

## COMMENT JE PRENDS EN CHARGE...

## Lupus

# Traitement du lupus cutané



→ M. DANDURAND  
CHU de NÎMES.

intralesionnelles réservées aux formes résistantes nécessitent une technique rigoureuse pour limiter le risque d'atrophie cutanée.

**Le tacrolimus** à 0,1 % en application biquotidienne a une efficacité certaine sur les formes récentes de moins de 6 mois localisées à la face : formes inflammatoires de LED, lupus érythémateux tumidus (LET), lupus subaigu (LESA). La réponse est rapide (en 6 à 8 semaines) sur l'érythème et l'œdème. Les formes kératosiques répondent moins bien et plus tardivement au traitement. Une microdermabrasion répétée ou une occlusion permettrait d'obtenir de meilleurs résultats. Le tacrolimus a l'avantage de ne pas exposer aux effets secondaires cutanés de la CL. Son caractère gras et peu cosmétique ne facilite cependant pas la compliance. Un traitement d'entretien prolongé (une fois par jour ou moins) peut raisonnablement être proposé même si sa place n'est actuellement pas précisée. En pratique, il est rare que les traitements locaux soient suffisants.

Nous n'avons aucune expérience des UVA1 dans les formes localisées acrales de type engelures et des lasers.

## Formes résistantes, étendues ou d'emblée à risque cicatriciel

Ces formes sont traitées en première intention par les APS.

>>> **L'hydroxychloroquine (HCQ)** dont la tolérance ophtalmologique est meilleure sera préférée à la chloroquine (CQ). La

posologie initiale est de 400 mg/j pour l'HCQ et de 200 mg pour la CQ. Ces posologies doivent être adaptées à la fonction rénale, hépatique et au poids idéal pour les petites tailles : HCQ < 6,5 mg/kg et CQ < 5 mg/kg (poids idéal : [taille en cm – 100] – 10 % pour les hommes et – 15 % pour les femmes). En cas de poids idéal supérieur au poids réel, c'est ce dernier qui doit être retenu pour la posologie maximale recommandée.

L'évaluation thérapeutique est faite au 3<sup>e</sup> mois et pas avant. En l'absence d'amélioration, la posologie peut être adaptée dans tous les cas au poids idéal. Un nouveau contrôle sera réalisé 3 mois plus tard. En l'absence de réponse à l'issue de ce délai, un dosage sanguin de l'HCQ sera réalisé. Un taux plasmatique très bas d'HCQ (< 200 ng/mL) permet de dépister les sujets non compliants. L'intérêt d'augmenter la dose en cas de taux relativement bas (< 750 ng/mL) est en cours d'évaluation. L'augmentation des doses au-delà de 6,5 mg/kg n'est pas recommandée : absence probable d'efficacité supplémentaire mais augmentation du risque de rétinopathie. La posologie maximale de 400 mg/j doit rester au long cours un objectif formel.

La prise d'un inhibiteur de la pompe à protons pourrait diminuer l'efficacité de l'HCQ et doit être recherchée.

>>> **La chloroquine, d'efficacité peut-être supérieure, est proposée en cas d'échec de l'HCQ** ; cependant, elle n'est bénéfique que pour un petit nombre de malades dans notre expérience comme dans la littérature (10 %) (*fig. 1*). La durée du traitement par APS sera de 2 à 3 ans en continu (trois étés sans poussée) et d'au moins un an après la rémission. En cas de récurrence estivale, un traite-

**L**e traitement du lupus érythémateux cutané (LEC) fait appel, en première intention, aux antipaludéens de synthèse (APS) et à la corticothérapie locale (CL) associés à la protection solaire et à l'éviction du tabac. Pour tous les traitements systémiques, il faut respecter le temps nécessaire à leur action et diminuer si possible le risque de toxicité au long cours : traitement initial aux posologies adaptées, traitement d'attaque souvent de plusieurs mois, maintien de la réponse et traitement d'entretien à la dose minimale efficace.

## Les formes limitées de LEC

Ces formes telles que lupus érythémateux discoïde (LED) aigu ou débutant, forme localisée en plaque unique ou de petites tailles, peuvent être traitées par CL de classe I ou II en application une fois par jour, 5 jours par semaine pendant une période limitée à 6 semaines, sur le visage. Des applications discontinues 2 à 3 jours par semaine peuvent être poursuivies pendant 2 à 3 mois. Les formes pommades, moins irritantes, seront préférées. Les injections



**FIG. 1 :** Lupus érythémateux chronique du sourcil. Régression complète sous CQ après 3 mois (céphalées sous HCQ).

ment intermittent est proposé d'avril à octobre, et ce pendant plusieurs années. Les effets secondaires digestifs sont prévenus ou améliorés par la prise pendant les repas. La NFS et les transaminases sont contrôlés après 6 à 8 semaines. La pigmentation cutanée et muqueuse fréquente, parfois majeure, peut conduire à l'arrêt du traitement. La rétinopathie induite par les APS doit être dépistée à un stade précoce par une surveillance dont les modalités ont été révisées récemment (**tableau I**).

### Les formes résistant aux APS sont traitées par thalidomide

Son efficacité est remarquable, et près de 90 % des patients ont une réponse initiale complète dans toutes les formes de LEC (LED, LET, LESA) (**fig. 2**). Les effets secondaires nombreux (sommolence, aménorrhée, baisse de la libido, impuissance), fréquents et potentiellement sévères (neuropathie axonale sensitive irréversible, tératogénicité, thromboses



**FIG. 2 :** Lupus érythémateux discoïde de la face multirésistant avec la thalidomide pour seul traitement efficace.

vasculaires) doivent être dépistés : EMG, bilan de thrombophilie avec anticorps antiphospholipides, contraception, absence de procréation chez les hommes. Ils imposent une prescription et un suivi hospitalier strict et encadré (information, consentement signé).

La posologie initiale de 50 mg/j pendant 4 semaines est augmentée à 100 mg/j en cas d'inefficacité. L'aspirine 100 mg/j est systématiquement associée. Un délai de 3 mois peut être nécessaire pour obtenir l'efficacité thérapeutique. Une dose d'entretien minimale doit être ensuite recherchée. Dans notre pratique, elle n'est presque jamais inférieure à 50 mg 3 jours par semaine, et reste le plus souvent de 50 mg 5 à 7 jours par semaine. Le traitement est poursuivi tant qu'il n'y pas d'échappement ou d'effets secondaires. Dans notre expérience, une neuropathie clinique ou électrique survient quasi systématiquement après quelques années.

#### Facteurs de risque de rétinopathie :

- durée de traitement > 5 ans ;
- dose cumulée (HCQ > 1000 g, CQ > 460 g) ;
- dose quotidienne respective (HCQ > 400 mg ou 6,5 mg/kg poids idéal pour les petits, CQ > 250 mg ou > 3 mg/kg poids idéal pour les petits) ;
- âge > 65 ans ;
- insuffisance hépatique ou rénale ;
- maladies préalables de la rétine ou de la macula.

**Fréquence des examens :** initial dans la 1<sup>re</sup> année puis annuel après 5 ans en l'absence de facteurs de risque.

#### Examens recommandés :

- examen ophtalmologique avec FO pour le dépistage des maladies rétinienues ;
- champ visuel automatisé des 10 degrés centraux ;
- plus un examen objectif de la zone de la macula :
  - SD-OCT (*spectral domain optical coherence tomography*),
  - mf-ERG (*multifocal electroretinogram*),
  - FAF (*fundus autofluorescence*).

**TABLEAU I :** Prévention et surveillance ophtalmologique des APS restent encore indispensables.

## COMMENT JE PRENDS EN CHARGE...

### Lupus

Il faut se méfier d'une prise de poids progressive et parfois très importante au cours des traitements prolongés. Nous n'associons pas les APS à la thalidomide compte tenu de sa très grande efficacité, mais certains auteurs le préconisent (photoprotection, effet antiagrégant protecteur cardiovasculaire au cours du LES, mode d'action différent). La thalidomide peut parfaitement être prescrite sur une durée courte pour passer un cap et éviter des cicatrices.

#### Formes résistant aux APS avec échec ou contre-indication de la thalidomide

Elles sont encore traitées de façon empirique en l'absence de consensus. Le choix d'une molécule tient au malade, au type de LEC et aux habitudes.

>>> **Le méthotrexate (MTX)**, de manière bien connu, est d'abord proposé dans notre pratique. En cas d'échec ou de contre-indication, le mycophénolate mofétil (MFM) est préconisé. L'efficacité du MTX est meilleure au cours du LESA et dans les formes limitées de LED. Le traitement est débuté à la dose 15 mg/semaine et augmenté jusqu'à 20-25 mg. La voie sous-cutanée est préférée (compliance, absorption). L'amélioration clinique est lente à partir du 3<sup>e</sup> mois, et le traitement doit être poursuivi au moins 6 mois avant de conclure à un échec. Il peut être maintenu pendant des années sous surveillance hépatique (**fig.3 et 4**).

>>> **Le MFM** est de manière relative-ment facile malgré des effets secondaires (herpès, zona, diarrhée, cytolyse). On débute le traitement à la posologie de 500 mg 2 fois par jour et on augmente

progressivement la dose entre 2 et 3 g/j en l'absence d'effet secondaire digestif et en fonction de la réponse obtenue. Là encore, il est nécessaire d'attendre un délai de 3 mois pour évaluer l'efficacité initiale du MFM et de le poursuivre au long cours. Dans la principale étude de la littérature (24 cas), l'HCQ était associée. Le dosage sanguin du MFM permettrait de dépister les malades nécessitant une augmentation de la dose au-delà de 2 g/j.

>>> **Les rétinoïdes, acitrétine et isotrétinoïne** (préférée chez les femmes jeunes), sont proposés ensuite pour les formes hyperkératosiques de LED, notamment acrales. La posologie élevée (0,5 à 1 mg/kg/j), le risque tératogène et les effets secondaires constants en limitent l'utilisation.

>>> **L'alitrétinoïne** pourrait constituer une alternative : 3 cas récemment publiés (2 LED et 1 LESA) avec régression complète en 1 à 5 mois.

Nous n'utilisons pratiquement plus l'azathioprine.

>>> **La dapson** est réservée au LESA ou à l'exceptionnel lupus bulleux où des faibles doses (< 100 mg) sont suffisantes. Elle n'a jamais montré de résultat probant dans notre expérience au cours du LED, et ses effets secondaires sont fréquents.

>>> **La sulfasalazopirine** est réservée aux LED strictement cutanés chez les malades acétyleurs lents (dépistage génotype NAT2). Elle ne doit pas être donnée au cours du LESA (toxidermies graves).

>>> **Le lénalidomide**, analogue de la thalidomide, semble aussi efficace. Il peut être prescrit en cas de neuropathie sous surveillance EMG. Il est débuté à 5 mg/j et peut être augmenté à 10 mg/j. Le traitement est suspensif et nécessite un entretien avec une dose minimum de 5 mg 3 jours par semaine. Le risque de thromboses est probablement plus élevé



**FIG. 3 ET 4 :** Lupus hypertrophique de la joue et de l'oreille régressif sous méthotrexate au long cours (inefficacité des APS et effets secondaires sous thalidomide).

que pour la thalidomide. La survenue de toxidermies sévères, de cancers induits au cours du traitement du myélome (pour des doses plus importantes) doit rendre prudent dans la prescription qui reste encore du domaine de la recherche clinique.

>>> **Les immunoglobulines IV** ont donné dans quelques cas cliniques des réponses rapides et spectaculaires. Nous n'avons observé aucune modification dans un cas de LED du visage et du tronc.

>>> **Les biologiques rituximab, belimumab** ne constituent probablement qu'un recours dans certains LEC multi-résistants ou surtout associés à un lupus systémique. Leur efficacité dans le LED

ne nous paraissant pas suffisamment démontrée, nous ne les avons – pour le moment – jamais utilisés.

>>> **La corticothérapie générale** n'est pas un traitement des LEC en dehors de certaines manifestations inflammatoires au cours du LESA ou du LES, ou d'impasse thérapeutique (traitement court).

>>> **La chirurgie d'exérèse** d'une plaque cicatricielle de la face ou du cuir chevelu ne peut être réalisée qu'après au moins un an de rémission, sachant qu'une récurrence est toujours possible tardivement. Il faut savoir s'abstenir. Nous avons ainsi observé une récurrence plus d'un an après une chirurgie du scalp.

>>> **Les lasers vasculaires** sont utiles pour les formes télangiectasiques séquélaires (LED et surtout LESA).

Les formes résistantes de LEC aux APS sont toujours difficiles à prendre en charge. Dans toutes ces formes chroniques, une adhésion du patient est nécessaire (information, communication et motivation, éducation thérapeutique, soutien psychologique).

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

### Xolair 300 mg

Novartis a annoncé que la Commission européenne a approuvé l'utilisation de Xolair (omalizumab) en tant que traitement additionnel de l'urticaire chronique spontanée (UCS) chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans) qui présentent une réponse insuffisante au traitement par anti-H1. La dose approuvée est de 300 mg en injection par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

Xolair est une thérapie ciblée anti-IgE qui se fixe à l'immunoglobuline E (IgE). Il supprime les réactions cutanées induites par l'histamine, vraisemblablement grâce à une réduction des IgE et de leur effet sur les mécanismes d'activation cellulaire.

L'approbation de l'UE repose sur les résultats positifs et homogènes de 3 études pivots de phase III (ASTERIA I, ASTERIA II et GLACIAL), menées chez près de 1000 sujets. Xolair 300 mg a atteint tous les critères principaux et secondaires préétablis lors de ces essais, ce qui démontre que le produit permet une amélioration significative du prurit et des papules, y compris un soulagement rapide du prurit et, dans de nombreux cas, une disparition complète des symptômes. La qualité de vie s'est également significativement améliorée chez les patients traités par Xolair 300 mg.

J. N.

*D'après un communiqué de presse  
du laboratoire Novartis.*

### RoC en 2014 : une nouvelle philosophie pour la beauté des femmes

Depuis 1957, RoC veille sur la beauté des femmes et présente sa nouvelle approche anti-âge globale et personnalisée, développée en collaboration avec des experts de la dermatologie esthétique : une nouvelle gamme de soins anti-âge associée à un diagnostic surmesure, afin d'offrir à chaque femme un programme d'accompagnement quotidien.

Cette nouvelle approche holistique de RoC est soutenue et relayée :

#### >>> En pharmacie et parapharmacie :

- avec un **diagnostic beauté** : pour proposer à chaque femme un nouveau rituel anti-âge personnalisé, RoC forme des conseillères beauté expertes. Pour un diagnostic encore plus précis, la marque a également développé une application dédiée et accessible sur tablette ;
- avec une **Welcome Box** : pour l'achat de tout soin anti-âge RoC, chaque femme se voit offrir 3 échantillons, un miroir, une carte de bienvenue et la carte de fidélité. Ce cadeau de bienvenue est accompagné d'une brochure inédite. Réalisée avec l'appui de nos médecins experts, elle livre secrets de beauté et rituels à adopter au quotidien pour préserver sa jeunesse cutanée.

>>> **Sur le site RoC** : régulièrement mis à jour, le site RoC est une véritable plateforme collaborative où figurent des conseils d'experts et un outil d'auto-diagnostic.

J. N.

*D'après un communiqué de presse des laboratoires RoC.*