## Revues générales

# Lupus : que faire après les APS ?

**RÉSUMÉ : Le lupus érythémateux cutané (LEC) est une pathologie inflammatoire parfois difficile à traiter. Le dermatologue est surtout confronté aux formes cutanées pures, dont la prise en charge est différente des formes systémiques avec atteinte viscérale.**
**Les antipaludéens de synthèse restent le traitement de 1re intention. En cas d'échec, il est possible de contrôler le taux sanguin d'APS et d'augmenter la posologie si besoin, l'observance étant souvent médiocre. Le thalidomide reste le traitement de 2e intention le plus efficace, mais sa toxicité en limite parfois l'utilisation. La plupart des traitements de 2e ligne sont à prescription hospitalière.**

**J.-B. MONFORT**
Service de Dermatologie, Allergologie et Médecine vasculaire, Hôpital Tenon, PARIS.

Le lupus érythémateux cutané est une pathologie que le dermatologue est amené à voir en consultation. Les antipaludéens de synthèse (APS) restent aujourd'hui le traitement de 1re intention. En cas d'échec, il faut suivre une démarche simple :
– s'assurer de l'observance des APS, des topiques et des traitements non médicamenteux ;
– modifier la prescription des APS ;
– enfin, discuter d'un traitement de 2e voire 3e ligne.

## S'assurer de l'observance des APS, des topiques et des traitements non médicamenteux

La **photoprotection** est la première mesure à mettre en place. Une étude récente a confirmé expérimentalement la nécessité de la photoprotection chez les patients lupiques par irradiation UVA/UVB, avec et sans protection solaire (indice SPF60) [1].

Le rôle de la **vitamine D** est aussi important, la carence étant fréquente chez ces patients qui s'exposent peu au soleil. Elle doit donc être recherchée et corrigée si nécessaire.

Le **tabac** est un facteur de résistance aux APS, cela a été clairement démontré dans une méta-analyse récente [2]. Il faut donc encourager les patients à arrêter de fumer.

Les **dermocorticoïdes** d'activité modérée à forte peuvent permettre une action rapide sur l'atteinte cutanée, mais leur prescription doit impérativement se limiter à quelques jours. Le risque d'atrophie cutanée est majeur, notamment dans les LEC de type discoïde. Le **tacrolimus topique** peut être utilisé à visée d'épargne cortisonique. Il est essentiellement efficace dans le LE discoïde et le LE *tumidus*.

Les APS restent le traitement de 1re intention du LEC : hydroxychloroquine (HCQ), chloroquine (CQ) et quinacrine (non disponible en France). Une méta-analyse récente a mis en évidence une efficacité légèrement supérieure de l'HCQ par rapport à la CQ, mais de façon non significative [3]. On privilégie l'HCQ en 1re intention car la toxicité rétinienne est plus faible. La dose est de 2 comprimés par jour, soit 400 mg/j, sauf pour les poids extrêmes : 6,5 mg/kg/j.

L'observance des APS est mauvaise dans le LEC. Selon les études, 43 % à 75 % des lupiques seraient non observants. Le dosage de l'hydroxychloroquine sanguine permet de vérifier l'observance. En effet, la pharmacocinétique des APS permet d'avoir un dosage

# Revues générales

## POINTS **FORTS**

- L'arrêt du tabac doit être fortement encouragé, car c'est un facteur de résistance aux APS.
- L'hydroxychloroquine est l'antipaludéen de synthèse (APS) à prescrire en 1re intention car sa toxicité rétinienne est moindre. La posologie est de 400 mg/j, sauf pour les poids extrêmes.
- L'observance des APS est médiocre dans le LEC. Un dosage sanguin de l'HCQ permet de vérifier l'observance.
- En cas d'échec d'un APS, on peut soit augmenter la dose, soit switcher d'APS, soit associer 2 APS.
- Le thalidomide reste le traitement de 2e ligne le plus efficace pour le LEC. Les effets indésirables potentiels en limitent parfois l'utilisation.
- La corticothérapie générale n'est jamais justifiée pour un lupus érythémateux cutané sans atteinte systémique.

sanguin représentatif de l'observance sur les dernières semaines avant le prélèvement. Cet examen est facile à avoir, mais n'est pas remboursé en ville. On interprète selon le résultat :
– concentration HCQ < 200 ng/mL : mauvaise observance indiscutable [4] ;
– concentration HCQ entre 200 et 750 ng/mL : observance incomplète ou bien bonne observance mais des facteurs métaboliques interfèrent (poids, etc.). La dose journalière doit être augmentée ;
– concentration > 750 ng/mL : associé à une bonne réponse thérapeutique [5], taux satisfaisant, bonne observance.

## Modifier la prescription des APS

Dans le cas où l'observance des APS est parfaite, on peut modifier la prescription de ces traitements avant de discuter d'un traitement de 2e ligne :
– soit on augmente la posologie de l'APS : si le taux sanguin est satisfaisant, il est tout de même possible d'augmenter la posologie temporairement (passer à 3 comprimés par jour d'HCQ, par exemple). Dans une étude comprenant 26 patients répondeurs à l'augmentation de l'HCQ, il a été possible de diminuer la dose dans les mois suivants chez 15 d'entre eux, sans ajout de traitement systémique ;
– soit on switche d'APS : arrêt de l'HCQ, remplacée par la CQ. D'après une étude récente, le taux de réponse est de 50 % à 3 mois [2]. Cependant, il s'agit d'une solution temporaire car le taux de réponse diminue avec le temps ;
– soit on associe 2 APS : le taux de réponse est de 66 % d'après une méta-analyse récente [3]. Le risque de toxicité rétinienne est évidemment plus élevé.

Au total, ces mesures permettent de contrôler un lupus cutané réfractaire aux APS, en général de façon temporaire, mais elles évitent d'ajouter un traitement systémique.

## Discuter d'un traitement de 2e voire 3e ligne

Dans le cas où le dosage sanguin en APS est satisfaisant, que les changements de prescription des APS n'ont pas fait effet ou bien que l'APS est contre-indiqué, un traitement de 2e ligne doit se discuter.

La corticothérapie générale n'est jamais justifiée pour un lupus érythémateux cutané sans atteinte systémique.

>>> L'**acitrétine** à 50 mg/j a été évaluée dans un essai contrôlé randomisé *versus* HCQ, qui a conclu à une efficacité globalement similaire, avec davantage d'effets indésirables sous acitrétine [6]. Nous la réservons essentiellement pour les lupus discoïdes acraux, souvent érosifs et douloureux, ou très kératosiques.

>>> Le **méthotrexate** (MTX), dont l'efficacité a été bien établie pour les atteintes articulaires du lupus, peut être utilisé en 2e ligne. Il est surtout efficace pour le lupus subaigu et le lupus discoïde peu étendu. La comparaison de son efficacité à 10 mg/semaine à celle de la CQ à 120 mg/j n'a pas montré de différence significative sur les lésions cutanées, avec davantage d'effets indésirables sous MTX [7]. Nous le prescrivons à dose plus élevée, essentiellement pour le lupus subaigu et pour certains lupus discoïdes.

>>> Une étude a évalué l'efficacité de la **dapsone** sur 34 patients en monothérapie ou en association aux APS. Sur ces 34 patients, 30 avaient une réponse partielle ou complète (59 %) dont 75 % des lupus subaigus et 60 % des lupus discoïdes [8]. Nous réservons la dapsone essentiellement pour le lupus bulleux. Dans notre expérience, la dapsone est assez décevante pour le lupus discoïde.

>>> Le **thalidomide** reste le traitement le plus efficace dans le lupus cutané, en 2e ligne. Une méta-analyse a mis en évidence un taux de réponse partielle dans le lupus cutané de 89 % et un taux de réponse complète de 64 % [9]. Il est efficace dans tous les types de lupus cutanés, mais légèrement moindre dans la panniculite lupique. Ses effets indésirables potentiels en limitent l'utilisation (24 % d'arrêt du traitement pour effet

indésirable) : neuropathie périphérique (15 %), risque thromboembolique (2 %), tératogénicité, somnolence (40 %). La prescription est uniquement hospitalière. Son efficacité est suspensive, car 71 % des patients rechutent à l'arrêt du traitement. Cependant, la poursuite d'une dose minimale efficace permet de n'avoir que 34 % de rechute et un risque de neuropathie négligeable. En pratique, nous l'utilisons essentiellement pour les lupus discoïdes étendus, et parfois dans les subaigus et certaines panniculites lupiques. L'association avec de l'aspirine à visée antiagrégante est systématique.

**>>>** Une étude rétrospective sur 16 patients atteints de LEC réfractaires aux APS et à un traitement de 2e ligne (dont 14 sous thalidomide) a mis en évidence une efficacité du **lénalidomide** chez 14 d'entre eux (88 %) [10]. La dose a pu être diminuée, sans rechute chez 13 patients. Il n'y a pas de neuropathie périphérique sous lénalidomide. Nous utilisons donc le lénalidomide en cas de neuropathie périphérique sous thalidomide. La prescription hospitalière est hors AMM pour le lupus.

**>>>** Le **belimumab**, anticorps monoclonal humain dirigé contre la protéine BLyS (activant les lymphocytes B), a l'AMM pour le lupus érythémateux systémique actif malgré un traitement standard. Il est essentiellement utilisé pour l'atteinte articulaire. Il a démontré son efficacité dans l'atteinte systémique, mais il n'existait aucune donnée sur d'éventuels sous-types de lupus cutanés chez ces patients. Des petites séries ont mis en évidence une efficacité modérée de ce traitement, notamment dans le lupus chronique. Une étude rétrospective sur 16 patients a mis en évidence une efficacité chez 50 % des malades, mais non significative [11].

**>>>** Les données sont assez pauvres sur le **rituximab**, anticorps anti-CD20. Bien que les essais contrôlés randomisés de phase III soient négatifs pour le lupus systémique, les études de vraie vie mettent en évidence une efficacité de ce traitement pour l'atteinte rénale et hématologique. Les données concernant l'atteinte cutanée sont pauvres. Une étude a mis en évidence l'absence de réponse chez 8 patients atteints d'un lupus cutané chronique [12]. En pratique, nous n'utilisons pas le rituximab dans le lupus cutané.

**>>>** L'**ustekinumab**, anticorps anti-IL12/IL23, utilisé pour le psoriasis en plaques, a été évalué dans le lupus érythémateux systémique dans une étude contrôlée randomisée de phase II *versus* placebo (102 patients). Il a démontré son efficacité pour l'atteinte systémique à 6 mois. Chez les patients avec lupus cutané, il existait une différence significative à 6 mois (score CLASI) entre les 2 groupes [13]. Cependant, il n'y avait aucun renseignement quant au type de lupus cutané.

**>>>** Le **mycophénolate mofétil** et l'**azathioprine** sont parfois utilisés pour le lupus cutané. Il n'existe aucune étude contrôlée randomisée. Le taux de réponse est le meilleur pour le lupus cutané aigu et subaigu (72 %-93 % de réponse) [14]. L'efficacité est très mauvaise dans le lupus *tumidus*. Dans une revue de la littérature portant sur 1 002 patients, le mycophénolate mofétil était associé à un taux de réponse de 90 % pour le lupus discoïde (sur 10 patients seulement). Dans notre expérience, ce taux est nettement plus bas, avec une efficacité en général moyenne de ce traitement sur le lupus, notamment discoïde.

**>>>** Quelques cas d'efficacité de l'**apremilast** dans le lupus discoïde ont été rapportés dans la littérature, dans des études ouvertes [15].

**>>>** Le futur sera probablement axé sur la voie de l'interféron, et notamment les anti-JAK et anti-interférons. Un essai contrôlé randomisé de phase II sur 314 patients a mis en évidence une discrète efficacité du **baracitinib** sur le lupus érythémateux systémique. Concernant l'atteinte cutanée, seul le lupus cutané aigu était concerné. Il existait une différence significative, bien que discrète, à 6 mois [16]. Un cas dans la littérature a été rapporté avec une efficacité du ruxolitinib dans le lupus-engelure.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Kuhn A, Gensch K, Haust M *et al.* Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:37-48.
2. Chasset F, Arnaud L, Jachiet M *et al.* Changing antimalarial agents after inefficacy or intolerance in patients with cutaneous lupus erythematosus: A multicenter observational study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:107-114.e1.
3. Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N *et al.* Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2017;177:188-196.
4. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS *et al.* Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2007;66:821-824.
5. Francès C, Cosnes A, Duhaut P *et al.* Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus: a French multicenter prospective study. *Arch Dermatol*, 2012;148:479-484.
6. Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G *et al.* Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol*, 1992;127:513-518.
7. Islam MN, Hossain M, Haq SA *et al.* Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*, 2012;15:62-68.
8. Klebes M, Wutte N, Aberer E. Dapsone as Second-Line Treatment for Cutaneous Lupus Erythematosus? A Retrospective Analysis of 34 Patients and a Review of the Literature. *Dermatology*, 2016;232:91-96.

# Revues générales


9. Chasset F, Tounsi T, Cesbron E *et al.* Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:342-350.e4.
10. Fennira F, Chasset F, Soubrier M *et al.* Lenalidomide for refractory chronic and subacute cutaneous lupus erythematosus: 16 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1248-1251.
11. Salle R, Chasset F, Kottler D *et al.* Belimumab for refractory manifestations of cutaneous lupus: a multicenter, retrospective observational study of 16 patients [published online ahead of print, 2020 May 18]. *J Am Acad Dermatol*, 2020;S0190-9622(20)30923-3.
12. Quelhas da Costa R, Aguirre-Alastuey ME, Isenberg DA *et al.* Assessment of Response to B-Cell Depletion Using Rituximab in Cutaneous Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol*, 2018;154:1432-1440.
13. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet*, 2018;392:1330-1339.
14. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N *et al.* Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev*, 2013;12:444-454.
15. De Souza A, Strober BE, Merola JF *et al.* Apremilast for discoid lupus erythematosus: results of a phase 2, open-label, single-arm, pilot study. *J Drugs Dermatol*, 2012;11:1224-1226.
16. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y *et al.* Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [published correction appears in Lancet. 2018 Aug 11;392(10146):476]. *Lancet*. 2018;392:222-231.


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