

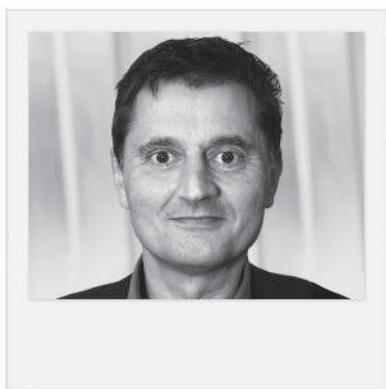
REVUES GÉNÉRALES

Lupus

Comment je traite une atteinte cutanée lupique réfractaire aux antipaludéens de synthèse

RÉSUMÉ: Le traitement de première intention du lupus érythémateux cutané (LEC) repose sur les antipaludéens de synthèse (APS) dont l'efficacité a été clairement établie pour l'hydroxychloroquine (HCQ) et la chloroquine (CQ). La résistance ou la contre-indication aux APS complique lourdement la prise en charge du LEC. Elle impose une démarche thérapeutique rigoureuse qui devra s'assurer d'une authentique résistance aux APS, optimiser la photoprotection solaire et les traitements locaux et proposer la thalidomide en deuxième intention.

En cas d'échec ou de contre-indication à la thalidomide, et en l'absence de consensus, il conviendra d'envisager en premier lieu le méthotrexate et les rétinoïdes. La disulone devra être réservée aux formes bulleuses de lupus érythémateux. La photothérapie UVA-1 est adaptée aux formes acrales de LEC. La sulfasalazine pourra être proposée en cas de formes strictement cutanées de LEC discoïdes. En dernier recours, le mycophénolate mofétil, le rituximab, la photochimiothérapie extracorporelle et les autres thérapeutiques d'exception devront être discutés au cas par cas de façon collégiale.



→ D. BESSIS
Département de Dermatologie,
Hôpital Saint-Eloi,
MONTPELLIER.

Le traitement de première intention du lupus érythémateux cutané (LEC) repose sur les antipaludéens de synthèse (APS) dont l'efficacité a été clairement établie pour l'hydroxychloroquine (HCQ) et la chloroquine (CQ) à partir de plusieurs études cliniques prospectives [1-3]. La résistance ou la contre-indication aux APS complique lourdement la prise en charge du LEC. En effet, à l'exception de la thalidomide dont les règles de prescription sont très restrictives en France, aucune molécule n'est spécifiquement indiquée pour le traitement du LEC. L'intérêt d'une combinaison d'APS basée sur l'association de la CQ (ou de l'HCQ) à la mépracrine est désormais obsolète depuis le retrait du marché français de cette dernière molécule. Ainsi, une fois l'arme des APS épuisée, le traitement systémique du LEC bascule

de facto vers une prise en charge spécialisée hospitalière. Celle-ci est recommandée au moins au départ pour la mise en route de traitements non codifiés et hors autorisation de mise sur le marché comme les immunosuppresseurs, la dapsons, les rétinoïdes ou la sulfasalazine, ou imposée pour des impératifs de délivrance dans les cas, par exemple, de la thalidomide, de la photothérapie UVA-1, des gammaglobulines intraveineuses ou de la photochimiothérapie extracorporelle.

S'assurer du caractère réfractaire du lupus cutané aux APS

Avant de conclure à l'inefficacité des APS, il est recommandé de s'assurer de leur utilisation optimale. Les posolo-

REVUES GÉNÉRALES

Lupus

gies orales quotidiennes recommandées d'HCQ et de CQ sont respectivement de 6 à 6,5 mg et de 3,5 à 4 mg par kilo de poids idéal. Dans la pratique quotidienne, le calcul du poids idéal se base sur les formules suivantes :

- (taille en cm - 100) - 10 % pour l'homme ;
- (taille en cm - 100) - 15 % pour la femme.

Cet ajustement posologique se justifie par l'absence de stockage des APS au niveau du tissu graisseux. Si le poids idéal est supérieur au poids réel, c'est ce dernier qui doit être retenu pour la posologie maximale recommandée. L'efficacité optimale des APS ne doit être appréciée qu'après 3 mois d'utilisation continue [4]. En cas de traitement par HCQ au-delà de 6 mois, son dosage plasmatique par chromatographie liquide de haute performance est rendu possible par sa longue demi-vie estimée en moyenne à 40 jours et ses faibles variations de concentration plasmatique intra- ou inter-journalières. Ce dosage peut se justifier en raison de la variation entre individus de la biodisponibilité de l'HCQ liée à une différence de métabolisme hépatique [5]. Dans la pratique, l'intérêt actuel du dosage plasmatique de l'HCQ repose surtout sur le dépistage des patients non compliants, évalué à un taux compris entre 7 à 10 % au cours du lupus érythémateux systémique (LES) selon deux récentes études. Cette absence de compliance sera suspectée en cas de taux plasmatique bas d'HCQ, en général < 200 ng/mL [6]. En revanche, il semble trop précoce d'envisager une majoration prolongée de la posologie de l'HCQ au-delà de 6,5 mg/kg/j en se guidant uniquement sur les valeurs plasmatiques d'HCQ, et ce en raison du risque potentiel de toxicité oculaire [7, 8]. Rappelons que la suspicion d'une toxicité rétinienne aux APS constitue une contre-indication définitive à leur reprise en raison du risque irréversible de rétinopathie pouvant se poursuivre voire s'aggraver parfois jusqu'à une dizaine d'années après

l'arrêt du traitement [9]. En outre, si la concentration plasmatique cible d'HCQ est estimée à 1 000 ng/mL pour le LES [6], cette valeur seuil n'est pas validée pour le LEC.

Le rôle délétère du tabac, initialement suspecté comme un facteur de moindre réponse des APS au cours de petites études rétrospectives, ne semble pas confirmé dans plusieurs études récentes d'envergure [7, 10]. Un effet potentiel antagoniste des inhibiteurs des pompes à protons (oméprazole, pantoprazole, lansoprazole) vis-à-vis de l'action immunopharmacologique de la CQ et de l'HCQ a été récemment décrit [11].

Le rôle inducteur de médicaments au cours du lupus érythémateux subaigu (LESA) ne doit pas être omis et l'interrogatoire devra systématiquement s'enquérir de la prise récente de molécules classiquement inductrices de LESA comme la terbinafine, l'hydrochlorothiazide ou les inhibiteurs calciques, pour ne citer que les plus fréquents [12].

La résistance aux traitements au cours du LESA pourrait justifier selon certains auteurs le dépistage d'un cancer (poumons, seins, lymphome) [13]. Cette attitude qui peut sembler logique de prime abord, comme souvent en dermatologie face à une dermatose résistante à des traitements usuels, ne repose en fait sur aucune argumentation scientifique clairement étayée :

- le LESA paranéoplasique est exceptionnel avec près d'une douzaine d'observations rapportées jusqu'en 2011 ;
- la "résistance thérapeutique" du LESA subaigu ne repose sur aucun critère défini ;
- la survenue de l'atteinte cutanée lupique est constamment postérieure à la découverte de la néoplasie.

Ainsi, aucun argument clinique ne justifie actuellement la recherche d'une néoplasie profonde en cas de LESA résistante aux APS et ou aux autres thérapeutiques.

Réduire les facteurs de risque de LEC et optimiser les traitements locaux

Un rappel sur l'intérêt d'une photoprotection solaire stricte est utile. Celle-ci repose sur une photoprotection vestimentaire et l'utilisation régulière, systématique et répétée d'écrans solaires avec indices élevés (SPF 50) contre les spectres ultraviolets les plus larges (UVB, UVA et visibles) [14]. Cependant, dans la pratique, la photoprotection solaire se heurte à une sous-utilisation quantitative des écrans, une difficulté d'assiduité au fil du temps (surtout chez l'homme) et un coût financier non négligeable.

L'utilisation des dermocorticoïdes est limitée par le risque d'effets secondaires. Sur le visage, elle ne peut être envisagée que sur une courte période, par exemple en application unique, quotidienne, 5 jours sur 7 pendant, 1 mois, avec des dermocorticoïdes de classe 2-3 pour limiter le risque d'atrophie, de télangiectasies ou d'induction de rosacée. L'utilisation du tacrolimus topique à 0,1 % en application biquotidienne peut apporter une aide précieuse surtout en cas de lésions cutanées lupiques faciales, récentes de moins de 6 mois, œdémateuses et érythémateuses [15]. Son utilisation est cependant restreinte par le caractère cosmétique gras, la nécessité d'une application biquotidienne et une efficacité suspensive fréquemment observée, voire un échappement thérapeutique.

Thalidomide

En France, la thalidomide constitue le traitement systémique de seconde intention du LEC après les APS. Ses règles de prescription restent draconiennes :

- distribution hospitalière exclusive par un médecin dûment autorisé,
- lecture et signature d'un document informant sur les risques encourus en cas de grossesse,

- contraception fiable obligatoire, pratique systématique et mensuelle d'un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer,
- procréation interdite chez l'homme.

De fait, le principal effet secondaire est la neuropathie axonale sensitive et motrice, contre-indiquant ce traitement chez les patients prédisposés (diabète sucré, alcoolisme chronique) et imposant un électromyogramme initial, avec si possible une évaluation de l'amplitude des potentiels d'action sensitifs. L'efficacité de la thalidomide a été évaluée dans plusieurs études ouvertes pour différentes formes de LEC (discoïde, subaigu), suivant différentes posologies quotidiennes initiales (400 mg, 100 mg, 50 mg, 50 mg un jour sur deux) [16]. Les résultats convergent vers un taux de réponses cliniques compris entre 90 à 100 % des cas, particulièrement en cas de forme discoïde ou subaiguë, et une récurrence à l'arrêt dans près de trois quarts des cas [17]. A la différence des APS, la thalidomide n'a aucune efficacité sur les éventuelles atteintes articulaire et musculaire associées. Dans mon expérience, l'utilisation de la thalidomide à la dose initiale quotidienne de 50 mg, plutôt que de 100 mg, a l'avantage d'une moindre sédation et d'une efficacité clinique au final probablement identique mais retardée, en moyenne 4 semaines contre 2 semaines avec une posologie de 100 mg (**fig. 1**).

Le risque important de récurrence à l'arrêt, en particulier en cas de lupus discoïde, incite à trouver la dose minimale efficace, rarement inférieure à 50 mg par jour, et à la poursuivre durant au moins 6 mois après la rémission complète avant de proposer un arrêt. Le risque de neuropathie périphérique reste le principal facteur limitant, évalué entre 10 à 37 % suivant les études et probablement sous-estimé en raison de la courte durée des études. Dans mon expérience, la majeure partie des patients dévelop-



FIG. 1 : Lupus discoïde du nez. **A :** lésions initiales associant 3 plaques érythémateuses et squameuses et irrégulièrement atrophiques. **B :** après 2 mois de traitement par thalidomide à la dose journalière de 50 mg/j, régression quasi complète des composantes érythémateuses et squameuses laissant place à des macules rosées atrophiques et télangiectasiques

pera des signes cliniques ou électromyographiques de neuropathie sensitive périphérique aux membres inférieurs au bout de 2 à 3 ans de traitement continu par thalidomide. Le risque accru d'accidents thrombo-emboliques artériels ou veineux incite actuellement à l'adjonction systématique d'antiagrégants plaquettaires (aspirine à faible dose), voire à la warfarine ou une héparine de bas poids moléculaire (équivalent à l'énoxaparine à 40 mg/j) en présence de facteurs de risque de thrombophilie, en particulier de lupus anticoagulant et/ou d'anticorps anticardiolipides.

Immunomodulateurs

La liste des thérapeutiques à activité dite "immunomodulatrice/immunosuppressive" utilisées avec plus ou moins de succès au cours du LEC est longue : méthotrexate, rétinoïdes, dapsone, azathioprine, cyclophosphamide, salazopyrine, ciclosporine, mycophénolate mofétil, clofazimine, tacrolimus, lénelidomide, rituximab, ustékinumab, tocilizumab, bélimumab, immunoglobulines intraveineuses, photothérapie UVA-1, photophérese extracorporelle [18]. A l'exception des rétinoïdes, aucune étude clinique contrôlée ne permet d'évaluer de façon probante leur efficacité et leur innocuité dans le traitement des formes uniquement cutanées de lupus érythémateux. Nombre des traitements cités ci-dessus ne reposent que sur quelques cas cliniques publiés, généralement des succès thérapeutiques, ou sur l'extrapolation de leur efficacité sur les signes cutanés lupiques du LES. Ainsi, aucune conclusion définitive pertinente ne peut être tirée par le prescripteur et le choix thérapeutique reste empirique, guidé par l'expérience personnelle du médecin, adapté au type de LEC et limité par les contre-indications potentielles de chaque molécule estimées au cas par cas.

Le méthotrexate a l'avantage de son évaluation, quoique limitée, dans deux séries rétrospectives de 12 et 43 patients atteints de LEC, essentiellement de type subaigu et discoïde. Utilisé à faible dose hebdomadaire (7,5 à 25 mg) par voie sous-cutanée ou intraveineuse (une des études), son efficacité est quasi constante, surtout dans les formes subaiguës ou discoïdes limitées, et ses effets secondaires majoritairement (84 %) absents ou minimes comme des troubles gastro-intestinaux, une fatigue ou une élévation modérée des enzymes hépatiques [19, 20]. Son intérêt réside dans le caractère habituellement limité des effets secondaires par rapport aux autres immunosuppresseurs, sa facilité d'utilisation (administration hebdoma-

REVUES GÉNÉRALES

Lupus

daire, voie orale ou sous-cutanée) et son efficacité en cas d'atteinte musculaire ou articulaire lupique associée. Cependant, son caractère tératogène et son délai d'efficacité parfois long, jusqu'à 3 mois, constituent un obstacle non négligeable à sa prescription en routine.

Le mycophénolate mofétil (MyMo) a fait l'objet d'une étude rétrospective portant sur 24 patients avec des résultats jugés encourageants par les auteurs et contrastant avec les publications initiales [21]. Le MyMo était prescrit à la dose initiale quotidienne de 500 mg à 1 g, puis augmenté à une posologie comprise entre 1,5 à 3,5 g/j en l'absence d'effets secondaires en particulier digestifs. Une réponse clinique était observée presque constamment, complète ou presque complète dans près de 2/3 des cas. Cependant, le MyMo était utilisé en adjuvant au traitement initial (APS), les doses quotidiennes efficaces étaient élevées (supérieures à 2,5 g), le délai d'efficacité proche de 3 mois, les effets secondaires non négligeables (poussées d'herpès ou de zona, diarrhée sévère, hypertransaminémie, réaction d'hypersensibilité, poussée lupique).

Les rétinoïdes, en particulier l'acitrétine ou l'isotrétinoïne, ont fait l'objet de plusieurs publications évaluant leur intérêt dans le traitement du LEC. Une première étude pilote portant sur 20 patients, dont 14 atteints de LEC chronique et 6 de LESA, concluait à une réponse excellente ou complète de l'acitrétine à la dose initiale de 50 mg/j dans 75 % des cas [22]. Une étude randomisée multicentrique en double aveugle comparant l'acitrétine (28 patients, 50 mg/j) à l'HCQ (30 patients, 400 mg/j) dans le traitement du LEC attestait d'une efficacité globale de l'acitrétine dans près d'un cas sur deux, proche de l'HCQ [23]. La longue durée (2 ans) de la contraception imposée après l'arrêt de l'acitrétine conduit dans la pratique à privilégier l'isotrétinoïne (1 mois de contraception après l'arrêt) dont le taux

de réponses favorables est proche des 90 % mais uniquement à la lumière d'études ouvertes limitées ou de cas cliniques ponctuels [18, 24]. Outre le risque tératogène, les effets secondaires des rétinoïdes, en particulier la sécheresse cutanéomuqueuse et les fréquents troubles lipidiques induits, en limitent l'utilisation.

La sulfasalazine a fait l'objet d'une étude rétrospective portant sur 18 patients atteints de LEC en échec ou ayant une contre-indication aux APS et à la thalidomide [25]. La dose initiale de 0,5 g/j était augmentée de 0,5 g/semaine jusqu'à 2 g/j et la détermination du profil d'acétylation de la N-acétyltransférase 2 (NAT2) déterminée en fonction du génotypage de façon à cibler les acétylateurs rapides généralement bon répondeurs et limiter les effets secondaires indésirables chez les acétylateurs lents. Les résultats étaient globalement satisfaisants dans près de la moitié des cas et corroboraient les données des premières courtes séries [25]. Cependant, les effets secondaires potentiels sont nombreux et parfois sévères comme les toxidermies graves, le risque de poussée lupique, la leuconéutropénie ou la cytolyse hépatique, et sont imprévisibles même chez les acétylateurs rapides.

La dapsone à la dose recommandée de 100 à 150 mg/j apparaît globalement décevante dans le traitement du LEC avec une efficacité médiocre, intéressant moins de la moitié des cas. Les résultats des quelques études disponibles sont peu probants et anciens. Elle me semble devoir être réservée aux formes particulières de lupus bulleux. De plus, la gestion délicate des effets secondaires potentiels, en premier lieu des risques d'hémolyse, de méthémoglobinémie dose-dépendante, de syndrome d'hypersensibilité, d'agranulocytose, d'hépatite ou de neuropathie (traitements au long cours) la rendent peu utile pour le traitement d'une affection chronique comme le LEC [18].

L'utilisation de **la photothérapie UVA-1** dans le traitement du LEC reste confidentielle en France, limitée par l'état actuel d'équipement des services hospitaliers et la contrainte de déplacement (en moyenne 4 séances par semaine). Dans mon expérience, l'irradiation localisée des extrémités apporte une amélioration indéniable des lésions lupiques acrales souvent aggravées l'hiver [26]. En revanche, son utilisation en irradiation du corps entier n'est pas exempte de risque de poussée lupique systémique (observation personnelle).

La photophérese extracorporelle a été proposée avec succès dans quelques observations de lupus cutanés discoïde ou subaigu sans atteinte systémique associée et multi-résistants aux thérapeutiques usuelles [27]. Le rythme initial était d'un cycle (deux jours consécutifs) tous les 15 jours, espacé par la suite en fonction de la réponse thérapeutique. L'efficacité était cependant difficile à apprécier car un traitement de fond était souvent maintenu et une suppression des facteurs de risque de poussée lupique (tabac, médicaments, exposition solaire) pouvait également interférer. Malgré un coût élevé et une contrainte de disponibilité parfois difficilement compatible avec une vie professionnelle (contraintes techniques et horaires à l'origine de fréquents arrêts de travail), ce traitement était généralement bien toléré et pourrait constituer une option dans le cas de lupus cutanés résistants aux thérapeutiques citées ci-dessus.

Le rituximab (Mabthera) a été utilisé avec succès au cours du LES, permettant dans près de deux tiers des cas une rémission partielle ou totale des signes cutanés associés, comme une vasculrite cutanée, un lupus discoïde ou aigu (le "rash" est cependant rarement typé), des ulcérations muqueuses ou une alopecie [28]. Les quelques observations illustrant l'efficacité du rituximab au cours du LEC de type subaigu ou profond, réfractaire aux APS et à plusieurs

immunosuppresseurs, sont encourageantes et permettent de l'envisager comme une option thérapeutique ultime en cas de LEC de type subaigu étendu et multirésistant [29, 30]. En revanche, l'utilisation du rituximab dans le traitement du LEC de type discoïde sans atteinte systémique associée n'est pas recommandée.

Le bélimumab (Benlysta) est un anticorps (Ac) monoclonal recombinant dirigé contre la cytokine BlyS, protéine soluble humaine de la famille des TNF activant les lymphocytes B. Il est indiqué comme traitement de seconde intention du LES avec présence d'auto-Ac et activité de la maladie après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi (APS, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs). Une efficacité modérée du bélimumab sur les atteintes cutanées du LES ("rash" sans plus de précision, alopecie, ulcérations muqueuses) semble établie à la lumière des premières études de phase 3, mais ne permet aucune extrapolation sur son éventuel intérêt futur au cours des formes discoïdes ou subaiguës de LEC [31].

Les autres thérapeutiques mentionnées dans la liste ci-dessus ne peuvent se discuter à mon sens qu'après avis collégial, en ayant formellement éliminé une utilisation insuffisante des précédentes thérapeutiques : dose ou durée de traitement non respectée, mauvaise compliance, effets secondaires minimes ayant conduit à l'abandon prématuré d'une des thérapeutiques...

Eviter la corticothérapie générale

La corticothérapie générale doit être évitée autant que possible. Son activité est médiocre en règle générale, grevée d'une cortico-dépendance très fréquente et à dose inacceptable pour un traitement au long cours. Son indication doit se limiter à des lésions lupiques sévères

POINTS FORTS

- ➔ S'assurer d'une authentique résistance aux APS : posologie suffisante (HCQ : 6,5 mg/kg ; CQ : 3,5-4 mg/kg), durée suffisante (> 3 mois), compliance correcte pour l'HCQ (dosage plasmatique), absence de prise de molécules considérées comme des facteurs d'induction de LESA (terbinafine, hydrochlorothiazide, inhibiteurs calciques) ou interagissant avec les APS (inhibiteurs pompe à protons).
- ➔ Optimiser la photoprotection solaire et les traitements locaux (dermocorticoïdes et tacrolimus topique).
- ➔ Proposer la thalidomide en deuxième intention en maîtrisant autant que possible les risques de neuropathie (facteurs prédisposants, durée souvent limitée à 2-3 ans).
- ➔ En cas d'échec ou de contre-indication à la thalidomide et en l'absence de consensus, envisager tout d'abord le méthotrexate et les rétinoïdes (les mieux documentés, de maniement aisé et d'effets secondaires généralement minimes). Réserver la disulone aux formes bulleuses de lupus érythémateux et la photothérapie UVA-1 aux formes acrales de LEC. Proposer la sulfasalazine en cas de formes strictement cutanées de LEC discoïdes résistantes aux précédentes thérapeutiques.
- ➔ En dernier recours, discuter de façon collégiale et au cas par cas le mycophénolate mofétil, le rituximab, la photochimiothérapie extracorporelle et les autres thérapeutiques d'exception.

et inflammatoires (érythémateuses et œdémateuses) de type aigu ou subaigu, de façon à passer un cap et/ou attendre l'efficacité d'une nouvelle thérapeutique. Sa durée de prescription doit se limiter à quelques semaines et une posologie journalière de 0,5 mg/kg est souvent suffisante.

Bibliographie

1. RUZICKA T, SOMMERBURG C, GOERZ G *et al.* Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol*, 1992 ; 127 : 513-518.
2. BEZERRA EL, VILAR MJ, DA TRINDADE NETO PB *et al.* Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2005 ; 52 : 3 073-3 078.
3. CHANG AY, PIETTE EW, FOERING KP *et al.* Response to antimalarial agents in cutaneous lupus erythematosus : a prospective analysis. *Arch Dermatol*, 2011 ; 147 : 1 261-1 267.
4. CALLEN JP. Practice Gaps. Optimizing antimalarial therapy for cutaneous lupus erythematosus : comment on "Response to antimalarial agents in cutaneous lupus erythematosus". *Arch Dermatol*, 2011 ; 147 : 1 267-1 268.
5. COSTEDOAT-CHALUMEAU N, AMOURA Z, HULOT JS *et al.* Is it necessary to monitor blood hydroxychloroquine concentrations in patients with systemic lupus erythematosus ? *Rev Med Interne*, 2006 ; 27 : 655-657.
6. 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.
7. FRANCES 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.
8. COSTEDOAT-CHALUMEAU N, AMOURA Z, HULOT JS *et al.* Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2006 ; 54 : 3 284-3 290.

REVUES GÉNÉRALES

Lupus

9. TEHRANI R, OSTROWSKI RA, HARIMAN R *et al.* Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin Ophthalmol*, 2008; 23: 201-209.
10. WAHIE S, DALY AK, CORDELL HJ *et al.* Clinical and pharmacogenetic influences on response to hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *J Invest Dermatol*, 2011; 131: 1981-1986.
11. NAMAZI MR. The potential negative impact of proton pump inhibitors on the immunopharmacologic effects of chloroquine and hydroxychloroquine. *Lupus*, 2009; 18: 104-105.
12. GRONHAGEN CM, FORED CM, LINDER M *et al.* Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol*, 2012; 167: 296-305.
13. GANTZER A, REGNIER S, COSNES A *et al.* Subacute cutaneous lupus erythematosus and cancer: two cases and literature review. *Ann Dermatol Venereol*, 2011; 138: 409-417.
14. KUHN A, RULAND V, BONSMANN G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65: e179-193.
15. KUHN A, GENSCHEK K, HAUST M *et al.* Efficacy of tacrolimus 0.1 % ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65: 54-64.
16. CUADRADO MJ, KARIM Y, SANNA G *et al.* Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens. *Am J Med*, 2005; 118: 246-250.
17. CORTES-HERNANDEZ J, TORRES-SALIDO M, CASTRO-MARRERO J *et al.* Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: prognostic factors of clinical outcome. *Br J Dermatol*, 2012; 166: 616-623.
18. KUHN A, RULAND V, BONSMANN G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65: e195-213.
19. BOEHM IB, BOEHM GA, BAUER R. Management of cutaneous lupus erythematosus with low-dose methotrexate: indication for modulation of inflammatory mechanisms. *Rheumatol Int*, 1998; 18: 59-62.
20. WENZEL J, BRAHLER S, BAUER R *et al.* Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol*, 2005; 153: 157-162.
21. GAMMON B, HANSEN C, COSTNER MI. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65: 717-721.
22. RUZICKA T, MEURER M, BIEBER T. Efficiency of acitretin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*, 1988; 124: 897-902.
23. RUZICKA T, SOMMERBURG C, GOERZ G *et al.* Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol*, 1992; 127: 513-518.
24. SHORNICK JK, FORMICA N, PARKE AL. Isotretinoin for refractory lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*, 1991; 24: 49-52.
25. DUPARC A, STAUMONT-SALLÉ D, BROLY F *et al.* Treatment of chronic lupus erythematosus with sulfasalazine in 18 patients: reappraisal. *Presse Med*, 2006; 35: 1138-1142.
26. COMTE C, BESSIS D, PICOT E *et al.* Treatment of connective tissue disorder-related acral syndromes using UVA-1 phototherapy. An open study of 11 cases. *Ann Dermatol Venereol*, 2009; 136: 323-329.
27. MORRUZZI C, LIU V, BOHBOT A *et al.* Four cases of photopheresis treatment for cutaneous lupus erythematosus refractory to standard therapy. *Ann Dermatol Venereol*, 2009; 136: 861-867.
28. TERRIER B, AMOURA Z, RAVAUD P *et al.* Club Rhumatismes et Inflammation. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum*, 2010; 62: 2458-2466.
29. KIEU V, O'BRIEN T, YAP LM *et al.* Refractory subacute cutaneous lupus erythematosus successfully treated with rituximab. *Australas J Dermatol*, 2009; 50: 202-206.
30. CIEZA-DIAZ DE, AVILES-IZQUIERDO JA, CEBALLOS-RODRIGUEZ C *et al.* Refractory Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus Treated With Rituximab. *Actas Dermosifiliogr*, 2012; 103: 555-557.
31. MANZI S, SANCHEZ-GUERRERO J, MERRILL JT *et al.* on behalf of the BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. 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 May 11.

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