

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 01 mars 2019
Par Mlle Julie LEGROS**

**LA PRISE EN CHARGE DU LUPUS
ERYTHEMATEUX
CUTANE A L'OFFICINE**

Membres du jury :

Président :

Monsieur CARNOY Christophe, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie, Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie, Lille

Assesseur(s) :

Madame STANDAERT Annie, Maître de Conférences en Parasitologie, Faculté de Pharmacie, Lille

Madame CHEVAL Amandine, Docteur en Pharmacie, Arleux



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon président de thèse, Monsieur Christophe Carnoy,

Je tenais à vous remercier d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Votre intérêt pour mon travail est un honneur.

A mon directeur et conseiller de thèse, Monsieur Emmanuel Hermann,

Je tenais à vous remercier pour avoir accepté de diriger mon travail, et de m'avoir aidé dans le choix de mon sujet et accordé du temps pour cette thèse. Merci pour vos nombreuses relectures et vos précieux conseils qui m'ont aidée tout au long de la réalisation de celui-ci.

A Madame Annie Standaert,

Je tenais à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame Amandine Cheval,

Je vous remercie pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury. Merci à vous, à Monsieur Sébastien Cheval, ainsi qu'à toute l'équipe de la Pharmacie Cheval, pour votre accueil, et pour tout ce que vous m'avez appris durant ces années passées à l'officine. Vous m'avez permis d'évoluer et de me former au métier de pharmacien.

Merci à Madame Clouscard Johanna, présidente de l'association de malades *Lupus France*, pour votre intérêt dans mon travail, et le livre « Le Lupus, 100 questions pour mieux gérer la maladie » qui m'a beaucoup aidé lors de mes recherches.

Je tiens également à remercier :

Ma famille,

Merci à mes parents, pour m'avoir permis de réaliser ces études, de m'avoir toujours encouragé. Merci infiniment pour votre soutien, c'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Je tiens, de plus, à te dédier ce travail, Maman, tu n'es plus là où tu étais, mais tu es partout là où je suis. La vie est si différente sans toi. Merci pour m'avoir toujours soutenue.

Merci à ma sœur, pour ta présence. Merci de me faire rire au quotidien, notre complicité est notre force. A toi désormais, de réussir ton mémoire et de devenir l'infirmière que tu as toujours rêvé d'être.

Merci à mes grands-parents, pour votre présence et pour tous ce que vous faites pour nous. Merci d'être là.

Merci à toi, mon Thomas, pour tout ce que tu fais pour moi depuis toutes ces années. Merci infiniment pour ton soutien, ton amour et la force que tu m'apportes au quotidien.

Merci à vous, Audrey et Manon, mes amies de toujours, pour votre soutien et votre présence dans tous les moments importants de la vie. Merci d'être là.

Merci à vous, mes copines de la team Bouh : Anne-Laure, Elise et Floriane. Merci d'avoir été présentes pendant toutes ces années de faculté et pour tous ces bons moments passés ensemble. Ces années auraient été différentes sans vous. Merci pour votre précieuse amitié.

Merci à mes amis, mes binômes de stage ainsi qu'à toutes les personnes qui me sont chères, merci pour votre présence lors de cette soutenance. Cela me tient à cœur.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	10
LISTE DES FIGURES.....	13
INTRODUCTION.....	15
PARTIE 1 : INTRODUCTION AU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ ET AU LUPUS ERYTHEMATEUX CUTANÉ.....	17
A. Définition du lupus érythémateux.....	17
B. Histoire.....	19
C. Epidémiologie.....	20
D. Etiologies.....	21
1. Génétique.....	21
2. Environnement.....	22
3. Immunologie.....	25
E. Physiopathologie du lupus érythémateux cutané.....	30
1. Rappels sur la structure de la peau.....	30
2. Mécanismes physiologiques du lupus cutané.....	32
F. Critères diagnostiques.....	37
G. Lupus cutanéomuqueux.....	41
1. Manifestations spécifiques : dermo-épidermiques et/ou profondes.....	42
2. Manifestations non spécifiques au lupus.....	53
H. Lupus néonatal.....	59
PARTIE 2 : TRAITEMENT DU LUPUS ERYTHEMATEUX CUTANÉ.....	62
A. Traitements locaux.....	62
1. Dermocorticoïdes.....	62
2. Anti-calcineurines topiques.....	69
B. Traitements systémiques de fond du lupus érythémateux cutané non sévère ..	71
1. Traitements de première intention : les antipaludéens de synthèse.....	72
2. Traitements de deuxième intention en France : Le thalidomide et le méthotrexate.....	75
3. Traitements de troisième intention en France : Le bélimumab.....	81
C. Alternatives thérapeutiques des lupus cutanés réfractaires.....	83
1. Dapsone.....	83
2. Rétinoïdes.....	86
3. Lénalidomide.....	88

D.	Autres thérapeutiques possibles	90
PARTIE 3 : CONSEILS ASSOCIES A LA PATHOLOGIE.....		92
A.	L'exposition solaire	92
1.	Eviction solaire	92
2.	Protection vestimentaire.....	93
3.	Protection par produits solaires	93
B.	Le tabac	94
C.	La vaccination	96
D.	La contraception	97
E.	La Grossesse.....	99
F.	Maquillage et lupus.....	101
G.	Médecine complémentaire : vitamine D	102
H.	Associations de malades	103
CONCLUSION		104
ANNEXE 1		105
BIBLIOGRAPHIE.....		107

Liste des abréviations

ACR American College of Rheumatology

ADCC Cytotoxicité à médiation Cellulaire Dépendante des Anticorps

AM Assurance Maladie

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

AP-1 Activator Protein 1

APS Antipaludéens de Synthèse

BAFF B-cell Activating Factor

BAV Bloc Auriculo-Ventriculaire

BAVc Bloc Auriculo-Ventriculaire congénital

BCMA B-Cell Maturation Antigen

BCR Récepteur des Cellules B

BLyS B Lymphocyte Stimulator

BR3 Récepteur de BLyS 3

CHRU Centre Hospitalier Régional Universitaire

CLR Lectine de type C

CMH Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CQ Chloroquine

DAMPS Damage Associated Molecular Patterns

DHFR DiHydroFolate Réductase

EBV Epstein-Barr Virus

EBNA-1 Epstein-Barr Nuclear Antigen-1

ESCLE European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus

FH4 ou **THF** TétrahydroFolate

FPS Facteur de Protection Solaire

G6PD Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase

GR Récepteur aux Glucocorticoïdes

GRE Éléments de Réponse aux Glucocorticoïdes

HAS Haute Autorité de Santé

HCQ Hydroxychloroquine

IFN- α Interféron alpha

Ig Immunoglobuline

IL Interleukine

INSERM Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IP Indice de Protection

LB Lymphocyte B

LE Lupus Érythémateux

LEC Lupus Érythémateux Cutané

LECA Lupus Érythémateux Cutané Aigu

LECC Lupus Érythémateux Cutané Chronique

LECS Lupus Érythémateux Cutané Subaigu

LES Lupus Érythémateux Systémique

LT Lymphocyte T

LTc Lymphocyte T cytotoxique

LTCD4 Lymphocyte T de type CD4

LTCD8 Lymphocyte T de type CD8

LTreg Lymphocyte T régulateur

MAMPs Microbe Associated Molecular Patterns

nGRE Élément de Réponse négative aux Glucocorticoïdes

NK Natural Killer

NLR Nod-Like Receptor

OCT-SD Tomographie par Cohérence Optique

PAMPs Pathogen Associated Molecular Patterns

PMSI Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PNN Polynucléaires Neutrophiles

PNDS Protocole National de Diagnostic et de Soins

PRR Pattern Recognition Receptor

RLR Rig-Like Receptor

RTU Recommandation Temporaire d'Utilisation

SLICC Systemic Lupus International Collaborating Clinics

SNIIRAM Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

THS Traitement Hormonal Substitutif

TLR Toll-Like Receptor

TNF Tumor Necrosis Factor

UPF Ultraviolet Protection Factor

UVA Ultraviolet de type A

UVB Ultraviolet de type B

Liste des figures

Figure 1 : Impact du lupus sur le corps (1)	17
Figure 2 : Illustration schématique des sous-ensembles de lupus érythémateux cutané et leur relation avec le lupus érythémateux systémique. (Lupus Erythémateux Hypertrophique LEH, LE Tumidus LET, LE Discoïde LED, LEC Subaigu SCLE, LE Profond LEP, LE Neonatal NLE, LEC Aigu ACLE, LE Systémique SLE) (2).....	19
Figure 3 : Médicaments inducteurs de lupus	23
Figure 4 : Structure de la peau (15)	30
Figure 5 : Rôle de la mauvaise clairance des auto-antigènes et des médiateurs de l'apoptose dans la pathogénie du lupus érythémateux cutané.	34
Figure 6 : Mécanismes immunologiques du LEC (18)	36
Figure 7 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique(22).....	38
Figure 8 : Critères de classification du SLICC	39
Figure 9 : Version modifiée de la classification de Gilliam des lésions spécifiques du lupus érythémateux. (2)	40
Figure 10 : Version modifiée de la classification de Gilliam des manifestations cutanées spécifiques au LE	41
Figure 11 : Lésions papuleuse, érythémateuses en vespertillo (lupus aigu)	43
Figure 12 : Erythème du dos des mains épargnant les articulations	44
Figure 13 : Erosions buccales (25)	44
Figure 14 : Infiltration lymphocytaire avec épaissement de la membrane basale.....	46
Figure 15 : Lésions annulaires du LECS (2).....	47
Figure 16 : Lupus Erythémateux Discoïde (2)	49
Figure 17 : Alopecie définitive et cicatricielle dans le cadre d'un LED (27)	49
Figure 18 : Lésions de lupus érythémateux cutané tumidus au niveau du visage (28).....	50
Figure 19 : Lésions cutanées du lupus érythémateux à engelures. (29)	51
Figure 20 : Lipoatrophie dans le cadre d'un lupus profond (31).....	52
Figure 21 : Livedo ramifié du tronc au cours d'un lupus érythémateux (35).....	54
Figure 22 : Nécrose cutanée extensive du membre inférieur (35)	55
Figure 23 : Lésions purpuriques d'origine thrombotique dans le cadre d'un LECA disséminé avec syndrome anti phospholipide (35)	55
Figure 24 : Phénomène de Raynaud au niveau des doigts (37)	57
Figure 25 : Lupus bulleux au niveau du bras (39)	58
Figure 26 : Lésions cutanées du lupus néonatal chez un nouveau-né avec anticorps anti-SSA (42)	61
Figure 27 : Formule chimique de la cortisone.....	63
Figure 28 : Classification des dermocorticoïdes disponibles en France(48)	66
Figure 29 : Structures chimiques de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine (55)	72

Figure 30 : Actions du thalidomide (60)	76
Figure 31 : Mécanisme d'action général du méthotrexate(63) (MTX : Méthotrexate, FH2 : dihydrofolate, FH4 : tétrahydrofolate)	79
Figure 32 : Mécanisme d'action du bélimumab (64).....	82
Figure 33 : Efficacité de la dapsone en monothérapie et associée aux APS (67).....	86
Figure 34 : Analogie structurale entre le thalidomide et le lénalidomide(73)	88
Figure 35 : Score médian du questionnaire Skindex selon le statut tabagique.(65)	95
Figure 36 : Tableau comparatif de l'efficacité des principales méthodes de contraception ..	98

Introduction

De nos jours, plus de 6 000 pathologies rares sont répertoriées. Celles-ci sont caractérisées de « rares » puisqu'elles ne touchent qu'une personne au maximum sur 2 000. Parmi elles, sont retrouvées les maladies auto-immunes et maladies auto-inflammatoires rares, conséquences d'un dérèglement du système immunitaire. Celles-ci sont rattachées à la filière FAI²R, filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares.

Le lupus érythémateux fait partie de ces affections auto-immunes, chroniques, rares, généralement peu connues du grand public. Pathologie multifactorielle dont la physiopathologie n'a pas encore totalement été élucidée, sa prévalence en 2010 était de 41 cas pour 100 000 personnes d'après les données publiées par la Haute Autorité de Santé. Ce lupus érythémateux peut être divisé en deux types, d'une part le lupus érythémateux disséminé ou systémique touchant de nombreux organes et tissus, d'autre part le lupus érythémateux cutané à tropisme dermatologique pouvant se sous-diviser en trois sous-types : le lupus érythémateux cutané aigu, le lupus érythémateux cutané subaigu ainsi que le lupus érythémateux chronique. Il est essentiel de bien réaliser la distinction entre la forme systémique et la forme uniquement dermatologique, puisqu'elles ne seront pas perçues, ni traitées de la même manière. De plus, la confusion entre ces deux formes est fréquente puisque la forme disséminée peut également présenter des atteintes cutanées.

Le lupus érythémateux cutané est la forme la moins documentée mais nécessite tout autant une prise en charge adaptée. Des traitements existent et sont recommandés dans la lutte contre les atteintes dermatologiques. La prescription et la délivrance officinale de ces thérapeutiques doivent être associées à des conseils de la part des professionnels de santé afin d'optimiser la prise en charge de cette maladie ainsi que la qualité de vie des patients.

Dans une première partie, nous dresserons un tableau général sur la physiopathologie de cette affection cutanée à travers son épidémiologie, ses étiologies et son diagnostic et ferons un bref rappel de la physiologie de la peau. Puis, dans un deuxième temps,

nous traiterons des divers traitements recommandés par la Haute Autorité de Santé et utilisés par les patients, qu'ils soient sous forme topique ou systémique, ainsi que des thérapeutiques d'exceptions. Enfin, nous terminerons par une troisième partie, dédiée aux conseils et aux règles hygiéno-diététiques associés à la prise en charge des individus à l'officine.

Partie 1 : Introduction au lupus érythémateux disséminé et au lupus érythémateux cutané

A. Définition du lupus érythémateux

Le Lupus Érythémateux (LE) est une maladie inflammatoire, auto-immune, chronique, multifactorielle et non spécifique d'organes. En effet, cette pathologie n'est pas propre à un organe donné, mais peut toucher un, voire plusieurs organes ou tissus, notamment la peau et les articulations, mais aussi des organes vitaux comme les reins, le système nerveux, les poumons, le cœur, etc. **[Figure 1]**

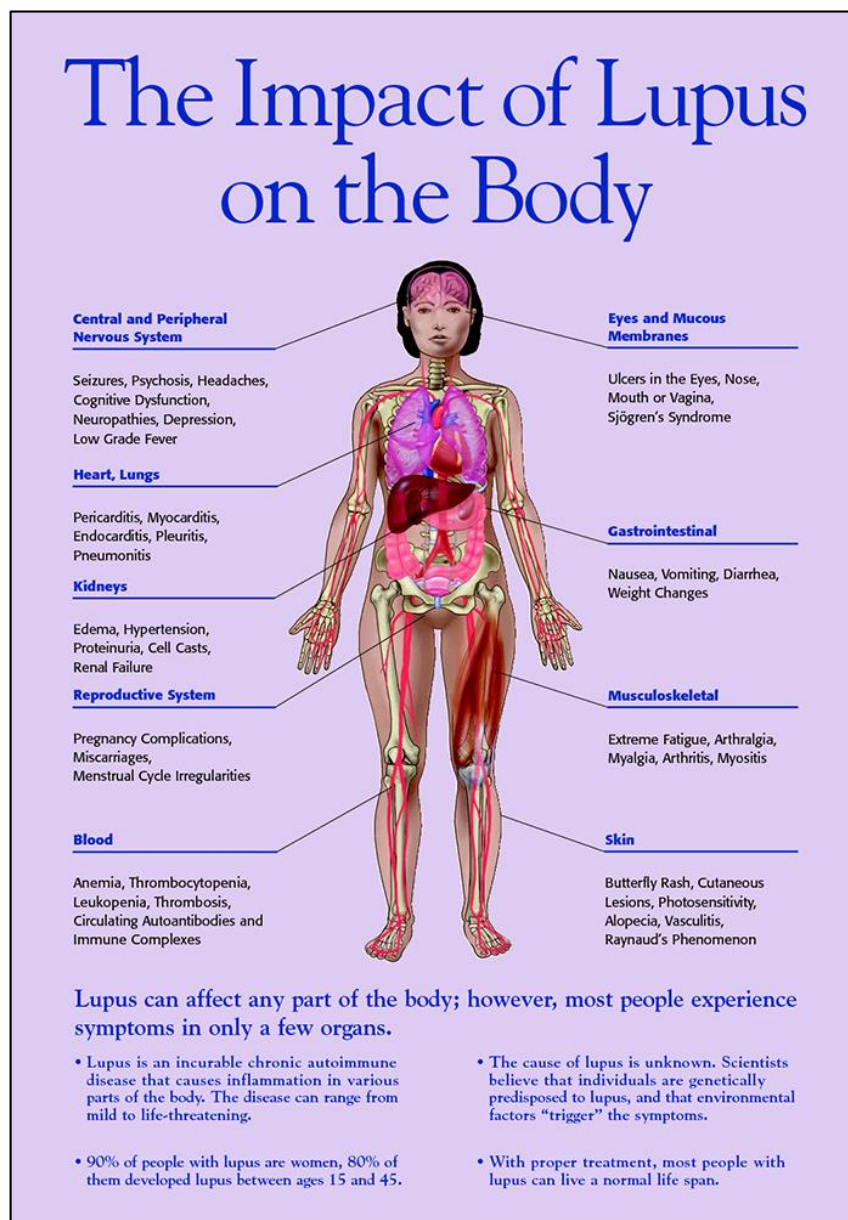


Figure 1 : Impact du lupus sur le corps (1)

Cette pathologie est caractérisée par un déséquilibre du système immunitaire, à l'origine d'une production d'auto-anticorps dirigés contre l'ADN natif, et évoluera par alternance de poussées, plus ou moins sévères et/ou invalidantes, puis de rémissions. Il est important de noter que l'on ne guérit pas totalement du lupus, et que les traitements médicamenteux actuellement disponibles et recommandés sont là pour empêcher l'apparition des poussées et de leurs complications, augmenter ainsi l'espérance de vie et améliorer la qualité de vie du patient lupique, tout en diminuant l'intensité des symptômes.

De nombreuses formes de lupus existent :

- Le lupus érythémateux systémique (LES), qui est la forme la plus fréquente et qui touche un à plusieurs tissus ou organes,
- Le lupus érythémateux cutané (LEC), qui a un impact sur la vie quotidienne du patient et qui peut se diviser en plusieurs grandes parties : le lupus érythémateux cutané aigu (LECA), le lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) et le lupus érythémateux cutané chronique (LECC),
- Le lupus néonatal,
- Le lupus induit par les médicaments.

Le LEC ainsi que le LES sont deux formes distinctes de lupus, qui peuvent être observées séparément ou de manière concomitante. Il est ainsi possible d'avoir une forme uniquement cutanée, qui ne touchera que la peau, une forme uniquement systémique qui touchera les organes, ou une forme systémique associée à la présence d'atteintes à tropisme dermatologique. **[Figure 2]**

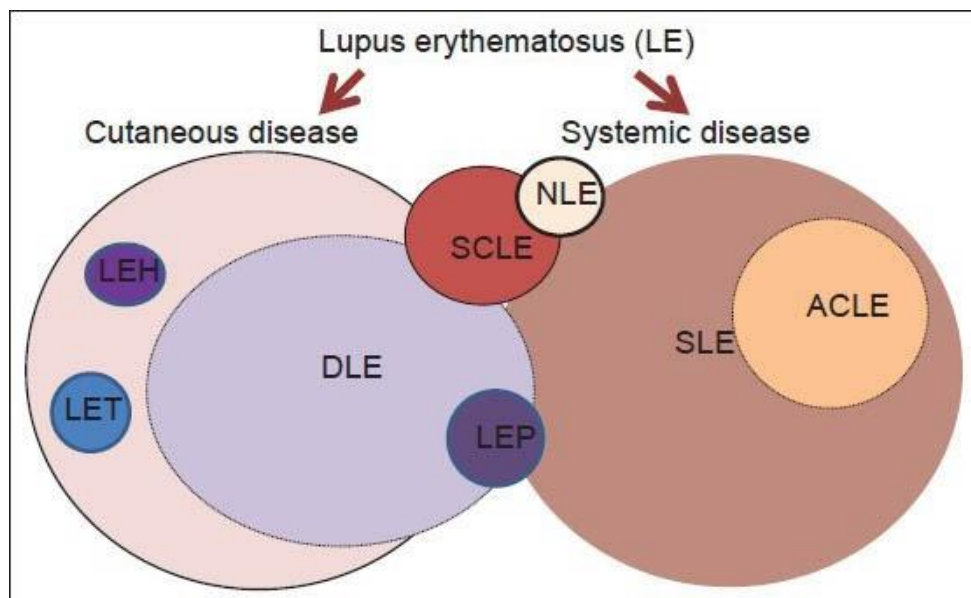


Figure 2 : Illustration schématique des sous-ensembles de lupus érythémateux cutané et leur relation avec le lupus érythémateux systémique. (Lupus Erythémateux Hypertrophique LEH, LE Tumidus LET, LE Discoïde LED, LEC Subaigu SCLE, LE Profond LEP, LE Neonatal NLE, LEC Aigu ACLE, LE Systémique SLE) (2)

B. Histoire

Le terme *lupus* provient de la langue latine et a pour signification : « loup » (1). Il ne fut pas utilisé de suite pour ses affections dermatologiques en forme de masque de loup, mais fut évoqué dès le moyen-âge. En effet, ce mot apparut pour la première fois dans l'observation de la maladie de l'Evêque de Liège, Eraclius, rapportée par Herbert de Tours en 916 après J.C. « Lui Eraclius, souffrait d'une maladie ulcéreuse, le lupus, qui se manifestait par une ligne rouge sur le front » (2). Ceci permettait de caractériser une maladie tuberculeuse qui entraînait des ulcères rongeur la peau, parfois mortels, tels les loups. Quant au masque, il fut appelé ainsi à partir du XVIIème siècle, puisque l'éruption touchait principalement le nez et le haut des pommettes et faisait donc penser au masque, appelé « masque de loup », que les dames de la haute noblesse utilisaient autrefois pour garder intacte la blancheur de leur peau.

En 1846, Pierre-Louis-Alphée Cazenave, dermatologue français du XIXème siècle, décrit une affection frappant le visage qu'il appela « *seborrhea congestiva* » ainsi que l'aspect tout particulier de l'éruption malaire en « aile de papillon ». Quelques années plus tard, en 1851, P-L-A. Cazenave étendit la description de l'érythème centrifuge en

notant les lésions de la peau avec atrophie, télangiectasies, érythème fixe et en modifia l'appellation en « Lupus Erythémateux ».

En 1872, un médecin hongrois du nom de Moriz Kohn (dont le nom changea plus tard en Kaposi) décrit dans un de ses traités, l'existence de deux types de lupus : le lupus discoïde, exclusivement cutané, et une forme disséminée ayant des manifestations viscérales. Le terme de lupus érythémateux systémique vit alors le jour.

C. Epidémiologie

Le LE est une maladie auto-immune rare, touchant environ 5 millions de personnes dans le monde. Il s'agit d'une affection d'avantage retrouvée chez les populations afro-caribéennes et asiatiques, plutôt que chez les caucasiennes, et présentant une large prédominance féminine, avec un sex ratio d'environ neuf femmes touchées pour un homme. Cette prépondérance se retrouve notamment chez les femmes jeunes et en âge de procréer, c'est-à-dire, ayant un âge compris entre 15 et 40 ans. En France, selon l'Assurance Maladie (AM), 20 000 à 40 000 personnes seraient concernées par cette pathologie (3).

Une première enquête nationale sur la prévalence du lupus en France avait été réalisée en 2010. Celle-ci utilisait les données nationales de santé via le SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie) ainsi que le PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) et avait permis d'estimer l'incidence et la prévalence de la maladie, qui étaient respectivement de 3,32 et de 47 cas pour 100 000 personnes (4). En ce qui concerne la répartition géographique, le nombre de cas le plus élevé se trouvait principalement dans les départements d'Outre-Mer, avec 126,7 cas pour 100 000 personnes en Martinique, 93,3 pour 100 000 personnes en Guadeloupe et 86,2 cas pour 100 000 personnes en Guyane française. Bien évidemment, ces chiffres sont sans doute sous-estimés en raison du nombre de cas non sévères, pas forcément recensés.

Concernant le LEC, de récentes études (5) ont montré que l'incidence en Suède et aux États-Unis était de 4 pour 100 000 habitants, et que la majorité de la population était caucasienne, tandis que le LES est plus fréquent chez les individus d'origine afro-caribéenne et asiatique. Plus précisément le lupus érythémateux discoïde, serait plus fréquent chez les afro-américains, et le lupus érythémateux subaigu plus fréquent chez

les caucasiens. Dans une de ces études, le ratio femme/homme est de 3 pour 1 et l'âge moyen de diagnostic du lupus cutané est d'environ 54 ans.

D. Etiologies

La cause exacte de cette affection n'a pas encore été correctement établie. Cependant, cette pathologie est décrite comme multifactorielle, puisqu'elle est liée à l'addition de plusieurs facteurs favorisant, ce qui explique l'existence de lupus de sévérités différentes (2). Il pourrait y avoir une part génétique, environnementale, telle que l'exposition au soleil, les infections, la prise de médicaments, les hormones ou encore le tabac, mais aussi et surtout une perte de tolérance aux antigènes du soi, responsable de désordres immunologiques retrouvés dans le développement de la pathologie ou dans son intensification.

1. Génétique

Une prédisposition génétique pourrait jouer un rôle dans le développement de l'affection, ce qui signifie que les personnes possédant certains gènes particuliers seraient plus à risque de développer la pathologie. Cette part génétique commence à être mieux connue grâce à des études familiales réalisées chez l'Homme ainsi qu'à l'analyse de différents modèles murins. Comme on a pu le voir précédemment, la prévalence du lupus est d'environ 47 cas pour 100 000 personnes. Parmi ces personnes atteintes, 5 à 12 % des cas seraient des formes familiales (6). En effet, on retrouve un risque de développement de la maladie environ vingt fois supérieur chez un apparenté du premier degré d'un patient lupique, par rapport à la population générale. De plus, certaines études réalisées chez des jumeaux homozygotes et dizygotes montrent un taux de concordance estimé entre 24 et 58 % pour les jumeaux homozygotes, tandis qu'il n'est que de 3 à 10 % chez les dizygotes. Ce taux de concordance est un des plus élevés dans les maladies auto-immunes. Toutes ces données orientent vers un mode de transmission de la pathologie lupique complexe et polygénique, qui ferait appel à une multitude de gènes.

Depuis de nombreuses années, plusieurs travaux ont mis en évidence une association entre les régions HLA DR2 (DRB1*1501 et *1503) et HLA DR3 (DRw17) avec le lupus érythémateux, mais le risque relatif lié à ces allèles paraît plutôt faible et leur rôle dans l'apparition de la pathologie semblerait limiter. Ces régions sont cependant associées

à la présence d'auto-anticorps particuliers retrouvés chez les malades : les anticorps anti-ADN, anti-SSA et anti-SSB.

2. Environnement

a) Soleil

La photosensibilité de la peau correspond à une tendance, chez une personne, à présenter une réaction cutanée face aux rayonnements ultraviolets ou visibles du soleil, dépassant les phénomènes normalement attendus pour son phototype. L'exposition à ces rayonnements, liée à cette photosensibilité, entraîne principalement des effets dermatologiques, avec le déclenchement ou l'intensification des lésions lupiques, mais aussi l'apparition de manifestations extra-cutanées (7).

Dans le cadre du lupus cutané, deux types sont les plus sensibles à ces rayonnements. Il s'agit du LECS d'une part, et du LET d'autre part. Cette dernière étant un sous-type de LECC.

Après l'exposition solaire déclenchante, les lésions cutanées peuvent apparaître avec un délai plus ou moins important, de quelques jours à six semaines, ce qui rend le lien entre ces deux événements difficile à faire pour les patients. Des conseils de prévention leur seront alors donnés par des médecins et pharmaciens afin d'éviter ces affections. Nous retrouverons par exemple l'éviction solaire, la photo-protection ainsi que la protection vestimentaire.

b) Infections

L'infection par le Virus Epstein-Barr (EBV) pourrait induire une auto-immunité lupique (8). En effet, des études ont démontré que les premiers auto-anticorps spécifiques à la maladie proviennent d'anticorps spécifiques dirigés contre l'Epstein-Barr Nuclear Antigen-1 (EBNA-1) et que celui-ci serait donc un facteur de risque environnemental pour le développement de la pathologie.

c) Médicaments

De nombreux médicaments peuvent être à l'origine de la production d'auto-anticorps responsables des différentes atteintes constatées chez les patients lupiques, on parle alors de lupus médicamenteux. Les auto-anticorps produits sont généralement de type anti-histone et anti-ADN dénaturé. Plus rarement, seront retrouvées des

immunoglobulines anti-ADN natif ou anti-ENA. Ces médicaments inducteurs peuvent être de nature et de classes pharmacologiques variées **[Figure 3]** et concernent des anti-arythmiques, des antihypertenseurs, des psychotropes, des anticonvulsivants, des antibiotiques, des anti-inflammatoires, des diurétiques, et diverses autres classes de produits.

CLASSE MEDICAMENTEUSE	MOLECULES
Agoniste dopaminergique	L-Dopa
Antiacides	Ranitidine Oméprazole
Antibiotiques	Acide nalidixique Doxycycline Griséofulvine Isoniazide Minocycline Nitrofurantoïne Rifabutine Rifampycine
Antiépileptiques	Carbamazépine Ethosuximide Phénytoïne Primidone
Antifongique	Terbinafine
Anti-inflammatoires et immunomodulateurs	Anti-TNF alpha Interféron alpha, gamma Interleukine 2 Mésalazine Pénicillamine Sulfasalazine
Antihypertenseurs	Béta-bloquants (Acébutolol) Clonidine Enalapril Méthyldopa Minoxidil Prazosine
Diurétique	Hydrochlorothiazide
Psychotropes	Chlorpromazine Clobazam Lithium
Statine	Simvastatine

Figure 3 : Médicaments inducteurs de lupus

Pour ces lupus induits, on retrouvera notamment des signes généraux, tels que des atteintes articulaires et péricardiques. Les atteintes cutanées, neurologiques ou rénales seront plus rarement présentes.

Ces signes cliniques disparaissent généralement à l'arrêt du médicament inducteur, tandis que les anomalies biologiques, c'est-à-dire la présence des auto-anticorps produits, peuvent persister plusieurs mois, voire une à deux années après l'arrêt de celui-ci.

d) Hormones

Des facteurs hormonaux (9) peuvent également être la cause du développement du lupus, c'est le cas pour les hormones féminines, notamment les œstrogènes. Il est important de noter que la maladie évolue en fonction des différentes phases hormonales de la vie féminine. On sait que la pathologie se déclare plus souvent chez les femmes en âge de procréer et que la puberté est due à une augmentation des concentrations sanguines de certaines hormones. C'est donc à partir de ce moment que la pathologie peut se déclarer. La ménopause, quant à elle, correspond à un arrêt du fonctionnement des ovaires, s'accompagnant alors d'une chute de la production des hormones féminines, initialement produites par ces organes, elle est donc associée à une amélioration de l'affection. La mise en place d'un traitement hormonal substitutif (THS) chez ces femmes ménopausées, serait, d'après une étude portant sur environ 70 000 femmes, associée à un risque relatif double de développer un lupus érythémateux, par rapport à une femme qui n'aurait pas recours à un THS (10).

Auparavant contre-indiquée, la prise actuelle d'œstroprogestatifs dans le cadre d'une contraception orale chez la femme reste controversée. Cependant, certaines études suggèrent l'absence de poussées lupiques ainsi que l'absence d'aggravation de la pathologie (11). Celle-ci est donc désormais possible et constitue le moyen de contraception le plus efficace et le mieux toléré par les patientes.

Au contraire, la grossesse chez des femmes atteintes de lupus est susceptible de favoriser la survenue d'une poussée, particulièrement au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, en raison des changements hormonaux. Ce risque est désormais bien établi grâce à la réalisation de plusieurs études, dont la cohorte du John-Hospkins Hospital qui compara le nombre de poussées chez des femmes enceintes versus chez des femmes hors grossesse. Le résultat indiquait un nombre de poussées lupiques de 1,85 par patiente par année de grossesse chez les afro-

caribéennes et de 1,54 chez les caucasiennes, contre 0,64 chez ces mêmes femmes hors grossesse ou 0,65 chez les témoins non enceintes (11).

e) Tabac et alcool

Des études françaises cas-témoins ont été réalisées dans trois hôpitaux universitaires français (Strasbourg, Créteil et Pitié/Tenon) entre 2004 et 2006 (12), le but était de déterminer si le tabagisme et la consommation d'alcool étaient associés, ou non, à la survenue du LEC. Lors de ces études, 108 patients atteints de LE ainsi que 216 sujets témoins furent inclus. L'étude mettait en place un questionnaire d'évaluation standardisé sur la consommation d'alcool et de tabac de ces différentes personnes. Parmi les 79 personnes lupiques, 72 d'entre elles (soit 91,9 %) avaient commencé à fumer avant les premières manifestations cliniques et les patients lupiques fumaient significativement plus que les témoins. Les conclusions tirées furent que le tabagisme est un facteur de risque du LE et que ce risque est plus élevé chez les patients qui répondent à moins de 4 critères contenus dans la classification de l'American College of Rheumatology pour l'élaboration du diagnostic de la pathologie et/ou qui n'ont pas d'anticorps antinucléaires.

Concernant la consommation d'alcool, elle ne serait pas associée au LE. Au contraire, certaines études démontrent qu'elle aurait un effet protecteur. Enfin, d'autres études montrent également que la fumée de cigarette serait photo toxique, et donc à l'origine de manifestations cutanées.

3. Immunologie

a) Rappels sur le système immunitaire

Constamment confronté à certains pathogènes extérieurs tels que les micro-organismes, les bactéries ou encore les virus, l'organisme se protège en activant son système immunitaire. Celui-ci est une machinerie complexe de défense naturelle du corps et est divisé en deux immunités distinctes : l'immunité innée et l'immunité acquise.

D'une part, l'immunité innée représente un ensemble de mécanismes intervenant immédiatement pour éviter l'entrée d'agents infectieux dans l'organisme et ainsi les éliminer. Celle-ci est composée de deux lignes de défense.

La première ligne de défense est une barrière physique et chimique constituée de la peau, des tissus ainsi que de leurs sécrétions (larmes, mucus, salive), mais aussi des bactéries présentes dans le tractus digestif que l'on nomme la flore commensale, de la température corporelle, du pH, des facteurs solubles (lysozyme, lactoferrine) et des acides gras de la peau.

La seconde ligne de défense correspond à la barrière immunologique moléculaire, composée notamment de récepteurs innés, appelés les PRR (Pattern Recognition Receptors). Ceux-ci reconnaissent des motifs moléculaires universels présents au niveau de micro-organismes, ce qui va permettre l'activation cellulaire, la mise en place d'une réponse inflammatoire ou l'induction de la phagocytose. Il existe quatre classes de PRR : les lectines de type C (CLR), les Toll-like Receptor (TLR), les Nod-like Receptor (NLR) ainsi que les Rig-like Receptor (RLR). Les NLR et les RLR sont intracellulaires, tandis que les TLR et les lectines de type C sont membranaires. En ce qui concerne les motifs universels, on retrouve les MAMPs (Microbe-associated molecular patterns) présents sur les microbes, les PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns) retrouvés sur des virus ou bactéries pathogènes et les DAMPs (Damage-associated molecular patterns), produits lors de la mort cellulaire.

La barrière immunologique est également composée de cellules immunitaires : macrophages, cellules Natural Killer (NK), Polynucléaires Neutrophiles (PNN), mastocytes, cellules dendritiques et cellules lymphoïdes innées. Ces cellules sont capables de sécréter des médiateurs inflammatoires, d'induire la phagocytose et l'élimination de microbes, d'entraîner la lyse des cellules tumorales et de réaliser la présentation antigénique.

Ces deux lignes de défense pourront de ce fait, entraîner une réaction inflammatoire.

D'autre part, l'immunité adaptative, à l'inverse de l'immunité innée, se mettra en place lorsque cette première n'aura pas suffi à éradiquer totalement l'agent pathogène. Elle n'intervient donc pas de suite. Un temps plus long, estimé entre cinq et sept jours est alors nécessaire afin d'appliquer une mémoire immunitaire, après une réponse initiale envers un agent pathogène spécifique qui mènera à une réponse améliorée lors d'une future rencontre avec cet agent. Ce type d'immunité implique l'expansion clonale d'un sous-type de lymphocytes. On distingue deux familles distinctes de lymphocytes, les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT). Deux situations sont alors possibles : l'immunité acquise à médiation humorale, et l'immunité à médiation cellulaire.

L'immunité à médiation humorale implique les LB ainsi que les anticorps. On peut alors observer la réponse thymo-indépendante, minoritaire, qui permet l'activation des lymphocytes B directement via des antigènes polymériques ou des lipopolysaccharides. L'activation majoritaire des LB se fait par la réponse thymo-dépendante, via une coopération cellulaire. Ce phénomène consiste en la transformation d'un lymphocyte B naïf en un lymphocyte B activé. Le LB présente à sa surface un récepteur spécifique, le Récepteur des Cellules B (BCR), qui reconnaît un antigène et peut l'internaliser. Cet antigène sera ensuite présenté via le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de type II – groupe de molécules servant à la présentation des antigènes aux LT – et reconnu par un lymphocyte T de type CD4 (LTCD4). Ce LTCD4 exprime différentes molécules d'une certaine importance : le CD40L, ainsi que le CD28. Sur le lymphocyte B sont retrouvés le CD40 et le B7. Deux interactions ont alors lieu : CD28 associé au B7 d'un côté, et de l'autre, l'interaction la plus importante sera celle entre CD40L et CD40. Par ailleurs, des cytokines sont également exprimées, le lymphocyte B est donc apte à recevoir des signaux du LTCD4, et peut alors proliférer et se transformer en plasmocytes, source d'anticorps, aptes à neutraliser l'antigène lors d'une seconde rencontre.

L'immunité à médiation cellulaire implique, quant à elle, les LTCD4, les Lymphocytes T de type CD 8 (LTCD8), les cellules myéloïdes et les lymphocytes NK. Les LTCD4 reconnaissent l'antigène via le CMH de classe II, tandis que les LTCD8 le reconnaissent via le CMH de classe I. Après cette reconnaissance, la phase d'activation peut avoir lieu grâce à des signaux de stimulation. Cette phase correspond à l'activation de LTCD8+ cytotoxiques entraînant une activité cytotoxique, ou une activation de LTCD4+ (appelés helper ou auxiliaires), à l'origine de la production de cytokines, telles que le Tumor Necrosis Factor (TNF), ou l'Interleukine (IL) de type 12 (IL12), qui induisent l'élimination de l'agent pathogène.

Malheureusement, il arrive parfois que ce système se dérègle et ne soit plus favorable à l'individu, soit en devenant insuffisant, on parlera alors d'immunodépression, soit en devenant excessif, on parlera alors d'hyper-immunité, ce phénomène étant à l'origine de maladies auto-immunes.

b) Auto-immunité

Deux types d'auto-immunité existent, l'auto-immunité physiologique et l'auto-immunité pathologique. Le système immunitaire est éduqué pour contrôler l'auto-immunité

physiologique en conduisant à l'absence de réponse face à un antigène. C'est le principe de la tolérance. Une maladie auto-immune est présentée comme une rupture de cette tolérance, correspondant alors à l'auto-immunité pathologique.

(1) Auto-immunité physiologique et la tolérance

L'auto-immunité n'est pas toujours synonyme de maladie auto-immune. Il s'agit d'un processus physiologique, naturel. Elle permet l'élimination d'auto-antigènes vieillis ou détruits, et l'homéostasie grâce à la régulation de la réponse immune. Celle-ci est possible et se réalise grâce à un système immunitaire qui est éduqué, faisant alors en sorte de ne pas s'attaquer à notre propre organisme et à nos tissus, c'est le phénomène de tolérance vis-à-vis des constituants du soi. Il existe deux types de tolérance : la tolérance centrale, et la tolérance périphérique.

On observera d'une part, la tolérance centrale. Celle-ci a lieu dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) et se traduit par l'élimination de clones de lymphocytes auto-réactifs, c'est-à-dire des clones de LT ayant une forte affinité avec un complexe CMH-antigène. La sélection sera caractérisée comme négative. Seuls les lymphocytes T ayant une très légère auto-réactivité deviendront matures.

D'autre part, la tolérance périphérique est également présente, mais, contrairement à la tolérance centrale, elle a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires et les tissus périphériques. Elle empêche les LT reconnaissant un antigène endogène d'y répondre via différents moyens : l'anergie, l'apoptose ou encore la suppression dépendante des lymphocytes T régulateurs.

(2) Auto-immunité pathologique

L'auto-immunité pathologique est due à une rupture de tolérance qui va conduire à l'activation de cellules auto-réactives, à l'activation de cellules ignorantes, à des réactions croisées et à des défauts des LT régulateurs. Ces phénomènes étant à l'origine de maladies appelées maladies auto-immunes.

Selon la définition réalisée par l'INSERM, les maladies auto-immunes résultent d'un dysfonctionnement de ce système immunitaire, celui-ci produisant alors des lymphocytes auto-immuns et des anticorps dirigés contre certains constituants de

notre corps, les antigènes du soi, appelés également auto-antigènes, considérés alors comme étrangers à notre organisme. Ils correspondent à une agressivité intrinsèque et inappropriée de l'immunité. Les auto-anticorps produits se déposent alors au niveau de certains tissus ou organes et peuvent donc être à l'origine de maladies auto-immunes, entraînant une inflammation et de nombreux troubles, tels que des lésions tissulaires, cutanées, articulaires, neurologiques ou encore viscérales.

Ces maladies auto-immunes sont des affections chroniques et se caractérisent par l'alternance de poussées et de rémissions plus ou moins complètes. Dans la plupart des cas, elles seront multifactorielles et représentent un problème majeur de santé publique puisqu'elles sont la troisième cause de morbidité dans les pays développés.

Il en existe différents types, celles spécifiques à un organe, et celles systémiques, soit non spécifiques d'organe.

Pour les maladies auto-immunes spécifiques d'organe, les antigènes sont situés dans un organe donné, les lésions touchent donc cet organe. C'est le cas du diabète de type 1 localisé dans le pancréas, de la sclérose en plaques au niveau du cerveau, de la thyroïdite de Hashimoto touchant la thyroïde, du vitiligo, etc.

Concernant les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe, c'est-à-dire systémiques, les antigènes sont dispersés dans tout l'organisme. Les lésions sont alors la conséquence de dépôt de complexes immuns, notamment au niveau des reins, de la peau et des articulations. Différentes pathologies illustrent ce type de phénomène : le LES, le syndrome de Goujerot-Sjögren, les myosites, la polyarthrite rhumatoïde, ou encore les connectivites.

Le chevauchement ou la superposition entre les deux types de maladies auto-immunes est également possible.

c) Mécanismes

Un excès de production de cellules apoptotiques, associé à un défaut de clairance suite à un déficit en complément peut entraîner une perte de tolérance aux antigènes du soi et la formation de lymphocytes B et T auto-réactifs, à l'origine des troubles présents dans la pathologie. Cette machinerie complexe sera détaillée dans la physiopathologie du lupus cutané.

E. Physiopathologie du lupus érythémateux cutané

1. Rappels sur la structure de la peau

La peau est un organe ayant de multiples facettes, il est l'un des plus volumineux de l'organisme. Avec une surface comprise entre 1,5 et 2 mètres carrés chez l'adulte et un poids compris entre deux et trois kilogrammes (13), il forme une véritable frontière avec l'extérieur. Essentielle à la protection du corps face aux agressions de l'environnement, la peau assure une grande protection et permet le maintien de l'homéostasie, grâce aux échanges thermiques et hydriques. Son épaisseur est variable, elle peut s'étendre d'une moitié de millimètre au niveau des paupières à quatre ou cinq millimètres dans la partie supérieure du dos (14). La peau est composée de trois zones : en surface se trouve l'épiderme, puis vient le derme, enfin, plus en profondeur est localisé l'hypoderme. Des annexes peuvent également y être associées (follicules pilo-sébacés, glandes sudoripares, etc.). **[Figure 4]**

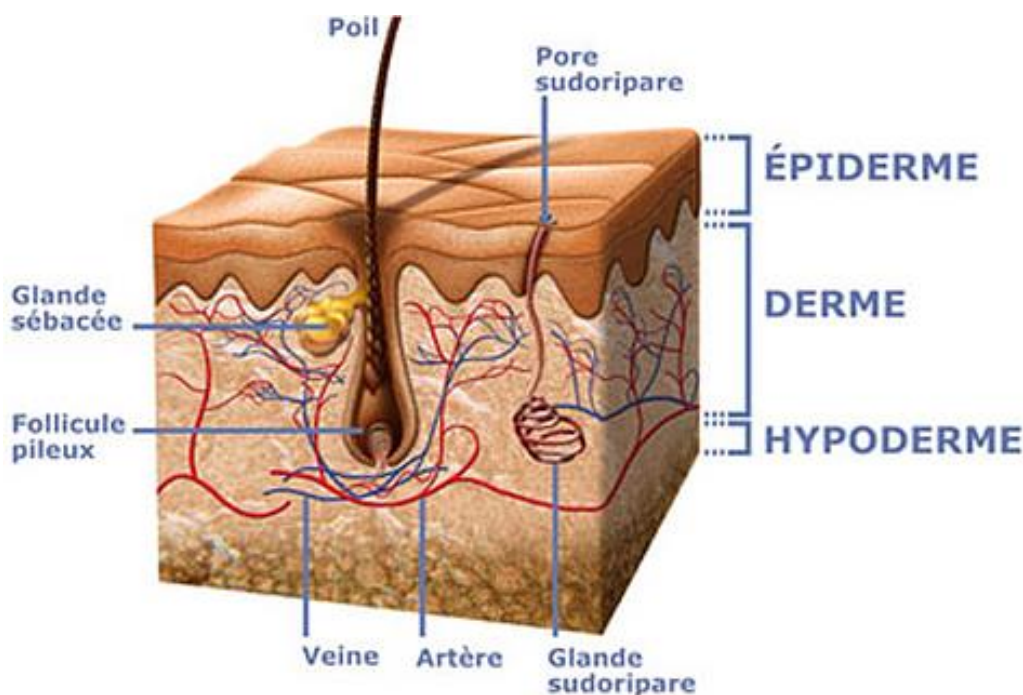


Figure 4 : Structure de la peau (15)

a) L'épiderme

L'épiderme est le plateau supérieur de la peau, d'environ un dixième de millimètres d'épaisseur moyenne. Il ne présente ni vascularisation, ni innervation. C'est une couche ayant la fonction de barrière, et de protection contre les agressions extérieures. De plus, il s'agit d'un épithélium pavimenteux et kératinisé, mince et stratifié. Au niveau

de cet épiderme, cinq couches sont présentes : la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche claire et la couche cornée, de la plus profonde à la plus externe, respectivement. Différents types cellulaires le composent :

- Les kératinocytes, seules cellules capables de se diviser, présentes au niveau de la couche basale, appelée aussi couche germinative,
- Les mélanocytes, jouant un rôle dans le système pigmentaire et la photo protection,
- Les cellules de Langerhans, présentes dans la couche de Malpighi (couche épineuse), ayant un rôle immunitaire,
- Les cellules de Merkel, agissant comme mécanorécepteurs.

b) Le derme

Le derme est la couche intermédiaire de la peau. Principalement constituée de tissu conjonctif dense, elle possède une grande résistance et une importante flexibilité. Cette couche est composée de peu de cellules, on y retrouve des fibroblastes, des macrophages et quelques rares mastocytes, mais aussi de nombreuses fibres de collagène jouant un rôle dans la résistance et l'élasticité de celle-ci. Contrairement à l'épiderme, le derme représente le support solide de la peau et renferme le système vasculaire ainsi que les fibres nerveuses.

Cette partie intermédiaire est subdivisée en deux zones : la zone papillaire, qui est la plus externe, et la zone réticulaire contenant du tissu conjonctif dense à l'origine de la résistance.

c) L'hypoderme

L'hypoderme est le plateau le plus profond de la peau. C'est un tissu conjonctif lâche, très vascularisé, contenant de nombreux adipocytes. Il joue donc le rôle de matelas graisseux pouvant amortir toutes les pressions et chocs exercés sur la peau. Par ailleurs, il assure le stockage de lipides et d'énergie et 'est également un manteau thermique, capable de protéger les organes profonds. Son épaisseur varie selon la localisation, elle sera plus importante au niveau des fesses et de l'abdomen et pratiquement inexistante au niveau des paupières.

C'est au niveau de l'hypoderme que sont retrouvés les follicules pileux et les glandes sudoripares.

2. Mécanismes physiologiques du lupus cutané

La physiopathologie complète du lupus est encore méconnue, cependant certains mécanismes ont pu être étudiés et découverts. Il est important de noter que la physiopathologie de la maladie comprend des interactions complexes entre des facteurs génétiques, mais aussi des facteurs environnementaux ainsi que des cellules et leurs produits.

Dans le cadre de cette pathologie auto-immune, on retrouve un système immunitaire qui est activé de façon anormale, ce dysfonctionnement en est à l'origine. Parmi ces anomalies, on remarque une hyperréactivité des lymphocytes T et B où l'immunorégulation n'a pas lieu, ceci étant dû à une rupture de tolérance, des kératinocytes apoptotiques, un défaut de clairance de corps apoptotiques, un déficit en complément mais aussi et surtout un environnement inflammatoire non négligeable.

a) Apoptose cutanée

La couche superficielle de la peau, l'épiderme, est constituée à 90 % de kératinocytes passant de la couche basale à la couche cornée afin de subir un phénomène de mort programmée, appelé apoptose. C'est un phénomène totalement naturel permettant l'homéostasie des cellules. Cependant, certains facteurs externes tels que les rayonnements ultraviolets ou des facteurs pathogènes peuvent induire une apoptose prématurée de ces kératinocytes dans des couches plus profondes que la couche cornée, et ce par des mécanismes tels que la production d'espèces réactives de l'oxygène, des dommages à l'ADN, ou encore de part une activation de récepteurs cellulaires (FAS). Certaines études ont d'ailleurs montré une augmentation anormale du nombre de cellules apoptotiques dans les lésions du lupus érythémateux cutané induits par les ultraviolets.

L'apoptose est initiée par différents facteurs : le stress, les lésions de l'ADN, la protéine FAS (Apoptosis Stimulating Fragment), le TNF, la perforine ou encore le granzyme B. Certaines études ont démontré que l'on retrouve généralement, chez les patients lupiques, une augmentation du taux du ligand de FAS (FAS-L) et du nombre de protéines FAS, après irradiation aux UV. Cela signifie que l'on retrouve une apoptose qui sera essentiellement déclenchée par la liaison de FAS-L à son récepteur FAS, situé sur la membrane de ces kératinocytes.

On retrouvera également, sur la surface de ces cellules épidermiques, des récepteurs TRAIL-R1 pouvant lier le ligand inducteur de l'apoptose lié au TNF (TRAIL). Ce ligand pro-apoptotique ainsi que son récepteur sont retrouvés en quantité plus élevées dans la peau de ces individus malades. En effet, les interactions entre kératinocytes et les cellules dendritiques plasmacytoides sont à l'origine de la production d'interféron- α (IFN- α), créant un environnement pro-apoptotique en renforçant l'expression de TRAIL par les kératinocytes. Au contraire, le taux de récepteurs TRAIL-R4, aux propriétés anti-apoptotiques, est diminué.

Les kératinocytes présents dans les lésions du LEC expriment, en outre, des niveaux plus élevés de récepteurs à l'IL-18, les IL-18R. Ces cellules seraient plus sensibles à l'apoptose quand elles sont exposées à cette interleukine.

Certaines études utilisant des modèles murins ont montré que lorsque des souris sont déficientes pour des gènes de molécules impliquées dans la clairance des corps apoptotiques (C1q, SAP, ADNse, Mer, MFG-Eo et transglutaminase 2), elles développent une accumulation de matériel apoptotique et une maladie proche du lupus.

b) NETose

La NETose joue également un rôle dans le lupus. Il s'agit d'une mort cellulaire caractérisée par l'expulsion d'ADN nucléaire mélangé à des protéines sous la forme de filet. Cette source d'auto-antigènes augmente la possibilité d'une association avec une réaction auto-immune. De plus, certaines modifications post-translotionnelles des NETS, notamment la citrullination et l'acétylation, peuvent les rendre encore plus immunogènes dans le cadre de la maladie (16).

Cette apoptose anormale, voire excessive, et/ou la diminution de la clairance de ces corps apoptotiques par une diminution de phagocytose via les macrophages ou le complément pourraient être à l'origine d'une accumulation de débris cellulaires, d'une source importante d'auto-antigènes pouvant être à l'origine du développement d'auto-anticorps, retrouvés dans le cadre du LEC. De plus, la maladie peut également être induite suite à une rupture de tolérance simplement par la présence en excès d'auto-antigènes.

c) Clairance des auto-antigènes

Les réponses immunitaires cellulaires et humorales résultantes vont détruire les kératinocytes et provoquer l'apparition de poussées cutanées, caractéristiques de la pathologie. Ces phénomènes se réalisent suite à la présentation d'auto-antigènes par les cellules dendritiques, l'activation de LT auto-réactifs qui contrôleront l'activation et la sécrétion des auto-anticorps via les LB, mais également suite à l'activation des cellules NK, des lymphocytes T cytotoxiques (LTc), de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), ou des complexes immuns se déposant au niveau de la jonction dermo-épidermique à l'origine de l'inflammation tissulaire.

[Figure 5]

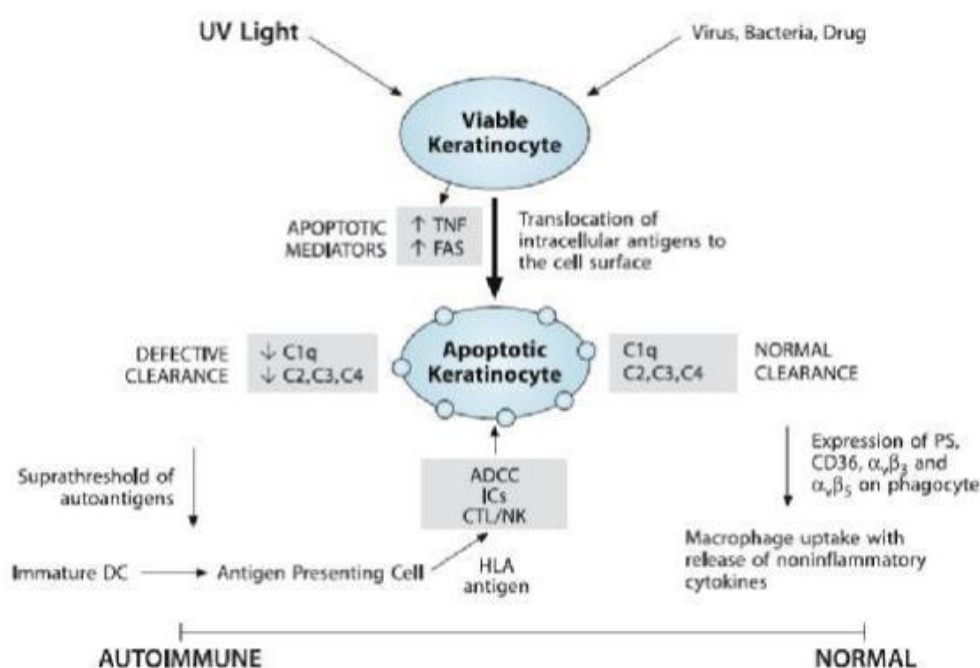


Figure 5 : Rôle de la mauvaise clairance des auto-antigènes et des médiateurs de l'apoptose dans la pathogénie du lupus érythémateux cutané. (17)

d) Cytokines

Le rayonnement ultraviolet ainsi que d'autres facteurs néfastes interviennent directement dans la production et la libération de cytokines et de chimiokines, notamment l'IL-1 et le TNF. L'IL-1 peut également, à elle seule, entraîner la formation de TNF. Le TNF α , peut aussi augmenter sa propre production de manière autocrine. Il s'agit d'une cytokine primaire jouant un rôle important dans la cascade inflammatoire,

elle favorise la libération de cytokines secondaires et permet le recrutement de cellules immunitaires menant à la destruction tissulaire, retrouvée dans les lésions du LEC.

e) Auto-anticorps

Parallèlement, les corps apoptotiques présentés aux lymphocytes B entraînent la formation d'auto-anticorps, à l'origine de complexes immuns, et la sécrétion de cytokines, présentes dans les maladies auto-immunes. Dans le cadre du LEC, les cellules B circulent en plus grand nombre en périphérie et dans la peau. Différents anticorps non spécifiques d'organes sont formés et retrouvés dans le cadre de l'affection, notamment les auto-anticorps anti-nucléaires de type anti-SSA et anti-SSB, fréquemment associés au LEC. Concernant les anti-SSA, ils sont retrouvés chez près de 72,1 % des lupus cutanés subaigus, 47,4 % des lupus cutanés aigus, et 22 % des lupus discoïdes. Pour les anti-SSB, ils sont retrouvés chez environ 36,2 % des lupus cutanés subaigus, 27,5 % des lupus cutanés aigus et 7 % des lupus discoïdes.

f) Environnement inflammatoire

Les cellules endothéliales recrutent des cellules du système immunitaire inné dont les cellules dendritiques plasmacytoïdes qui produiront de l'IFN α , recrutant ainsi des cellules du système immunitaire adaptatif, tels que les cellules T Th1 et lymphocytes T cytotoxiques.

L'inflammation est principalement relayée par les cellules lymphocytaires Th1 qui migrent vers les sites lésionnels. Ces cellules Th1 sont différenciées par l'action de l'IFN α , et produiront de l'IFN- γ . Cet IFN- γ aide à l'activation des macrophages, afin que ceux-ci produisent de l'IL6, il permet aussi l'amélioration de l'action des LTc, et peut enfin induire la différenciation des cellules T naïves, en cellules Th1. De plus l'IFN- γ entretient l'activation des cellules Th1.

L'IL6 produite, sera responsable de l'action des lymphocytes Th17, à l'origine de la production d'IL17. Ceux-ci présenteront un taux élevé de présence dans la peau lésionnelle. L'IL6 est produite via les macrophages, cellules endothéliales, LT, cellules B et fibroblastes, en réponse à l'IL1, aux TNF α ainsi qu'aux IFN.

Les lymphocytes T régulateurs (LTreg) CD4+ CD25+, ayant normalement pour but l'inhibition de l'inflammation, de par la sécrétion de cytokines inhibitrices (IL10) et du TGFβ, verront, quant à eux, leur nombre diminué en périphéries.

Concernant les cellules NK, celles-ci contribuent également au micro-environnement inflammatoire des lésions du LEC en entraînant des phénomènes d'amplification. Elles sont recrutées par les kératinocytes et produisent, elles aussi, de l'IFN-α.

L'activité de toutes ces cellules immunitaires, cytokines et chimiokines conduit à l'inflammation et donc à la formation, ainsi qu'à la perpétuation des lésions caractéristiques du LEC. **[Figure 6]**

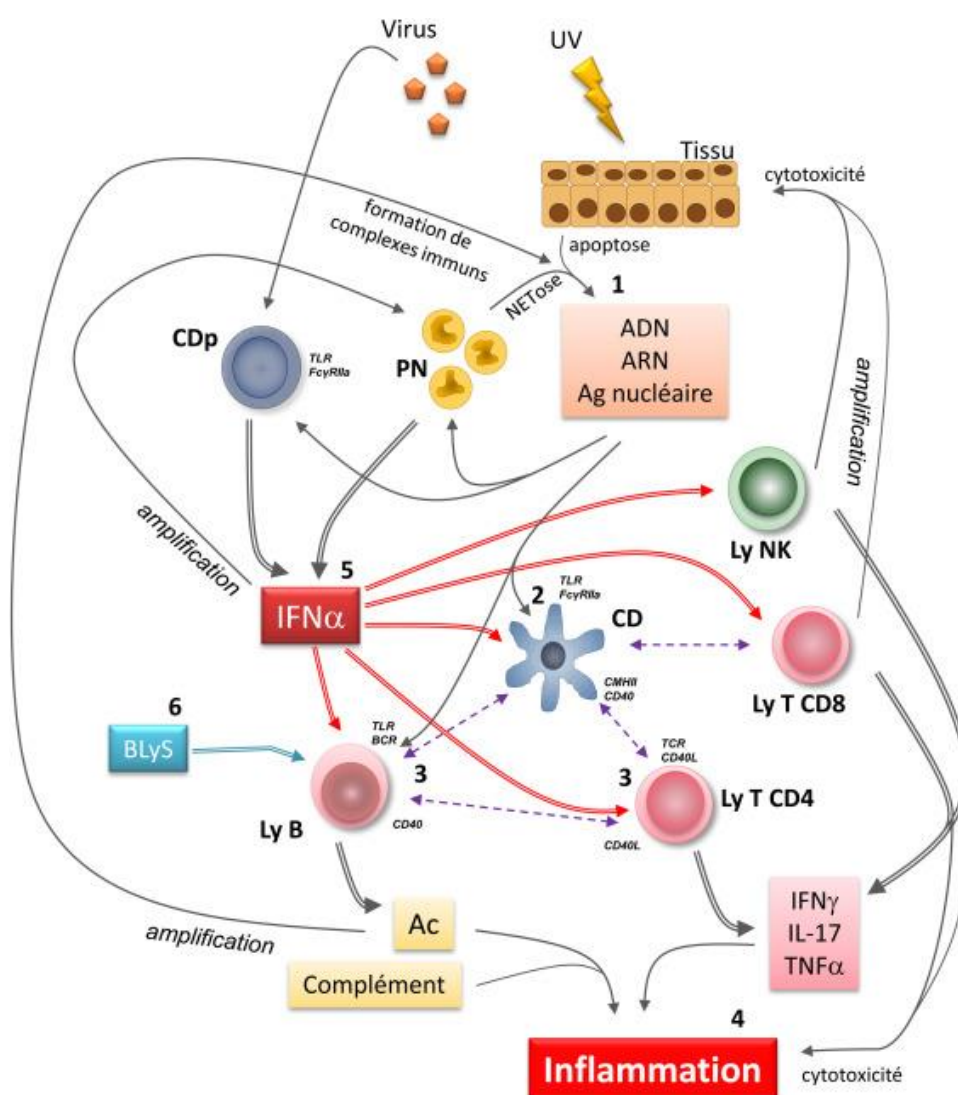


Figure 6 : Mécanismes immunologiques du LEC (18)

F. Critères diagnostiques

Selon un article réalisé en 2013, les dermatologues utiliseraient uniquement les critères universels acceptés pour le LES, dans le cadre du LEC (18). Ces critères diagnostiques universels furent réalisés en 1982, puis modifiés en 1997, par l'American College of Rheumatology (ACR). Celle-ci les élaborera à partir de plusieurs patients ayant une pathologie à expression rhumatologique. Ils permettent de faire la distinction entre les patients lupiques et les patients atteints d'autres maladies inflammatoires systémiques.

Cette classification est basée sur onze critères cliniques. Les lignes directrices exigent que quatre des onze critères soient présents pour établir le diagnostic d'un LED. Cependant, seuls quatre de ces onze critères sont de nature cutanée : le rash malaire, le lupus discoïde, la photosensibilité ainsi que les ulcérations orales ou nasopharyngées (19). Ceci pourrait donc, selon certains auteurs (20), fausser les modes de diagnostic chez les patients ayant exclusivement une atteinte cutanée. Une étude réalisée en 2012 par l'European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (ESCLE), révéla que 48 % des patients ayant quatre critères ou plus, présentaient un LEC, sans symptômes systémiques. Ils ont donc conclu que les critères ACR étaient inadéquats pour distinguer le LEC du LED. **[Figure 7]**

1. Rash malaire ;
2. Lupus discoïde ;
3. Photosensibilité ;
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées ;
5. Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement ;
6. Pleurésie ou péricardite ;
7. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie ;
8. Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique) ;
9. Atteinte hématologique :
 - Anémie hémolytique, ou
 - Leucopénie < 4 000/ μ l constatée à 2 reprises, ou
 - Lymphopénie < 1 500/ μ l constatée à 2 reprises, ou
 - Thrombopénie < 100 000/ μ l, en l'absence de drogues cytopéniantes ;
10. Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices) ;
11. Perturbations immunologiques :
 - Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine en IgG ou IgM.

La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité et une spécificité de 96 %. Ces critères, qui surreprésentent les items dermatologiques, sont des critères de classification et ne doivent pas être utilisés dans un but diagnostique à l'échelon individuel (par exemple : le diagnostic de lupus systémique pourra être posé chez un patient avec une polyarthrite, des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-Sm alors qu'il n'a que 3 critères ACR). Ils ne sont notamment pas pertinents pour identifier un éventuel LS chez un malade porteur d'un SAPL.

Figure 7 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique (22)

De plus, certains articles dermatologiques concernant les critères ACR remettraient en question l'utilité de la photosensibilité dans le LES car les lésions peuvent être plus ou moins retardées et donc potentiellement non attribuables à l'exposition solaire, d'autant plus qu'elle peut être observée dans d'autres pathologies dermatologiques, telle que la dermatomyosite (18).

En 2012, une nouvelle classification fut proposée et publiée par le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Cette classification inclue des critères cliniques, mais aussi des critères immunologiques. Parmi les critères cliniques, plusieurs concernent les différents lupus cutanés : LECA, LECC, ulcères buccaux ou nasaux, alopecie non cicatricielle (20). Les atteintes cutanées sont donc plus détaillées dans cette nouvelle classification. **[Figure 8]**

Critères cliniques	Critères immunologiques
<ul style="list-style-type: none"> - Lupus cutané aigu - Lupus cutané chronique - Ulcères buccaux - Alopécie non cicatricielle - Synovite - Sérites - Atteinte rénale - Atteinte neurologique - Anémie hémolytique - Leucopénie ou lymphopénie - Thrombopénie 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticorps anti-nucléaire - Anticorps anti-ADN natif - Anticorps anti-Sm - Anticorps anti-phospholipides - Diminution du complément - Test de Coombs direct positif

Figure 8 : Critères de classification du SLICC

Avant cela, en 1981, James N. Gilliam (21) proposa également une classification séparant les lésions spécifiques du LE, des lésions non spécifiques au LE, sur la base de l'histopathologie. Parmi les lésions spécifiques au LE, on peut retrouver le LECC, le LECA, le LECSA. Au contraire, parmi les lésions non spécifiques au LE, peut par exemple, être retrouvé le syndrome de Raynaud. **[Figure 9]**

CHART 1: Classification of lupus erythematosus associated with cutaneous lesions

<p>Lesions that are histopathologically specific for LE</p> <p>1 Chronic cutaneous LE</p> <ul style="list-style-type: none">Localized discoid LE (head and neck)Generalized discoid LE (disseminated)Verrucous (or hypertrophic) LELE tumidusLE profundus (lupus panniculitis)<ul style="list-style-type: none">with discoid LEwith systemic LELE mucosusDiscoid LE - lichen planusLE pernioDiscoid LE with systemic involvement (relatively benign subtype) <p>2 Subacute cutaneous LE</p> <ul style="list-style-type: none">Papulosquamous (psoriasiform)Annular (polycyclical) <p>3 Acute cutaneous LE</p> <ul style="list-style-type: none">Facial (malar) erythemaMaculopapulous erythema, diffuse on face, scalp, neck, thorax, shoulders, extensor surface of arms and back of handsBullous LE <p>Lesions that are histopathologically nonspecific for LE</p> <ul style="list-style-type: none">Vascular cutaneous disease<ul style="list-style-type: none">Leukocytoclastic vasculitisPalpable purpuraUrticarial vasculitisPeriarthritis nodosa-likeVasculopathy<ul style="list-style-type: none">Degos-like diseaseWhite atrophy-likePeriungual telangiectasiaLivedo reticularisThrombophlebitisRaynaud's phenomenonErythromelalgiaAlopecia (non-cicatricial)<ul style="list-style-type: none">Lupus hairTelogen effluviumAlopecia areataSclerodactylyRheumatoid nodulesCalcinosis cutisNonspecific bullous lesions<ul style="list-style-type: none">Acquired bullous epidermolysisBullous LE-like dermatitis herpetiformisErythematous pemphigusBullous pemphigoidPorphyria cutanea tardaUrticariaPapulonodular mucinosisAnetoderma/cutis laxaAcanthosis nigricansErythema multiformeLeg ulcersLichen planus
--

Source: Gilliam, Sontheimer;⁷ Sontheimer, Provost.⁸

Figure 9: Version modifiée de la classification de Gilliam des lésions spécifiques du lupus érythémateux. (2)

Malgré ces différentes classifications, il existe aujourd'hui une controverse sur la classification des manifestations cutanées du LE, d'un point de vue dermatologique.

G. Lupus cutanéomuqueux

Dans le cadre du lupus cutané, on retrouve deux grandes catégories : les lésions spécifiques et les lésions non spécifiques au lupus, c'est-à-dire des lésions pouvant être retrouvées dans d'autres pathologies. De nombreux types de lésions spécifiques sont actuellement répertoriés et référencés dans le tableau ci-dessous **[Figure 10]**.

LEC Aigu (15 %)
<ul style="list-style-type: none"> · LECA localisé (rash malaire, rash en papillon) (90-95 %) · LECA généralisé (morbilliforme) (5-10 %) · LECA de type nécrolyse toxique épidermique (très rare)
LEC Subaigu (8 %)
<ul style="list-style-type: none"> · LECS annulaire (42 %) · LECS papulosquameux / psoriasiforme (39 %) · LECS annulaire vésiculobulleux · LECS de type nécrolyse toxique épidermique (très rare)
LEC Chronique (73 %)
<ul style="list-style-type: none"> · LE Discoïde (80-85 %) – LED localisé (70 %) – LED généralisé (30 %) · LE hypertrophique · LE profond / panniculite lupique · LE tumidus · LE muqueux (oral, nasal, conjonctival, génital) · LE pernio · LE lichénoïde

Figure 10 : Version modifiée de la classification de Gilliam des manifestations cutanées spécifiques au LE

1. Manifestations spécifiques : dermo-épidermiques et/ou profondes

Les lésions cutanées spécifiques au LE englobent différents sous-types du LEC et ont été subdivisées en 3 catégories différentes définies par les caractéristiques cliniques, la durée moyenne des lésions cutanées, mais aussi les modifications histologiques des biopsies cutanées et des anomalies biologiques : le LECA, le LECS, et le LECC.

a) Lupus érythémateux cutané aigu

Le LECA se présente sous deux formes : le LECA localisé, le plus fréquent, et le LECA généralisé. Elles sont toutes deux photosensibles et transitoires avec une persistance de quelques heures à quelques semaines. Les lésions se résolvent généralement sans lésions cicatricielles atrophiées, mais l'hyper- ou l'hypo-pigmentation peut, quant à elle, persister suite à l'inflammation. Elle sera plus marquée chez les individus ayant une peau foncée.

(1) Forme localisée

La forme localisée est la forme la plus fréquemment retrouvée dans le LECA. Celle-ci est caractérisée de « localisée » car les lésions se concentrent principalement au-dessus du cou. Il s'agit d'une éruption faciale en forme de papillon, qui peut prendre de nombreuses appellations telles qu'éruption papillaire, éruption malar, vespertillo, ou encore masque de loup. Les lésions cutanées débutent généralement par de petites macules, voire papules érythémateuses, assez petites et discrètes, symétriques au niveau de la partie centrale du visage. L'érythème important est confluent et symétrique, il est accompagné d'un œdème des plis nasolabiaux, recouvrant le nez (représentant le corps de l'insecte) et les joues (formant les ailes du papillon). Si l'œdème est important, il peut éventuellement gêner l'ouverture des yeux (22). Il arrive également que cette forme touche le cou, voire le front, mais elle ne touche jamais la partie inférieure au cou (19). **[Figure 11]**



Figure 11 : Lésions papuleuses, érythémateuses en vespertillo (*lupus aigu*) (23)

(2) Forme généralisée

Contrairement à la forme localisée, la forme généralisée est plus rarement observée. Elle est plus diffuse et touche les zones photo exposées, que ce soit au niveau supérieur et/ou inférieur du cou. On observe alors un exanthème morbilliforme, c'est-à-dire un exanthème constitué de grandes macules roses ou rouges séparées par des intervalles de peau saine, appelée dermatite lupique photosensible ou éruption cutanée maculo-papuleuse du lupus. Un érythème associé ou non à des œdèmes peut également impliquer les mains et les pieds. Au niveau des membres supérieurs, le dos des mains peut être affecté, ainsi que les espaces inter phalangiens. La maladie épargne la peau au niveau des articulations inter phalangiennes et métacarpo-phalangiennes. **[Figure 12]**



Figure 12 : Érythème du dos des mains épargnant les articulations (23)

Dans les deux formes, la présence de lésions bulleuses est le reflet d'une inflammation intense. Des ulcérations des muqueuses buccales ou nasales, principalement érosives, peuvent alors accompagner le LECA. Ces lésions douloureuses peuvent gêner l'alimentation. Elles sont généralement localisées sur le palais, les joues ou les lèvres, ainsi que sur les gencives (22). **[Figure 13]**

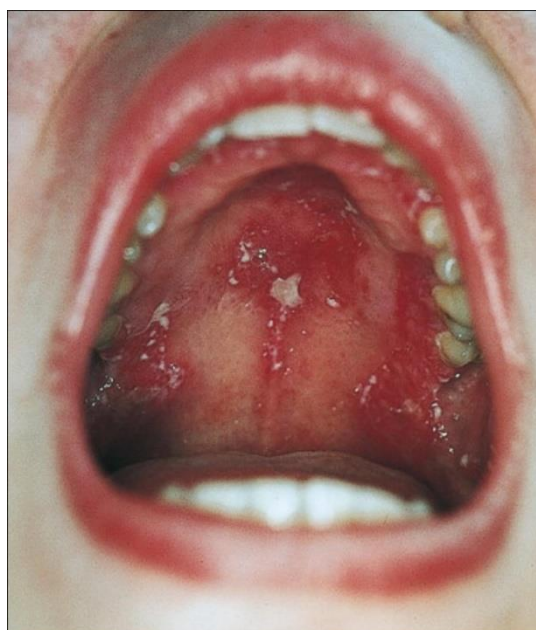


Figure 13 : Erosions buccales (25)

D'un point de vue histologique, les lésions présentes dans ce LECA montrent une dégénérescence, ainsi qu'un œdème de la couche basale de l'épiderme, avec une infiltration péri-vasculaire et péri-annexielle, de type lymphocytaire. Celle-ci étant moins prononcée par rapport aux autres sous-types de LEC.

(3) Diagnostic différentiel

(a) LECA localisé

Les diagnostics différentiels sont l'érysipèle, la dermite de contact, la dermatite atopique, la dermatite séborrhéique, la dermatomyosite, la rosacée, les réactions photo-toxiques induites par les médicaments et les éruptions virales.

(b) LECA généralisé

Les diagnostics différentiels sont la toxicodermie, l'exanthème vital et l'érythème polymorphe (5).

b) Lupus érythémateux cutané subaigu

Dans la forme subaiguë, les lésions se distribuent symétriquement au niveau des zones photo-exposées, telles que la poitrine, le haut du dos, les épaules ou encore les parties dorsales des bras et des mains. Le visage et le cou sont, quant à eux, rarement impliqués, ce qui est également le cas des membres inférieurs. En effet, environ 85 % des individus atteints de LECS sont considérés comme étant photosensibles (19), les rayonnements ultraviolets sont donc des facteurs déclenchants des lésions présentes dans ce sous-type de LEC. Cependant, certains médicaments peuvent également les induire, c'est le cas de la terbinafine, des diurétiques thiazidiques, des inhibiteurs d'enzyme de conversion, des inhibiteurs calciques, des inhibiteurs de pompe à protons, de certains antifongiques, des antiépileptiques ou encore des anti-TNF.

Au niveau histologique, une dégénérescence des kératinocytes de la couche basale est observée ainsi qu'un œdème dermique, une hyperkératose, un colmatage folliculaire et une infiltration inflammatoire. **[Figure 14]**

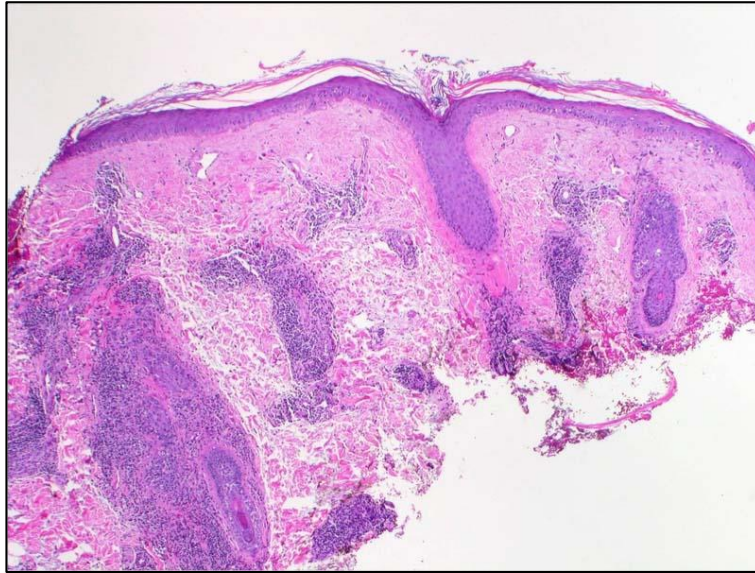


Figure 14 : Infiltration lymphocytaire avec épaissement de la membrane basale (24)

Initialement, les lésions retrouvées sont des macules ou des papules érythémateuses ou papuleuses. Elles évolueront ensuite en plaques squameuses, papulo-squameuses ou polycycliques. L'aspect de ces plaques détermine la forme de LECS : polycyclique, également appelé annulaire, ou papulo-squameuses dite psoriasiforme. Dans la première forme, annulaire, les lésions ont des contours polycycliques à bordure érythémato-squameuse ou vésiculo-croûteuse, et ayant un centre hypopigmenté grisâtre parfois couvert de télangiectasies. Dans la seconde forme, psoriasiforme, les lésions peuvent confluer pour réaliser une forme profuse, voire une érythrodermie exfoliative. Un examen histologique est souvent nécessaire pour les différencier. Des lésions de la muqueuse buccale peuvent y être associées, il s'agit d'érosions superficielles. Selon les études, la répartition ne serait pas la même et serait légèrement plus élevée pour la forme annulaire. Il est également possible que certains patients soient atteints d'une forme dite « mixte », c'est-à-dire présentant des lésions à la fois de type polycyclique mais tout autant de type psoriasique.

La disparition des lésions est possible et laisse une hypo-pigmentation semblable au vitiligo pouvant perdurer plusieurs mois. Elle ne s'accompagne généralement pas de cicatrices.

Au niveau épidémiologique, environ 70 % des patients présentent des anticorps anti-SSA (25), 60 à 80 % des ANA positifs, et 30 à 50 % des anticorps anti-SSB (5). Ces anticorps sont associés à un risque de transmission materno-fœtale d'immunoglobulines maternelles anti-SSA ou anti-SSB, à l'origine d'un lupus néonatal,

celui-ci associant des manifestations cardiaques (Bloc Auriculo-Ventriculaire (BAV) au 2^{ème} trimestre de grossesse, définitif) à des manifestations cutanées (lésions annulaires apparaissant dès les trois premiers mois de vie, leurs disparition sera spontanée).

Il est important de noter que le LECS est plus fréquent chez les sujets de type caucasien.

(1) Forme annulaire

La forme annulaire est définie par des plaques érythémateuses, annulaires, squameuses, coalescentes et produisant un réseau d'aspect cyclique. Le centre de ces lésions est généralement hypo-pigmenté et grisâtre. L'apparition de télangiectasies est possible. **[Figure 15]**



Figure 15 : Lésions annulaires du LECS (2)

(2) Forme psoriasique

Les lésions retrouvées dans la forme papulosquameuse présentent une ressemblance avec celles développées dans l'eczéma, le psoriasis ou encore le pityriasis : une confluence des plaques est possible jusqu'à formation d'une forme profuse, voire d'une érythrodermie exfoliative.

(3) Diagnostic différentiel

Un diagnostic différentiel est réalisé afin d'éliminer certaines pathologies, comme le psoriasis vulgaire, le lichen plan, le pityriasis rosé de Gilbert, la mycose fongicoïde, la

dermatomyosite ou encore la dermatophytie. Il est réalisé par examen anatomopathologique avec immunofluorescence directe en zone lésionnelle.

c) *Lupus érythémateux cutané chronique*

Ce type de LEC comprend 4 sous-types : le lupus érythémateux discoïde, le lupus tumidus, le lupus érythémateux à engelures, ainsi que le lupus érythémateux profond.

(1) Lupus discoïde

Le lupus érythémateux discoïde est le sous-type le plus commun du lupus érythémateux cutané chronique. Comme pour le LECA, il comprend une forme localisée et une forme généralisée, dite disséminée. Environ 80 % des lupus discoïdes sont localisés, ils touchent alors les régions photo-exposées se situant au-dessus du cou, au niveau du visage, sur l'arête du nez et les pommettes. De même, certaines régions non photo-exposées peuvent également être touchées, c'est le cas des oreilles, des sourcils et du cuir chevelu. Les 20 % restants représentent une forme de lupus disséminée et impliquent les régions au-dessus et en-dessous du cou. De plus, cette forme est associée à un risque accru de progression vers un LES. Dans 20 % des cas, des anticorps antinucléaires peuvent être présents.

Initialement, on retrouve des papules ou macules érythémateuses de taille variable, avec une surface squameuse en formes de pièces bien définies, d'où le nom de « discoïde ». **[Figure 16]** Celles-ci progressent ensuite vers une hyperkératose folliculaire, adhérente à la peau. Difficiles et douloureuses à enlever, on retrouve en-dessous, des pointes kératosiques de la taille d'un follicule. Leur développement est plutôt lent, mais l'inflammation reste active. Les lésions présentent une hyperpigmentation périphérique avec une atrophie centrale. Elles guérissent en laissant des cicatrices atrophiques, des télangiectasies et un changement pigmentaire, d'où l'importance de réaliser une prise en charge rapide et efficace afin d'éviter ces phénomènes. Ces anomalies ont majoritairement lieux au niveau de zones photo exposées telles que le cuir chevelu, le visage, les oreilles, le cou, les bras et les sites palmoplantaires, mais ne touchent que très rarement les plis inguinaux. À savoir que 70 à 90 % des patients atteints de ce sous-type de lupus sont photosensibles. Au niveau du cuir chevelu, ce LED peut évoluer vers une alopecie cicatricielle totale et

irréversible puisque les plaques peuvent se développer au niveau des follicules pileux.

[Figure 17]

Des atteintes des muqueuses sont également fréquentes et touchent au minimum 25 % des sujets. On retrouve essentiellement des atteintes des muqueuses buccales, des lèvres, ainsi que de la face interne des joues. Les atteintes des muqueuses nasales ou génitales sont, quant à elles, exceptionnelles. Au départ, les lésions sont érythémateuses, mais évoluent ensuite vers un aspect lichénien avec des zones blanchâtres isolées ou bien peuvent entourer des zones érythémateuses ou érosives, en rayons de miel.



Figure 16 : *Lupus Erythémateux Discoïde (2)*



Figure 17 : *Alopécie définitive et cicatricielle dans le cadre d'un LED (27)*

(2) Lupus tumidus

Ce sous-type de lupus présente une photosensibilité extrême. Il touche plus d'hommes que de femmes et atteint préférentiellement les personnes caucasiennes. Il est à l'origine de lésions érythémateuses et œdémateuses du visage, semblables à de l'urticaire. Les plaques sont polycycliques à bords nets relevés et ont une surface lisse. **[Figure 18]** Contrairement au LED, elles ne sont pas responsables d'obstruction des follicules pileux. Les zones les plus touchées sont le visage, les membres supérieurs et le thorax, avec une prédominance pour les zones photo exposées. La guérison de ces lésions se fait sans cicatrices, mais peut laisser des dyschromies de type hyper- ou hypo-pigmentations. D'un point de vue histologique, l'épiderme ne présente généralement pas de dermite d'interface, mais on observe un infiltrat dermique lymphocytaire superficiel et profond, qui peut être accompagné de dépôts interstitiels de mucine.

Certains auteurs le caractérisent de Lupus Érythémateux Intermittent et suggèrent de le placer dans une catégorie à part (20).



Figure 18 : Lésions du lupus érythémateux cutané tumidus au niveau du visage (28)

(3) Lupus à type d'engelure ou pernio

Le lupus à type d'engelure est un lupus cutané chronique rare, également appelé lupus pernio ou « chilblain lupus ». Il se caractérise par des plaques violettes et douloureuses localisées au niveau des extrémités exposées au froid, telles que les orteils, les doigts, les talons, le nez, ou encore les oreilles. **[Figure 19]** Des nodules peuvent également se développer. Ces plaques deviennent ensuite hyperkératosiques et peuvent

s'ulcérer, elles sont pour la plupart douloureuses et prurigineuses. Cependant, aucune déformation des doigts, ni d'atteinte des ongles n'est à noter.

Ce phénomène survient notamment lors d'une chute importante de température, il peut donc être difficile de le distinguer face à des engelures plus classiques. L'évolution n'est pas toujours résolutive de manière spontanée suite à un réchauffement.



Figure 19 : Lésions cutanées du lupus érythémateux à engelures. (29)

(4) Lupus profond

Ce dernier sous-type de LECC, également appelé panniculite lupique ou maladie de Kaposi-Irgang est plutôt rare. L'inflammation est principalement présente au niveau de la partie inférieure du derme et du tissu adipeux. L'exposition aux ultraviolets a une importance plutôt mineure dans son développement par rapport aux autres types de lupus cutanés. Les lésions sont, pour la plupart, présentes dans les zones riches en dépôts adipeux, comme le tiers supérieur des bras, les jambes, les joues et plus rarement, la poitrine. Elles se caractérisent par des nodules sous cutanées, fermes et indurés, ainsi que des plaques infiltrées de taille variables, plus ou moins douloureuses, pouvant entraîner des lipoatrophies cicatricielles (régression du tissu adipeux pouvant être à l'origine de dépression cutanée) **[Figure 20]**. Dans 30 % des cas, ces lésions auront tendance à s'ulcérer (26). Au niveau histologique, on observe un défaut de mucine entre les faisceaux de collagène et non une dermatite d'interface, avec un infiltrat lobulaire composé de lymphocytes, de plasmocytes, d'histiocytes, de débris nucléaires et de dépôts fibrinoïdes.



Figure 20 : Lipoatrophie dans le cadre d'un lupus profond (31)

(5) Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels se posent cliniquement avec les carcinomes basocellulaires, les kératoses actiniques, le lichen plan, les infections fongiques superficielles, la syphilis secondaire, la sarcoïdose, la tuberculose cutanée, la lèpre ainsi que les cicatrices.

d) Synthèse

Nous avons pu voir les trois types de lésions cutanées spécifiques au lupus : le lupus érythémateux cutané aigu, le lupus érythémateux cutané subaigu ainsi que le lupus érythémateux cutané chronique. Ces types de lupus cutanés peuvent coexister chez un même sujet, les associations entre un lupus subaigu et un lupus discoïde, ou entre un lupus discoïde et un lupus profond sont donc possibles, et sont celles les plus fréquemment rencontrées. D'après une étude réalisée en 1995 sur 191 patients, 68 % n'avaient qu'un seul type de lésion, 29 % en présentaient deux et 3 % avaient les trois (27).

Au niveau histologique, l'immunofluorescence directe des lésions lupiques met en évidence, au niveau de la jonction dermo-épidermique, des dépôts d'IgG, IgA ou IgM

et/ou des fractions C1q et C3 du complément, dans 80 à 90 % des lupus chroniques discoïdes, dans 70 % des cas de lupus profonds et dans 60 % des cas de LECS (26)

2. Manifestations non spécifiques au lupus

a) Manifestations vasculaires

Les lésions vasculaires sont principalement observées dans les LECA disséminés. Elles sont, dans la plupart des cas, secondaires à une atteinte inflammatoire de type vasculite ou thrombotique des vaisseaux cutanés. On y retrouve de l'urticaire, du livedo, des nécroses cutanées extensives, des lésions purpuriques ainsi que des ulcères. La suspicion ou la mise en évidence d'une thrombose impose la recherche d'anticorps anti phospholipides.

(1) Urticaire et œdème de Quincke

L'urticaire peut être retrouvée chez 4 à 13 % des patients lupiques (28), notamment dans le cadre d'un lupus érythémateux cutané aigu disséminé. Ces lésions inflammatoires sont généralement associées à une hypocomplémentémie et à l'apparition d'anticorps anti-C1q. D'un point de vue histologique, on retrouve une vasculite leucocytoclasique (infiltrat de neutrophiles accompagnés de fragments nucléaires isolés) des vaisseaux superficiels du derme. Dans de rares cas, une urticaire plus sévère, comme un œdème de Quincke, peut être observé. Il est à différencier de l'œdème angioneurotique, caractérisé par un déficit acquis ou congénital en inhibiteur de la C1 estérase.

(2) Manifestations thrombotiques

(a) Livedo

Des manifestations vasculaires thrombotiques peuvent également avoir lieu, telles que le livedo. Ce phénomène est observé au cours du lupus chez près de 22 à 35 % des malades. De nom latin *Livedus*, il correspond à un érythème violacé et organisé en réseau, d'origine vasculaire (29). Il existe sous deux formes : la forme réticulée (formant de petites mailles fermées) et la forme ramifiée, également appelée racémeuse (formant des mailles larges incomplètes). C'est le témoin d'une stase sanguine au niveau des veinules dermiques.

Généralement, le livedo est observé dans le cadre d'un Syndrome des Anti-Phospholipides (SAPL), et ceci de par la présence d'anticorps anti-phospholipides, primitifs ou secondaires à une connectivite, telle que le lupus. On observe dans ce syndrome, des cas de livedo ramifié, touchant préférentiellement les membres ou le tronc **[Figure 21]**. Cependant, il peut souvent être associé à des troubles cardiaques et/ou des manifestations vasculaires ischémiques cérébrales.



Figure 21 : Livedo ramifié du tronc au cours d'un lupus érythémateux (35)

(b) Nécrose cutanée extensive

Des nécroses cutanées extensives peuvent également apparaître chez des patients lupiques. Elles sont, comme pour le livedo, associées à la présence d'anticorps APL. Ce phénomène connaît un début assez brutal et se présente comme un purpura microtique progressant rapidement en une plaque escarotique noirâtre, bordée d'un liseré purpurique. Les zones les plus touchées sont les membres, le visage (nez, oreilles, joues) et les fesses. **[Figure 22]**

La réalisation d'une biopsie de la bordure purpurique montre de multiples thromboses (22).



Figure 22 : Nécrose cutanée extensive du membre inférieur (35)

(c) Purpura

Les lésions purpuriques retrouvées chez certains patients peuvent révéler des lésions thrombotiques ou une inflammation des vaisseaux (22) . Plus les lésions ont un aspect nécrotique, plus le risque de thrombose est important. Ce type d'atteinte justifie la recherche des anticorps anti-phospholipides. **[Figure 23]**



Figure 23 : Lésions purpuriques d'origine thrombotique dans le cadre d'un LECA disséminé avec syndrome anti phospholipide (35)

(d) Ulcères des membres inférieurs

Des ulcères des jambes peuvent également apparaître au cours de la pathologie pour environ 3 % des personnes atteintes de lupus érythémateux aigu disséminé (22). Leur fréquence est plus élevée en présence d'anticorps anti-phospholipides. Pour connaître leur origine et leur mécanisme, il est possible de réaliser un doppler artériel et veineux des membres inférieurs, mais aussi une biopsie au niveau des bords de l'ulcère. Deux mécanismes sont envisageables : une thrombose superficielle ou profonde, dans la plupart des cas, ou une vascularite.

(e) Hémorragies en flammèches

Il existe différents types d'hémorragies en flammèches. Parmi elles, sont retrouvées les hémorragies intra-rétiniennes, mais aussi sous-unguéales. Dans le cadre du lupus, on retrouve quasi-exclusivement des hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales. Cette atteinte est comme pour la plupart des manifestations vasculaires, fortement liée à la présence d'anticorps APL.

Ces atteintes se manifestent par l'apparition de lésions purpuriques situées sur le tiers distal de l'ongle, mais aussi dans l'axe des rainures du lit unguéal. Leur survenue sur plusieurs doigts au cours de la pathologie, notamment lors du lupus érythémateux aigu disséminé, est le signe d'un événement systémique important comme une thrombose profonde ou une poussée lupique.

(3) Acrosyndromes : phénomène de Raynaud

Un phénomène de Raynaud peut apparaître chez près 15 à 45 % des patients, et peut précéder l'apparition plus tardive d'un lupus érythémateux aigu disséminé. Il est plus fréquent chez les personnes atteintes d'un lupus que dans la population générale, mais demeure bénin et sans conséquences. **[Figure 24]**

Ce phénomène est un trouble vasomoteur bref et brutal, qui se caractérise par une ischémie paroxystique des extrémités. Il est composé de trois phases. La première phase est représentée par la phase ischémique dite syncopale, la zone de peau concernée devient froide et blanche. Elle ne dure que quelques minutes et est parfois isolée. Secondairement, on retrouve la phase dite asphyxique, qui se caractérise par un engourdissement des extrémités, une coloration bleue avec des dysesthésies

douloureuses. La phase de récupération, hyperémique, illustre la troisième partie du phénomène, les extrémités sont ici tuméfiées, rouges et douloureuses. Celles-ci indiquent alors le retour de la circulation au sein des vaisseaux (30).

Ces divers symptômes sont la conséquence d'une exposition au froid entraînant alors une vasoconstriction brutale des artérioles distales, diminuant de ce fait l'irrigation sanguine des extrémités des membres. D'autres phénomènes peuvent également le déclencher, c'est le cas des émotions intenses, du stress et des vibrations. Le tabac n'est pas à négliger puisqu'il est responsable de l'aggravation de ce phénomène.

Si une nécrose digitale des extrémités apparaît, il faut suspecter une vascularite ou une thrombose, associée au syndrome de Raynaud.



Figure 24 : Phénomène de Raynaud au niveau des doigts (37)

b) Manifestations non vasculaires

Il existe diverses manifestations non vasculaires et certaines d'entre elles sont plus fréquentes que d'autres, c'est notamment le cas de l'alopecie diffuse. Les autres sont, quant à elles, plus rares.

(1) Alopecie diffuse, non cicatricielle

Dans le cadre du LECA disséminé, une alopecie non cicatricielle peut être observée, c'est la principale lésion non vasculaire du lupus. Il ne s'agit pas d'une alopecie

cicatricielle secondaire à des lésions lupiques, mais d'une chute diffuse des cheveux se produisant simultanément aux poussées ou survenant jusqu'à trois mois plus tard. Cette perte de cheveux caractéristique rend un cuir chevelu à l'allure clairsemée et peut se résoudre progressivement après la mise en place d'un traitement. Ailleurs, les cheveux sont très fins, fragiles et ont tendance à être plus cassants. Ce phénomène n'entraîne pratiquement jamais une alopécie totale.

(2) Lupus bulleux

Le lupus bulleux est un phénomène non vasculaire et non spécifique, plus rare que l'alopecie diffuse. Il se caractérise par l'apparition de bulles ou de vésiculo-bulles **[Figure 25]** pouvant, ou non, se regrouper en bouquets. Celles-ci se manifestent sur la peau saine, au niveau des zones exposées et non exposées, et disparaissent généralement sans entraîner de cicatrice, grâce à la dapsone, molécule ayant une autorisation de mise sur le marché pour ce phénomène.

D'un point de vue histologique, il s'agit de bulles sous-épidermiques présentant un infiltrat de polynucléaires neutrophiles ainsi que de polynucléaires éosinophiles. L'immunofluorescence directe montre des dépôts d'IgG ou IgM ainsi que d'IgA au niveau de la jonction dermo-épidermique (31). Des anticorps circulants, dirigés contre le collagène de type VII, ont également été décrit chez certains patients (21).

Ces lésions peuvent survenir chez les patients atteints de lupus cutané, mais aussi chez les personnes atteintes d'une forme systémique.



Figure 25 : Lupus bulleux au niveau du bras (39)

(3) Mucinose papuleuse

La mucinose papuleuse se caractérise par des lésions papuleuses localisées au niveau du cou, de la racine des membres supérieurs et du tronc. Il s'agit de dépôts de glycosaminoglycanes au niveau du derme superficiel et moyen, entourés d'un infiltrat lymphocytaire discret. Cette mucinose est observée à 65 % dans le LECA disséminé(32).

(4) Calcifications

Les phénomènes de calcifications cutanées sont plus rares dans le cadre du lupus et sont plus fréquemment retrouvées dans la sclérodermie. Leur présence au cours de la pathologie est localisée en regard, ou à distance, des lésions lupiques.

(5) Anétodermie

L'anétodermie se définit par la disparition localisée du tissu élastique, non centrée par un follicule pileux, sur toute la hauteur du derme. Ce phénomène a généralement lieu au niveau du cou, de la moitié supérieure du tronc, ainsi qu'au niveau des bras. Ces troubles sont généralement associés à la présence d'anticorps APL.

(6) Pustulose amicrobienne des plis

La pustulose amicrobienne des plis a été décrite dans le lupus et dans d'autres maladies auto-immunes. C'est un phénomène rare où peu de cas ont été rapportés (33). Elle se manifeste par l'apparition de pustules au niveau des petits et grands plis, mais aussi de pustules plus isolées au niveau du cuir chevelu et des régions périonificielles. Les surinfections sont fréquentes. On retrouve généralement des aspects suintants, notamment au niveau de la région génitale. Les lésions sont sensibles à la corticothérapie générale et/ou locale.

D'un point de vue histologique, on observe des pustules spongiformes.

H. Lupus néonatal

Le lupus érythémateux néonatal est un syndrome peu fréquent, associé à la présence d'anticorps de type anti-SSA et/ou anti-SSB chez la mère. Ces auto-anticorps maternels sont transmis au fœtus via la voie placentaire par une mère ayant une maladie auto-immune. Il se manifeste par diverses atteintes : cardiaque, cutanée,

hématologique ou hépatique. L'atteinte cardiaque est la plus importante et la plus sévère, elle peut se présenter sous la forme d'un bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) généralement complet (34). L'incidence de ce phénomène est d'environ un pour 20 000 enfants vivants. Contrairement aux atteintes cutanées et systémiques, le BAVc est définitif et est associé à un taux élevé de mortalité et de morbidité. La mortalité in utero ou lors du premier trimestre de vie peut atteindre un taux de 30 %. D'autres manifestations cardiaques peuvent également se produire, comme des bradycardies sinusales ou des allongements de l'espace QT. Celles-ci sont dues à la présence prédominante d'auto-anticorps anti-SSA.

L'atteinte cutanée se manifeste sous la forme de macules et/ou de papules érythémateuses arrondies, pouvant de temps à autre, être recouvertes de fines squames. Cependant, elle ne présente pas d'atteinte des muqueuses. L'éruption cutanée peut avoir lieu en période néonatale, mais plus fréquemment entre le deuxième et le troisième mois de vie. Le rash cutané ressemble à celui du lupus érythémateux cutané subaigu avec la présence de lésions annulaires préférentiellement localisées au niveau de zones photo-exposées, telles que les régions périorbitaires. **[Figure 26]**

D'un point de vue histologique, on retrouve une hyperkératose, une atrophie épidermique, une dégénérescence de la membrane basale, un œdème interstitiel pouvant être associé à un infiltrat mononucléé péri vasculaire. L'immunofluorescence directe a mis en évidence la présence de dépôts de fractions C3 du complément, ainsi que d'IgG, IgM et IgA, au niveau de la jonction dermo-épidermique (35). Les lésions cutanées étant transitoires et disparaissant sans séquelles dès la disparition des auto-anticorps maternels de la circulation sanguine du nouveau-né, il n'est donc pas nécessaire de mettre en place un traitement. Cependant et à titre préventif, il est conseillé d'éviter l'exposition solaire au cours des premiers mois de vie des jeunes enfants dont les mères ont une connectivité avec présence d'anticorps anti-SSA.

Les atteintes hématologiques et hépatiques ont également été décrites, elles se traduisent par une anémie, une thrombopénie, une augmentation asymptomatique des transaminases et une cholestase sévère. Les manifestations hématologiques sont transitoires et ne nécessitent pas de traitement.

À noter que le lupus néonatal ne conduit pas à un LED, chez l'enfant.



Figure 26 : Lésions cutanées du lupus néonatal chez un nouveau-né avec anticorps anti-SSA (42)

Partie 2 : Traitement du lupus érythémateux cutané

A. Traitements locaux

Concernant le lupus aigu, aucun traitement spécifique n'est justifié, autre que celui de la potentielle poussée du LES qui l'accompagne. Cependant, un traitement dermatologique est recommandé dans le cadre des lésions des lupus subaigus et discoïdes. Pour cela, deux classes de médicaments peuvent être utilisées. D'une part les dermocorticoïdes, privilégiés en thérapeutique de première intention, et d'autre part, les inhibiteurs de la calcineurine comprenant le tacrolimus, utilisés en deuxième intention s'il existe une résistance aux corticoïdes locaux. En pratique courante, il n'y a pas d'utilisation des rétinoïdes locaux comme le tazarotène et la trétinoïne, qui malgré avoir donné d'intéressants résultats sur certains cas de lupus discoïdes hypertrophiques, montrent dans l'ensemble des résultats plutôt décevants. (26)

1. Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes représentent le traitement topique de première intention des lésions cutanées induites par le lupus (36). En effet, ils présentent un fort pouvoir anti-inflammatoire et vasoconstricteur local.

De nombreuses pathologies dermatologiques inflammatoires et/ou tumorales sont traitées par ces produits et y sont sensibles. C'est pour cette raison qu'il s'agit d'une thérapeutique de premier recours. Le choix du type de dermocorticoïde, son mode d'application ainsi que les conseils d'utilisation, transmis aux patients, ont un impact notable sur l'obtention d'un rapport bénéfice/risque des plus optimal (37).

a) Mécanisme d'action

Les dermocorticoïdes sont des traitements anti-inflammatoires d'usage local, se présentant sous formes de crèmes, de gels ou encore de pommades, et contenant des dérivés de cortisone (38). La cortisone est une molécule naturelle dérivée du cholestérol, sécrétée quotidiennement par les glandes surrénales. On parle alors d'hormone glucocorticoïde, celle-ci étant indispensable à la vie, et présentant d'importantes propriétés anti-inflammatoires. **[Figure 27]**

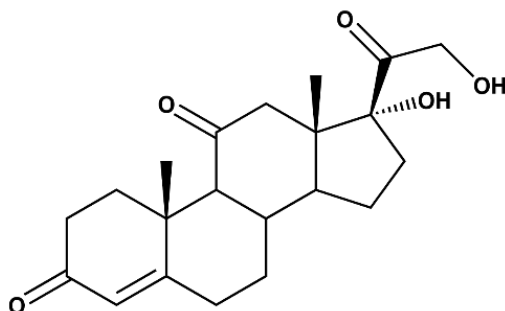


Figure 27 : Formule chimique de la cortisone (39)

Les dermocorticoïdes, tout comme beaucoup d'autres molécules, exercent leurs actions via l'activation d'un récepteur spécifique. Une fois activé, celui-ci est responsable d'une activation ou d'une inhibition de gènes cibles. Ces glucocorticoïdes sont utilisés par voie locale, d'où une application directe au niveau de la peau. Une fois au contact de l'épiderme, ils traversent la membrane cellulaire grâce à un phénomène de diffusion passive et se lient à un récepteur intra cytoplasmique spécifique, le Récepteur aux Glucocorticoïdes (GR), appartenant à la superfamille des récepteurs stéroïdiens. Cette superfamille comprend le GR, mais également les récepteurs aux minéralo-corticoïdes, aux androgènes, aux progestérones ainsi qu'aux œstrogènes. Le GR comporte trois domaines : un domaine spécifique pour la liaison au ligand, un autre pour la liaison à l'ADN, et enfin un dernier pour la régulation transcriptionnelle. Le GR est ubiquitaire et voit sa densité varier selon le type cellulaire et la concentration en corticoïdes. De plus, l'affinité d'un corticostéroïde pour son récepteur varie d'une molécule à une autre. La liaison créée avec le corticoïde permet l'activation de ce dernier, qui subit alors une translocation nucléaire. De là, pourront se produire soit une action directe sur la transcription de gènes, soit une action indirecte sur la transcription via des facteurs de transcription.

Premièrement, concernant l'action directe sur la transcription de gènes, plusieurs éléments entrent en jeu. En effet, une fois arrivé dans le noyau, celui-ci interagit avec les molécules d'ADN au niveau de sites spécifiques, qui sont de deux types :

- Les GRE (Éléments de Réponse aux Glucocorticoïdes), responsables d'une augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires comme l'interleukine 10, la lipocortine 1 ou l'IKB.
- Les nGRE (Éléments de Réponse négative aux Glucocorticoïdes) entraînant une inhibition de la transcription de gènes ainsi qu'une diminution de production de protéines telles que la kératine ou la pro-opiomélanocortine (précurseur de peptides hormonaux ou de stimulines).

Deuxièmement, concernant l'action indirecte sur les gènes via des facteurs de transcription, le principal mécanisme retrouvé correspond à l'inhibition de l'action du facteur de transcription Activator Protein (AP-1), par le glucocorticoïde, ainsi que du Nuclear Factor Kappa B (NFκB). L'AP-1 a pour principale fonction d'activer l'expression de plusieurs gènes comme ceux de collagénases ou de cytokines, tandis que le NFκB est un régulateur essentiel des gènes impliqués dans la réponse à l'infection, à l'inflammation ainsi qu'au stress (37).

Il est également possible d'ajouter que les corticostéroïdes inhibent la synthèse d'interleukine-1 et augmentent celle de la lipocortine. Cette dernière, produite en grande quantité, inhibe la phospholipase A2, qui ne pourra plus conduire à la libération d'acide arachidonique et donc de prostaglandines, molécules à l'origine de phénomènes inflammatoires. De plus, différents gènes seront impliqués, c'est pour cette raison que les effets sont divers et variés. Les corticostéroïdes entraîneront, par ces cascades moléculaires, une action inhibitrice sur la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF-α (40).

Ce mécanisme d'action relativement complexe permet aux dermocorticoïdes d'exercer plusieurs propriétés pharmacodynamiques :

- Action anti-inflammatoire : c'est l'action la plus utile en pratique clinique, l'objectif étant de mettre le lupus en rémission. Des propriétés vasoconstrictrices diminuant rapidement l'érythème et l'œdème participent également à cet effet.
- Action antimitotique / antiproliférative : cette propriété diminue la synthèse de macromolécules par une action non spécifique sur le cycle cellulaire.
- Action immunosuppressive : grâce à l'altération de la fonction de présentation de l'antigène, des cellules de Langerhans aux LT, les dermocorticoïdes diminuent le nombre de cellules de Langerhans, la prolifération des LT et

l'action cytotoxique de ces lymphocytes. Cette propriété est particulièrement intéressante pour les pathologies faisant intervenir le système immunitaire.

- Action minéralo- et glucocorticoïdes : les dermocorticoïdes entraînent une diminution du cortisol plasmatique en exerçant un effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Il est important de noter qu'un phénomène de tolérance, appelé tachyphylaxie, peut avoir lieu chez certains patients traités. Celui-ci correspond à l'apparition d'une tolérance, c'est-à-dire d'une résistance de la dermatose au traitement après applications répétées et ininterrompues, entraînant alors une diminution rapide de l'efficacité du dermocorticoïde utilisé. Elle apparaît d'autant plus vite que le corticoïde local utilisé est puissant.

b) Classification

Une centaine de spécialités contenant des dermocorticoïdes est actuellement commercialisée en France. Le choix du dermocorticoïde spécifique qui est prescrit au moment du traitement se fait grâce à l'activité anti-inflammatoire du corticoïde topique. Cette activité dépend de nombreux facteurs, comme la structure chimique de la molécule, l'affinité de celle-ci pour le GR, sa concentration dans le véhicule et la nature de ce dernier. Par exemple, plus l'affinité de la molécule pour son récepteur sera élevée, plus son effet local sera important.

En France, quatre niveaux d'activité anti-inflammatoire existent et correspondent à des classes numérotées de I à IV :

- Activité anti-inflammatoire faible : classe I
- Activité anti-inflammatoire modérée : classe II
- Activité anti-inflammatoire forte : classe III
- Activité anti-inflammatoire très forte : classe IV

Ces différents niveaux d'activité sont définis grâce au test de vasoconstriction cutanée de McKenzie, d'une part, et des données d'efficacité issues de divers essais cliniques, d'autre part. Le test de McKenzie est un test qui a été mis au point dans les années 1960 et avait pour but de comparer l'effet vasoconstricteur des différents corticoïdes entre eux. Il se traduit par la mesure du blanchiment obtenu, après l'application cutanée de ces molécules chez des sujets sains et sous occlusions. Cette mesure évalue ainsi l'intensité du corticoïde. (37)

On parle alors de la classification des dermocorticoïdes [Figure 28]. Il s'agit d'une classification très importante dans la pratique médicale quotidienne puisqu'elle permet de choisir la formulation la plus appropriée pour le patient en termes de rapport bénéfice/risque.

Classe (ou niveau)	DCI	Nom commercial
Classe IV Très fort	Clobétasol propionate	Dermoval
	Bétaméthasone Dipropionate	Diprolène
Classe III Forte	Bétaméthasone valérate	Betneval
	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone
	Désonide	Locatop
	Diflucortolone valérianate	Nérisone
	Difluprednate	Epitopic 0,05
	Fluticasone	Flixovate
	Hydrocortisone acétonate	Efficort
	Hydrocortisone butyrate	Locoïd
Classe II Modéré	Bétaméthasone valérate	Célestoderme relais
	Désonide	Locapred, Tridésoneit
	Difluprednate	Epitopic 0,02
	Fluocinolone acétonide	Synalar
	Fluocortolone	Ultralan
	Triamcinolone acétonide	Kenalcol, Localone
Classe I Faible	Hydrocortisone	Aphilan, Dermaspraid Démangeaison Hydracort, Mitocartyl

Figure 28 : Classification des dermocorticoïdes disponibles en France (48)

Dans le cadre du lupus cutané, les lésions présentes seront principalement traitées par des corticoïdes topiques d'activité forte, soit de classe III, à activité très forte, soit de classe IV (**Voir Annexe 1**) (36).

c) Indications

Les dermocorticoïdes de classe IV et de classe III possèdent une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement du lupus érythémateux cutané discoïde. Dans le cadre du lupus érythémateux subaigu ceux-ci seront utilisés hors AMM.

d) Posologie et conseils d'utilisation

La durée du traitement doit être la plus courte possible. En traitement d'attaque, la fréquence d'application est d'une seule fois par jour. Elle peut être augmentée à deux applications quotidiennes si la couche cornée est trop altérée. Si celle-ci dépasse les cinq jours, le médecin prescripteur doit alors prévoir un schéma de diminution progressive des posologies avant l'arrêt définitif.

Afin d'obtenir une efficacité optimale, de nombreux conseils doivent être fournis aux patients concernant la technique d'application du produit. En effet, l'application cutanée doit se faire sur une peau qui n'est pas trop lésée afin d'éviter une pénétration trop importante de principe actif. Celle-ci doit se réaliser en couche mince et sous forme de massage plutôt doux afin de faire agir le principe actif. Pour une concentration plus homogène, la crème est à déposer sur plusieurs points de la zone à traiter. Après application, il est conseillé de bien se laver les mains à l'eau et au savon, sauf si le traitement est à appliquer à ce niveau. Du fait de leur propriété photosensibilisante, on conseille aux patients de privilégier l'application locale du produit le soir, après le bain ou la douche, dans le but d'éviter une exposition au soleil qui pourrait être néfaste. De plus, l'eau permet à la couche cornée d'être plus hydratée et donc d'avoir un niveau de pénétration plus important.

Une seconde technique d'application est possible, il s'agit de la technique de l'occlusion. Celle-ci consiste à appliquer le dermocorticoïde puis de le recouvrir d'une bande de compression, d'un film plastique ou encore d'un pansement hydro colloïde ; cela augmente ainsi sa biodisponibilité. Cependant, cette technique confère un risque important d'effets indésirables. Elle devra donc être prescrite par une spécialiste et sera réservée pour les lésions très épaisses, les atteintes de la plante des pieds, ou des paumes ainsi qu'en cas de résistance.

Afin de quantifier le dermocorticoïde, un auteur anglais du XX^{ème} siècle, A. Y. FINLAY, a élaboré une unité de mesure appelée « la phalangette » (41). Elle correspond à la quantité de produit sortie d'un tube ayant un orifice de cinq mm de diamètre et déposé sur la dernière phalange de l'index d'un adulte, soit environ 0,5 grammes de produit. Cette quantité peut traiter une surface équivalente à deux mains d'une personne adulte (37).

e) Effets indésirables et contre-indications

Comme beaucoup de molécules, les dermocorticoïdes peuvent être à l'origine d'effets indésirables, que ce soit au niveau local ou systémique.

Premièrement, des effets locaux peuvent être rencontrés suite à l'application prolongée du produit. Utilisés pour de courtes périodes et sans occlusion, il n'y a pas d'effets secondaires importants à noter. Cependant, pour de plus longues périodes et/ou avec la technique d'occlusion, on observe le plus souvent, une atrophie cutanée au niveau du site d'application. Sur le plan épidermique, les effets rencontrés sont, pour la plupart, réversibles dès l'arrêt du traitement. Ils se manifestent par une fragilité cutanée, des pseudo-cicatrices spontanées ainsi qu'un retard à la cicatrisation. Un peu plus en profondeur, à l'échelle du derme, un purpura ecchymotique, des télangiectasies, des vergetures définitives, notamment au niveau de la racine des membres peuvent être observés. Sur le visage, l'application de ces molécules peut être à l'origine de dermatite péri-orale, d'aggravation de rosacée ou encore d'une acné induite (42). De l'hypo-pigmentation et de l'hypertrichose sont également observables. L'application de ces produits sur les paupières, zones de peau plus fragiles, peut entraîner un glaucome, une cataracte ou une vision floue. Si cela arrive, il est donc nécessaire de réaliser un examen ophtalmologique. Enfin, des infections secondaires ou une aggravation d'infection préexistante sont également possibles.

Deuxièmement, des effets indésirables systémiques existent, dans le cadre d'un traitement topique occupant de grandes surfaces ou se réalisant sous occlusion. Ils sont à redouter chez l'enfant étant donné que le rapport surface corporelle sur poids est plus important par rapport à un adulte. Un syndrome de Cushing, des retards de croissance ou encore une hypertension intracrânienne bénigne ont été décrits chez des enfants après un traitement prolongé par des dermocorticoïdes.

Au contraire, ces molécules présentent peu de contre-indications. Le traitement est contre-indiqué si la personne présente une dermatose infectieuse, notamment virale comme la varicelle ou l'herpès, puisqu'il y a un risque d'aggravation de celle-ci. On ne l'utilise pas non plus en cas d'hypersensibilité à la molécule active ou à l'un des excipients présents dans la préparation. On évite enfin l'application sur les lésions d'acné, de rosacée ou de lésions ulcérées (43).

2. Anti-calcineurines topiques

En France, seule une molécule anti-calcineurine, utilisable dans le cadre du lupus, est disponible sur le marché, il s'agit du tacrolimus, ayant comme nom commercial, le PROTOPIC®. Celle-ci est disponible en deux concentrations distinctes : le tacrolimus 0,1 % et le tacrolimus 0,03 %.

a) Mécanisme d'action

Le tacrolimus est un inhibiteur de calcineurine, sérine thréonine phosphatase calcium-calmoduline dépendante. Il s'agit d'une molécule jouant un rôle dans la transcription de gènes étant associés au processus inflammatoire. Ce produit permet une inhibition de la réponse immunitaire à médiation T cellulaire dépendante, on parle donc d'immunosuppresseur local. En effet, en se liant à une immunophiline cytoplasmique spécifique, appelée le FKBP12, un complexe tacrolimus-FKBP12 se crée. Celui-ci peut alors se lier à la calcineurine et inhiber son action phosphatasique, il n'y aura donc pas de déphosphorylation du NF-AT à l'origine de la transcription de gènes permettant la synthèse d'IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, mais aussi d'autres cytokines comme le GM-CSF, le TNF- α ou l'IFN- γ . De plus, le tacrolimus permet d'inhiber la libération des médiateurs inflammatoires provenant de mastocytes cutanés, de polynucléaires éosinophiles et basophiles. Il exerce donc une action anti-inflammatoire.

b) Indications

PROTOPIC® possède une AMM dans la prise en charge de la dermatite atopique, que ce soit pour le traitement des poussées ou en traitement d'entretien. Dans le cadre des poussées, il est indiqué pour la dermatite atopique modérée à sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements de premières intentions, les dermocorticoïdes. En entretien, il est conseillé dans la dermatite atopique modérée à sévère en prévention des possibles poussées et afin d'augmenter l'intervalle sans poussées chez des patients réfractaires, ayant une réponse initiale à un traitement par le PROTOPIC® pendant six semaines maximum.

La spécialité concentrée à 0,03 % est applicable chez les enfants à partir de l'âge de deux ans, mais aussi chez l'adolescent et l'adulte. Celle à 0,1 %, plus concentrée, ne sera utilisable qu'à partir de seize ans (44).

Ces inhibiteurs de calcineurine sont donc indiqués dans le cadre de la dermatite atopique, mais possèdent toutefois une efficacité dans le traitement du lupus érythémateux cutané. Cette action a été démontrée dans plusieurs études, c'est le cas d'une étude allemande réalisée dans 3 centres de dermatologie (Universités de Düsseldorf, Münster et Wuppertal). Celle-ci dura trois mois et fut réalisée en double-aveugle de façon randomisée afin d'évaluer l'efficacité du tacrolimus 0,1 % dans les lésions du lupus cutané. Après un délai de 28 à 56 jours, une amélioration significative des lésions cutanées ($P < 0,05$) fut observée, ainsi qu'une réponse très rapide à l'œdème et une réduction de l'érythème. Les patients atteints de lupus tumidus révélèrent le plus haut degré d'amélioration. En conclusion, il est possible de dire que le tacrolimus topique apporterait un bénéfice en terme de traitement, notamment pour les lésions œdémateuses aiguës non hyperkératosiques des patients lupiques, et qu'il constitue un traitement alternatif aux dermocorticoïdes. (45)

En France, le tacrolimus est également utilisé dans le lupus érythémateux cutané, hors AMM, le plus souvent associé à un traitement systémique.

c) Effets indésirables et précautions d'emploi

Contrairement aux dermocorticoïdes, le tacrolimus a l'avantage d'être à l'origine de moins d'effets indésirables que ces thérapeutiques de première intention, notamment de moins de cas d'atrophie cutanée. Cependant, la tolérance à court terme est inférieure à celle des corticoïdes locaux puisqu'il présente des effets irritants très fréquents, à l'origine de sensations de brûlures, pouvant régresser dans plus de la moitié des cas après une semaine de traitement. Des rougeurs de la peau, picotements, éruptions, infections cutanées locales et des hyperesthésies cutanées au chaud et froid sont également fréquents.

Après la mise sur le marché, des cas de tumeurs malignes (lymphomes et cancers cutanés) ont été rapportés (44).

d) Conditions de prescription

Il s'agit d'une spécialité listée appartenant à la liste I des médicaments, et faisant partie des médicaments d'exception, elle doit donc être inscrite sur prescription médicale afin de pouvoir être délivrée. La prescription initiale doit se faire sur une ordonnance de

médicaments ou de produits et prestations d'exception à quatre volets. De plus, elle est réservée à certains médecins spécialistes : les dermatologues ainsi que les pédiatres. La durée maximale de prescription ne peut dépasser un an (46).

e) Conseils d'utilisation

Il est conseillé d'appliquer PROTOPIC® 0,1 % deux fois par jour sur toutes les zones à traiter, y compris le visage, le cou et les plis des coudes et des genoux. L'application doit se faire en couche mince pendant une durée de six semaines. Si les lésions n'ont pas totalement disparu au bout de ce délai, la posologie sera diminuée à une application par jour. Après 12 mois de traitement, il sera nécessaire de réévaluer la continuité du produit ou non.

Chez des personnes présentant au minimum quatre poussées par an et répondant positivement au tacrolimus, il est possible de mettre en place un traitement au long cours pour limiter ces poussées. Dans la plupart des cas, il s'agira d'une application quotidienne de PROTOPIC® 0,03 % (36).

Contrairement aux dermocorticoïdes, il ne sera pas utilisé sous pansement occlusif puisqu'aucune étude concernant cette méthode n'a été menée, on ne connaît donc pas les risques associés à la réalisation de cette méthode.

Enfin, il est donc primordial d'expliquer aux patients la nécessité de bien se laver les mains après application, sauf s'il s'agit de la partie à traiter.

B. Traitements systémiques de fond du lupus érythémateux cutané non sévère

En janvier 2010, la Haute Autorité de Santé (HAS) a élaboré un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) dans la cadre du lupus érythémateux systémique. Une partie de ce guide est destinée aux différents traitements de la maladie, notamment des atteintes dermatologiques, et y décrit trois lignes de traitement systémique. En première intention sont proposés les antipaludéens de synthèse (APS) avec l'utilisation majoritaire de l'hydroxychloroquine, mais aussi de la chloroquine. Le thalidomide et le méthotrexate font partie des thérapeutiques de seconde intention. Enfin, le bélimumab sera utilisé en troisième intention. Les corticoïdes par voie orale,

quant à eux, ne sont plus recommandés dans le traitement des lésions cutanées présentes chez les patients lupiques.

1. Traitements de première intention : les antipaludéens de synthèse

a) Mécanisme d'action

En France, deux molécules possèdent l'AMM dans le cadre du lupus, l'hydroxychloroquine (HCQ) commercialisée sous le nom de PLAQUENIL[®], et la chloroquine (CQ), NIVAQUINE[®]. Il s'agit de médicaments faisant partis de la classe des anti-malariques et de la famille des amino-4-quinoléines [Figure 29].

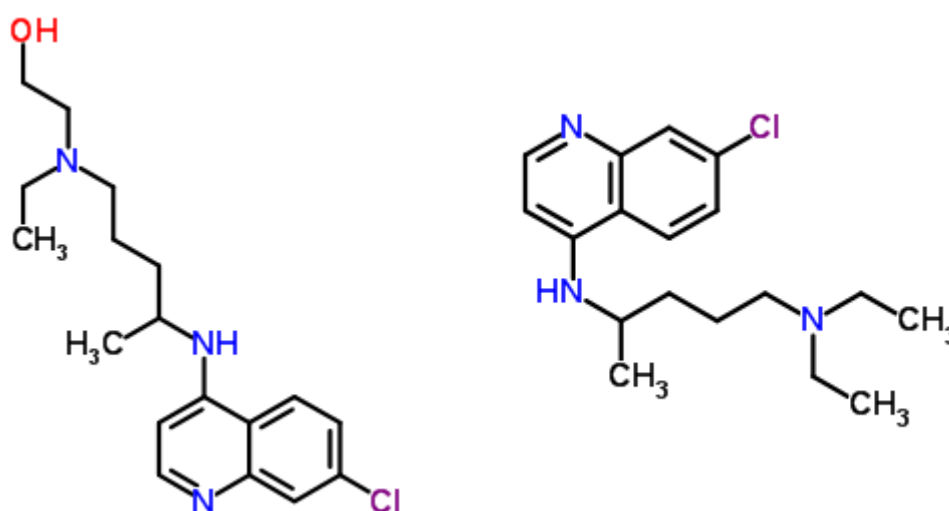


Figure 29 : Structures chimiques de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine (55)

Auparavant, ceux-ci étaient uniquement utilisés dans le traitement du paludisme, mais leur utilisation fut élargie au lupus après la découverte de leurs effets dans les maladies auto-immunes. Le mode d'action de ces deux médicaments est encore mal connu mais certains mécanismes ont été trouvés. L'HCQ bloque les voies pro-inflammatoires en exerçant une action inhibitrice sur la phospholipase A2 et sur la synthèse des prostaglandines, et diminue de ce fait la concentration en TNF- α , en IL-6, IL-1 et IFN- γ . Elle bloque également les TLR, notamment ceux de type 9, et rend les milieux basiques. (26)

Ce mécanisme permet de prévenir les poussées de la maladie, de diminuer la sévérité des crises, la mortalité et l'activité de la pathologie. (47) Dans plus de 80 % des cas, on note une nette amélioration clinique avec une réduction des lésions cutanées. L'efficacité est évaluée après trois mois de traitement par la molécule, bien que l'amélioration peut être observée dès le premier mois de thérapeutique. (36)

En cas d'échec, il est nécessaire de s'assurer de la bonne observance du patient, en dosant l'hydroxychloroquinémie, et en vérifiant l'absence de facteurs inducteurs comme l'exposition au soleil ou encore le tabagisme actif. En effet, certaines études ont démontré une baisse importante du taux de réponse aux APS lorsqu'un patient est fumeur (48). Le dosage de l'hydroxychloroquinémie est une technique de plus en plus réalisée en pratique courante, de plus, et présente l'avantage de faciliter l'adaptation individuelle des doses de PLAQUENIL® utilisée. (2)

b) Indications et posologies

Ces deux molécules possèdent une AMM dans les traitements des lupus érythémateux discoïde, subaigus et dans le traitement d'appoint ou de prévention des rechutes du lupus systémique. Elles représentent un traitement de première intention suite à l'évaluation d'un bon rapport bénéfice/risque. Elles sont également utilisées pour la prévention des lucites et le traitement d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde. La CQ possède une AMM supplémentaire en traitement et prévention du paludisme.

L'HCQ n'est utilisée qu'à partir de l'âge de six ans et à une posologie quotidienne de 6,5 mg/kg, ce qui représente une prise d'un à deux comprimés par jour, jusqu'à disparition des lésions. Cette posologie peut être augmentée à trois comprimés si aucune réponse n'est observée après un à deux mois de traitement. Une fois la rémission obtenue, une diminution progressive du schéma de prise est alors débutée, à 100 mg par jour pendant plusieurs mois, voire 200 à 300 mg par semaine, sur plusieurs années. Concernant la CQ, la posologie quotidienne est de 4 mg/kg (49,50). Il est conseillé aux patients de prendre les comprimés en fin de repas afin d'améliorer la tolérance digestive.

Le changement de l'HCQ vers la CQ, ou inversement, est possible, car il permet parfois d'avoir un meilleur contrôle sur les lésions.

c) Contre-indications

Tout comme de nombreux médicaments, ces deux molécules possèdent des contre-indications à leur utilisation. Parmi elles, sont retrouvées les rétinopathies, un âge inférieur à six ans en raison de la forme pharmaceutique (comprimé) non adaptée aux jeunes enfants, une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients présents dans la composition du produit. Pour l'hydroxychloroquine, la grossesse n'en fait pas partie, au contraire de l'allaitement, à cause d'un passage du principe actif dans le lait maternel. En cas d'utilisation de cette molécule, l'allaitement est donc contre-indiqué (49,50). La chloroquine possède deux contre-indications supplémentaires : l'allergie au blé et l'association au citalopram, à l'écitalopram ou à la dompéridone qui expose à un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire.

d) Précautions d'emploi et effets indésirables

Des précautions d'emplois à l'HCQ sont définies en cas de psoriasis afin d'éviter une potentielle aggravation des lésions, d'insuffisance hépatique ou rénale où il faut adapter la posologie, de porphyrie intermittente pour ne pas déclencher de crise aiguë, et de déficit enzymatique en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) d'origine congénital exposant à un risque de destruction accélérée des hématies. Il convient également d'utiliser avec prudence la CQ en cas d'épilepsie, d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, de déficience en sucrase/isomaltase, de déficience en G6PD et d'insuffisances rénale et hépatique.

Des effets indésirables de fréquence élevée sont observables, il s'agit de troubles digestifs comme des douleurs abdominales et des nausées. Ensuite, de nombreux effets secondaires de fréquence modéré existent : des diarrhées et vomissements, un prurit ou une éruption cutanée, des céphalées, de l'anorexie, mais également des effets oculaires doses-dépendants non négligeables à type de vision floue due à des troubles de l'accommodation et à des rétinopathies. Enfin, des effets peu fréquents peuvent également survenir : modification de la pigmentation de la peau, vertiges, acouphènes ou nervosité.

L'apparition d'une rétinopathie, plus fréquente sous CQ qu'HCQ représente une incidence de 0,5 % lors de l'instauration du traitement, et 1 % au bout de cinq ans. Celle-ci représente donc une contre-indication et nécessite l'arrêt absolu du médicament en raison d'un risque de maculopathie irréversible. De ce fait, des

recommandations ont été élaborées concernant la surveillance ophtalmique, et cela passe par un suivi ophtalmologique régulier des patients à partir de cinq ans de traitement. Ce suivi consiste en la réalisation d'un examen avec un fond d'œil, un champ visuel central automatisé, un électrorétinogramme multifocal ou des clichés du fond d'œil en auto-fluorescence ou par tomographie par cohérence optique (OCT-SD). Tous ces examens sont réalisés lors d'un bilan de référence annuel après cinq années de traitement. Entre temps, ils seront uniquement réalisés s'il existe un facteur de risque de toxicité, correspondant à une posologie quotidienne de 400 mg chez une personne de petite taille, une posologie supérieure à 400 mg par jour chez un insuffisant rénal ou hépatique, un sujet âgé, des patients présentant une rétinopathie, voire une maculopathie préexistante (2).

2. Traitements de deuxième intention en France : Le thalidomide et le méthotrexate

a) Thalidomide

Le thalidomide est une molécule utilisée en deuxième intention dans le traitement du lupus érythémateux cutané, en cas d'échec aux APS, en Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Elle est commercialisée sous le nom de THALIDOMIDE CELGENE ®, sous la forme de gélules dosées à 50 mg. Cette molécule présente d'excellents résultats dans le LEC, cependant, la prescription sera limitée en raison de la survenue d'effets secondaires graves. En France, le thalidomide sera plus souvent utilisé que le méthotrexate du fait d'une bonne connaissance de ses effets secondaires ainsi que de sa rapide efficacité.

(1) Mécanisme d'action

Il s'agit d'une molécule chirale, plus précisément, d'un mélange des formes lévogyre et dextrogyre de l'acide glutamique. Celle-ci va agir en ayant une action sur la production de cytokines et sur le fonctionnement cellulaire. En effet, en inhibant la voie de signalisation intracellulaire et l'expression de l'ARNm du TNF- α , elle inhibe donc la production de TNF- α , à l'origine d'une baisse de la synthèse, de façon dose-dépendante, de plusieurs interleukines : IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 et IL-12. Par ailleurs, elle augmenterait l'IL-4 et l'IL-5. Cette pharmacodynamie lui confère de nombreuses propriétés, notamment celles d'être anti-inflammatoire, mais aussi

immunomodulatrice, hypnotique, sédatrice et potentiellement anti-tumorale. [Figure 30] (51)

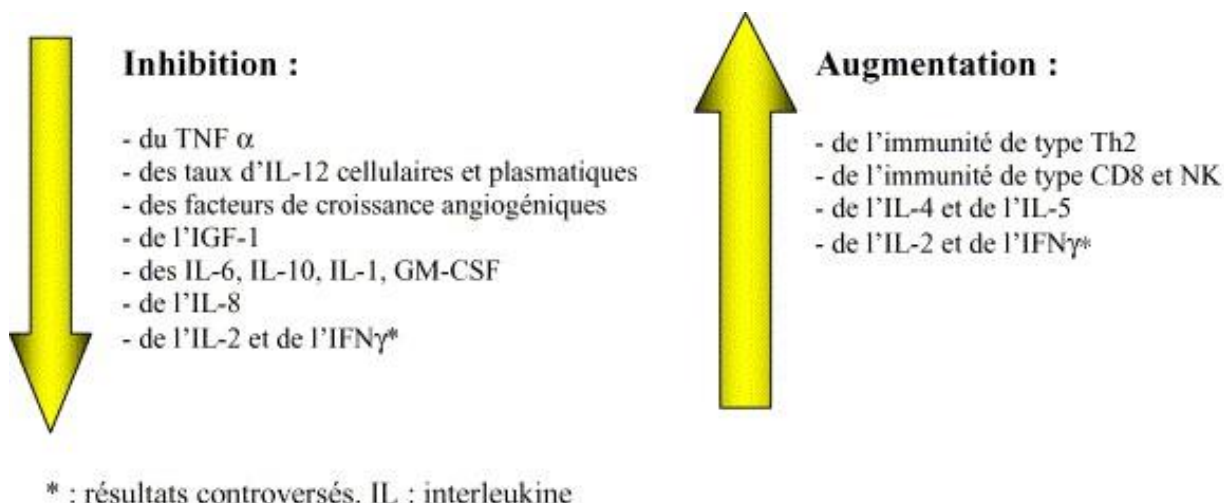


Figure 30 : Actions du thalidomide (60)

(2) Indications et posologies

Le thalidomide possède une AMM dans le traitement de première ligne du myélome multiple, chez les patients âgés de plus de 65 ans, et ayant un myélome n'étant pas traité, ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose. Son utilisation dans le lupus se réalise de ce fait, hors AMM (52).

La posologie conseillée est de 100 à 200 mg par jour jusqu'à régression des lésions. Dans 70 % des cas, celle-ci se réalise en moins de trois mois. En cas d'effets secondaires, la posologie quotidienne peut être réduite à 50 mg. Afin d'éviter tout risque de rechute, il est nécessaire d'instaurer un traitement d'entretien à la plus faible dose possible, après la rémission des lésions. Il consistera en la prise de 50 mg de médicament tous les deux jours, voire une prise bihebdomadaire (36).

(3) Efficacité dans le lupus

Plusieurs auteurs ont réalisé une revue systématique de la littérature ainsi qu'une méta-analyse en faisant des recherches dans différentes bases de données (MEDLINE, EMBASE, Cochrane data base), jusqu'en mars 2017. Ceux-ci ont inclus 21 études de cinq patients et plus, pour une totalité de 548 patients (53). Cette revue avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du thalidomide dans le cadre du LEC.

Le taux de réponse globale au thalidomide était de 89 % [IC à 95 % : 83-93 %] et celui de réponse complète de 64 % [IC à 95 % : 55-73 %]. Aucune différence significative entre les taux de réponses selon le type de lupus érythémateux cutané n'a été trouvée. Quant au taux global d'arrêts pour mauvaise tolérance, celui-ci était de 24 % [IC à 95 % : 14-35 %].

Ces analyses permettent de confirmer l'excellente efficacité du thalidomide dans le traitement du LEC. Cependant, celle-ci reste contrebalancée par la prévalence élevée d'effets indésirables, avec une prévalence de neuropathies périphériques cliniques de 15 % après neuf mois de traitement. La prescription reste donc limitée aux atteintes cutanées sévères.

(4) Effets indésirables

Le thalidomide est à l'origine de plusieurs effets indésirables potentiellement graves comme les neuropathies périphériques ou les événements thromboemboliques artériels ou veineux. Les neuropathies périphériques sont des effets secondaires très fréquents et peuvent être à l'origine de lésions irréversibles, leur prévalence est d'environ 22 % (53). En raison de ce risque, une surveillance par électromyogramme est nécessaire. La prévalence des événements thromboemboliques est de 1,5 % (53), pour cela, de l'aspirine à dose anti-agrégante pourra être prescrite afin de minimiser l'apparition de ces thromboses, notamment en cas de facteurs de risques (SAPL, contraception, tabac, etc.).

D'autres effets secondaires très fréquents sont également observables comme des anomalies de la lignée sanguine (neutropénie, leucopénie, anémie, lymphopénie ou thrombocytopénie), de la constipation, des œdèmes périphériques, des tremblements, une sensation de vertiges, des paresthésies, etc. (52).

(5) Contre-indications

Toute personne présentant une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients présents, ne pourra pas être traitée par cette molécule. Le traitement est également contre-indiqué chez les femmes enceintes ou en âge de procréer sauf si celles-ci respectent les conditions requises par le programme de prévention grossesse. Il ne devra pas non plus être utilisé chez les hommes ne respectant pas les mesures de protection exigées (préservatifs pendant toute la durée du traitement

si présence d'une partenaire enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, et jusqu'à une semaine après arrêt de la molécule).

(6) Conditions de délivrance

Les règles de prescription du thalidomide sont assez strictes. C'est un médicament enregistré sur la liste I, soumis à prescription hospitalière, à prescription à renouvellement restreint par un spécialiste en oncologie, hématologie, ou médecin compétent en maladies du sang ou en cancérologie.

Une surveillance particulière pendant le traitement chez la femme est requise, du fait de la puissante tératogénicité de la molécule. Celle-ci peut en effet provoquer de graves anomalies congénitales, potentiellement létales. Les professionnels de santé doivent donc informer la patiente qu'une grossesse n'est pas possible pendant le traitement et jusqu'à quelques semaines après son arrêt. Pour cela, une méthode de contraception efficace est nécessaire pendant toute la durée du traitement, mais également quatre semaines avant la prise, et quatre semaines après l'arrêt de celui-ci. Par ailleurs, un accord de soin doit être recueilli, un carnet-patient est remis à la patiente et une fiche de renseignements complétée doit être récupérée. Pour les femmes en âge de procréer, la prescription est limitée à un mois de traitement et subordonnée à un résultat négatif d'un test de grossesse mensuel, réalisé trois jours avant la prescription. Tout ceci devra être mentionné et daté dans le carnet-patient. La délivrance pourra être réalisée dans un délai maximal de sept jours suivant la date de prescription, et devra être mentionnée dans le carnet de la patiente.

b) Méthotrexate

Le méthotrexate est commercialisé en France sous le nom commercial NOVATREX[®], mais il existe également la forme générique IMETH gé en comprimés dosés à 2,5 mg.

(1) Mécanisme d'action

Le méthotrexate est une molécule antinéoplasique, anti-folate agissant comme anti-métabolite. Il s'agit d'un analogue structural de l'acide folique, la vitamine B9, essentiel à la prolifération des cellules. Sa pharmacodynamie consiste en l'inhibition de la

DiHydroFolate Réductase (DHFR), empêchant ainsi la conversion de dihydrofolate en tétrahydrofolate, et induisant alors une carence en TétrahydroFolate (THF ou FH4). Ce mécanisme est donc responsable d'une déplétion en nucléotides puriques et en thymidine, normalement formés par la FH4, ce qui inhibe la synthèse d'acides nucléiques. **[Figure 31]**

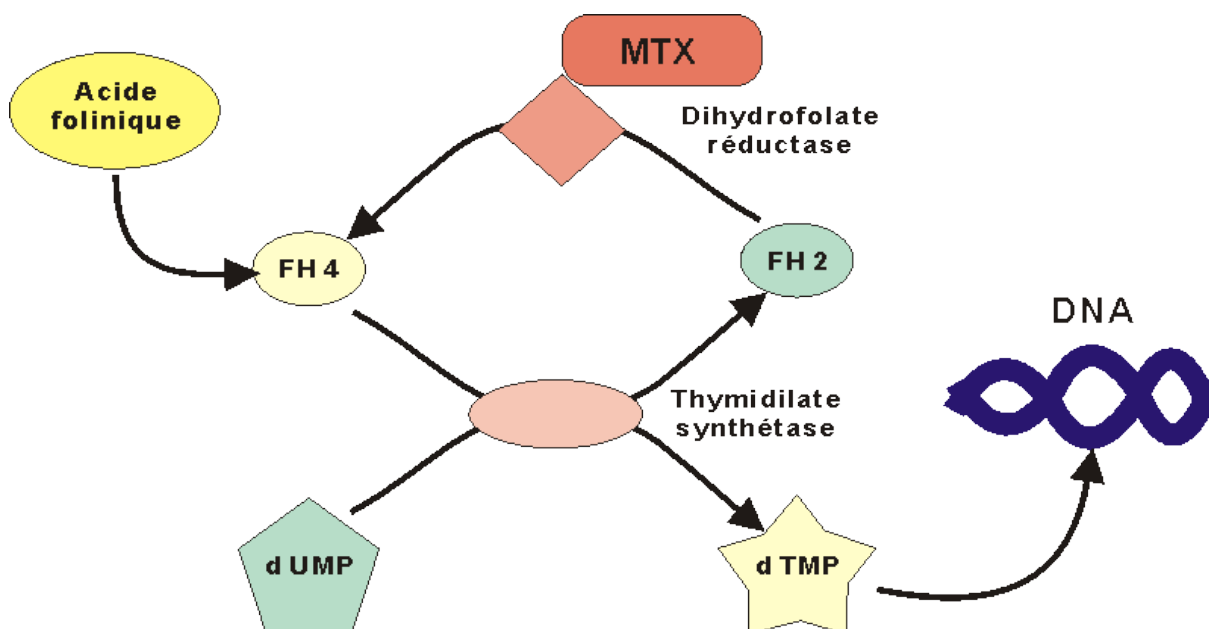


Figure 31 : Mécanisme d'action général du méthotrexate(63)
(MTX : Méthotrexate, FH2 : dihydrofolate, FH4 : tétrahydrofolate)

(2) Indications et posologies

Ce produit possède une AMM pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active et pour le psoriasis de l'adulte. Son utilisation dans le LEC se fait hors AMM. Plus précisément, il possède une indication dans les lésions cutanées subaiguës et discoïdes du LED, à la posologie usuelle hebdomadaire de 7,5 à 25 mg. Il est indispensable de rappeler au patient, lors de la délivrance, qu'il s'agit d'un médicament à prendre une fois par semaine et non une fois par jour. Le jour de prise sera mentionné sur la boîte, afin d'éviter la prise quotidienne du produit.

(3) Contre-indications

Le méthotrexate est un traitement contre-indiqué dans de nombreuses situations : en cas d'insuffisance rénale sévère, d'atteinte hépatique sévère, d'insuffisance respiratoire chronique, de grossesse, d'allaitement, de syndrome d'immunodéficience acquise, d'hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des excipients présents dans le produit, dans le cadre d'une association avec un vaccin vivant atténué, ou d'une association au probénécide, au triméthoprime, à la phénylbutazone, à l'acide acétylsalicylique utilisée à doses anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques et à des doses supérieures à 20 mg par semaine.

(4) Effets indésirables

Très fréquemment, sont observés des vertiges et des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales), dans le cadre de la prise de ce traitement. Les effets secondaires les plus redoutés sont la toxicité hématopoïétique pouvant entraîner une agranulocytose potentiellement létale, ainsi que la pneumopathie interstitielle infectieuse ou immunoallergique se présentant sous forme de toux sèche, de dyspnée et de fièvre. Dans ce dernier cas, un arrêt absolu de la thérapeutique doit être réalisé. De ce fait, une surveillance biologique régulière est nécessaire afin de les éviter ; celle-ci est composée d'une numération formule sanguine tous les quinze jours pendant les trois premiers mois de traitement, puis tous les mois, mais aussi d'un bilan de l'état rénal et de l'état hépatique réalisés mensuellement (36).

Une supplémentation en acide folique est recommandée afin de réduire les effets toxiques de ce traitement, notamment dans le but d'améliorer la tolérance digestive. Sa prise ne se fera pas le même jour que la prise du méthotrexate, et pourra se faire à raison d'un comprimé, un à cinq jours par semaine (26).

(5) Efficacité dans le lupus érythémateux cutané

Deux études réalisées sur douze et quarante-trois patients atteints de lupus érythémateux disséminé et présentant des lésions subaiguës et/ou discoïdes, ont

démontré l'efficacité quasi-constante de cette molécule à faible dose hebdomadaire (36).

3. Traitements de troisième intention en France : Le béliumab

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins réalisé par la HAS en 2017, le béliumab, de nom commercial BENLYSTA ® est désormais un traitement de troisième intention, ce qui n'était pas le cas en 2010. Il s'agit de la première biothérapie du lupus érythémateux systémique, son efficacité a été reconnue dans les formes cutanées et articulaires de la maladie.

a) Mécanisme d'action

Le béliumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 λ spécifique de la protéine BLyS (B Lymphocyte Stimulator), protéine soluble humaine activant les lymphocytes de type B, pouvant également être appelé protéine BAFF (B cell-activating factor) et TNFSF13B. Le taux de BLyS est élevé chez les patients atteints de lupus et d'autres maladies auto-immunes touchant la peau. Cet anticorps monoclonal bloque la liaison de BLyS à ses récepteurs présents sur les LB (BR3, BCMA et TACI), inhibant ainsi leur survie, notamment celle des LB auto-réactifs. La différenciation en plasmocytes, cellules productrices d'auto-anticorps, est alors diminuée. **[Figure 32]**

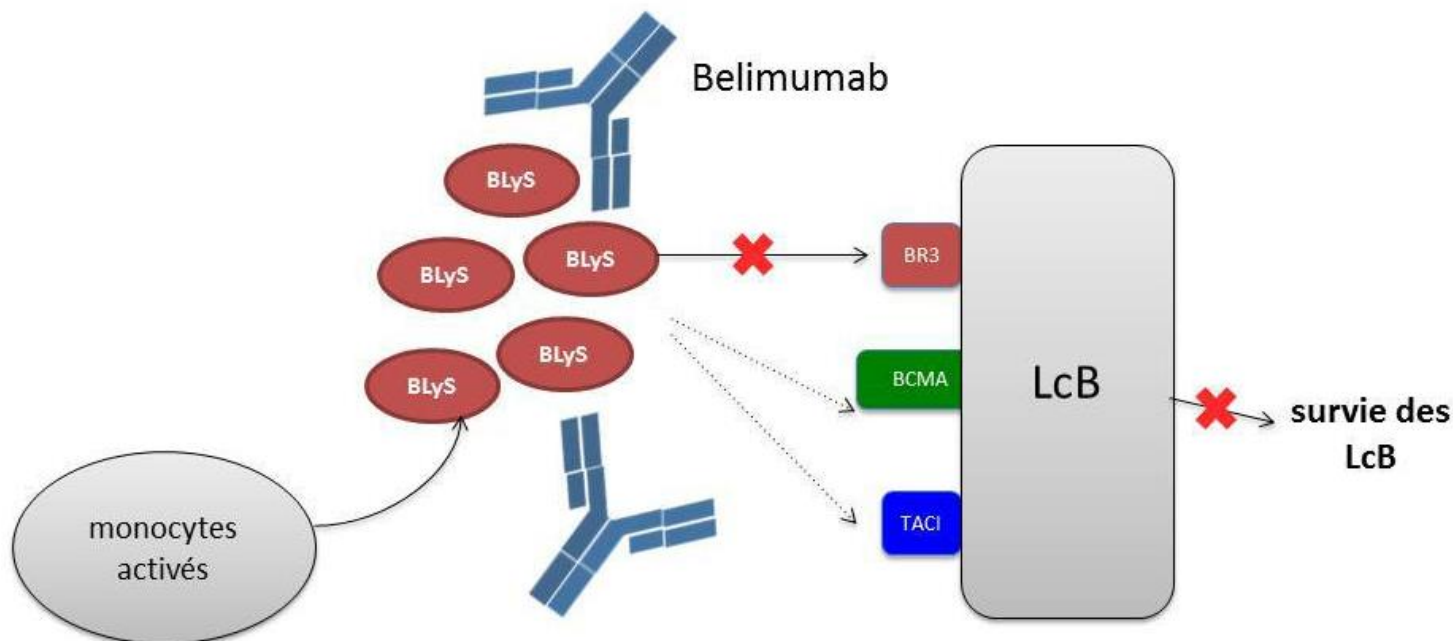


Figure 32 : Mécanisme d'action du bélimumab (54)

(LcB : Lymphocytes B, BLys : B Lymphocyte Stimulator, BR3 : Récepteur de BLyS 3, BCMA : B-cell maturation antigen, TACI : transmembrane activator and CAML interactor)

b) Indications et posologies

Le bélimumab a obtenu son AMM le 13 juillet 2011. Dans le cadre de son utilisation en association au traitement habituel, il est indiqué chez les adultes lupiques ayant un lupus actif avec présence d'auto-anticorps et d'activité élevée, malgré le suivi d'un traitement standard. Il est donc indiqué dans les formes cutanées réfractaires aux traitements par APS ou de seconde intention.(55) Inscrit sur la liste I des médicaments, il est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en médecine interne, rhumatologie, néphrologie ou dermatologie. Son instauration et sa surveillance doit être réalisée par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du lupus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et cela, jusqu'à quatre mois après son arrêt.

C'est un médicament devant être reconstitué et dilué avant d'être administré par perfusion intraveineuse d'une heure, à la posologie de 10 mg/kg par jour à J0, J14 et J28 puis toutes les quatre semaines. L'état du patient devra être régulièrement évalué. En cas de développement d'une réaction à la perfusion, le débit peut être diminué. L'arrêt sera envisagé si aucune amélioration n'est observée après six mois de traitement.

c) Contre-indications et effets indésirables

Le BENLYSTA ® est uniquement contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au bélimumab ou à l'un des excipients présent dans sa composition.

Des effets indésirables très fréquents ont été notifiés, il s'agit d'infections virales des voies respiratoires supérieures, de bronchites, de diarrhées ou encore de nausées. D'autres effets de fréquence modérée sont possibles : leucopénie, réaction d'hypersensibilité, dépression, migraine, réaction locale au site d'injection, ou des douleurs aux extrémités.

d) Efficacité dans le lupus

L'efficacité du bélimumab dans le lupus érythémateux cutané a été démontrée lors de différents cas. Le premier cas est celui d'une femme de 44 ans atteinte d'un lupus érythémateux discoïde chronique sévère en échec thérapeutique. Celle-ci présentait de nombreuses lésions dermatologiques au niveau du visage, des oreilles, du décolleté ainsi qu'en haut du dos, associées à des poussées constantes et une grande photosensibilité. Le centre hospitalier de Reims traita cette patiente par une perfusion mensuelle de bélimumab à une dose de 10 mg/kg. L'évolution des lésions fut très rapide avec une absence totale de nouvelles poussées ainsi qu'une régression des lésions déjà présentes. Quelques cicatrices dyschromiques persistent (56). Le deuxième cas est celui de quatre patients atteints d'un lupus érythémateux chronique réfractaire également traités par le bélimumab. Cette molécule se révéla efficace au niveau cutané avec une diminution du nombre de poussées et une amélioration des lésions érythémateuses (57).

C. Alternatives thérapeutiques des lupus cutanés réfractaires

En cas d'échec thérapeutique des traitements systémiques les plus couramment utilisés, il existe plusieurs autres molécules pouvant représenter des thérapeutiques d'exceptions, alternatives de ces lupus réfractaires. Parmi elles sont retrouvées la dapsonsone, les rétinoïdes et le lénalidomide.

1. Dapsonsone

La dapsonsone est une thérapeutique d'exception dans le cadre des lupus cutanés réfractaires aux traitements de première, deuxième et troisième intentions. Cette

molécule est inscrite sur la liste I des médicaments. En France, elle est associée au fer oxalate dans la spécialité DISULONE ® et se présente sous forme de comprimés : 100 mg de dapsons associés à 200 mg de fer oxalate.

a) Mécanisme d'action

Il s'agit d'un médicament antibiotique appartenant à la famille des sulfones. Ce dérivé sulfoné est actif vis-à-vis des infections à *Mycobacterium leprae*, appelée bacille de Hansch, agent responsable de la lèpre, et présente une marge de sécurité plutôt satisfaisante. En plus de ses propriétés antibactériennes, elle possède une action anti-inflammatoire dans les pathologies impliquant les PNN. En effet, elle exerce une action sur les différentes fonctions de ces PNN, entre autres une action sur la fonction cytotoxique et l'activité des lysosomes.

b) Indications et posologie

La principale indication de la DISULONE® est le traitement de la lèpre. Elle présente également d'autres indications, comme la dermatose à médiation neutrophilique, la polychondrite atrophiante, la dermatose bulleuse auto-immune, ou encore la prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose en cas d'intolérance au cotrimoxazole. Enfin, ce produit possède également une AMM dans le traitement du lupus bulleux.

La dapsons est utilisée pendant plusieurs années à la posologie moyenne de 25 à 100 mg par jour. La dose quotidienne peut être augmentée progressivement à 150 mg.

c) Contre-indications et effets indésirables

Le traitement est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients présents dans sa composition, il en est de même en cas d'anémie, de méthémoglobinémie et chez les patients présentant une allergie au blé. Sa prise est déconseillée en cas d'insuffisance hépatique, rénale ou de déficit en G6PD.

Comme de nombreux médicaments, la dapsons est à l'origine de quelques effets secondaires. Fréquents, ils sont pour la plupart doses-dépendants. Parmi eux sont retrouvés une hémolyse quasi-constante. Cette anémie hémolytique est cependant

plus rare si la posologie quotidienne est supérieure ou égale à 200 mg, si l'individu traité est déficient en G6PD, si la posologie de 50 mg par jour ou plus, et s'il y a présence d'une méthémoglobinémie. Celle-ci sera systématiquement recherchée de façon hebdomadaire pendant le premier mois de prise. Plus rarement, des réactions allergiques, cutanées ou des troubles digestifs peuvent avoir lieu.

Lors de ce traitement au long cours, et en raison de la présence de l'oxalate de fer, une surveillance clinique et biologique doit être réalisée afin de détecter tout excès en fer et toute possible atteinte hépatique.

d) Efficacité dans le lupus

Entre janvier 2005 et décembre 2012, le département de Dermatologie et de Vénérologie de l'Université de médecine de Graz en Autriche a réalisé une étude sur trente-quatre patients lupiques afin d'observer l'efficacité de la dapsons, dosée à 100 mg par jour pour une durée moyenne de seize mois. Chez la moitié ces 34 patients, le traitement fut associé à l'HCQ ou à la CQ. Chez 18% de la totalité des participants, soit 6 individus, une rémission complète fut obtenue sans apparition de nouvelles lésions après un délai de sept mois. Pour 14 autres patients (41%), une amélioration fut constatée au bout de deux mois. La maladie resta constante chez cinq patients participants à l'étude (15%), les neuf personnes restantes arrêterent le traitement à cause d'effets secondaires (4 cas) ou d'exacerbation cutanée (3 cas), la huitième personne demanda spontanément de l'arrêter et la neuvième abandonna l'étude **[Figure 33]**. De plus, les meilleurs effets furent retrouvés dans le LECS avec une rémission ou une amélioration chez 6 patients sur 8, soit 75%. Sur les 17 personnes traitées par dapsons associée à l'HCQ ou à la CQ, neuf constatèrent une amélioration ou une guérison des lésions ; ce fut également le cas pour 11 des 17 autres personnes traitées en monothérapie. La dapsons, utilisée ou non en monothérapie et quel que soit le type de lupus cutané, entraîna donc une amélioration ou une rémission de la pathologie dans plus de 50 % des cas. Cette étude a montré que cette molécule est un médicament efficace et sûr pour la prise en charge du lupus érythémateux cutané (58).

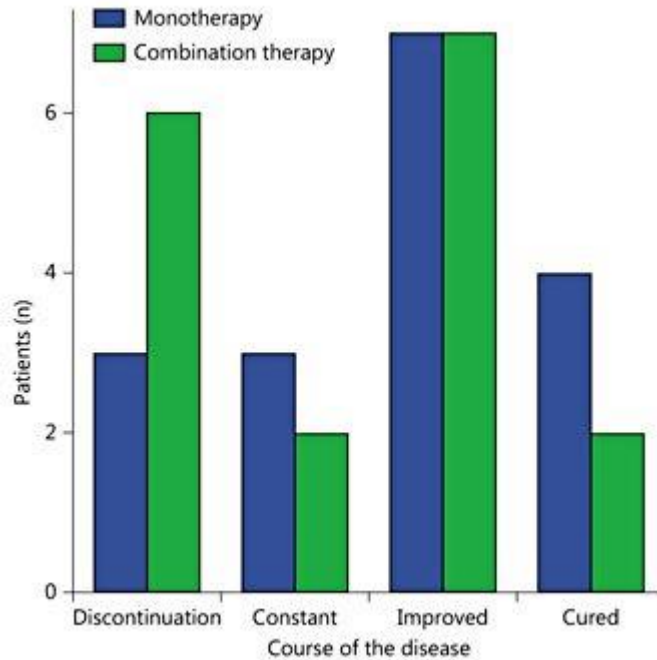


Figure 33 : Efficacité de la dapsoe en monothérapie et associée aux APS (67)

D'autres études montrèrent également que dans la majorité des cas, une amélioration ou une rémission était constatée avec l'utilisation de la dapsoe. Par exemple, pour certaines personnes une cessation de formation de nouvelles vésicules fut observée en 12 jours, même à une dose faible quotidienne allant de 25 à 50 mg. (59)

2. Rétinoïdes

Les rétinoïdes font partis des thérapeutiques d'exceptions proposées par le PNDS du lupus de la HAS. Deux molécules sont utilisables, l'acitrétine et l'isotrétinoïne, à la dose quotidienne de 0,2 à 1 mg/kg pour l'acitrétine et de 0,5 à 1 mg/kg pour l'isotrétinoïne (26). Ce sont des médicaments ne possédant pas d'AMM dans le traitement du lupus érythémateux cutané.

a) Mécanisme d'action

Les rétinoïdes sont des molécules dérivées de la synthèse de la vitamine A naturelle, appelée le rétinol. Ils présentent une action modulatrice sur la prolifération et la différenciation de l'épiderme, des propriétés anti-inflammatoires au niveau du derme de la peau et des propriétés immunomodulatrices.(60)

b) Effets indésirables et contre-indications

De nombreux effets secondaires sont décrits avec les rétinoïdes, on retrouve parmi eux des hyperlipidémies avec augmentation du taux de transaminases et de triglycérides, des cytolyses hépatiques, des chéilites, des anémies, des augmentations de la vitesse de sédimentation, des conjonctivites ou sécheresses oculaires ainsi que des arthralgies, voire des myalgies. Il faudra également éviter le soleil du fait d'un effet photosensibilisant.

C'est une molécule inscrite sur la liste I des médicaments nécessitant une prescription initiale d'un dermatologue. En raison de son pouvoir hautement tératogène, elle sera contre-indiquée chez la femme enceinte. Une surveillance particulière pendant le traitement est nécessaire, notamment chez les femmes en âge de procréer. La délivrance sera associée à un recueil de l'accord de soin, à la remise d'un carnet-patient et à l'assurance d'une contraception efficace poursuivie un mois après arrêt du traitement par isotrétinoïne et deux ans après arrêt de l'acitrétine. L'isotrétinoïne est donc à privilégier chez les femmes en âge de procréer en raison du délai moins long entre l'arrêt du traitement et la possibilité de grossesse. La prescription d'une durée maximale d'un mois est obligatoirement subordonnée à un test de grossesse négatif, réalisé trois jours avant la prescription. La délivrance est, elle, réalisée jusqu'à sept jours après.

c) Efficacité dans le lupus

Plusieurs études sur l'utilisation et l'effet des rétinoïdes dans le lupus furent réalisées. La première est une étude trouvée dans la mise à jour de la revue Cochrane portant sur cinq essais réalisés incluant, au total, 197 patients. Ces essais avaient pour but de réaliser un comparatif entre l'utilisation et l'effet de l'acitrétine, à la posologie quotidienne de 50 mg, avec l'hydroxychloroquine, à la posologie quotidienne de 400 mg. Les résultats montrèrent une résolution complète des lésions chez 13 des 28 patients traités par acitrétine, soit un total de 46%. Cette résolution fut inférieure à celle obtenue avec l'HCQ : 15 patients sur 30, soit un score de 50%. Une disparition de l'érythème d'au moins 50% des lésions fut observée chez 10 personnes sur 24 traitées par acitrétine (42%), contre 17 personnes sur 25 traitées par hydroxychloroquine (68%). Concernant les effets secondaires principaux observés pendant les essais, la survenue d'une toux sèche eu lieu majoritairement chez les patients traités par acitrétine, avec un taux de 93%, contre 20% des personnes prenant l'HCQ. Des troubles digestifs furent retrouvés chez 11% des personnes prenant l'acitrétine contre

17% pour l'APS. L'efficacité est donc semblable, mais ce type de rétinoïde présente plus d'effets secondaires et une plus faible disparition des lésions.(61)

Une autre étude fut publiée dans le journal de l'académie américaine de dermatologie, celle-ci portait sur six patients présentant des lésions cutanées de lupus érythémateux résistant à un grand nombre de traitements. Ces patients furent alors traités par isotrétinoïne à la posologie de 1 mg/kg par jour. Très rapidement, une amélioration clinique fut observée. (62)

3. Lénalidomide

d) Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du lénalidomide est assez complexe et n'est toujours pas complètement élucidé sur le plan moléculaire. Analogue du thalidomide [Figure 33] avec une activité anti TNF- α plus importante et moins à risque de neuropathie (7% pour le lénalidomide contre près de 50% pour le thalidomide) que celui-ci (63), il aurait des propriétés antinéoplasiques, anti-angiogéniques, pro-érythropoïétiques et immunomodulatrices. De plus, il inhiberait la sécrétion de substances à l'origine de l'inflammation.

Dans le lupus érythémateux cutané, une amélioration des lésions est notée dès deux semaines d'utilisation.

Cycle Pthaloyl

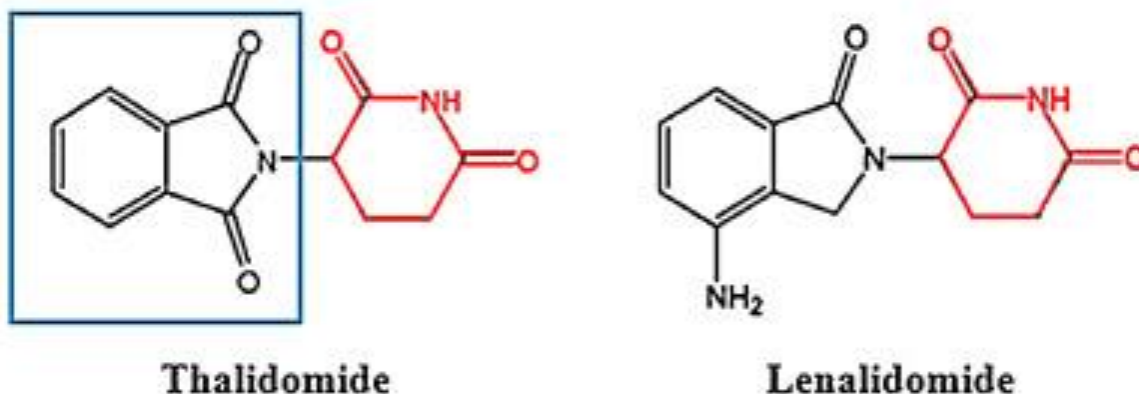


Figure 34 : Analogie structurale entre le thalidomide et le lénalidomide (73)

e) Indications et posologie

Cette molécule est indiquée et possède une AMM dans le traitement du myélome multiple, des syndromes myélodysplasiques et des lymphomes à cellules du manteau. Son administration devra se réaliser sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Bien qu'elle ne possède pas d'AMM dans cette pathologie, elle peut être utilisée en thérapeutique d'exception dans le traitement du lupus érythémateux cutané. Son emploi sera cependant limité en raison d'une observation d'augmentation d'incidence d'un second cancer chez les personnes traitées dans le cadre d'un myélome multiple et du fait d'un cas de poussée systémique sous traitement.(64)

Le lénalidomide est prescrit à la posologie de 5 mg par jour en cas de lupus cutané réfractaire aux traitements de premières lignes ou en cas d'intolérance au thalidomide, associé à de l'aspirine à dose anti-agrégante.

f) Contre-indications et effets indésirables

L'utilisation du lénalidomide est contre-indiquée chez les personnes présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients présents dans le REVLIMID®, chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer sauf si celles-ci respectent les conditions requises dans le programme de prévention de la grossesse.

Les effets secondaires les plus rapportés sont des troubles digestifs, notamment des diarrhées, mais aussi de la fatigue, des crampes musculaires, des éruptions cutanées ainsi que des neuropathies.

g) Conditions de délivrance

Présent sur la liste I des médicaments, sa prescription doit être hospitalière et réservée à certains spécialistes. Du fait de sa haute tératogénicité, le lénalidomide nécessite une surveillance particulière pendant toute la durée du traitement. La signature de l'accord de soins est nécessaire à la prescription du médicament. Pour les femmes en âge de procréer, la prescription est limitée à un mois de traitement et est subordonnée à la réalisation d'un test de grossesse mensuel devant être négatif, dans les trois jours

précédant la date de prescription. La délivrance peut être réalisée jusqu'à sept jours après la date de prescription.(65)

h) Etudes réalisées dans le lupus

Une étude réalisée sur cinq patients atteints de lupus érythémateux cutané réfractaire aux autres traitements a montré que pour quatre de ces cinq patients, une réponse clinique satisfaisante au lénalidomide avait eu lieu, suite à une amélioration clinique des lésions.(64) Un second article rapporte trois cas de lupus cutanés réfractaires traités par lénalidomide. Ces trois personnes avaient précédemment été traitées par du thalidomide, mais celui-ci avait dû être arrêté pour cause de neuropathie. Le traitement par son analogue permis, chez l'un des patients, d'avoir une régression de 80% des lésions en deux mois, avec une bonne tolérance. Chez un autre individu la neuropathie causée par le thalidomide diminua de près de 70%. Ce traitement représente donc une alternative pour les lupus cutanés réfractaires avec présence d'une neuropathie, sans risque d'aggravation majeure de celle-ci et avec un bon profil de tolérance clinique et biologique.(63)

D. Autres thérapeutiques possibles

1. Sulfasalazine

Présente en tant que thérapeutique d'exception sur le PNDS du lupus réalisée par la HAS en 2010, cette molécule ne fait désormais plus partie du protocole.

La sulfasalazine, commercialisée sous le nom de SALAZOPYRINE ®, en comprimés dosés à 500 mg est indiquée en gastro-entérologie dans le traitement de la maladie de Crohn ainsi que de la rectocolite hémorragique, mais est également indiquée en rhumatologie dans la polyarthrite rhumatoïde. Cette molécule avait montré son efficacité dans le lupus érythémateux cutané et représentait une alternative intéressante dans le lupus érythémateux cutané sévère, bien qu'utilisée hors AMM, à la posologie de 1,5 à 2 mg (26). En effet sa pharmacodynamie lui donne des propriétés anti-inflammatoires grâce à l'inhibition de la production d'acide arachidonique par la lipoxgénase, diminuant la formation de produits pro-inflammatoires. Les effets secondaires les plus fréquents sont les troubles digestifs à titre de dyspepsie ou de nausées. On retrouve également des leucopénies, des céphalées, des acouphènes, de la toux, des arthralgies ou de la fièvre. Certains effets indésirables graves de

fréquence indéterminée sont possibles, il s'agit d'exacerbation du lupus ou de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.(66)

Une étude a été réalisée depuis 1991 au Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille sur dix-huit patients, le but était d'analyser la réponse et la durée de réponse à la sulfasalazine chez ces personnes en échec thérapeutique ou présentant une contre-indication aux APS ou au thalidomide. Dix individus ont eu une réponse complète et trois une réponse partielle au traitement. L'efficacité fut maintenue pendant sept ans chez quatre de ces dix patients en réponse complète. Huit eurent des effets secondaires, dont deux conduisirent à un arrêt définitif du traitement.(67)

2. Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil, de nom commercial CELLCEPT ®, est un immunosuppresseur sélectif utilisé dans la prévention du rejet d'organe. Il s'agit d'un ester de l'acide mycophénolique agissant comme inhibiteur spécifique, réversible et non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase, celle-ci étant une enzyme jouant un rôle dans la synthèse de nucléotides de la guanosine des LT et LB. Il induit alors l'apoptose des LT activés ainsi que la production d'anticorps via les cellules de type B. Dans le cadre du LEC, il s'est révélé efficace à la posologie de 2 à 3 grammes par jour, et en moins de trois mois, dans des cas isolés ou des petites séries de patients présentant des formes différentes de lupus cutané.

3. Immunoglobulines intraveineuses

Quelques immunoglobulines intraveineuses furent utilisées à des doses fortes chez certains patients atteints de lupus cutanés résistants, le plus souvent à la posologie journalière de 1 g/kg sur deux ou trois jours consécutifs, tous les mois, jusqu'à rémission des lésions, ou à 300 mg/kg de manière quotidienne, cinq jours de suite par mois, pendant douze mois. Le succès fut plus ou moins présent mais leur coût important et l'incertitude de l'efficacité thérapeutique limitèrent leur utilisation.(26)

4. Autres thérapeutiques

D'autres thérapeutiques sont également possibles présentant plus ou moins une certaine efficacité : la clofazimine, l'azathioprine, le cyclophosphamide, la ciclosporine, le danazol...

Partie 3 : Conseils associés à la pathologie

A. L'exposition solaire

Du fait de la forte photosensibilité retrouvée chez les patients lupiques, il est indispensable de réaliser une photo protection efficace et constante, aussi bien en vacances, qu'au quotidien. Celle-ci, vise à limiter les processus de photosensibilité liés aux rayonnements ultraviolets du soleil, c'est-à-dire aux ultraviolets de type A (UVA), ainsi qu'aux ultraviolets de type B (UVB), à l'origine de l'apparition ou de l'aggravation des troubles cutanés, retrouvés dans la pathologie. Cette photo protection comprend trois grands principes, qu'il est nécessaire de combiner :

- L'éviction solaire,
- La protection artificielle vestimentaire,
- La protection artificielle par produits solaires.

Il faut rappeler que nous sommes quotidiennement exposés aux rayonnements solaires, et que le délai entre l'exposition et l'apparition de symptômes peut être plus ou moins long, d'où la nécessité d'informer les patients sur ces protections.

1. Eviction solaire

L'éviction solaire est évidemment la meilleure méthode de protection contre les effets cutanés néfastes du soleil. Il est important d'expliquer au patient, dont la peau est très sensible, que l'évolution des lésions cutanées tient compte de son exposition au soleil, puisque celui-ci réactive le système immunitaire.

Il faut donc conseiller de ne pas s'exposer au soleil durant toute l'année, ou du moins éviter un maximum de s'y exposer, notamment de début mai à fin août, ainsi qu'au milieu de la journée, entre douze et seize heures. Ces mois et cette tranche horaire correspondent au moment où les rayonnements sont les plus forts et les plus dangereux pour la peau. Les « bains de soleil » ainsi que la fréquentation de lieux où les rayons solaires sont particulièrement réfléchis (milieux enneigés, bord de mer, plages de sable) seront à bannir.

Il est également recommandé de rester à l'ombre, notamment grâce à l'utilisation de parasols qui permettent de diminuer le passage des UV. Cependant, cette méthode n'offre pas une protection complète. En effet, des réverbérations sont possibles, celles-ci sont dues aux surfaces claires (sable, eau...), qui augmentent leur intensité.

2. Protection vestimentaire

La protection vestimentaire est également d'une grande efficacité et n'est pas à négliger, il faut la privilégier au maximum. C'est en effet celle qui arrête le mieux les rayons ultraviolets. Tous les vêtements arrêtent les rayons, mais il faut rappeler que tous les tissus ne sont pas similaires et que certains laissent passer les rayonnements de façon plus importante. C'est pour cela que l'indice UPF (Ultraviolet Protector Factor) fut créé, il correspond à un indice de protection contre le rayonnement, fourni par un vêtement. Plus celui-ci est élevé, plus la protection pour le porteur du vêtement est efficace et moins le rayonnement atteint la peau.

Il est alors déconseillé de porter des vêtements blancs ou de couleur claire, mouillés ou dont le tissage est plutôt relâché, car ils attirent fortement les rayons. On privilégie ainsi les vêtements sombres, secs ou au tissage plus serré, plus lourd, tel que le coton ou le jean. Ceci en portant des tee-shirts, à manches longues si possibles ou des chemises, ainsi que des pantalons légers couvrant les jambes (68). Il est également possible de trouver des vêtements anti-UV dans certains magasins spécialisés, qui ont des indices UPF allant de 15 à 50+.

Concernant la protection faciale, il est conseillé de porter un chapeau à bords larges ou une casquette à visière permettant d'apporter de l'ombre au visage.

Enfin les yeux doivent être protégés par le port de lunettes de soleil, celles-ci devant protéger des rayonnements grâce aux filtres anti-UVA et anti-UVB. Il faudra privilégier les paires avec marquages CE de catégories 3 et 4, et contenant une notice mentionnant le fabricant, ainsi que les paires légèrement enveloppantes pour éviter les rayons solaires provenant des côtés. C'est notamment important dans les conditions extrêmes (altitude, plage...).

3. Protection par produits solaires

Il est indispensable de se protéger quotidiennement des UV par l'application de produits solaires, élément complémentaire aux autres méthodes. Ils se présentent

sous la forme de crème, brumes ou encore de sprays et sont composés de filtres chimiques ou naturels. Ces produits solaires doivent protéger à la fois des UVB, mais aussi des UVA. Le niveau de protection contre les dommages induits par les UVB est défini par le Facteur de Protection Solaire (FPS) ou Indice de Protection (IP). Actuellement, quatre catégories de FPS existent, allant de la faible protection (FPS 6 à 10) à la très haute protection (FPS 50+). Il n'est plus possible de parler d'écran total, car aucun produit n'arrête totalement les rayonnements UV.

Un patient atteint de lupus, qu'il soit cutané ou non, devra appliquer un produit avec un indice maximal, c'est-à-dire 50+. Les dispositifs 50+ ont également une bonne protection contre les UVA. Lors de l'exposition, il est nécessaire de suivre les recommandations de la HAS, c'est-à-dire de renouveler l'application toutes les deux heures, après chaque baignade, et ceci même sous un temps nuageux, car plus de 80% des UVB traversent les nuages, la brume et le brouillard. Cette protection tiendra également lieu dans les voitures, puisque les UVA passent à travers les vitres.

Ces trois principes ont permis de voir que la meilleure protection existante reste l'éviction solaire. La protection vestimentaire est très efficace. L'application de produits de protection solaire, ayant un indice maximal, n'est alors qu'un élément de l'ensemble des moyens naturels et/ou artificiels s'opposant aux dommages cutanés de la maladie induits par le rayonnement solaire, et qu'il est donc nécessaire d'associer les différents moyens.

B. Le tabac

Il a été démontré que les fumeurs ont plus de risques de déclencher un LEC, notamment discoïde, plutôt qu'une personne ne fumant pas. Le tabagisme entretient les lésions cutanées retrouvées au cours de cette pathologie. L'arrêt de la consommation du tabac peut améliorer les différentes manifestations cutanées de certains patients lupiques (69).

Des chercheurs américains de la clinique dermatologique de Pennsylvanie (Philadelphie) ont réalisé une étude de cohorte longitudinale concernant la consommation de tabac dans le lupus érythémateux cutané (70). Cette étude rassembla 218 volontaires atteints de LEC et se déroula entre le 5 janvier 2007 et le 30 juillet 2010. La figure ci-dessous **[Figure 35]** nous montre le score moyen Skindex obtenu selon différents types de patients lupiques (fumeurs actuels, anciens fumeurs

et patients n'ayant jamais fumé). Le Skindex est un questionnaire américain servant d'instrument de mesure, il permet d'évaluer l'impact des dermatoses sur la qualité de vie, et est composé de quatre catégories : les symptômes, l'émotion, la fonction et la photosensibilité. Plus le score est élevé, plus l'impact de la maladie sur la qualité de vie est important. Pour chacune des catégories, le fait d'être fumeur actif a un impact plus important sur la qualité de vie.

Les résultats permirent d'en conclure que les fumeurs ont une pathologie plus sévère et une plus mauvaise qualité de vie par rapport aux personnes qui ne fument pas ou par rapport aux anciens fumeurs.

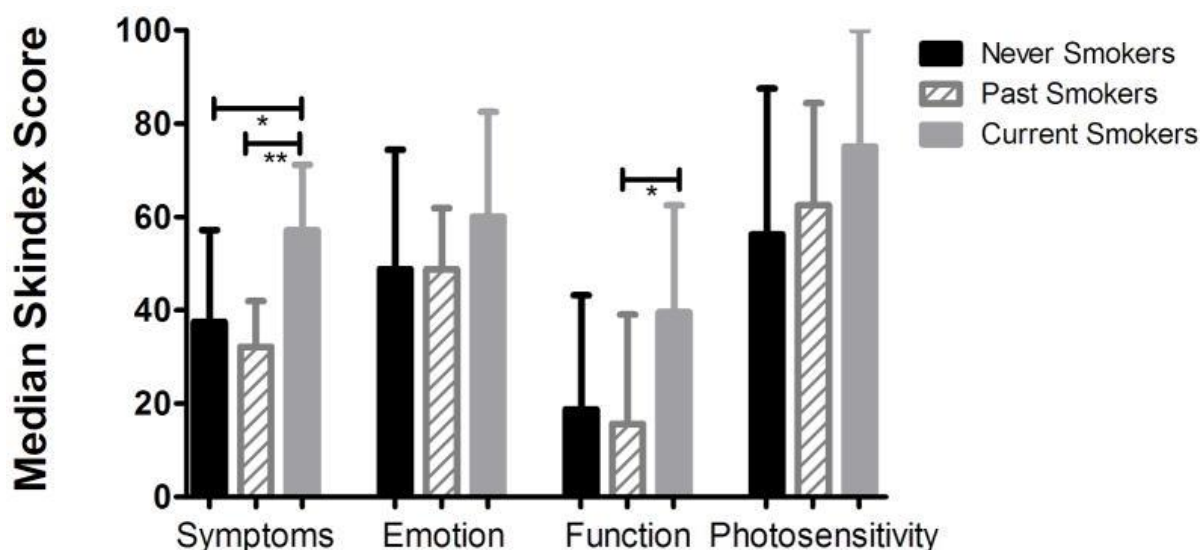


Figure 35 : Score médian du questionnaire Skindex selon le statut tabagique.(65)

De même certaines études, notamment celles de Jewell et de Raham, ont montré qu'il existait une diminution significative du taux de réponse aux APS pour les patients fumeurs atteints de LEC (71), et donc une moindre efficacité de ces traitements de première intention. Le tabac semblerait donc inhiber la pharmacodynamie des APS lors du traitement du LEC.

Le sevrage tabagique constitue donc un point indispensable dans la lutte contre l'évolution de la maladie, de ses atteintes cutanées ainsi que de sa réponse aux traitements. Le pharmacien peut donc informer le patient sur les différentes stratégies envisageables dans le sevrage tabagique et présenter les différents moyens d'aide à

l'arrêt en expliquant leur principe. Il est donc conseillé au patient d'arrêter de fumer en suivant une thérapie cognitivo-comportementale dans un premier temps, mais aussi dans un second temps, en réalisant le sevrage tabagique à l'aide de traitements nicotiques de substitution. La combinaison de patch avec les formes orales augmentent les chances de succès. Un soutien est possible avec la ligne Tabac Info Service au 3989 et via les sites internet.

C. La vaccination

Les infections représentent la deuxième cause de mortalité dans le cadre du lupus, notamment en raison de la prise de certains traitements immunosuppresseurs ou corticoïdes systémiques, qui diminuent l'immunité des individus traités. Concernant le LEC, il s'agira de la prise d'immunosuppresseurs puisque les corticoïdes utilisés par voie orale ne sont pas recommandés. La vaccination occupe donc une place primordiale dans la lutte du risque infectieux. La mise à jour du calendrier vaccinal est de ce fait indispensable chez ces personnes, pour cela le pharmacien doit rappeler au patient l'importance de la vaccination. Il trouvera le calendrier vaccinal de l'année en cours sur différents sites internet, dont deux sont listés ci-dessous :

- <https://solidarité-santé.gouv.fr/>
- <https://www.mesvaccins.net/>

La HAS recommande la vaccination annuelle contre la grippe saisonnière, mais aussi celle du pneumocoque. Tous deux sont réalisables le même jour, et sont généralement bien tolérés, n'entraînant pas d'aggravation de la pathologie. De plus, le bénéfice clinique est probable mais encore non démontré, à ce jour, chez les patients. Certaines précautions doivent cependant être prises. Il ne faut pas vacciner pendant une période de poussées, sauf si cela est vraiment nécessaire. Par ailleurs, les vaccins vivants atténués (Rougeole-Oreillons-Rubéole, BCG, varicelle et fièvre jaune) sont contre-indiqués en cas de prise d'immunosuppresseurs, il faudra alors attendre jusqu'à trois mois après l'arrêt de ces médicaments, sauf si le bénéfice de la vaccination est supérieure au risque potentiel de la pathologie. De plus, l'efficacité est diminuée chez les patients immunodéprimés, les doses administrées seront donc plus fortes, ou le nombre d'injections répétées sur une courte période plus élevé afin d'obtenir une protection immunitaire entendable.

Dans le cadre d'un traitement par méthotrexate, thérapeutique de seconde intention, la mise à jour du calendrier vaccinal doit se faire deux semaines avant le début de la

mise en place de la molécule. Lors de la prise du bélimumab, BENLYSTA®, les vaccins vivants atténués doivent être réalisés quatre semaines avant sa première prise.

De plus, les patientes lupiques, atteintes d'une forme systémique ou cutanée, ont également un risque plus élevé de développement d'infections du col utérin à papillomavirus (HPV). Le vaccin contre cet HPV est donc systématiquement proposé aux jeunes filles malades, comme toute autre fille de leur tranche d'âge, qu'elles aient, ou non, des rapports sexuels.

Il est également primordial d'informer le patient, qu'en cas de fièvre, celui-ci doit prévenir son médecin traitant et/ou son médecin référent hospitalier, afin d'évaluer la nécessité de réaliser un bilan. Enfin, la vaccination des proches de la personne malade est vivement recommandée.

D. La contraception

Auparavant fortement contre-indiquée en raison de l'éventuel rôle inducteur et aggravant dans cette maladie, la pilule contraceptive est désormais utilisable et recommandée par la HAS dans leur PNDS. En effet, au cours du LEC, tout comme dans le LES, il est primordial de mettre en place une contraception efficace, singulièrement pour les femmes traitées par des médicaments pouvant induire des malformations congénitales, notamment lors des poussées de la pathologie. On retrouve parmi les médicaments tératogènes prescrits dans le traitement du LEC, le méthotrexate et le thalidomide (traitements de deuxième intention), mais aussi les thérapeutiques d'exception avec les rétinoïdes systémiques (acitrétine et isotrétinoïne) et le lénalidomide. La question de la contraception est donc à aborder avec la patiente.

De nos jours, de nombreuses méthodes de contraception existent, chaque femme étant libre de choisir la sienne, selon l'efficacité, les bénéfices et risques attendus, mais aussi selon les souhaits de la patiente. Chaque type de méthode existante est associé à un taux, nommé l'Indice de Pearl, ce nombre étant inférieur à 1. Celui-ci détermine le taux d'efficacité, la fiabilité du type de contraception et est représenté comme le taux de grossesses non voulues pour cent femmes prenant une contraception sur une durée d'un an. Nous retrouvons tout d'abord les implants (MIRENA®), méthode de contraception la plus fiable avec un indice de Pearl égal à 0,05, puis viennent les dispositifs intra-utérins (DIU) au lévonorgestrel (MIRENA® ou JAYDESS®) avec un indice égal à 0,2, ensuite les contraceptifs utilisés par voie orale,

les pilules œstroprogestatives et progestatives seules associés à un indice égal à 0,3 mais d'une efficacité pratique estimée à 8, enfin les DIU au cuivre possède un indice à 0,6. Les anneaux vaginaux, patchs transdermiques et méthodes naturelles détiennent une efficacité moindre.

Méthode contraceptive	Indice de Pearl
Implants	0,05
DIU au lévonorgestrel	0,2
Pilule progestative	0,3
Pilule œstroprogestative	0,3
DIU au cuivre	0,6

Figure 36 : Tableau comparatif de l'efficacité des principales méthodes de contraception

La pilule œstroprogestative (POP) est le moyen le plus utilisé dans la population générale, en raison de sa très bonne efficacité. Attention tout de même, sa prescription et sa délivrance doivent se faire avec une certaine prudence et avec une évaluation des risques. En effet, la POP est associée à un risque d'effets indésirables, notamment d'un risque thromboembolique veineux (thrombophlébites profondes et superficielles), qui peut varier selon le type et le taux en estrogènes présents dans la POP, mais également selon la génération du progestatif (c'est le cas des progestatifs de troisième génération). Le recours à la contraception d'urgence est également possible.

Une revue systématique de la littérature a permis de réaliser quelques études, dont le but principal était d'évaluer la sécurité d'emploi des différents moyens contraceptifs, dans le cadre du traitement du lupus. Cette revue portait sur tous les articles publiés et toutes les bases de données répertoriées jusqu'en mai 2016. Celle-ci a permis de montrer que, malgré le risque d'aggravation de la pathologie démontrée par les anciennes études, celles réalisées plus récemment ont montré une absence de sur-risque d'aggravation de l'activité du lupus. La contraception avec utilisation d'une POP

est donc envisageable en raison du risque assez faible de complications, mais est à appréhender avec précautions.(71)

Comme vu précédemment, la prise de médicaments tératogènes est subordonnée au respect d'une contraception efficace. Le pharmacien joue ainsi un rôle important dans la veille de ce respect. En premier lieu, le professionnel de santé doit vérifier la conformité de l'ordonnance (la délivrance ne peut excéder un mois) et le profil du patient dans le carnet précédemment fourni et présenté lors de chaque délivrance. Puis il faut vérifier la date du test de grossesse et s'assurer de sa négativité. Enfin, il est nécessaire de compléter la partie « pharmacien » du carnet-patient en y apposant la date de délivrance du produit ainsi qu'un cachet de la pharmacie. Il est important de rappeler au malade de ne pas faire de prêt de médicament à d'autre personne, de bien respecter les règles de contraception et de signaler tout effet secondaire.

E. La Grossesse

1. Grossesse : pendant et après

a) Médicaments

La prise de certains médicaments indiqués dans le cadre du LEC est contre-indiquée pendant la grossesse, en raison de leur haute tératogénicité. Il s'agira notamment des thérapeutiques de seconde intention, le méthotrexate ainsi que le thalidomide ; mais également des thérapeutiques d'exception retrouvées dans le PNDS de la HAS : les rétinoïdes et le lénalidomide.

Les traitements prescrits en tout premier lieu sont des médicaments locaux à appliquer sur la peau, les effets potentiels dépendront donc du passage de la molécule active dans la circulation sanguine, de sa concentration et de la zone d'application. Concernant les corticoïdes topiques, ceux-ci peuvent être utilisés pendant la grossesse, quelle que soit son avancée. Après l'accouchement, il faudra cependant faire attention à éviter le contact prolongé entre le nouveau-né et la surface traitée si l'allaitement est réalisé, à cause du potentiel risque d'excrétion du corticoïde dans le lait maternel. Pour le tacrolimus, utilisé en cas de non réponse aux dermocorticoïdes ou d'intolérance à ceux-ci, les effets secondaires systémiques sont très rares aux doses habituelles, il peut donc être applicable pendant la période de gestation.(72)

L'Hcq et la Cq sont les thérapeutiques per os recommandées en première intention bien que leur concentration dans le sang fœtal est égale à celle dans le sang de la

mère. Cependant, les données disponibles sont plutôt rassurantes, il n'existe pas de risque ophtalmologique pour le fœtus. Si l'HCQ ou la CQ sont nécessaires à l'équilibre maternel, ils pourront donc être poursuivis pendant toute la grossesse et même pendant l'allaitement.

L'anticorps monoclonal ayant obtenu son AMM dans le LEC et ayant la place de thérapeutique de troisième intention, le BENLYSTA® possède des données cliniques limitées concernant la grossesse. Il n'est utilisé que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.(73)

Enfin, la dapsoné, thérapeutique d'exception, ne dispose pas assez de données fiables sur cette période. Son utilisation est déconseillée mais peut toutefois être envisagée si nécessaire. Si elle est poursuivie jusqu'à l'accouchement, la survenue de troubles hématologiques chez l'enfant devra être prise en compte.

b) Pronostic obstétrique

Le pronostic obstétrique pour les femmes atteintes d'un LEC s'avère être similaire à celui des femmes dans la population générale, contrairement à celui du LES, dont le pronostic est plutôt mauvais. En effet, dans la forme systémique, le risque de poussées de la pathologie est augmenté, il en est de même pour la morbi-mortalité maternelle et fœtale, pour le risque de perte du fœtus, pour les retards de croissance in utero, le risque de prééclampsie ainsi que de prématurité.(72) Une étude de cohorte réalisée dans deux maternités différentes (une en Arabie-Saoudite, une en Égypte) sur une période de trois ans, avait pour objectif de déterminer si la grossesse, dans le cadre du LEC, avait une issue obstétrique plus favorable que celle dans le LES. Cette investigation rassembla 201 participantes, divisées en trois groupes : le premier groupe comprenait les femmes enceintes atteintes de la forme cutanée du LE, le deuxième groupe incluait les femmes gravides touchées par le LES, le troisième était composé de femmes gestantes non malades. Les résultats ne montrèrent aucune différence significative en terme d'accouchement prématuré, de perte de grossesse, de prééclampsie, de retard de croissance ou d'admission en soins néonataux intensifs entre les groupes un et trois, contrairement au groupe deux où les taux de toutes ces affections étaient augmentés. Cette étude permit de conclure que le pronostic pour les patientes atteintes de LEC était meilleur que celles atteintes d'un LES et que la grossesse, ainsi que son issue, était comparable à celle de la population en bonne santé.(74)

La présence d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB expose l'enfant à naître à un risque de lupus néonatal. Une surveillance est donc indispensable pendant toute la grossesse et jusqu'après l'accouchement.

2. Surveillance du risque de lupus néonatal

Comme mentionné précédemment, le lupus érythémateux néonatal est un syndrome peu fréquent, associé à la présence d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB chez la mère, qui seront transmis au fœtus par la voie placentaire. Ce type de lupus se manifeste par diverses atteintes dont la plus importante est l'atteinte cardiaque, on retrouvera également des atteintes cutanées, hématologiques ou encore une atteinte hépatique. Il est à noter qu'environ 70 % des patients atteints de LECS présentent des anticorps anti-SSA/Ro et jusqu'à 40 % d'anti-SSB/La, que les individus atteints de LECA possèdent 48% d'anti-SSA et 28 % d'anti-SSB, et enfin que les malades atteints de la forme chronique discoïde présentent 22 % et 7 % d'anticorps anti-Ro et anti-La, respectivement. Le risque de lupus néonatal est donc très présent. Pour cela, une échographie est réalisée tous les quinze jours entre la seizième et la vingt-quatrième semaine d'aménorrhée, ce rythme peut être accéléré à une échographie hebdomadaire en cas d'antécédents de BAVc lors de précédentes grossesses. Une fois l'enfant né, un électrocardiogramme sera effectué afin de dépister tout BAVc incomplets.(75)

F. Maquillage et lupus

Les atteintes cutanées du lupus peuvent avoir une répercussion sur le psychisme des patients. Grâce à un ensemble de conseils, les dermatologues visent à prévenir la formation, ainsi que la progression des lésions cutanées, et à améliorer l'apparence de la peau. Il s'agira d'éviter la manipulation des lésions et d'utiliser du maquillage pour les rendre moins visibles.(20)

Le site internet «lupus basic» a été élaboré dans l'optique d'améliorer la qualité de vie des individus atteints de la maladie, en donnant des conseils sur l'alimentation, la contraception, la protection solaire, le risque infectieux, etc. De plus, il a enregistré, avec l'aide de maquilleuses professionnelles, des vidéos tutorielles beauté et maquillage afin d'aider les femmes touchées par ces atteintes plus ou moins sévères à les camoufler et à reprendre confiance en soi.

Certains articles préconisent également l'utilisation de cosmétiques, fonds de teints et/ou poudres chez les femmes, en plus de leur photo protection car cela ajoute une protection supplémentaire efficace tout en ayant un pouvoir masquant, sur les atteintes dermatologiques.(26)

Un bon maquillage commence tout d'abord par une première étape de préparation de la peau, c'est-à-dire un bon nettoyage préalable avec une lotion nettoyante, puis une hydratation cutanée correcte. Ensuite il faut protéger sa peau avec un écran solaire adapté à la personne et appliquer un baume sur les lèvres, si possible comportant un indice de protection. La seconde étape est celle du teint, qui est l'une des plus importantes. Il est conseillé au patient d'unifier son visage grâce à l'application d'une BB crème ou d'un fond de teint fluide pour les peaux très abîmées, puis d'éclairer le teint avec un anticerne un peu plus épais au niveau des cernes, mais également au niveau des taches et des différentes imperfections, en tapotant délicatement. Si la patiente le souhaite, elle peut poudrer légèrement son visage pour le matifier et rehausser son teint avec un blush légèrement poudreux. La troisième et dernière étape correspond aux finitions : redessiner les sourcils, appliquer un fard à paupière lumineux, un soupçon de mascara et un baume à lèvres, plus ou moins coloré.

Le mieux est d'utiliser des produits de soins dermatologiques vendus en pharmacie et parapharmacie à base d'eau thermale, destinés aux peaux sensibles afin d'avoir une bonne tolérance. L'utilisation de produit des gammes La Roche-Posay, Avène, Bioderma est donc vivement conseillée.

Lien de la vidéo : <http://lupusbasic.com/vivre-mieux/tutos-maquillage/>

G. Médecine complémentaire : vitamine D

La vitamine D, également appelée calciférol, est une vitamine jouant un rôle primordial dans l'absorption intestinale du calcium ainsi que du phosphore. Provenant de l'alimentation d'une part, et étant synthétisée au niveau de la peau grâce à l'exposition solaire d'autre part, elle permet d'assurer une parfaite minéralisation des os et de maintenir une correcte concentration du phosphore et du calcium.

Les carences en vitamine D sont très fréquentes chez les patients lupiques, notamment en raison de leur très faible niveau d'exposition solaire. En effet, une étude de type transversale a été réalisée durant la période estivale de 2008, le but était d'avoir une observation sur le taux sérique de 25-hydroxy-vitamine-D (produit de

conversion de la vitamine D3 au niveau du foie), chez les patients atteints de lupus cutané. Les résultats ont montré une insuffisance en vitamine D très répandue chez ces individus avec des taux plus faibles que chez les patients-témoins. De plus, ils suggéraient qu'une supplémentation en vitamine D peut améliorer les scores d'activité et de gravité de la maladie, chez les personnes atteintes de LEC.(76)

Par ailleurs, dans le cas de la photosensibilité, le risque d'insuffisance est multiplié par 3,5 et jusqu'à 5,7 en cas de photo protection, par rapport à la population générale. L'HCQ empêcherait également la formation de la vitamine D3, à partir de la vitamine D2. Des récepteurs de cette vitamine D3 sont présents sur les cellules de l'immunité comme les LT et les macrophages, qui joueraient donc un rôle immunomodulateur. Une étude réalisée à partir de cellules mononuclées exposées à la vitamine D a démontré une baisse de la différenciation des LB et de la production d'Ig de type G polyclonales, ainsi qu'une diminution de la formation d'anticorps anti-ADN. Les patients présentant le moins de poussées de la maladie sont ceux qui, le plus souvent, ne sont pas carencés.(69)

Il pourra ainsi être conseillé au patient, afin de pallier à ce problème et d'augmenter le taux sérique en vitamine D, d'en apporter via l'alimentation. En effet, les aliments contenant la plus grande teneur en calciférol sont les produits de la mer, notamment les poissons, viennent ensuite en deuxième source principale, les œufs et le fromage.(77) La supplémentation, via les ampoules de cholécalciférol dosées à 100 000 UI, est également possible afin de ramener le taux de 25-hydroxy-vitamine D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/mL.

H. Associations de malades

Le pharmacien doit également informer les personnes lupiques sur l'existence d'association de malades qui permettent d'aider les patients à sortir de leur isolement, à rencontrer des personnes souffrant de la même affection et d'améliorer leur connaissance sur la pathologie. Ces associations assurent un soutien aux personnes lupiques, créent un relai nécessaire entre le patient et le monde médical en organisant différentes réunions, ou tout simplement en diffusant des informations via des brochures ou des journaux. En France, plusieurs associations existent : AFL + (Associations Française du Lupus et Autres Maladies Auto-Immunes), Lupus France, Alliance Maladies Rares...

Conclusion

Le LEC est une pathologie auto-immune, plus rare que le LED, et généralement peu connue du grand public. Les articles scientifiques traitants de ce sujet sont peu nombreux, au contraire de ceux concernant la forme systémique de la maladie. Son atteinte exclusivement cutanée peut entraîner des troubles psychologiques chez les malades, il est donc essentiel, pour les professionnels de santé, de connaître cette affection et de savoir rassurer le patient sur le fait que des traitements existent afin de diminuer, voire de faire disparaître les lésions cutanées.

Le LEC peut se manifester sous de nombreuses formes, en entraînant des manifestations spécifiques, ou non, au lupus. Concernant les manifestations spécifiques au lupus, on retrouve une forme aiguë, une forme subaiguë et une forme chronique. Elles seront, dans la plupart des cas, associées à une haute photosensibilité. Les manifestations non spécifiques à la pathologie pourront être retrouvées dans d'autres maladies, et seront d'ordre vasculaire, ou non.

Le PNDS, publié en 2017 par la HAS, comporte une partie réservée aux différents traitements utilisables et recommandés dans cette pathologie. La prise en charge thérapeutique peut associer un principe actif utilisable par voie locale, à un médicament systémique. Une première biothérapie a également obtenu son AMM dans le traitement du LEC et entre comme traitement de troisième intention dans l'arsenal thérapeutique. En cas de résistance aux traitements systémiques de première, deuxième et troisième lignes, des thérapeutiques d'exceptions sont également mises en place.

Afin d'obtenir une prise en charge optimale, les professionnels de santé doivent associer à la prescription et à la délivrance des produits en officine, un ensemble de conseils sur l'utilisation de leur médication, le respect de certaines recommandations et la gestion des éventuels effets secondaires. Ces conseils pharmaceutiques seront accompagnés de règles hygiéno-diététiques, permettant d'augmenter l'efficacité des traitements, notamment sur la protection face aux rayons ultraviolets, mais également sur les risques liés au tabagisme.

Annexe 1



DOUAT LE 29/11/11

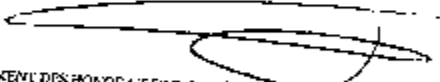


Armenavets
Ifer

→ plaquemet : 2 tubes
3 par jour (5 jours (7)
2 mois)

car
relativels

2) Demond cerme : 5
L/M



MEMBRE D'UNE ASSOCIATION AGREEE, LE REGLÈMENT DES HONORAIRES PAR CHÈQUES EST ACCEPTÉ.

Il s'agit d'une ordonnance prescrite par un médecin dermatologue installé dans le Nord de la France, pour une patiente atteinte d'un LEC.

On retrouve sur celle-ci, la présence de :

- **PLAQUENIL** ® : 3 prises par jour, 5 jours sur 7 – 2 boîtes
- **DERMOVAL** ® crème : non substituable – 5 tubes

L'ordonnance est recevable. En effet, on note bien la présence du nom et prénom du praticien, ainsi que son adresse, son numéro de téléphone et ses numéros RPPS et AM. Il y a également le nom et prénom de la patiente. Toutes ces mentions étant anonymisées ici. La date et le lieu de la prescription sont indiqués, tout comme la signature du médecin. Enfin, on remarque les posologies et la durée du traitement.

Concernant les médicaments, on retrouve dans un premier temps le PLAQUENIL ®, de dénomination commune internationale Hydroxychloroquine, traitement oral de première intention du LEC. On note également la présence de la crème DERMOVAL ® concentrée à 0,05% de propionate de clobétasol. Il s'agit d'un dermocorticoïde de classe IV, ayant une activité anti-inflammatoire très forte. Rappelons qu'on retrouve en grande majorité, dans la thérapeutique de cette affection, la prescription de dermocorticoïdes de classe III ou IV.

Il n'existe aucune interaction médicamenteuse entre ces deux molécules.

Le pharmacien conseillera la patiente pour la prise de chacun de ces deux médicaments. Pour le PLAQUENIL ®, les comprimés seront pris en fin de chacun des trois repas, afin d'en améliorer la tolérance digestive. Il faudra informer sur le rôle de ce médicament, qui a pour but de prévenir les poussées, d'exercer une action anti-inflammatoire et antalgique. Une surveillance ophtalmologique devra être mise en place afin d'éviter tout effet indésirable. Concernant la crème DERMOVAL ®, l'application sera réalisée une à deux fois par jour, en fine couche et par un léger massage, tout en évitant le contact avec les yeux ainsi qu'avec les muqueuses. Le professionnel de santé conseillera alors de se laver les mains après utilisation du dermocorticoïde. C'est une forme locale qui aura comme objectif de diminuer l'inflammation et de diminuer le prurit des lésions cutanées.

Bibliographie

1. AFL + - Le Lupus - Histoire du Lupus [Internet]. [cité 15 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.lupusplus.com/articles.php?lng=fr&pg=32>
2. Amoura Z, Hachulla E, Le Guern V, Sibilia J, Bader-Meunier B, Belot A. Le lupus : 100 questions pour mieux gérer la maladie. Paris: Maxima-L. Du Mesnil; 2018. 198 p.
3. Lupus érythémateux disséminé : définition et facteurs favorisants [Internet]. [cité 16 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/lupus-erythemateux/definition-facteurs-favorisants>
4. Arnaud L, Fagot J-P. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France : A 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev* [Internet]. [cité 16 févr 2018]; Disponible sur: [dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.034](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.034)
5. Grönhagen CM, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(1):7-13.
6. Perdriger A, Werner-Leyval S, Rollot-Elamrani K. Génétique du lupus érythémateux systémique. *Rev Rhum*. 1 mars 2003;70(3):210-6.
7. Photosensibilité du lupus érythémateux. [cité 20 févr 2018]; Disponible sur: [http://resolver.ebscohost.com/openurl?sid=EBSCO:edscal&genre=article&issn=02488663&ISBN=&volume=30&issue=10&date=20090101&page=857&pages=857-865&title=La%20Revue%20de%20m%C3%A9decine%20interne%20\(Paris\)&atitle=Photosensibilit%C3%A9%20du%20lupus%20%C3%A9ryth%C3%A9mateux%20%2F%20Photosensitivity%20in%20lupus%20erythematosus&aulast=BENS%2C%20G&id=DOI](http://resolver.ebscohost.com/openurl?sid=EBSCO:edscal&genre=article&issn=02488663&ISBN=&volume=30&issue=10&date=20090101&page=857&pages=857-865&title=La%20Revue%20de%20m%C3%A9decine%20interne%20(Paris)&atitle=Photosensibilit%C3%A9%20du%20lupus%20%C3%A9ryth%C3%A9mateux%20%2F%20Photosensitivity%20in%20lupus%20erythematosus&aulast=BENS%2C%20G&id=DOI)
8. Harley JB, James JA. Epstein-Barr virus infection induces lupus autoimmunity. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2006;64(1-2):45-50.
9. Fondation Arthritis | Lupus et hormones [Internet]. [cité 16 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.fondation-arthritis.org/2014/06/lupus-et-hormones/>
10. Netgen. Lupus érythémateux systémique (LES) : hormones sexuelles, contraception et grossesse [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 16 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-15/30291>
11. LÉVESQUE H. Peut-on prescrire une contraception œstro-progestative à une patiente lupique ? /data/revues/03980499/00310002/69/ [Internet]. 20 mars 2008 [cité 23 juill 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/125382>
12. Boeckler P, Cosnes A, Hedelin G, Lipsker D. Association of Cigarette Smoking but Not Alcohol Consumption With Cutaneous Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol*. 1 sept 2009;145(9):1012-6.
13. Peau (généralités) [Internet]. *Vulgaris Médical*. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/peau-generalites>
14. PEAU - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/peau/#i_0
15. l'Esbonne B des savoirs du C général de. Schéma de la peau [Internet]. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.savoirs.essonne.fr/sections/ressources/dessins-schemas/photo/schema-de-la-peau/?cHash=94a809101c3e9929204d700423bb6d4f>

16. Berthelot J-M, Goff BL, Neel A, Maugars Y, Hamidou M. NETose : au carrefour des polyarthrites rhumatoïdes, lupus et vascularites. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues11698330unassignS1169833017300157](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2/fr/data/revues/11698330/unassign/S1169833017300157) [Internet]. 20 mars 2017 [cité 20 janv 2018]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1108224/resultatrecherche/2](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/1108224/resultatrecherche/2)
17. Mazouz A. Les localisations cutanées du lupus érythémateux : Aspects anatomo-pathologiques (A propos de 23 cas). Faculté de médecine et de pharmacie Fes; 2010.
18. Okon LG, Werth VP. Cutaneous Lupus Erythematosus: Diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* juin 2013;27(3):391-404.
19. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 1 févr 2014;48-49:14-9.
20. Okon LG, Werth VP. Cutaneous Lupus Erythematosus: Diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* juin 2013;27(3):391-404.
21. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* avr 1981;4(4):471-5.
22. Francès C. Manifestations cutanées des lupus érythémateux. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitementsde298-66853](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2/fr/data/traitements/298-66853) [Internet]. 12 juin 2015 [cité 12 janv 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/983634/resultatrecherche/10>
23. Cours [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_18/site/html/1.html
24. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus (SCLE) - Hematology Advisor [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.hematologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/dermatology/subacute-cutaneous-lupus-erythematosus-scle/>
25. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):365–381.
26. Lupus érythémateux cutanés subaigus et chroniques - Thérapeutique Dermatologique [Internet]. [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1541>
27. Watanabe T, Tsuchida T. Classification of lupus erythematosus based upon cutaneous manifestations. Dermatological, systemic and laboratory findings in 191 patients. *Dermatol Basel Switz.* 1995;190(4):277-83.
28. FRANCÉS C. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. *Ann Dermatol Venereol.* :4.
29. Lévesque H. Livedo : symptôme ou maladie. </data/revues/03980499/v37i2/S0398049911004446/> [Internet]. 21 févr 2012 [cité 8 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/693903>
30. COFER CF des E en R. Item 327 : Phénomène de Raynaud. :9.
31. De-Risi T, Cohen-Aubart F, Moguelet P, Grootenboer-Mignot S, Aucouturier F, Oro S, et al. Lupus bulleux : série de 10 cas comparés à 106 cas de la littérature. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 déc 2016;143(12, Supplément):S269-70.

32. Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhaou J-J. Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées: Dermatologie et médecine, vol. 1. Springer Science & Business Media; 2007. 313 p.
33. Chehad AS, Baghou S, Laroum C. Pustulose amicrobienne des plis : cinq nouveaux cas. /data/revues/01519638/v139i12sS/S0151963812008460/ [Internet]. 26 nov 2012 [cité 12 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/770745>
34. Cimaz R, Duquesne A. Le lupus néonatal. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0929693X0013000505006974 [Internet]. [cité 20 janv 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/47110/resultatrecherche/27>
35. Morel N, Georgin-Lavialle S, Levesque K, Guettrot-Imbert G, Guern VL, Bidois JL, et al. « Lupus néonatal » : revue de la littérature. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues02488663v36i3S024886631400616X [Internet]. 19 févr 2015 [cité 14 janv 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/957153/resultatrecherche/31>
36. Savi V, Doffoel-Hantz V, Desmouliere A. Traitement des lésions cutanées du lupus érythémateux disséminé. Actual Pharm. juin 2017;56(567):26-9.
37. Lebrun-Vignes B, Chosidow O. Dermocorticoïdes. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitementde298-57940 [Internet]. 24 nov 2010 [cité 18 janv 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/272720/resultatrecherche/28>
38. Les traitements locaux du psoriasis - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 24 juill 2018]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/psoriasis.html>
39. Cortisone [Internet]. IsoSciences. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <https://isosciences.com/shop/steroids/cortisone-2/>
40. Prescription et surveillance d'un traitement dermocorticoïde. /data/revues/01519638/0130SUP10/153/ [Internet]. 29 avr 2008 [cité 24 juill 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/154416>
41. Corticothérapie locale - Encyclopédie médicale - Medix [Internet]. [cité 31 juill 2018]. Disponible sur: http://www.medix.free.fr/cours/dermato_c_003.php
42. Netgen. Dermocorticoïdes : incontournables et redoutés [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 31 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-425/Dermocorticoïdes-incontournables-et-redoutes>
43. DERMOVAL 0,05 % crème - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 31 juill 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/dermoval_0_05_creme-4955-contre_indications.html
44. PROTOPIC 0,03 % pom - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 6 août 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/protopic_0_03_pom-19561-indications.html
45. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW, Bonsmann G, Gaebelein-Wissing N, et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. J Am Acad Dermatol. juill 2011;65(1):54-64. 64.e1-2.
46. Meddispar - 3400935922311 - PROTOPIC [Internet]. [cité 6 août 2018]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/PROTOPIC-0.1-T-1/\(type\)/letter/\(value\)/P/\(cip\)/3400935922311](http://www.meddispar.fr/Medicaments/PROTOPIC-0.1-T-1/(type)/letter/(value)/P/(cip)/3400935922311)

47. Netgen. Les connectivites : progrès thérapeutiques et place de la biothérapie [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-377/Les-connectivites-progres-therapeutiques-et-place-de-la-biotherapie>
48. Chasset F, Frances C, Barète S, Amoura Z, Arnaud L. Le tabagisme diminue significativement l'efficacité des antipaludéens de synthèse dans le traitement du lupus cutané : méta-analyse de la littérature. Rev Médecine Interne. 1 déc 2014;35:A67.
49. NIVAQUINE 100 mg cp séc - VIDAL Evidal [Internet]. [cité 12 janv 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/nivaquine_100_mg_cp_sec-11880.html
50. Substances Chloroquine - VIDAL Evidal [Internet]. [cité 12 janv 2018]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/substance/details/6727/chloroquine.html>
51. Leleu X, Micol JB, Guieze R, Berthon C, Kuhnovsky F, Terriou L, et al. Thalidomide : mécanismes d'action et indications en hématologie. Rev Médecine Interne. 1 févr 2005;26(2):119-27.
52. THALIDOMIDE CELGENE 50 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 août 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/thalidomide_celgene_50_mg_gel-91836-indications.html
53. Efficacité et tolérance du thalidomide dans le lupus érythémateux cutané : revue systématique et méta-analyse - ScienceDirect [Internet]. [cité 18 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963817308530>
54. Cours : Acthera [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <http://moodle.univ-lille2.fr/course/view.php?id=5125>
55. pnds_-_lupus_systemique.pdf [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf
56. Visseaux L, Bernard P, Reguiat Z. P343: Un lupus discoïde sévère efficacement traité par bélimumab (Benlysta®). Ann Dermatol Venereol. 1 déc 2014;141(Supplement):S472.
57. Lupus érythémateux cutané réfractaire traité par bélimumab : à propos de 4 cas - ScienceDirect [Internet]. [cité 13 août 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963817307202>
58. Dapsone as Second-Line Treatment for Cutaneous Lupus Erythematosus? A Retrospective Analysis of 34 Patients and a Review of the Literature - Abstract - Dermatology 2016, Vol. 232, No. 1 - Karger Publishers [Internet]. [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/Abstract/441054>
59. Treatment of Bullous Systemic Lupus Erythematosus. United States, North America: Hindawi Publishing Corporation; 2015.
60. Berbis P. Rétinoïdes. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitésde298-29299 [Internet]. [cité 14 août 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/977/resultatrecherche/2>
61. Jessop S, Whitelaw DA, Grainge MJ, Jayasekera P. Drugs for discoid lupus erythematosus. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cité 18 janv 2018]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com.doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1002/14651858.CD002954.pub3/abstract>
62. Shornick JK, Formica N, Parke AL. Isotretinoin for refractory lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol. 1 janv 1991;24(1):49-52.

63. Pallure V, Girard C, Bessis D. Lupus cutané chronique réfractaire : 3 cas traités par lénalidomide. *Ann Dermatol Vénérologie*. 1 déc 2015;142(12, Supplement):S643.
64. Braunstein I, Goodman N, Rosenbach M, Okawa J, Shah A, Krathen M, et al. Lenalidomide therapy in treatment refractory cutaneous lupus erythematosus: Histologic and circulating leukocyte profile and potential risk of a systemic lupus flare. *J Am Acad Dermatol*. avr 2012;66(4):571-82.
65. REVLIMID 10 mg géél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/revlimid_10_mg_gel-79667-prescription_delivrance_prise_en_charge.html
66. PNDS_Lupuserythemateuxsystemique.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_Lupuserythemateuxsystemique.pdf
67. Duparc A, Staumont-Sallé D, Broly F, Piette F, Delaporte E. Traitement du lupus érythémateux chronique par sulfasalazine (18 cas). *Datarevues07554982003507-81138* [Internet]. 1 mars 2008 [cité 15 août 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/103120>
68. Bens G. Photosensibilité du lupus érythémateux. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues02488663v30i10S0248866309000605](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/datarevues02488663v30i10S0248866309000605) [Internet]. 2 oct 2009 [cité 14 janv 2018]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/227378/resultatrecherche/10](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/227378/resultatrecherche/10)
69. Savi V, Desmouliere A. Conseils au patient atteint d'une maladie lupique. *Actual Pharm*. 1 juin 2017;56(567):30-3.
70. Piette EW, Foering KP, Chang AY, Okawa J, Ten Have TR, Feng R, et al. The Impact of Smoking in Cutaneous Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol*. mars 2012;148(3):317-22.
71. Gensous N, Doassans-Comby L, Lazaro E, Duffau P. Lupus érythémateux systémique et contraception : revue systématique de la littérature. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues02488663v38i6S0248866316310487](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2frdatarevues02488663v38i6S0248866316310487) [Internet]. 17 mai 2017 [cité 14 janv 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1122145/resultatrecherche/1>
72. Guettrot-Imbert G, Morel N, Le Guern V, Plu-bureau G, Frances C, Costedoat-Chalumeau N. Pregnancy and contraception in systemic and cutaneous lupus erythematosus. *Ann Dermatol Vénérologie*. 1 oct 2016;143(10):590-600.
73. BENLYSTA 120 mg pdre p sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/benlysta_120_mg_pdre_p_sol_diluer_p_perf-108951.html
74. Hamed HO, Ahmed SR, Alzolibani A, Kamal MM, Mostafa MS, Gamal RM, et al. Does cutaneous lupus erythematosus have more favorable pregnancy outcomes than systemic disease? A two-center study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;(8):934.
75. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, Cohen L, Fermont L, Huong DLT, et al. Prise en charge obstétricale des patientes à risque de « lupus néonatal ». </data/revues/03682315/00350002/146/> [Internet]. 10 mars 2008 [cité 5 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/117870>
76. Vitamin D and cutaneous lupus erythematosus: effect of vitamin D replacement on disease severity. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24503020>

77. Vitamine D | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : LEGROS
Prénom : Julie

Titre de la thèse : La prise en charge du lupus érythémateux cutané à l'officine

**Mots-clés : Immunologie – Maladie auto-immune – Pathologie – Lupus –
Dermatologie – Atteintes cutanées – Traitements – Conseils –**

Résumé : Le lupus érythémateux est une pathologie multifactorielle dont la physiopathologie n'a pas encore totalement été élucidée, sa prévalence en 2010, était de 41 cas pour 100 000. Celle-ci peut être divisée en deux types : le lupus érythémateux disséminé ou systémique touchant de nombreux organes et tissus, et le lupus érythémateux cutané à tropisme dermatologique possédant des manifestations spécifiques ainsi que des manifestations non spécifiques à cette maladie. Des traitements existent et sont recommandés dans la lutte contre le lupus érythémateux cutané, qu'ils soient locaux ou systémiques, et sont référencés dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins élaboré par la Haute Autorité de Santé. Une bonne connaissance de cette affection est primordiale pour pouvoir accompagner au mieux le patient. La prescription et la délivrance officinale de ces thérapeutiques doivent donc être associées à des conseils de la part des professionnels de santé, afin d'optimiser la prise en charge de cette maladie ainsi que la qualité de vie des malades.

Membres du jury :

Président :

Monsieur CARNOY Christophe, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie, Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie, Lille

Assesseur(s) :

Madame STANDAERT Annie, Maître de Conférences en Parasitologie, Faculté de Pharmacie, Lille

Madame CHEVAL Amandine, Docteur en Pharmacie, Arleux