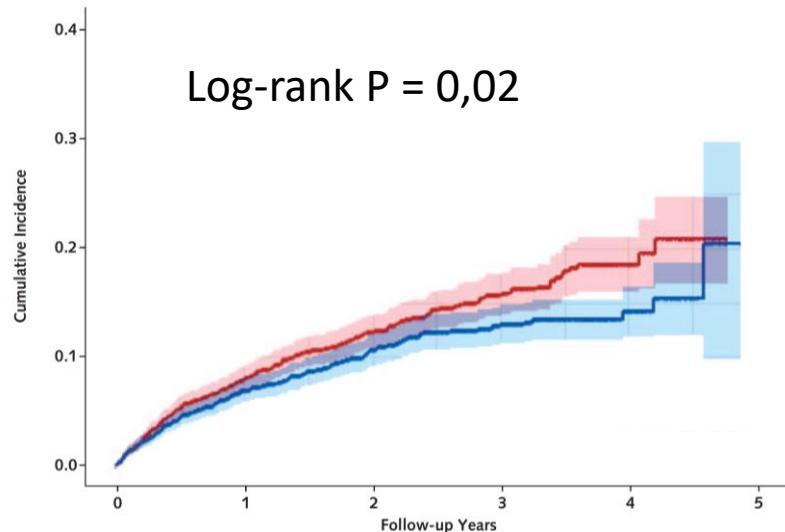


# Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate

## A Randomized Trial

Augmentation significative de:

- Cancer de la peau (HR, 2.05 [CI, 1.28 to 3.28])
- Effets indésirables hématologiques
- Effets indésirables hépatiques
- Effets indésirables gastro-intestinaux

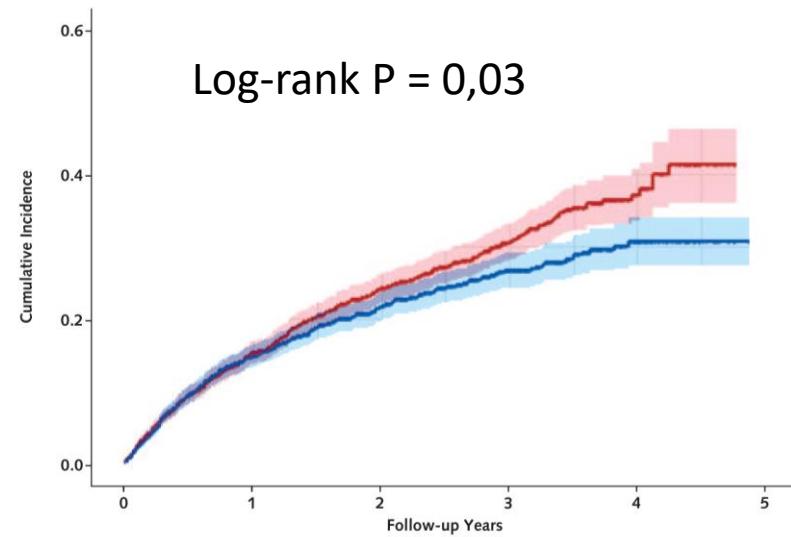


# Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate

## A Randomized Trial

Augmentation significative de:

- Cancer de la peau (HR, 2.05 [CI, 1.28 to 3.28])
- Effets indésirables hématologiques
- Effets indésirables hépatiques
- Effets indésirables gastro-intestinaux
- Effets indésirables infectieux



# Conclusions

Ne plus penser que la survenue d'effet indésirable de la corticothérapie est le prix à payer pour traiter le lupus

Pred  $\leq$  5mg/j fait partie de l'arsenal thérapeutique du traitement de fond

Pas nécessaire chez tous les patients

Poursuivre ou pas une très faible corticothérapie: la décision doit être individualisée

**Aucun traitement n'est anodin**

**“... Not to forget that complete withdrawal is not the only, and certainly not the most crucial, measure to minimise GC toxicity...”**

# MIEUX DEFINIR L'ACTIVITE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE ET PRÉDIRE LA RECHUTE



# Insuffisance surrénale post-corticothérapie

## Comment arrêter la corticothérapie?

**Corticothérapie courte (<3 mois): éducation**

**Corticothérapie longue:**

Le risque, en dehors de stress, existe quand prednisone  $\leq$  5 mg/j

Rare  $\Rightarrow$  pas de consensus

- Education sur le risque d'ISPC

Et

- OHcortisone en cas de stress (infection ou chirurgie)

Ou

- OHcortisone 10-15 mg/j et évaluation itérative (3/6 mois) de l'axe corticotrope jusqu'à récupération (dosage cortisol 8h ou test au synacthène [plus sensible]). Arrêt si cortisolémie 8h  $>$  138 nmol/L