

I Revues générales

Actualités thérapeutiques dans le lupus cutané

RÉSUMÉ : Le lupus cutané peut se présenter comme une maladie cutanée isolée ou s'associer à un lupus systémique dont elle est l'une des manifestations les plus fréquentes. La prise en charge de cette maladie est mal codifiée et le traitement repose sur la sévérité de la maladie, l'association ou non à un lupus systémique et de nombreux autres facteurs. Les antipaludéens de synthèse en particulier l'hydroxychloroquine sont la pierre angulaire du traitement. Depuis quelques années, plusieurs molécules ont présenté des résultats à la fois très prometteurs, ou au contraire décevants. Une des grandes nouveautés est l'obtention d'une AMM européenne pour l'anifrolumab dans le lupus systémique qui semble donner des résultats particulièrement intéressants dans l'atteinte cutanée. Dans cet article, nous discuterons des actualités dans le traitement du lupus cutané.



F. CHASSET

Service de Dermatologie et Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Généralités dans le traitement du lupus cutané

La prise en charge du lupus cutané, selon un consensus d'experts européens, est résumée dans la **fig. 1** [1]. Les molécules recommandées dans le PNDS du lupus systémique pour l'atteinte cutanée sont présentées dans le **tableau I**. Les règles de prévention sont essentielles, en particulier la photoprotection et l'arrêt du tabac. Un médicament inducteur doit être suspecté en cas de lupus subaigu (jusqu'à 30 % des cas) en particulier chez le sujet âgé (voir paragraphe spécifique). Les traitements topiques comprennent les dermocorticoïdes et le tacrolimus

topique 0,1 % qui sera préféré pour le visage. Les antipaludéens de synthèse (APS), en particulier l'hydroxychloroquine (HCQ), sont efficaces dans environ 66 % des cas [2]. L'efficacité des APS est évaluée à 3 mois environ. En cas d'inefficacité, le dosage sanguin d'HCQ permet d'évaluer la non-adhésion si < 200 ng/mL. Par ailleurs, un dosage > 750 ng/mL est associé à une meilleure réponse thérapeutique [3]. En cas d'échec d'une première ligne d'APS, le *switch* de l'HCQ vers la CQ ou inversement permet en cas d'inefficacité une amélioration dans plus de 50 % des cas, mais cette amélioration est le plus souvent transitoire [4].

PNDS lupus systémique 2017 actualisé en 2020

1 ^{re} ligne : HCQ/CQ
2 ^e ligne : thalidomide ++ ou méthotrexate
3 ^e ligne : belimumab
Exception : dapsons, rétinoïde, lénalidomide

Tableau I : Molécules recommandées dans le traitement de l'atteinte cutanée du lupus systémique (version 2017, actualisée en 2020).

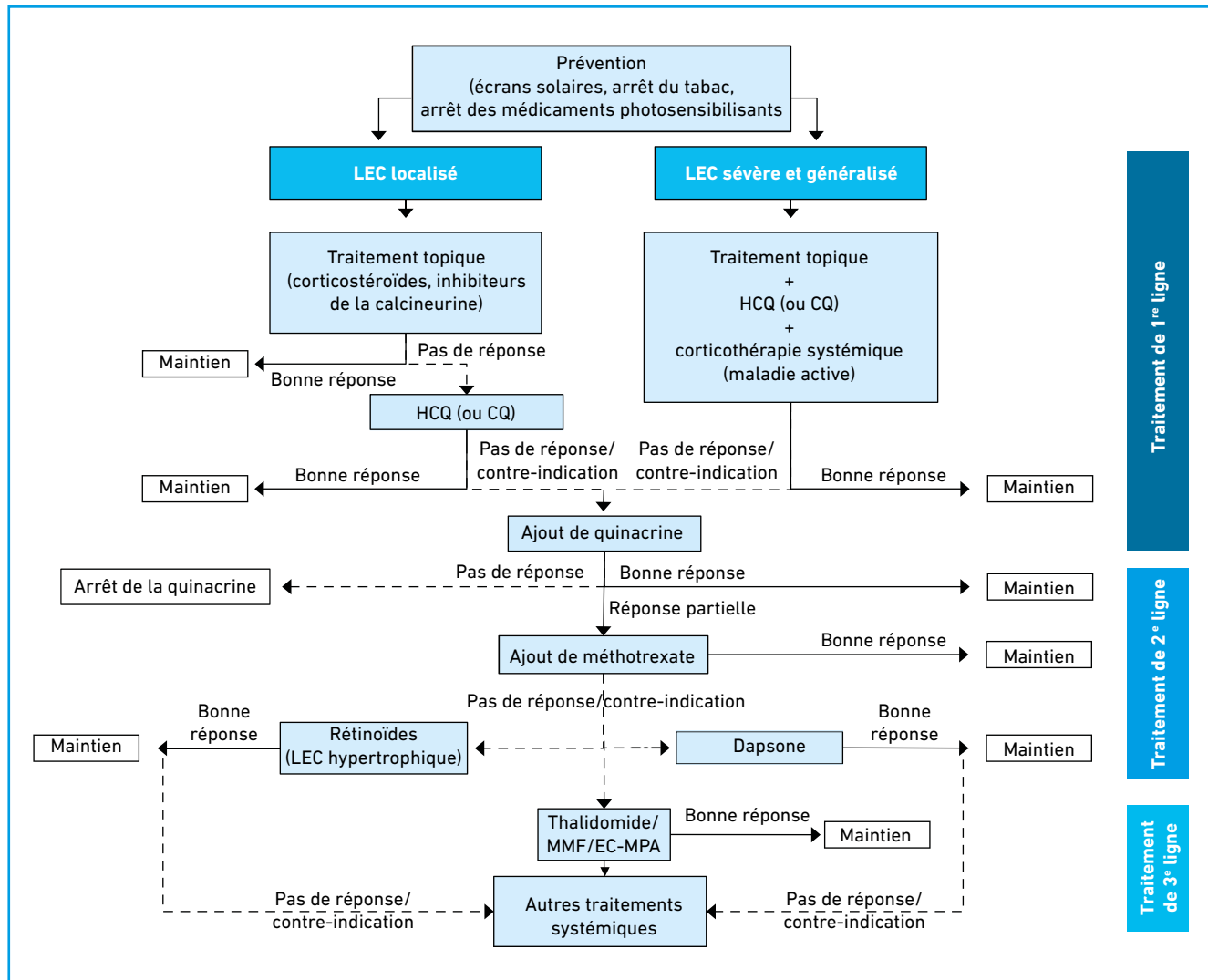


Fig. 1 : Traduction du consensus européen du traitement du lupus cutané d'après [1].

Actualités des antipaludéens de synthèse

Les antipaludéens de synthèse, en particulier l'hydroxychloroquine, sont la pierre angulaire du traitement du lupus cutané isolé ou du lupus systémique. L'hydroxychloroquine et la chloroquine ont l'AMM dans ces deux indications. La modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'hydroxychloroquine (HCQ) en 2019, avec en particulier l'ajout sur la boîte d'HCQ du pictogramme "grossesse = danger" et l'épidémie de COVID-19, ont rendu

célèbre l'hydroxychloroquine, rendant l'information des patients avant sa prescription encore plus importante qu'avant. Afin d'améliorer l'information, des fiches de synthèse ont été réalisées conjointement avec les sociétés françaises de dermatologie (SFD), rhumatologie (SFR), médecine interne (SNFMI) sous l'égide de la filière de santé des maladies auto-immunes et inflammatoires rares (FAI2R). Ces recommandations ont été publiées fin 2021 [5] et sont accessibles en français à l'adresse suivante <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dermieres-mises-a-jour/hydroxychloroquine>

Le **tableau II** résume les modalités de prescription de l'hydroxychloroquine en pratique. Les rétinopathies sont l'effet indésirable le plus important pouvant entraîner une cécité et les recommandations de l'Association américaine d'ophtalmologie ont été mises à jour en 2021 [6] et sont résumées dans le **tableau III**. Ce qu'il est vraiment important d'expliquer au patient à l'initiation du traitement est que les tests ophtalmologiques sont capables de dépister une maculopathie préclinique et qu'il n'y a aucun risque d'altération de la vision en cas de res-

Revue générale

Conditions	Proposition de prise en charge
Avant la prescription : ● Bilan biologique ● Électrocardiogramme ● Psoriasis associé ● Bilan ophtalmologique	NON NON sauf si notion QT allongé ou médicament allongeant le QT Ne pas contre-indiquer si psoriasis modéré, risque théorique de poussée faible Dans la première année suivant le début du traitement: FO, CV 10-2 ± OCT-SD
Prescription : ● Quelle dose ? ● Quel schéma ?	Théoriquement 5 mg/kg/j de poids réel, en pratique 400 mg/j sauf poids < 50 kg En fonction du souhait du patient +++ 1 ou 2 prises par jour
Tolérance immédiate : ● Troubles de la vision ● Troubles digestifs ● Toxidermies	Rassurer, probable trouble de l'accommodation/oculomotricité Traitement symptomatique, fractionner la dose, diminuer la dose Rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée et SJS/Lyell rapportés
Tolérance au long cours : ● Maculopathie ● Toxicité cardiaque ● Hyperpigmentation	Arrêt définitif, contre-indication à vie Rares mais graves, troubles conduction parfois sévères, arrêt définitif Atteinte zones traumatismes, muqueuses, ongles. Pas de traitement (baisser dose ?)
Projet de grossesse : ● Lupus systémique associé ● Présence anti-SSA ● Lupus cutané isolé ● Allaitement	Risque de poussée lupus et anomalies fœtales : poursuite HCQ Risque de BAV congénital ou lupus néonatal : poursuite HCQ Discussion avec patiente (recommandation européenne : poursuite HCQ) Possible sous HCQ
BAV : bloc auriculoventriculaire ; CV 10-2 : champ visuel central des 10° centraux ; FO : fond d'œil ; HCQ : hydroxychloroquine ; OCT-SD : tomographie par cohérence optique en domaine spectral ; SJS : syndrome de Stevens-Johnson.	

Tableau II : Prescription de l'hydroxychloroquine en pratique.

Examens ophtalmologiques	Bilan de référence	1 à 5 ans	> 5 ans de prise
Fond d'œil	OUI	±	Tous les ans
Champs visuel central 10-2	OUI	±	Tous les ans
OCT-SD, ERG multifocal, cliché en auto-fluorescence du fond d'œil	Si possible	±	Si possible tous les ans
10-2 : des 10° centraux de la rétine ; ERG : électrorétinogramme ; OCT-SD : tomographie par cohérence optique en domaine spectral. ± à faire tous les ans entre 1 et 5 ans si posologie élevée, insuffisance rénale ou hépatique, prise de tamoxifène, antécédent de rétinopathie compatible avec la prise d'hydroxychloroquine.			

Tableau III : Suivi ophtalmologique de l'hydroxychloroquine selon les recommandations américaines d'ophtalmologie mises à jour en 2021.

pect d'un suivi annuel après les cinq premières années de traitement.

Une question qui est souvent posée par les patients est : **peut-on diminuer la dose, voire arrêter l'hydroxychloroquine en cas de rémission dans le lupus cutané ?**

Deux études se sont récemment intéressées à cette question. Dans une première étude publiée par notre équipe, nous avons inclus 56 patients avec un lupus cutané en rémission qui ont bénéficié d'une diminution de dose ou d'un arrêt complet avec un suivi > 6 mois. Au total, parmi les 39 patients avec un arrêt com-

plet, avec une durée médiane de suivi de 3,6 ans, une rechute était observée chez 56 % des patients. Néanmoins, aux dernières nouvelles, 80 % des patients avaient toujours une dose diminuée ou un arrêt de traitement suggérant que cette stratégie est possible. La stratégie saisonnière (diminution ou arrêt l'hiver) semblait associée à une diminution des rechutes même si ce résultat n'était pas significatif [7]. Une large étude dans le lupus systémique incluant 1 460 patients ayant reçu de l'hydroxychloroquine a évalué le risque de poussée de lupus après la diminution ou l'arrêt de l'HCQ, avec une méthode cas-témoins. Au total,

le risque de poussée était augmenté de 20 % (aHR 1,20 ; IC95 % : 1,04-1,38) en cas de diminution de doses et de 56 % (aHR 1,56 ; IC95 % : 1,31-1,86) en cas d'arrêt. Un faible niveau socio-économique et la prise de corticoïdes par voie générale étaient également associés au risque de poussée. La difficulté de l'interprétation de cette étude était que la plupart des causes d'arrêt ou de diminution de doses n'était pas liée à la rémission, cependant des analyses en sous-groupes suggéraient des résultats similaires chez les patients en rémission mais avec un nombre faible de malades. Ces résultats suggèrent donc que cette stratégie de diminution de dose

doit être mûrement réfléchi dans le lupus systémique au cas par cas, plutôt chez des lupus en rémission prolongée, en informant du risque de rechute.

Actualités dans le lupus induit médicamenteux

Comme dans le lupus “classique”, les lupus induits par des médicaments peuvent être divisés en lupus systémiques et lupus cutanés induits. Dans le lupus systémique induit, l’atteinte cutanée est classiquement non-spécifique, se présentant par des éruptions maculopapuleuses ou des purpuras vasculaires. Seuls les anti-TNF alpha sont associés au développement de lésions de lupus cutanés spécifiques subaigus et parfois discoïdes. En utilisant la base de pharmacovigilance de l’OMS (Vigibase), en 2019, Arnaud *et al.* ont identifié 118 médicaments avec un signal de pharmacovigilance ($IC_{025} \geq 0$) pour le lupus systémique dont 42 jamais décrits [8]. Parmi ces médicaments, les anti-TNF alpha représentaient la grande majorité des médicaments responsables. On notait également des signaux pharmacologiques forts pour la minocycline, l’acébutolol, le labétolol, le propylthiouracile, la terbinafine, la sulfazalazine et la carbamazépine. Dans une étude plus récente, le même groupe a utilisé la même

méthode dans le lupus cutané et identifié 94 médicaments avec un signal de pharmacovigilance [9]. Les médicaments avec les signaux les plus forts, et/ou le plus grand nombre de cas, sont illustrés dans le **tableau IV** et de façon intéressante, on remarque qu’en plus de la terbinafine, bien connue pour être inducteur de lupus subaigu, les anti-TNF, et surtout les inhibiteurs de la pompe à protons, sont les médicaments les plus associés au risque de lupus cutanés induits.

Formes réfractaires : quelles options thérapeutiques en pratique ?

Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres qui vont influencer les choix thérapeutiques qui restent aujourd’hui limités et qui reposent sur de faibles niveaux de preuve. Les facteurs à prendre en compte sont l’association avec un lupus systémique et les organes atteints ; le sous-type de lupus, en particulier le risque cicatriciel qui peut-être une urgence thérapeutique ; le projet de grossesse et bien sûr les choix du patient et l’adhésion thérapeutique.

Dans les lupus cutanés isolés sans haut risque cicatriciel, on privilégiera le méthotrexate qui est recommandé comme traitement de seconde ligne pré-

férentiel malgré un niveau de preuve très faible, limité à un essai contrôlé randomisé de très faible effectif contre chloroquine [10]. On peut également discuter les rétinoïdes ou la disulone, en particulier en cas de désir de grossesse ou en cas de lupus bulleux neutrophilique. Le mycophénolate mofétil est volontiers utilisé aux États-Unis, moins en Europe en l’absence d’atteinte systémique, de même que l’azathioprine qui peut être utilisée en cas de lupus systémique associé ou de désir de grossesse, même si nous l’utilisons peu dans notre centre. Une étude européenne a évalué, molécule par molécule, le taux de réponse partielle à ces différents traitements [11] et les résultats de cette étude sont résumés dans le **tableau V**.

Dans les lupus cutanés avec atteintes systémiques associées, rappelons que le belimumab (AC monoclonal anti-BAFF) est la seule biothérapie ayant l’autorisation de mise sur le marché dans le lupus. Son utilisation est réservée aux lupus systémiques actifs en échec de traitement. Dans les essais de phase III, des analyses *post-hoc* ont montré que le belimumab était efficace sur les symptômes dermatologiques [12].

Cependant, les sous-types de lupus n’étaient pas évalués et il n’y avait pas de données sur le lupus discoïde. Une étude

Nom du médicament		OR (IC95 %)	IC ₀₂₅	
Vigibase/base OMS IC ₀₂₅ ≥ 0 IC = log ₂ ((N _{observé})/(N _{attendu}))	Terbinafine	44,54 (38,36-51,73)	5,02	
	Procaïnamide	57,95 (40,38-83,18)	4,33	
	Hydralazine	40 (28,90-55,37)	4,20	
	Lansoprazole	11,75 (9,36-14,75)	3,08	
	Acébutolol	30,72 (17,79-53,04)	2,97	
	Imiquimod	17,13 (9,93-29,57)	2,53	
1994 lupus cutanés induits 94 médicaments IC ₀₂₅ ≥ 0 = signal pharmacovigilance	Oméprazole	7,27 (5,99-8,82)	2,49	
	Leflunomide	8,95 (6,28-12,75)	2,43	
	Diltiazem	8,19 (5,87-11,43)	2,36	
	Infliximab	4,86 (4,06-5,83)	1,95	
	Pantoprazole	5,68 (4,19-7,71)	1,94	
				Lupus subaigu induit aux IPP

Tableau IV : Résumé des molécules impliquées dans la survenue de lupus cutanés induits médicamenteux d’après [9] à partir de la base mondiale de pharmacovigilance VIGIBASE et photographie d’un lupus subaigu induit par un inhibiteur de la pompe à protons. OR : *odds ratio* ; IC : intervalle de confiance.

Revue générale

Réussite traitement n (%)	CLE Aigu	CLE Subaigu	CLE discoïde	CLE tumidus	Total
Azathioprine	29/40 (72 %)	10 / 12 (83 %)	8/ 15 (53 %)	0	47/67 (70)
Méthotrexate	16/22 (73 %)	11/16 (69 %)	12/21 (57 %)	1/2 (50 %)	45/61 (66)
Mycophénolate mofétil	25/28 (89 %)	13/14 (93 %)	9/10 (90 %)	0	47/ 52 (90)
Dapsone	5/8 (62 %)	3/11 (27 %)	7/18 (39 %)	0	15/37 (40)
Rétinoïdes	4/8 (50 %)	4/4 (100 %)	2/11 (18 %)	0	10/23 (43)

Tableau V : Synthèse de l'efficacité des différentes molécules de 2^e ou 3^e intention dans le traitement du lupus cutané en fonction du sous-type, d'après [11].

récente a rapporté l'efficacité du belimumab dans 16 lupus discoïdes sévères en échec d'au moins trois lignes de traitement [13]. À 6 mois, 50 % des patients avaient une amélioration significative de l'atteinte cutanée, dont trois patients avec un lupus cutané isolé. Cependant, à la fin du suivi 15/16 avaient arrêté le belimumab pour rechute ou persistance d'activité, suggérant une efficacité modérée dans les formes de lupus discoïde sévère. À noter qu'une forme sous-cutanée est maintenant disponible, plus simple d'utilisation que la forme intraveineuse. Le belimumab par voie sous-cutanée se prescrit à la dose de 200 mg/semaine avec les deux premières injections en hôpital de jour. Ce traitement est très bien toléré et a montré son efficacité récemment dans la néphropathie lupique, ce qui peut être intéressant chez les patients avec, à la fois une atteinte cutanée et une atteinte rénale active [14].

Le thalidomide est probablement le traitement le plus efficace dans le lupus cutané avec un taux de réponse partielle d'environ 90 % quels que soient les sous-types. Toutefois, son efficacité est contrebalancée par le risque d'effets indésirables, en particulier les neuropathies périphériques et les événements thromboemboliques [15]. En pratique, une dose initiale de 50 mg/j plutôt que 100 mg/j semble associée à un meilleur rapport efficacité/tolérance. Dans notre pratique, nous ajoutons systématiquement de l'aspirine à visée anti-agrégant plaquettaire, sans efficacité démontrée. Après amélioration, il faut diminuer progressivement la dose jusqu'à 50 mg 2-3 fois par semaine, pour éviter les

rechutes. À ces doses faibles, il ne semble pas y avoir de neuropathie. Le légalidomide a montré d'excellents résultats dans des séries de cas à la dose de 5 mg/j, avec des taux de réponse proches de 90 %. Aucun cas de nouvelles neuropathies ou d'aggravations de neuropathie n'a été rapporté avec ce médicament à la dose de 5 mg/j [16]. Cependant, le légalidomide doit être initié par un hématologue ou un spécialiste des maladies du sang et ce traitement doit donc être discuté soigneusement en réunion de concertation pluridisciplinaire lupus. Enfin, notons que ni le thalidomide ni le légalidomide n'ont d'efficacité sur la part systémique du lupus, en dehors de l'atteinte cutanée.

Biothérapies, anti-JAK : actualités, les molécules prometteuses et les déceptions récentes

En dehors du belimumab qui a l'AMM dans le lupus systémique, de nombreuses biothérapies sont en cours d'évaluation dans le lupus cutané isolé ou systémique. Certaines molécules sont prometteuses ; d'autres au contraire ont eu récemment des résultats décevants.

>>> Rituximab : historiquement, la première biothérapie évaluée dans le lupus, le rituximab Ac monoclonal anti-CD20 n'a pas atteint les critères d'efficacité dans le lupus systémique ou dans la néphropathie lupique. Le rituximab reste souvent utilisé dans les atteintes hématologiques ou rénales réfractaires. Le rituximab peut être rarement utilisé

dans les atteintes aiguës ou subaiguës mais n'a quasiment aucune efficacité dans les formes chroniques, en particulier le lupus discoïde [17].

>>> Ustékinumab : l'ustékinumab, Ac monoclonal anti-IL12/23, a l'AMM dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. L'ustékinumab avait montré des résultats prometteurs en phase II [18] en particulier sur l'atteinte cutanée. Malheureusement, un communiqué de presse récent a annoncé l'arrêt du développement de l'ustékinumab après échec des critères de jugements intermédiaires en phase III.

>>> Iberdomide : une amélioration de la compréhension du mécanisme d'action du thalidomide et du légalidomide a permis de mettre en évidence que ces molécules signalaient par le complexe protéique céréblon induisant une ubiquitination et une dégradation des facteurs de transcription en doigt de zinc ikaros et aiolos. Plus récemment, l'iberdomide, un modulateur spécifique de céréblon, a montré des résultats prometteurs dans le lupus systémique dans un essai de phase II. Les données de phase III seront nécessaires, en particulier son action sur l'atteinte cutanée [19].

>>> Baricitinib : le baricitinib est un inhibiteur de JAK 1, 2 qui a l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde et la dermatite atopique. L'inhibition de JAK 1 et 2 inhibe la signalisation des interférons de type I, de l'IL6 et de l'IL12/23 qui sont des cytokines clés dans le lupus systémique. Le baricitinib avait montré des résultats

POINTS FORTS

Des recommandations françaises sur l'hydroxychloroquine ont été publiées en 2022. Le résumé de ces recommandations est accessible sur le site du CRI (Club rhumatisme et inflammation) <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/hydroxychloroquine>

- En cas de rémission du lupus cutané, on peut plutôt discuter la diminution de la dose, avec une stratégie saisonnière, voire un arrêt complet. Mais une rechute s'observe dans environ 50 % des cas.
- Les anti-JAK avaient montré des résultats prometteurs dans le lupus systémique, en particulier l'atteinte cutanée. Néanmoins, le baricitinib a récemment eu des résultats décevants et arrêté son développement dans cette indication.
- Une nouvelle biothérapie a eu l'AMM dans le lupus après le belimumab. Il s'agit de l'anifrolumab qui est un Ac monoclonal dirigé contre le récepteur des interférons de type I. Il a montré des résultats très prometteurs dans le lupus cutané, associé à l'atteinte systémique.

encourageants dans l'atteinte cutanée et articulaire du lupus systémique dans un essai de phase II publié en 2018 dans le *Lancet* [20]. Malheureusement, le baricitinib a arrêté son développement dans le lupus systémique. En effet, le baricitinib a été évalué dans deux essais de phase III, SLE-BRAVE I et II, et seul l'un des deux essais a atteint son critère de jugement principal qui reposait sur le SRI 4. En effet, dans SLE-BRAVE I le pourcentage de patients ayant atteint le SRI 4 était de 56,7 % contre 45,9 % dans le groupe placebo ($p = 0,02$). Il n'y avait pas de différence à la dose de 2 mg/j et aucune des deux doses n'était significative dans l'étude SLE-BRAVE II. Ces résultats ont été présentés au congrès de l'EULAR 2022 [21].

>>> Deucravacitinib : le deucravacitinib inhibe spécifiquement la voie TYK 2 bien plus que les voies JAK 1, 2, 3. Il inhibe les interférons de type I, et les cytokines IL12/23. Récemment, un essai de phase II a été présenté à l'EULAR 2022 ayant inclus 363 patients avec pour critère de jugement principal le SRI 4. Dans cette étude, le deucravacitinib aux

doses de 3 mg x 2/j (58,2 %) et 6 mg x 2/j (49,5 %) a permis une amélioration supérieure par rapport au placebo (34,4 %). Un essai de phase III est en cours et cette molécule est en cours d'évaluation dans le lupus cutané, également en phase II en cours de recrutement.

>>> Litifilimab : le litifilimab est un Ac monoclonal anti-BDCA2 spécifique des cellules dendritiques plasmacytoïdes qui ont un rôle important *via* la production d'interféron alpha dans le lupus. Dans un article de phase II récent, publié dans le *NEJM* [22], 132 patients avec un lupus cutané, avec ou sans lupus systémique, ont reçu du litifilimab aux doses de 50, 150 et 450 mg par voie sous-cutanée tous les 15 jours. Le critère de jugement principal était la variation du score CLASI-A entre les différentes doses de litifilimab et le placebo à la semaine 16. Concernant le critère de jugement principal, à S16, il existait une amélioration de $14,5 \% \pm 6,4$ dans le groupe placebo. Par rapport au groupe placebo, il existait une amélioration de -24,3 % (-43,7 à -4,9) dans le groupe 50 mg de litifilimab, -33,4 (-52,7 à -14,1) dans le groupe 150 mg et

-28 (-44,6 à -11,4) dans le groupe 450 mg. Ces résultats sont très prometteurs et un essai de phase III débute prochainement.

Focus sur l'anifrolumab, Ac monoclonal anti-récepteur de l'interféron de type I : une AMM européenne en février 2022

L'anifrolumab est un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs des interférons de type I (IFNAR). Les interférons de type I, en particulier l'interféron alpha, jouent un rôle majeur dans la physiopathologie du lupus et en particulier du lupus cutané. L'anifrolumab a été évalué dans deux essais de phase III, TULIP 1 et 2. TULIP 1 était une étude négative sur son critère de jugement principal, le SRI 4, mais positive sur le BICLA, un critère qui évalue l'amélioration partielle, contrairement au SRI qui n'évalue que la réponse complète. Par ailleurs TULIP 2 a montré des résultats positifs sur le BICLA utilisé cette fois comme critère de jugement principal mais aussi sur le SRI 4. En effet, dans cette étude ayant inclus la réponse BICLA a été atteinte chez 31,5 % dans le groupe placebo contre 47,8 % dans le groupe anifrolumab 300 mg/mois par voie intraveineuse, différence 16,3 % (IC95 % 6,3-26,3, $p < 0,001$) [23]. En ce qui concerne l'atteinte cutanée, l'amélioration de 50 % du CLASI (CLASI-50) a été observée chez 25 % dans le groupe placebo contre 49 % dans le groupe anifrolumab chez les malades avec un CLASI > 10 à *baseline* ($p = 0,04$). Des analyses *post-hoc*, ayant associé les résultats des deux études de phase III, ont été publiées récemment, confirmant des résultats encourageants à la fois sur le BICLA et le SLEDAI, sur les atteintes cutanées et articulaires, en particulier en termes de rapidité sur l'amélioration des atteintes cutanées (**fig. 2**). Une autorisation temporaire d'utilisation de l'anifrolumab a eu lieu en France entre août 2021 et mai 2022 et a confirmé des résultats très encourageants sur l'atteinte cutanée réfractaire dans le SLE.

Revue générale

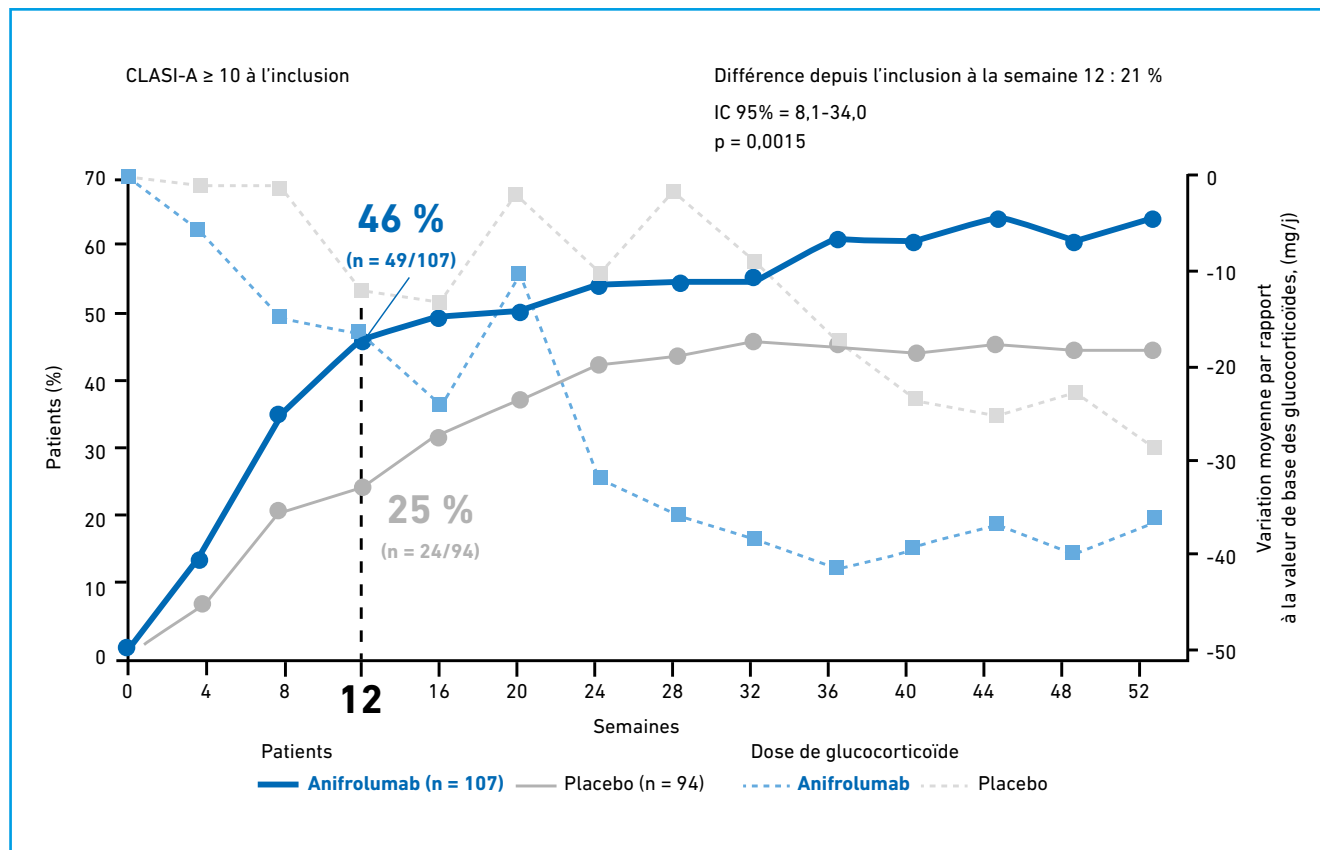


Fig. 2 : Variation du score CLASI et obtention du score CLASI 50 et variation des doses de corticoïdes chez les patients traités par anifrolumab ou placebo (données poolées des études TULIP 1 et 2).

L'anifrolumab devrait être disponible en 2023 par voie intraveineuse 300 mg mensuel. La question qui reste majeure sera de savoir s'il obtiendra une ASMR suffisante pour être remboursé.

Conclusion

De nombreuses molécules sont en cours d'évaluation avec des résultats prometteurs. De façon importante, des molécules sont actuellement évaluées spécifiquement dans le lupus cutané avec plusieurs phases III prévues prochainement (anifrolumab spécifiquement pour le lupus cutané, anticorps monoclonal anti-BDCA2 qui inhibe les cellules dendritiques plasmacytoïdes). Le futur est donc prometteur pour proposer des traitements efficaces dans une maladie qui en a bien besoin.

BIBLIOGRAPHIE

1. KUHN A, ABERER E, BATA-CSÖRGO Z *et al.* S2k Guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31:389-404.
2. 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.
3. CHASSET F, ARNAUD L, COSTEDOAT-CHALUMEAU N *et al.* The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): an open-label prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:693-699.e3.
4. CHASSET F, ARNAUD L, JACHET 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.
5. RICHEL C, CORDEL N, MAILLARD H *et al.* Practical management of patients on hydroxychloroquine. *Joint Bone Spine*, 2021;88:105316.
6. ROSENBAUM JT, COSTENBADER KH, DESMARAIS J *et al.* American College of Rheumatology, American Academy of Dermatology, Rheumatologic Dermatology Society, and American Academy of Ophthalmology 2020 joint statement on hydroxychloroquine use with respect to retinal toxicity. *Arthritis Rheumatol*, 2021;73:908-911.
7. SONIGO G, JACHET M, BESSIS D *et al.* Hydroxychloroquine dose tapering or discontinuation in cutaneous lupus erythematosus after remission: a retrospective multicenter cohort study of 56 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2021;87:203-206.
8. ARNAUD L, MERTZ P, GAVAND PE *et al.* Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:504-508.

9. KAWKA L, MERTZ P, CHASSET F *et al.* Characterization of drug-induced cutaneous lupus: Analysis of 1994 cases using the WHO pharmacovigilance database. *Autoimmun Rev*, 2021;20:102705.
10. 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.
11. SIGGES J, BIAZAR C, LANDMANN A *et al.* Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 2013;12:694-702.
12. MANZI S, SANCHEZ-GUERRERO J, MERRILL JT *et al.* Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*, 2012;71:1833-1838.
13. SALLE R, CHASSET F, KOTTLER D *et al.* Belimumab for refractory manifestations of cutaneous lupus: A multicenter, retrospective observational study of 16 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1816-1819.
14. FURIE R, ROVIN BH, HOUSIAU F *et al.* Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2020;383:1117-1128.
15. 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.
16. AITMEHDI R, ARNAUD L, FRANCES C *et al.* Long-term efficacy and safety outcomes of lenalidomide for cutaneous lupus erythematosus: a multicenter retrospective observational study of 40 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1171-1174.
17. VITAL EM, WITTMANN M, EDWARD S *et al.* Brief report : responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*, 2015; 67:1586-1591.
18. VAN VOLLLENHOVEN 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 multicenter, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet Lond Engl*, 2018;392:1330-1339.
19. MERRILL JT, WERTH VP, FURIE R *et al.* Phase 2 Trial of iberdomide in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2022;386:1034-1045.
20. WALLACE DJ, FURIE RA, TANAKA Y *et al.* Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*, 2018;392:222-231.
21. https://congress.eular.org/myUploadData/files/euroab_2022_book_final.pdf.
22. WERTH VP, FURIE RA, ROMERO-DIAZ J *et al.* Trial of Anti-BDCA2 antibody litifilimab for cutaneous lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2022;387:321-331.
23. MORAND EF, FURIE R, TANAKA Y *et al.* Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2020;382:211-221.

L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : a participé à des *advisory board* pour GSK, AstraZeneca, Celgène, PrincipaBio dans le cadre du lupus cutané. Il est investigateur principal dans le lupus cutané pour BMS et Amgen.