

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**Lupus Erythémateux Disséminé :
Lésions cutanées, thérapeutiques associées et conseils à
l'officine**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 Juin 2016

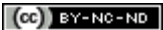
Par

Vincent SAVI

Né le 4 Février 1990, à LIMOGES

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur DESMOULIERE
Mme. la Maître de Conférence COOK-MOREAU
Mme BOUTHINAUD
Mme DOFFOEL-HANTZ



UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**Lupus Erythémateux Disséminé :
Lésions cutanées, thérapeutiques associées et conseils à
l'officine**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 Juin 2016

Par

Vincent SAVI

Né le 4 Février 1990, à LIMOGES

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur DESMOULIERE

Mme. la Maître de Conférence COOK-MOREAU

Mme BOUTHINAUD

Mme DOFFOEL-HANTZ



« On ne peut jamais tourner une page de sa vie sans que s'y accroche une certaine nostalgie. »

Eve Belisle

REMERCIEMENTS

A mon président du jury, Monsieur DESMOULIERE, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ma thèse ainsi que de votre gentillesse.

A mon maître de thèse, Madame COOK-MOREAU, je vous suis très reconnaissant pour le temps que vous avez consacré à ma thèse ainsi que pour vos remarques et votre soutien qui m'ont grandement aidé dans l'élaboration de cette dernière.

A Madame BOUTHINAUD, je vous remercie de faire partie de mon jury ainsi que de m'avoir accueilli au sein de votre officine pour mon stage de fin d'étude. Vous m'avez appris de nombreuses choses qui me sont utiles dans ma vie professionnelle de tous les jours. Vous avez ma plus profonde gratitude.

A Madame DOFFOEL-HANTZ, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et ainsi d'apporter votre point de vue médical.

A mes parents, je vous suis infiniment reconnaissant pour votre soutien indéfectible. Tout au long de mon cursus, vous m'avez toujours soutenu, encouragé et aidé. Vous m'avez donné toutes les chances pour réussir. Puissiez-vous trouver, dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de vos efforts ainsi que l'expression de mon amour le plus sincère.

A mes amis de fac, Camille, Caroline, Hervé et Sébastien ; je voulais vous dire que ces années passées ensemble sur les bancs de la fac resteront à jamais gravées dans ma mémoire et dans une certaine mesure me manqueront. J'espère que chacun de nous réussira aussi bien sur le plan professionnel que personnel.

A Jérémie et ses parents, je vous connais depuis maintenant très longtemps et vous m'avez beaucoup aidé à être la personne que je suis aujourd'hui. Puisse t'il vous arriver plein de bonnes choses dans la vie future. Vous pourrez toujours compter sur moi.

A toute l'équipe de la Pharmacie des portes Ferrées, je vous suis extrêmement reconnaissant de m'avoir aussi bien accueilli et appris de nombreuses choses sur mon métier. Je ne vous oublierai pas.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

SAINT-MARCOUX Franck

TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FAGNERE Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

GRIMAUD Gaëlle

CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU
MEDICAMENT

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LEGER David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARION-THORE Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE– BIOMATERIAUX CERAMIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume (01.09.2015 au 31.08.2016)	BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE, CANCEROLOGIE
FABRE Gabin (01.10.2015 au 31.08.2016)	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	20
1. QU'EST-CE QUE LE LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ ?	21
1.1. Définition	21
1.2. Historique	21
1.3. Épidémiologie	22
1.4. Physiopathologie	26
1.4.1. Généralités	26
1.4.2. Principal mécanisme	26
1.4.3. Autres mécanismes	29
1.4.4. Facteurs étiologiques	29
1.4.4.1. Facteurs immunologiques	29
1.4.4.2. Facteurs génétiques	30
1.4.4.3. Facteurs environnementaux	31
1.4.4.4. Facteurs endocriniens	32
1.5. Classification	33
1.6. Diagnostic et manifestations cliniques	35
1.6.1. Examen clinique	35
1.6.1.1. L'interrogatoire	35
1.6.1.2. Examen physique	36
1.6.1.2.1. Manifestations dermatologiques	37
1.6.1.2.2. Manifestations rhumatologiques	37
1.6.1.2.3. Manifestations osseuses	38
1.6.1.2.4. Manifestations rénales	40
1.6.1.2.5. Manifestations neurologiques	40
1.6.1.2.6. Manifestations hématologiques	41
1.6.1.2.7. Manifestations respiratoires	41
1.6.1.2.8. Autres manifestations	42
1.6.2. Examens biologiques	43
1.6.2.1. Examens permettant d'étayer le diagnostic	44
1.6.2.1.1. Anticorps anti-nucléaires	44
1.6.2.1.2. Anticorps anti-ADN natif	45
1.6.2.1.3. Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles	48
1.6.2.1.4. Anticorps anti-phospholipides	49
1.6.2.1.5. Dosage du complément CH50 et fractions C3 et C4	50
1.6.2.1.6. Autres examens biologiques	51
1.6.2.2. Examens permettant de rechercher les atteintes les plus fréquentes	51
1.6.2.2.1. Atteintes cutanées	52
1.6.2.2.2. Atteintes ostéo-articulaires	53
1.6.2.2.3. Atteintes rénales	54
1.6.2.2.4. Atteinte neuropsychiatrique	56
1.6.2.2.5. Atteinte hématologique	56
1.6.2.2.6. Atteinte respiratoire	58
1.6.2.3. Examens permettant d'établir un diagnostic différentiel	59

1.6.2.3.1. Infections	59
1.6.2.3.2. Polyarthrite rhumatoïde	59
1.6.2.3.3. Syndrome de Gougerot-Sjögren	59
2. PRINCIPALES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DU LES	60
2.1. Rappels sur la structure de la peau	60
2.1.1. L'épiderme	62
2.1.1.1. La couche basale	62
2.1.1.2. Couche épineuse	63
2.1.1.3. Couche granuleuse	63
2.1.1.4. Couche claire	63
2.1.1.5. Couche cornée	64
2.1.1.6. Coupe histologique	64
2.1.2. Le derme	65
2.1.2.1. Zone papillaire	65
2.1.2.2. Zone réticulaire	66
2.1.2.3. Coupe histologique	66
2.1.3. L'hypoderme	67
2.2. Principales lésions cutanées du LE	67
2.2.1. Lésions spécifiques du LE	68
2.2.1.1. Lupus érythémateux cutané aigu	68
2.2.1.1.1. Généralités	68
2.2.1.1.2. Forme localisée	69
2.2.1.1.3. Forme diffuse	70
2.2.1.2. Lupus érythémateux cutané subaigu	71
2.2.1.2.1. Généralités	71
2.2.1.2.2. Forme annulaire	72
2.2.1.2.3. Forme papulosquameuse	73
2.2.1.3. Lupus érythémateux cutané chronique	73
2.2.1.3.1. Lupus érythémateux discoïde	73
2.2.1.3.2. Lupus érythémateux profundus	76
2.2.1.3.3. Lupus érythémateux tumidus	77
2.2.1.3.4. Lupus érythémateux à engelures	78
2.2.1.4. Synthèse	79
2.2.2. Lésions non spécifiques du LE	80
2.2.2.1. Lésions vasculaires	80
2.2.2.1.1. Livédo racémeux	80
2.2.2.1.2. Hémorragies en flammèches	82
2.2.2.1.3. Nécroses cutanées extensives	82
2.2.2.1.4. Ulcère de la jambe	83
2.2.2.1.5. Urticaire	84
2.2.2.1.6. Syndrome de Raynaud	84
2.2.2.2. Lésion non vasculaire	85
2.2.2.2.1. Alopécie	85
3. TRAITEMENTS DES LESIONS CUTANÉES DU LES ET CONSEILS GÉNÉRAUX À L'OFFICINE	87
3.1. Objectifs de la prise en charge thérapeutique	87
3.2. Traitements des lésions cutanées du LES	88
3.2.1. Traitements locaux	88
3.2.1.1. Les Dermocorticoïdes	88
3.2.1.1.1. Généralités	88

3.2.1.1.2. Mécanisme d'action	92
3.2.1.1.3. Utilisation dans les lésions cutanées du lupus	94
3.2.1.1.4. Effets indésirables	96
3.2.1.2. Les Inhibiteurs de la calcineurine	97
3.2.1.2.1. Mécanisme d'action	98
3.2.1.2.2. Utilisation dans les lésions cutanées du lupus	99
3.2.1.2.3. Effets indésirables	101
3.2.2. Traitements systémiques	101
3.2.2.1. Traitements classiques	101
3.2.2.1.1. Recommandation de la HAS	101
3.2.2.1.2. Les anti-paludéens de synthèse	102
3.2.2.1.3. La thalidomide	106
3.2.2.1.4. Le méthotrexate	109
3.2.2.2. Traitements de nouvelle génération	111
3.2.2.2.1. Inhibiteur du lymphocyte B : le rituximab	112
3.2.2.2.2. Inhibiteur du BAFF : Bélimumab	116
3.2.2.2.3. Immunoglobulines intra-veineuse	119
3.3. Conseils généraux à l'officine	121
3.3.1. Exposition solaire	122
3.3.2. Vaccination	123
3.3.3. Contraception	123
3.3.3.1. Contraception oestroprogestative	124
3.3.3.2. Contraception progestative	124
3.3.3.2.1. Norstéroïdes	124
3.3.3.2.2. Prénanes	125
3.3.3.3. Dispositif intra-utérin	126
3.3.3.4. Autres contraceptions	126
3.3.4. Règles hygiéno-diététiques	126
3.3.4.1. Obésité	127
3.3.4.2. Régimes	127
3.3.4.2.1. Restriction glucidique	127
3.3.4.2.2. Régime d'exclusion	128
3.3.4.2.3. Modulation lipidique	128
3.3.4.3. Vitamines et oligoéléments	131
3.3.4.3.1. Vitamine D	131
3.3.4.3.2. Vitamine B	132
3.3.4.3.3. Calcium	133
3.3.4.3.4. Sélénium	133
3.3.4.4. Synthèse	133
3.3.5. Tabac	135
CONCLUSION	137
LISTE DES FIGURES	139
LISTE DES TABLEAUX	143
BIBLIOGRAPHIE	144
ICONOGRAPHIE	150

TABLE DES ANNEXES	154
Annexe 1. Classification des atteintes neuro-psychiatriques au cours du LES.	155
Annexe 2. Bilan biologique initial de recherche d'un LES chez une patiente.	156
Annexe 3. Examen d'électrophysiologie multifocale d'une patiente traité par APS et présentant un syndrome maculaire.	161
Annexe 4. Fiche conseil : dyslipidémies.	163

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN : Auto-Anticorps anti-Nucléaire

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

AC : AntiCorps

BLyS : *B Lymphocyte Stimulator*

ADCC : *Antibody Dependent Cell mediated Cytotoxicity*

CCP : *Citruline Protein*

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

CD : Cluster de Différenciation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CD : Cellule Dendritique

Anti-ARP : *Anti Actin Related Proteins*

CQ : Chloroquine

APL : Anticorps anti-PhosphoLipides

CRP : *C Réactive Protéin*

APS : Anti-Paludéens de Synthèse

DIU : Dispositif Intra-Utérin

ARN : Acide Ribo-Nucléique

EBV : Epstein Barr Virus

ARNm : Acide Ribo-Nucléique Messenger

ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines

BAFF : *B Cell Activating Factor*

ELISA : *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*

BAFF R : *B cell Activating Factor Receptor*

ENA : *Extractable Nuclear Antigens*

ERG-mf : ElectroRtéinoGramme multifocal

HCG : *Human Chorionic Gonadotropin*

Fab : *Fragment Antigen Binding*

HCQ : Hydroxychloroquine

FC : *Fragment Crystallisable*

HEP-2 : *Human Epithelial cell line type 2*

FcR : *Fragment crystallizable Receptor*

HMG-CoA : *HydroxyMethylGlutaryl Coenzyme A*

Fig : Figure

HSP : *Heat Shock Protein*

FKBP12: *FK Binding Protein 12*

IFN : InterFeroN

G : Glucocorticoïde

Ig G : ImmunoGlobuline de type G

GM CSF : *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*

Ig IV : Immunoglobuline IntraVeineuse

GNL : GloméruloNéphrite Lupique

Ig M: ImmunoGlobuline de type M

GR : *Glucocorticoïde Receptor*

IL : Interleukine

GRE : *Glucocorticoïdes Responsive Elements*

IMC : Indice de Masse Corporelle

GWAS : *Genome Wide Association Studies*

IP : Immunophiline

HAS : Haute Autorité de Santé

JK : Jessner and Kanof

LE : Lupus Erythémateux

PNN : Polynucléaire Neutrophile

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

PVDF : PolyVinylidene Fluoride

LES : Lupus Erythémateux Sytémique

ROR : Rubéole Oreillon Rougeole

Ly B : Lymphocyte B

RTX : RiTuXimab

Ly T: Lymphocyte T

SAPL : Syndrome Anti-Phospholipides

MTX : Methotrexate

SSA: Sjögren's Syndrome related AntigenA

NET : Neutrophil Extracellular Trap

SSB: Sjögren's Syndrome related AntigenB

NF AT : Nuclear Factor of Activated cells T

Tab : Tableau

NFS : Numération Formule Sanguine

TACI : Transmembrane Activator and CAML interactor

nGRE: Negative Glucocorticoids
Responsive Elements

TCA : Temps de Céphaline Activé

NK : Natural Killer

Th : lymphocyte T Helper

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

TLR : Toll Like Receptor

PGE 2 : ProstaGlandine E 2

TNF : Tumor Necrosis Factor

PN : PolyNucléaire

UV : UltraViolets

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience acquise
Humaine

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux disséminé (LED) ou systémique (LES) est une maladie encore peu connue par le grand public. Il y a de ça quelques années, cette maladie était considérée comme étant très grave et induisait un pronostic vital fatal. Avec l'avènement de la biologie moléculaire et le développement du secteur immunologique, cette maladie a pu être mieux comprise notamment au niveau clinique et physiopathologique. De plus, l'accroissement de l'apparition de nouvelles thérapeutiques a permis d'améliorer le pronostic vital des patients et ainsi de leur assurer une qualité de vie normale associée à une espérance de vie prolongée.

La place des lésions cutanées du LES est très importante. En effet, ces dernières représentent 4 des 11 critères de la classification servant à déterminer si un patient est bel et bien atteint d'un LES. De plus, on estime que 25% des patients lupiques développeront en premier une lésion cutanée et que 84% des patients présenteront au moins une atteinte dermatologique au cours de leur maladie. La compréhension de ces lésions cutanées est donc primordiale.

Dans cette thèse, nous nous efforcerons de dresser un tableau général sur ces manifestations dermatologiques. Dans une première partie, nous traiterons des généralités sur le LED à travers son épidémiologie, sa physiopathologie ainsi que son diagnostic et ses diverses manifestations autres que cutanées. Dans un second temps, nous nous focaliserons exclusivement sur les principales lésions cutanées de la maladie après avoir rappelé la structure de la peau. Enfin, dans une dernière partie, nous traiterons des thérapeutiques utilisées pour guérir ces lésions cutanées aussi bien anciennes que nouvelles et nous essayerons de prodiguer les conseils généraux que le pharmacien peut dispenser à l'officine.

1. Qu'est-ce que le Lupus Erythémateux Disséminé ?

1.1. Définition [1]

« Le Lupus Erythémateux Dissémine (LED) ou Systémique (LES) est une maladie auto-immune inflammatoire protéiforme rare due à un dérèglement du système immunitaire. Elle est caractérisée sur le plan biologique par la production d'anticorps anti-nucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif ». Cette maladie présente des phases aiguës, appelées poussées lupiques, et chroniques.

1.2. Historique [2]

Le nom de cette maladie a évolué au cours du temps tout comme les symptômes qui lui sont attribués. Dans un premier temps, le lupus était défini de par ses lésions dermatologiques facilement observables ; de nos jours cette maladie est connue comme un archétype d'une maladie auto-immune pouvant toucher de nombreux organes et présentant un tableau clinique très polymorphe.

A l'origine, le terme de « lupus » vient du mot latin désignant le loup. Ce terme a été choisi en raison des lésions ulcérales apparaissant au niveau du visage et faisant penser à un masque de loup. D'autres auteurs, comme Hebra, associent ce symptôme à l'expression « aile de papillon » en 1845. Quelques années plus tard, en 1851, le terme de « lupus érythémateux » est créé par Cazenave en raison des symptômes cutanés qu'il observe. Il décide d'y associer le terme « disséminé » du fait de l'évolution de ces troubles dermatologiques à travers l'éruption cutanée notamment. Il n'y associe alors pas les atteintes multi-viscérales de la maladie qui ne sont pas encore connues. Ce n'est que plus tard lors du XIXe siècle que Kaposi remarque que le lupus cutané entraîne l'apparition de complications viscérales multiples. En 1904, Jadassohn participe au remplacement du terme « lupus érythémateux disséminé » par le terme « lupus érythémateux systémique » (bien que les deux termes existent encore à l'heure actuelle) avant de regrouper ces deux termes sous le terme de « maladie lupique ». En 1945, le premier cas de lupus médicamenteux est observé par Gold.

L'année 1948 voit l'apparition d'une découverte majeure dans le lupus : la cellule LE (Lupus Erythematosus) découverte par une équipe de chercheurs composée d'Hargraves, Richmond et Morton. Cette découverte va permettre de diagnostiquer au niveau biologique le lupus. Ces travaux sont poursuivis deux ans plus tard, en 1950, par la découverte de Haserick qui rajoute l'importance primordiale des facteurs humoraux dans la formation de la cellule LE faisant naître au passage le concept de maladie auto-immune. En 1951, le domaine de l'immunologie fait un grand pas avec l'élaboration de la technique d'immunofluorescence par Coons ; laquelle sera réellement applicable au lupus en 1957 grâce à Friou. Durant cette même année, Cepellini et Seligmann font une nouvelle découverte : les anticorps anti-ADN qui sont hautement spécifiques de la maladie lupique.

1.3. Epidémiologie [3] [4]

Rappelons que le LED fait partie des maladies auto-immunes systémiques les plus fréquemment rencontrées après la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Gougerot-Sjögren. Ainsi sa prévalence dans une population caucasienne est de l'ordre de 10 à 60 personnes atteintes pour 100 000 habitants.

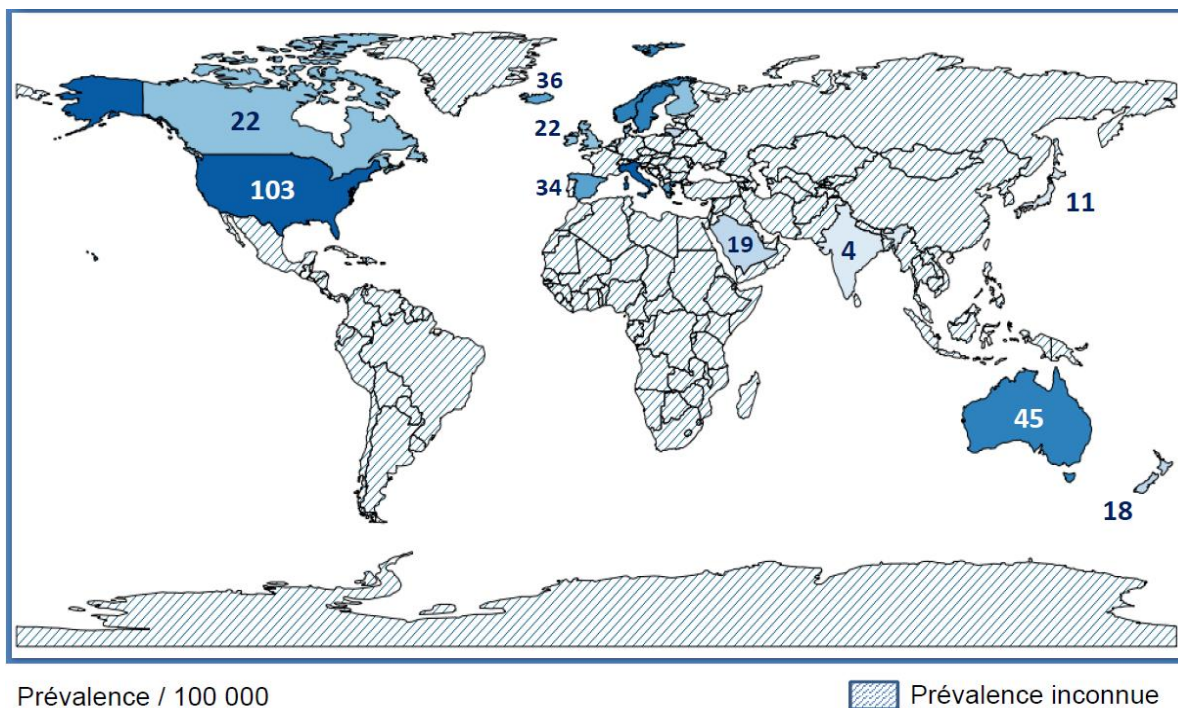


Figure 1 : Prévalence du Lupus Erythémateux Systémique dans le monde. [4]

On remarque que les deux pays les plus touchés selon cette carte sont l'Australie et les Etats-Unis avec une prévalence bien supérieure à la moyenne mondiale (Fig 1). Il est à noter que sur cette carte la prévalence de la maladie aux Etats-Unis (103 pour 100 000 habitants) est surestimée et s'approcherait plus dans la réalité de 70 cas pour 100 000 habitants.

Si on s'intéresse maintenant de plus près à l'Europe, voici la carte que l'on observe (Fig 2) :

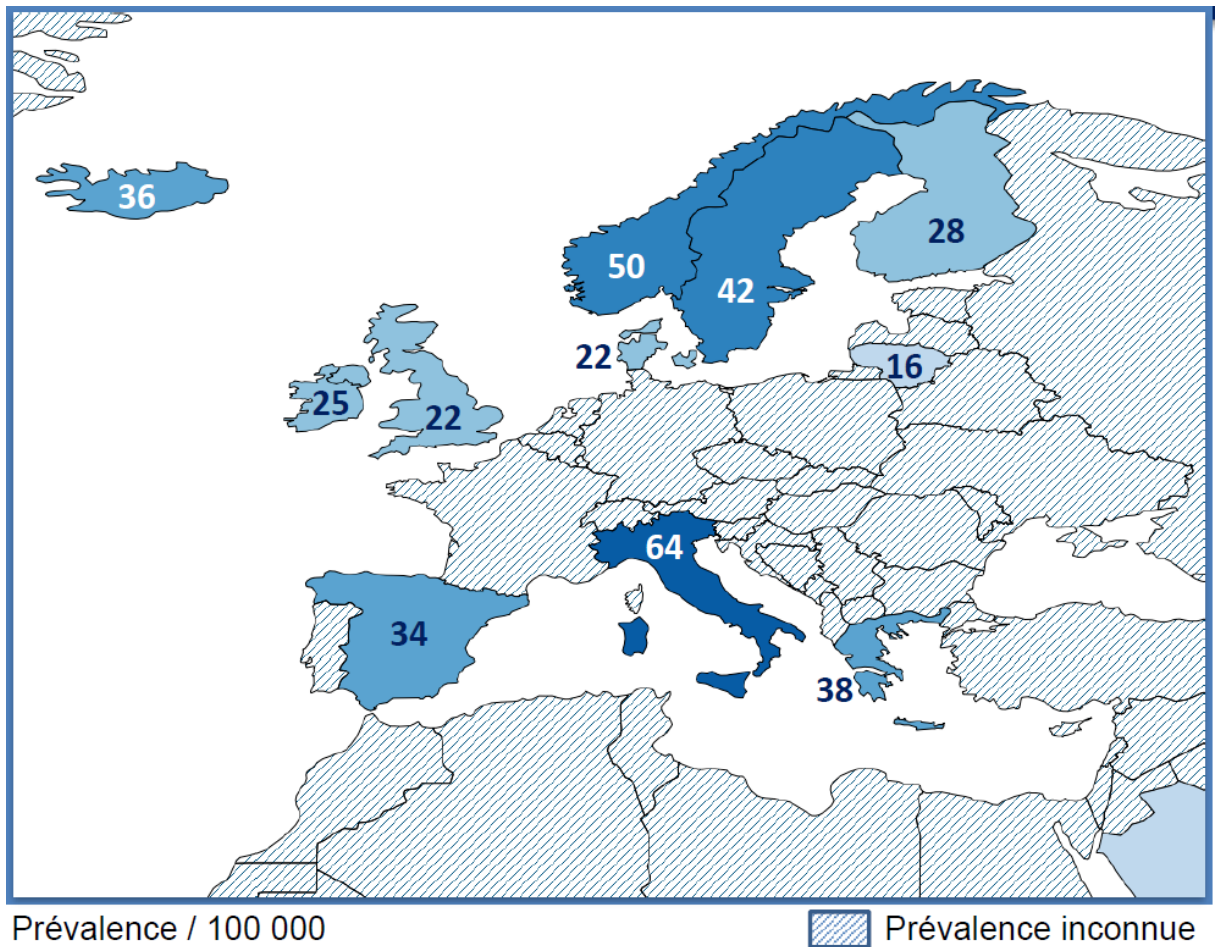


Figure 2 : Prévalence du Lupus Erythémateux Systémique en Europe. [4]

On remarque que les pays les plus touchés en Europe sont l'Italie ainsi que les pays du Nord (Finlande et Suède notamment). Cependant la prévalence observée en Europe reste comprise dans la prévalence moyenne mondiale.

Concernant la France, on estime que cette maladie possède une prévalence égale à 35 personnes pour 100 000 habitants (en absence de données épidémiologiques précises). Une

carte basée sur le recueil de données cliniques donne une première impression sur la répartition du LED en France selon les régions (Fig 3) :

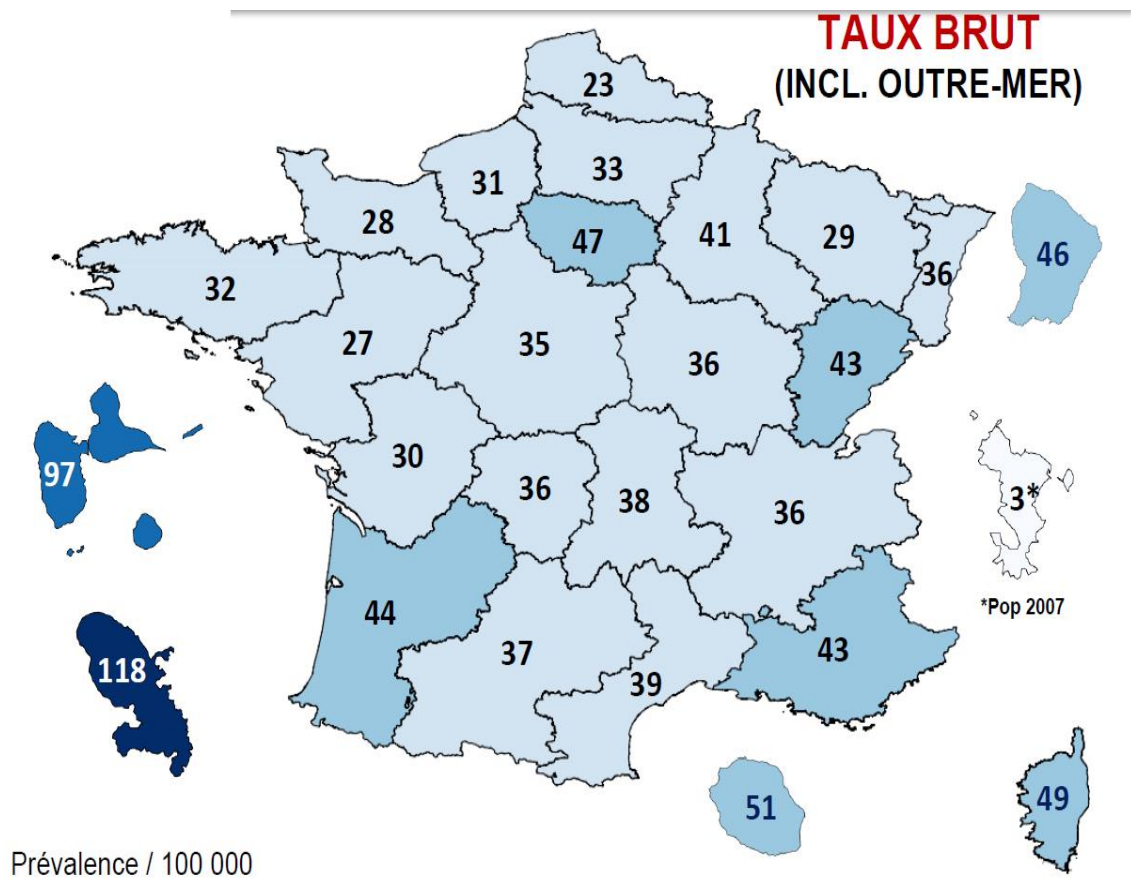


Figure 3 : Prévalence du Lupus Erythémateux Systémique en France en 2007. [4]

Au niveau de la France Métropolitaine, les régions les plus touchées correspondent principalement à des régions fortes en populations comme l'Aquitaine, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Ile de France ou encore la Franche-Comté. Au niveau de l'Outre-Mer, on remarque que ces départements sont beaucoup plus touchés comme notamment la Guadeloupe et la Martinique avec des prévalences bien supérieures à la prévalence moyenne mondiale.

Enfin cette maladie possède une prévalence et une sévérité supérieure en Asie et en Amérique du Sud n'apparaissant pas sur la Figure 1.

Une étude menée en 2012 s'est intéressée à la prévalence du LED en fonction de l'origine ethnique des patients enfants aux Etats-Unis, il en ressort le tableau suivant :

Tableau 1 : Prevalence, Incidence, and Demographics of Systemic Lupus Erythematosus from 2000 to 2004 Among Children in the US Medicaid Beneficiary Population. [4]

	No. of subjects†	SLE		
		No. of cases (% of total)	Prevalence	95% CI
Race/ethnicity				
African American	8,329,751	1,173 (39.6)	14.08	13.30–14.91
Female	4,165,315	993 (3.4)	23.84	22.40–25.37
Male	4,164,436	180 (6.1)	4.32	3.73–5.00
Hispanic	6,527,326	751 (25.4)	11.51	10.71–12.36
Female	3,257,913	626 (21.2)	19.21	17.77–20.78
Male	3,269,413	125 (42.2)	3.82	3.21–4.56
White	12,505,440	608 (20.6)	4.86	4.49–5.26
Female	6,181,429	511 (17.3)	8.27	7.58–9.02
Male	6,324,011	97 (3.3)	1.53	1.26–1.87
Asian	874,234	208 (7.0)	23.79	20.77–27.26
Female	426,835	175 (5.9)	41.00	35.35–47.55
Male	447,399	33 (1.1)	7.38	5.24–10.38
Native American	455,991	61 (2.1)	13.38	10.41–17.19
Female	NR‡	43 (1.5)	18.99	14.08–25.61
Male	NR‡	18 (0.7)	7.84	4.94–12.44
Other	1,727,855	158 (5.3)	9.14	7.82–10.69
Female	829,097	132 (4.5)	15.92	13.42–18.88
Male	898,758	26 (0.8)	2.89	1.97–4.25

Ce tableau confirme les observations déjà remarquées auparavant, à savoir que le LED touche de manière beaucoup plus importante les personnes d'origine Africaine et Hispanique ce qui explique que les Etats-Unis, en raison de leur diversité ethnique, possède une prévalence bien supérieure à la prévalence moyenne mondiale. De même des pays comme l'Italie dont une partie de la population vient d'Afrique possèdent une prévalence élevée en LED. Il en va de même pour les pays d'Outre-Mer de la France. Enfin, on remarque également que la prévalence dans la population asiatique est très élevée même si le nombre de sujets dans cette étude reste bien moins important.

Cette maladie touche principalement les jeunes adultes notamment les jeunes femmes (85% des personnes atteintes de LED) avec un *sex-ratio* de 8 femmes pour 1 homme. A noter

que cette maladie survient généralement durant la période d'activité ovarienne de la femme. L'incidence de cette maladie se trouve à son paroxysme entre quinze et quarante-cinq ans.

Le lupus érythémateux cutané présenterait quant à lui une prévalence dans la population européenne d'environ 50 pour 100 000 habitants et survient chez 70 à 85% des personnes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé.

1.4. Physiopathologie

1.4.1. Généralités [3]

Comme toute maladie auto-immune le lupus érythémateux disséminé prend son origine dans un dérèglement du système immunitaire du patient. Dans le cas de cette maladie, on observe une hyperactivité du système immunitaire humoral (responsable de la production des lymphocytes B et donc des anticorps notamment) et à médiation cellulaire (intervention des lymphocytes T jouant un rôle majeur). Cette hyperactivité de ces deux systèmes immunitaires majeurs se traduira par un enchaînement de phénomènes inflammatoires qui entraîne à son tour la production d'anticorps particuliers dirigés contre le « soi ». Ces derniers que l'on appelle auto-anticorps, seront à l'origine de lésions tissulaires diverses (peau, vaisseaux, articulations, muscles, cœur ...).

1.4.2. Principal mécanisme [5]

Aujourd'hui encore le LED reste une maladie mal connue et fait l'objet de nombreuses recherches notamment au niveau de sa physiopathologie.

Le principal mécanisme à l'origine des lésions du lupus passe par deux phénomènes principaux :

- la présence de dépôts non spécifiques de complexes antigène-anticorps appelés complexes immuns circulants dans certains organes prédisposés comme le rein, la peau ou encore le tissu synovial.

- la formation in situ de dépôts de complexe immuns intra-tissulaire en raison du développement d'auto-anticorps dirigés contre des auto-antigènes tissulaires spécifiques d'un organe (rein, peau, cœur, etc.).

Dans tous les cas, l'origine première des lésions provient de la formation d'un complexe immun anormal car dirigé contre le « soi ».

Il semblerait que la phase initiale de création d'auto-anticorps soit liée à l'apparition d'auto-antigènes provenant des phénomènes naturels d'apoptose. Ces autoantigènes sont des composants cellulaires majeurs comme les nucléosomes, sous-unité élémentaire de la chromatine constituée d'ADN, d'histones ainsi que de certaines ribonucléoprotéines et phospholipides.

Pour rappel, l'apoptose correspond à la mort programmée des cellules de l'organisme. En condition normale, les cellules en apoptose seront éliminées directement par les macrophages présents au sein des tissus ce qui n'engendrera aucune réponse immunitaire car ce dernier n'aura pas le temps de réagir. Cette élimination des cellules en apoptose est encore appelée clairance. Ce phénomène de clairance est régulé par la présence de nombreux ligands et récepteurs présents entre les macrophages et la cellule cible.

Dans le cas du lupus, le patient présentera soit une apoptose anormale ou excessive soit une clairance diminuée ou défectueuse des cellules en apoptose par les macrophages.

On peut donc supposer que cette accumulation de cellules apoptotiques induira une rupture de tolérance au soi du système immunitaire à l'origine de deux phénomènes principaux :

- activation des récepteurs de type Toll (TLR), qui sont des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires induisant une forte production par les macrophages et les cellules dendritiques de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL8)

- augmentation de la présentation par les cellules dendritiques des auto-antigènes apoptotiques provoquant une activation des lymphocytes B et T auto-réactifs.

Le système immunitaire produira alors des auto-anticorps dirigés contre les auto-antigènes des cellules apoptotiques à l'origine de la formation des complexes immuns cités plus haut.

Une fois ces complexes immuns présents dans les tissus, ces derniers activent la voie classique du complément ce qui induit la libération de facteurs chimiotactiques à l'origine du recrutement des macrophages, des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des cellules dendritiques qui provoqueront une inflammation tissulaire à l'origine des lésions observées.

Ainsi la physiopathologie du mécanisme lésionnel principal du lupus peut être résumée avec le schéma suivant :

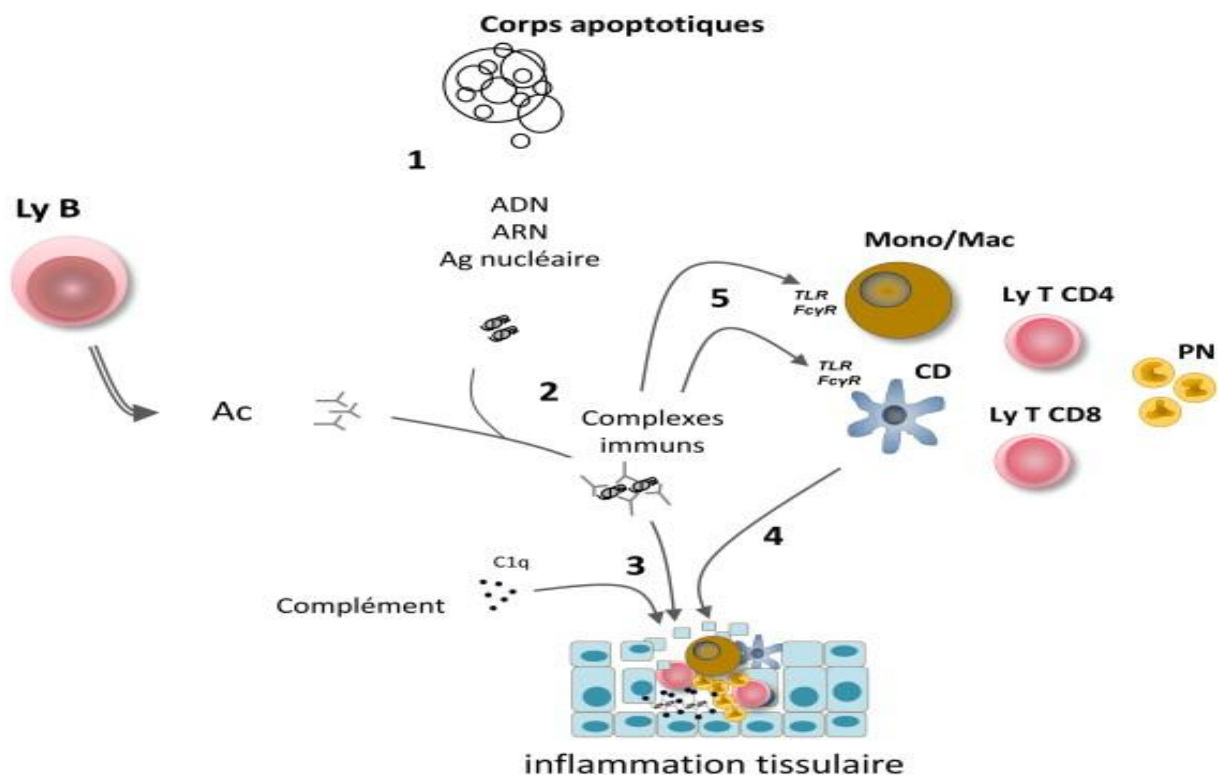


Figure 4 : Résumé du principal mécanisme lésionnel du lupus. [5]

1.4.3. Autres mécanismes [5]

Il existe d'autres mécanismes connus du lupus qui ne seront pas développés ici car le sujet porte sur les lésions cutanées du lupus érythémateux disséminé dont le mécanisme lésionnel est celui décrit ci-dessus. A titre d'exemple on peut citer le mécanisme responsable de la survenue de thromboses vasculaires ou de fausses couches avec la présence des anticorps anti phospholipides, ou encore la destruction du tissu conducteur cardiaque fœtal avec les anticorps anti-SSA.

1.4.4. Facteurs étiologiques

Le développement du LES est étroitement lié à de nombreux facteurs qui ont pu être identifiés. Parmi eux on retrouve les facteurs immunologiques, génétiques, environnementaux et endocriniens.

1.4.4.1. Facteurs immunologiques [3] [5]

Des facteurs immunologiques peuvent intervenir dans la maladie lupique.

Comme vu précédemment, on peut citer les anomalies de l'apoptose, une diminution de la clairance des corps apoptotiques ou encore des anomalies au niveau des cytokines (surexpression de certains interférons, diminution production IL 2).

Plus récemment, les recherches portent sur un rôle des polynucléaires neutrophiles (PNN). En effet durant une poussée de lupus, on observe un grand nombre de PNN immatures circulants. Il semblerait que ces cellules puissent induire des lésions tissulaires importantes et être à l'origine d'une production de TNF α . Des études récentes tendent à démontrer que ces PNN particuliers seraient impliqués dans la formation des auto-antigènes du LED. Les PNN possèdent leur propre phénomène d'apoptose que l'on appelle la NETose, durant cet événement on observe une désintégration de la membrane nucléaire ainsi que de la chromatine. Ce processus a pour finalité la formation de longs filaments de chromatine prenant la forme de filets que l'on appelle les *Neutrophil Extracellular Trap* (NET). Leur principal intérêt est une activité bactéricide très importante. Au cours du Lupus, ces NET seraient produits en

très grande quantité et joueraient un rôle d'auto-antigènes nucléaires responsables de la maladie. Ces NET couplés à divers autres composants induiraient une activation des lymphocytes B avec formation d'auto-anticorps ainsi qu'une augmentation de la production en TNF α . De plus, les NET ont également montré un rôle dans l'activation du complément.

1.4.4.2. Facteurs génétiques [3] [5]

Le lupus étant une maladie multifactorielle, il est toujours délicat de déterminer l'implication de la génétique dans ce type de maladie.

Néanmoins, des études comme l'étude *Block et al. Am J Med* de 1975 ou encore l'étude *Deapen et al. Arthritis Rheum* de 1992, ont permis de montrer que dans le cas de jumeaux homozygotes, une concordance était observée dans 14 à 57 % des cas.

De plus, les modèles murins ont permis d'observer le rôle important de la génétique. En effet, un lupus peut être déclenché dans le cas d'une invalidation ou d'une surexpression d'un des gènes suivants :

- gène responsable de la clairance des corps apoptotiques
- gène nécessaire à la cascade de réactions du complément
- gène responsable de l'activation ou de la survie

Chez l'homme, les recherches ont montré l'implication directe de quelques mutations monogéniques à l'origine de lupus. Le plus souvent ces mutations auront des conséquences qui débiteront dans l'enfance mais n'auront de réelles répercussions que plus tard au cours de la vie. On peut citer par exemple les mutations entraînant un déficit des fractions précoces de la cascade du complément (C1q, C2 et C4). Ainsi le déficit en C1q entraînera une diminution de la clairance des corps apoptotiques et des complexes immuns formés à partir des auto-antigènes des cellules en apoptose. Plus récemment la mutation d'un gène codant pour la protéine kinase C δ a permis de mettre en lumière une cause de lupus systémique monogénique à transmission récessive ayant pour particularité une résistance accrue à l'apoptose associée à une augmentation de la prolifération des lymphocytes B.

Il est commun de retrouver dans la famille d'un patient atteint de lupus d'autres personnes atteintes de maladies auto-immunes comme une polyarthrite rhumatoïde ou encore une thyroïdite, ce qui peut laisser croire qu'il existe des gènes communs entre les maladies auto-immunes.

Cependant les lupus d'origine monogénique sont extrêmement rares. Les anomalies génétiques le plus souvent retrouvées sont polygéniques. Des études d'association cas-témoins comme l'étude de la *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) de 2008 [3], portant sur le génome entier connu à ce jour ont permis de mettre en lumière plusieurs loci de prédisposition au lupus. Cependant ces loci et gènes identifiés ne représentent actuellement que 15% des facteurs héréditaires qui seraient à l'origine du lupus. Les gènes identifiés ont pour rôle de coder des protéines intervenant dans la réponse immunitaire. Selon cette étude, ces facteurs génétiques peuvent être regroupés en cinq catégories selon les protéines qu'ils codent :

- cellules dendritiques et systèmes des interférons ;
- fonction lymphocytaire T ou B et transduction du signal ;
- transformation des complexes immuns et immunité innée ;
- cycle cellulaire, apoptose et métabolisme cellulaire ;
- régulation de la transcription.

1.4.4.3. Facteurs environnementaux [5]

Il existe des facteurs environnementaux favorisant l'apparition ou le développement du LED : les rayons ultra-violets (UV), certains pathogènes comme notamment les rétrovirus et plus particulièrement le virus d'Epstein-Barr (EBV), certains médicaments ou encore la silice. Le rôle de ces facteurs environnementaux ne suffit pas à déclencher la maladie. En effet il faudra que le système génétique du patient soit prédisposé à déclencher un LED pour que ces facteurs jouent un rôle.

Les mécanismes d'action de ces facteurs environnementaux sont à ce jour partiellement connus :

- les UV de par l'action des UV B vont favoriser l'apoptose des cellules de la peau (kératinocytes) et ainsi augmenter la production de corps apoptotiques.
- en ce qui concerne l'EBV, l'antigène nucléaire 1 de ce retrovirus semblerait posséder une séquence épitopique avec les auto-antigènes SSA et Sm. Il s'agirait donc d'un phénomène de mimétisme moléculaire entraînant l'initiation de l'auto-immunité via une réaction croisée.
- parmi les médicaments pouvant induire un lupus on retrouve l'hydralazine et le procainamide (médicaments retirés du marché), qui favoriseront l'inhibition de la méthylation de l'ADN entraînant une augmentation de l'expression de gènes particuliers au niveau des lymphocytes T. On parle alors de lupus iatrogène.
- le mécanisme de la silice n'est à ce jour pas bien connu mais il semblerait passer par un rôle d'activateur polyclonal du système immunitaire.

1.4.4.4. Facteurs endocriniens [3]

Il a été démontré que les œstrogènes peuvent jouer un rôle dans la survenue d'un lupus ou dans l'aggravation de ce dernier. Il existe de multiples mécanismes impliquant les œstrogènes dans la réponse auto-immune. On peut citer par exemple leur rôle à travers la stimulation du récepteur oestrogénique α présent à la surface des cellules dendritiques qui aura pour répercussion une augmentation de la production d'IL 12 et d'IL 6, lesquelles sont pro-inflammatoires.

Ce rôle des œstrogènes est particulièrement important du fait que le lupus survient durant la période ovarienne comme vu antérieurement ; il en résulte que le recours à la pilule oestro-progestative ou encore l'hormonothérapie substitutive peuvent révéler un LED ou alors déclencher une poussée lupique.

1.5. Classification

On distingue trois types principaux de lupus :

le lupus cutané isolé ou « pur » qui est une maladie chronique souvent invalidante mais n'engageant pas le pronostic vital

- le lupus érythémateux disséminé induit par des médicaments
- le lupus érythémateux disséminé spontané

Afin de déterminer si un patient présente bel et bien un LES et non pas une autre maladie inflammatoire systémique, une classification de référence reconnue au niveau international a été élaborée par l'*American College of Rheumatology* à partir de patients présentant une maladie à répercussion rhumatologique. Cette classification repose à la fois sur des critères cliniques mais aussi biologiques.

Voici cette classification :

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,
 - leucopénie < 4 000/μl constatée à 2 reprises,
 - lymphopénie < 1 500/μl constatée à 2 reprises, ou
 - thrombopénie < 100 000/μl, en l'absence de drogues cytopéniantes ;
10. Titre anormal de facteurs 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.

Quatre critères simultanés ou successifs sont nécessaires pour classer la maladie comme un lupus systémique

Figure 5 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES) (d'après l'*American College of Rheumatology* en 1982 et mis à jour en 1997) [1].

La présence d'au moins quatre des onze critères présentés dans cette classification permet de conclure qu'il existe chez ce patient un LES avec une sensibilité et une spécificité de 96%. Cependant il convient bien évidemment d'examiner le cas de chaque patient ; à titre d'exemple un diagnostic de LES peut être posé devant seulement trois critères de cette classification : polyarthrite, anticorps antinucléaires et anticorps anti Sm.

De même un patient présentant un syndrome aux antiphospholipides (SAPL) aura de fortes chances de présenter un LES et ce même s'il ne satisfait pas aux quatre critères. Il est à noter que cette classification se révèle très efficace chez des patients déclarant leur lupus à des âges normaux (c'est-à-dire autour de 30-40 ans), chez des patients plus jeunes cette classification peut se révéler inefficace du fait que certains symptômes n'apparaîtront que beaucoup plus tard dans la maladie.

1.6. Diagnostic et manifestations cliniques

Le diagnostic de LES est une association de faisceaux d'arguments cliniques et biologiques. On commencera toujours par la partie clinique avant de s'intéresser à la partie biologique. Ces deux critères doivent converger ensemble afin de poser le diagnostic de LES.

1.6.1. Examen clinique

L'examen clinique passe par deux phases essentielles : l'interrogatoire et l'examen physique.

1.6.1.1. L'interrogatoire [1]

Il s'agit de la toute première étape afin de poser un diagnostic de LES. Il devra être réalisé de manière précise et passera le plus souvent par la réalisation d'un arbre généalogique dans lequel on renseignera :

- antécédents du patient et / ou de sa famille de maladies auto-immunes
- antécédents du patient et / ou de sa famille d'accidents thrombotiques veineux et artériels
- antécédents de photosensibilité
- antécédents obstétricaux : fausses couches précoces spontanées, mort fœtale in utéro.

De plus, il sera important de savoir si les symptômes se sont déclenchés de manière progressive ou brutale. Dans ce dernier cas, il conviendra de savoir si c'est à la suite d'une exposition au soleil, d'une grossesse, d'un épisode infectieux, d'un traumatisme psychique ou encore suite à la prise d'un médicament.

1.6.1.2. Examen physique

Le LES étant une maladie susceptible de toucher tous les organes, l'examen physique doit être complet.

Le tableau ci-dessous résume la fréquence des manifestations cliniques observées initialement puis pendant le suivi de la maladie :

Tableau 2 : : Fréquence des manifestations lupiques initialement et au cours du suivi sur 1 000 patients (d'après CERVERA R, Medicine 1993).

Manifestations cliniques	Initialement (%)	Pendant le suivi (%)
Éruption malaire	40,1	57,9
Lupus discoïde	6,3	10,4
Lupus subaigu	2,7	5,6
Photosensibilité	29,4	45,3
Ulcération buccales	10,8	23,8
Polyarthrite	68,9	84,3
Sérite	17,2	36,4
Atteinte rénale	15	39,5
Atteinte neurologique	11,7	26,8
Thrombopénie	9,4	22
Anémie hémolytique	3,8	8,2
Atteinte pulmonaire	2,9	7,3

On remarque que ce sont les manifestations dermatologiques et rhumatologiques qui dominent lors du diagnostic initial. Il est donc très important de les rechercher en premier.

1.6.1.2.1. Manifestations dermatologiques [1]

Il existe de nombreuses manifestations dermatologiques dans le LES. Bien souvent ces lésions sont favorisées ou aggravées par l'exposition solaire justifiant leurs localisations dans les zones fortement photo exposées (visage, décolleté, mains). On distingue deux types de lésions lupiques :

- les spécifiques du LE
- les non spécifiques du LE

Cette partie sur les manifestations dermatologiques sera développée de manière très précise dans la partie II de cette thèse.

1.6.1.2.2. Manifestations rhumatologiques [6] [7]

Les manifestations rhumatologiques du lupus systémique sont souvent utilisées dans un but diagnostique car elles ont une chronologie d'apparition très précoce.

En effet, plus de 80 % des patients atteints de lupus systémique développeront des manifestations articulaires. Ces manifestations commencent le plus souvent par des douleurs articulaires diffuses (arthralgies) accompagnées généralement d'une inflammation de certaines articulations (doigts, poignets, genoux, chevilles). Ces arthralgies s'accompagnent d'un déverrouillage matinal mais qui, contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, sera de courte durée. Ces douleurs sont fréquemment fugaces et peuvent facilement être confondues avec un rhumatisme articulaire aigu. Enfin elles sont souvent migrantes, c'est-à-dire que la douleur se déplacera d'une articulation à une autre.

Dans la plupart des cas, un phénomène d'arthrite (inflammation des articulations) se développe à hauteur de 75% des patients. Ces arthrites sont principalement aiguës mais on en dénombre un certain nombre qui deviendront chroniques (polyarthrites principalement). De plus elles sont généralement symétriques : l'inflammation apparaît des deux côtés de

l'articulation touchée. Il est à noter que ces arthrites n'entraînent presque jamais de destruction articulaire.



Figure 6 : Arthrites des doigts. [a]

1.6.1.2.3. Manifestations osseuses [1]

Ces manifestations surviennent généralement plus tard que les manifestations dermatologiques et cutanées. On dénombre deux types d'atteintes osseuses distinctes :

- l'ostéonécrose aseptique
- l'ostéopathie fragilisante.

L'ostéonécrose aseptique est exclusivement découverte au décours d'une IRM. Ce phénomène touche les têtes épiphysaires notamment celles des fémurs et des humérus. Il est important de noter que le plus souvent, cette atteinte est asymptomatique dans un premier temps. Actuellement on suppose que ces atteintes sont étroitement liées à un SAPL.

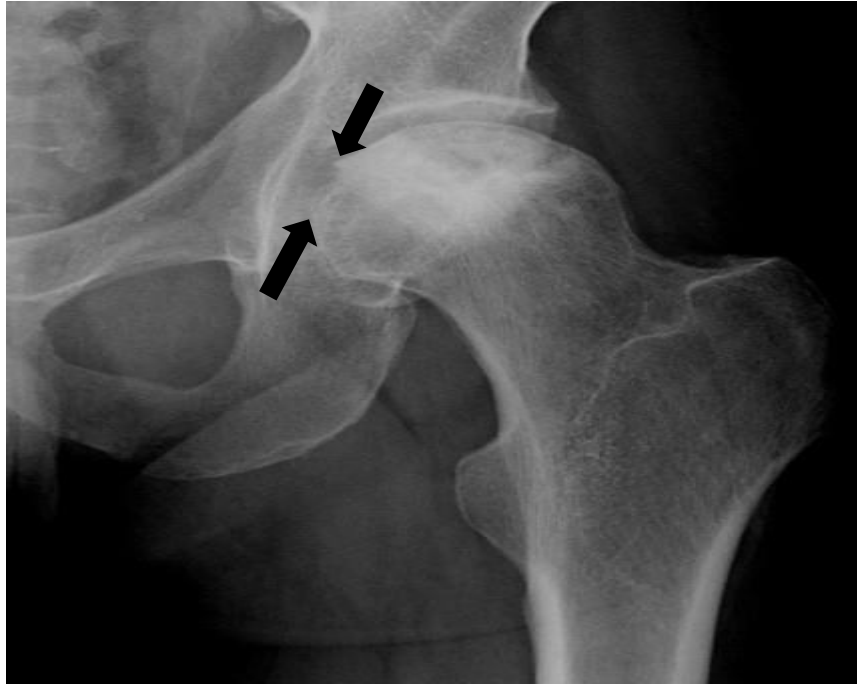


Figure 7 : Imagerie d'une ostéonécrose aseptique de la tête du fémur. [b]

L'ostéopathie fragilisante aussi appelée ostéoporose peut induire d'éventuelles fractures. Elle est le plus souvent consécutive à la prise de corticoïdes de manière chronique mais aussi à une carence en vitamine D, en calcium, à la ménopause ou encore à une réduction de l'activité physique.

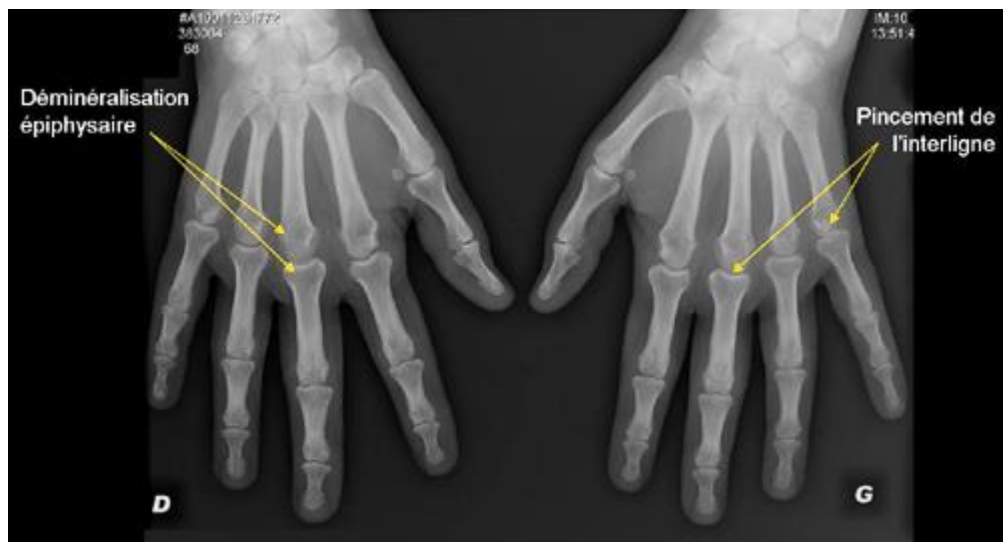


Figure 8 : Arthrographie des mains d'un patient atteint d'ostéoporose. [c]

1.6.1.2.4. Manifestations rénales [1] [6]

Les manifestations rénales ne sont que très rarement présentes lors de la découverte d'un lupus (15%). Cependant, lors de l'évolution de la maladie on les retrouve à hauteur de 40% des patients.

Le seul moyen de suivre l'apparition éventuelle de ces manifestations est de pratiquer régulièrement une surveillance des urines à travers des bandelettes urinaires. On recherche alors la présence d'un excès de protéines dans les urines (protéinurie) ou encore la présence de sang en quantité minime (micro-hématurie). Il peut également arriver que l'on détecte la présence de leucocytes dans les urines (leucocyturie) sans pour autant observer une infection urinaire.

L'atteinte rénale peut être totalement asymptomatique dans un premier temps avant d'évoluer très rapidement vers un état symptomatique. Ce phénomène suit le plus souvent les poussées du lupus. Dans des formes très avancées de la maladie, l'atteinte rénale peut être gravissime, amenant une insuffisance rénale responsable d'une diminution de la fonction d'élimination.

1.6.1.2.5. Manifestations neurologiques [1] [6] [8]

Il existe de nombreuses atteintes neurologiques répertoriées comme ayant un lien avec le LES. *L'American College of Rheumatology* a ainsi défini que l'on pouvait recenser 19 syndromes neurologiques pouvant être retrouvés au cours de la maladie. Parmi eux on retrouve 12 syndromes neurologiques centraux et 7 périphériques. (Voir ANNEXE 1).

Les principaux syndromes décrits sont :

- des maux de têtes importants (céphalées)
- des convulsions, mouvements anormaux
- une dépression, confusion, problèmes de mémoire

D'une manière générale, une grande partie des syndromes neurologiques observés peuvent être reliés à l'apparition d'un stress suite à l'annonce du diagnostic.

Enfin dans de très rares cas, le patient peut développer une psychose qui se traduit par une déstabilisation mentale importante accompagnée d'une altération des sentiments et de la pensée.

1.6.1.2.6. Manifestations hématologiques [1] [9]

Les atteintes hématologiques se manifestent par des cytopénies des diverses lignées du sang, le plus souvent en raison de la présence d'auto-anticorps attaquant ces lignées. Ces symptômes peuvent apparaître très précocement dans la chronologie de la maladie, c'est-à-dire avant l'apparition des symptômes ostéo-articulaires et dermatologiques.

Parmi les anomalies courantes, on retrouve une neutropénie n'ayant pas de réelle explication clinique ; une thrombopénie peut également survenir mais de manière modérée. En effet, on observera une thrombopénie profonde (< 50g/l) dans moins de 5% des cas, laquelle s'accompagnera d'hémorragie externe et interne.

1.6.1.2.7. Manifestations respiratoires [1] [6] [9]

Le LES peut atteindre toutes les couches du système respiratoire : plèvre, parenchyme, voies aériennes, circulation et muscles pulmonaires. Cependant la grande majorité des atteintes respiratoires sont situées au niveau de la plèvre.

Parmi les atteintes pleurales, on retrouve la pleurésie qui se caractérise par une inflammation du tissu. Le patient présentera alors très souvent une toux sèche ou une difficulté à respirer (dyspnée). Cette pleurésie est à l'origine d'une apparition de liquide autour du poumon (phénomène appelé épanchement pleural), lequel peut induire de forte douleur au niveau thoracique.

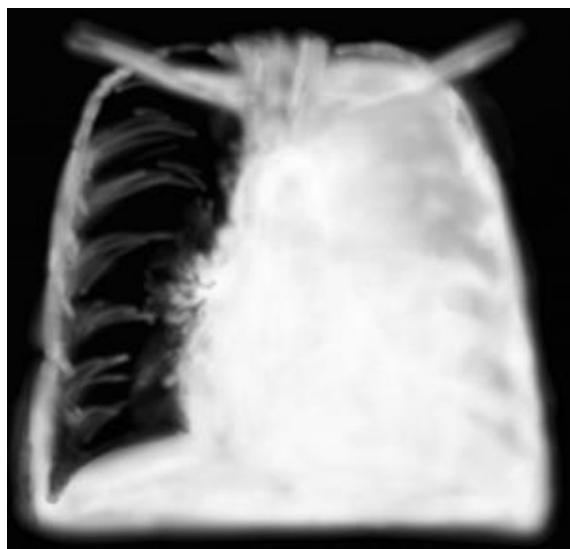


Figure 9 : Radiographie d'un épanchement pleural massif. [d]

Plus rarement, une atteinte de la tension pulmonaire peut survenir entraînant une hypertension artérielle pulmonaire qui constitue une complication grave du LES. Sa survenue est étroitement liée à la prise de certains médicaments (oestroprogestatifs) mais également à la grossesse.

1.6.1.2.8. Autres manifestations [1] [7] [10]

Diverses autres atteintes peuvent être retrouvées au cours de la maladie lupique : cardiovasculaires, digestives et hépatiques, ophtalmologiques ou encore musculaires.

Au niveau cardiaque, les trois feuillets du cœur peuvent être touchés. Ainsi, le développement d'une péricardite (inflammation de la paroi externe du cœur) est relativement courant chez environ 30% des patients. Le patient se plaindra alors de fortes douleurs thoraciques pouvant être récidivantes.

On retrouve ensuite la myocardite (inflammation du muscle cardiaque) à hauteur de 15% des malades. On observe alors à l'électrocardiogramme des troubles du rythme et/ou de conduction des signaux électriques. Le patient présentera des essoufflements accompagnés d'une sensation d'oppression thoracique. Il peut arriver que cette myocardite évolue vers une insuffisance cardiaque dans moins de 10% des cas.

Enfin les endocardites sont possibles (inflammation des valves cardiaques). Toutes les valves peuvent être atteintes mais le plus souvent ce sera la valve mitrale puis la valve aortique. Les complications sont rares mais peuvent mener à des embolies.

Au niveau vasculaire, on observe souvent une hypertension artérielle pouvant être soit primitive soit consécutive à une atteinte rénale, à la corticothérapie ou encore au SAPL. De même, les accidents thrombotiques sont très fréquents chez des patients lupiques présentant un SAPL. Enfin, les patients lupiques ont un risque accru d'athérosclérose accélérée qui constitue la première cause de décès tardif de la maladie. Les principales causes avancées seraient l'inflammation persistante des vaisseaux, le dépôt des complexes immuns et le SAPL.

Au niveau digestif et hépatique, on retrouve de nombreuses manifestations qui sont le plus souvent hétérogènes et non spécifiques du LES. Ainsi, on peut citer les hépatites, les pancréatites ou encore les péritonites. De plus, il arrive que l'on observe une splénomégalie et / ou une hépatomégalie.

Au niveau ophtalmologique, toutes les structures de l'œil peuvent être atteintes ainsi que les voies optiques. La rétine représente la structure optique la plus atteinte avec environ 10% des patients lupiques. Dans de rares cas (1%) une atteinte du nerf optique est retrouvée amenant une névrite optique. Une diplopie peut se développer en raison d'une atteinte du nerf oculomoteur.

Au niveau musculaire, on retrouve chez 70% des patients lupiques, une faiblesse musculaire accompagnée d'une myalgie observée lors d'examens de palpation.

1.6.2. Examens biologiques

Une fois la description clinique effectuée, le rôle des examens paracliniques sera d'étayer le diagnostic, de rechercher les atteintes les plus fréquentes et d'établir un diagnostic différentiel.

1.6.2.1. Examens permettant d'étayer le diagnostic

1.6.2.1.1. Anticorps anti-nucléaires [1]

Rappelons que les auto-anticorps du LES sont principalement dirigés contre les éléments nucléaires, d'où la formation d'auto-anticorps anti-nucléaire (AAN). La recherche de ces derniers est donc primordiale afin de poser un diagnostic : 98% des patients atteints de LES présenteront ces AAN. Cependant si l'absence de ces derniers rend improbable le diagnostic de LES, leur présence n'est pas pour autant caractéristique de la maladie. On peut ainsi les retrouver dans d'autres maladies systémiques, viroses (cytomégalovirus par exemple), prise de certains médicaments (hydralazine, isoniazide, procaïnamide ...).

La recherche de ces AAN se fait généralement par la technique d'immunofluorescence indirecte sur cellule Hep-2 (*Human Epithelial cell line type 2*). Cette technique consiste à déposer le sérum du patient sur une lame contenant l'antigène des auto-anticorps recherchés. Après incubation et lavage de la lame, on ajoute des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par un fluorochrome. Ces anticorps iront alors se coupler avec les auto-anticorps nucléaires provenant du sérum du patient. Après un second lavage, la lecture est réalisée à l'aide d'un microscope à fluorescence qui captera l'émission de fluorescence du fluorochrome qui ne sera présente que s'il y a les auto-anticorps (Fig 10).

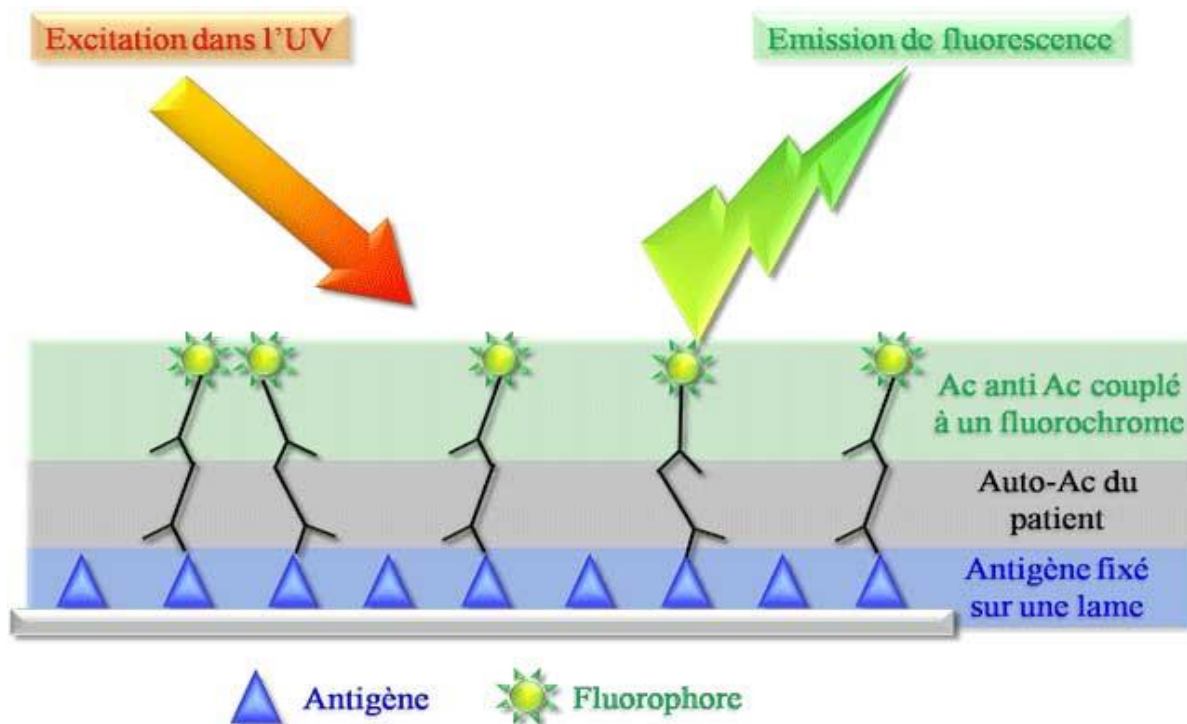


Figure 10 : Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte. [e]

Ce test se révèle positif dans le cas où le titre (inverse de la dernière dilution positive) sera supérieur au 1/80^{ème}. La spécificité des AAN doit alors être précisée. Le laboratoire d'analyse peut alors procéder à la recherche d'anticorps anti-ADN natif et ce même si la prescription d'examens biologiques ne le prévoit pas.

1.6.2.1.2. Anticorps anti-ADN natif [1] [2]

Bien que leur recherche soit plus souvent négatif que les précédents, en cas de positivité ils sont beaucoup plus significatifs.

Il existe trois tests principaux pour rechercher ces anticorps. Ces tests sont réalisés par ordre de spécificité décroissante : test de Farr, immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae* et enfin test ELISA.

Le test de Farr ou test radio-immunologique constitue le test de référence à l'heure actuelle de par sa forte spécificité. Cette technique va utiliser de l'ADN double brin marqué par

un radio-isotope. Dans une première étape le sérum du patient sera mis à incuber avec cet ADN double brin marqué. Si le sérum contient des anticorps anti-ADN natif il se formera alors des complexes immuns. La seconde étape consiste à ajouter un réactif capable de précipiter les complexes immuns qui sont alors récupérés après centrifugation, cette étape servant à éliminer le surnageant contenant de l'ADN double brin marqué, non lié à un anticorps. La dernière étape consiste à effectuer la lecture par mesure de la radioactivité du précipité, laquelle présente une proportionnalité entre la mesure observée et le taux d'anticorps anti-ADN natif. Il est à noter que bien que cette méthode soit la méthode de référence, ce test présente des inconvénients liés à l'emploi des radioéléments et reste donc réservé à certains laboratoires spécialisés (Fig 11).

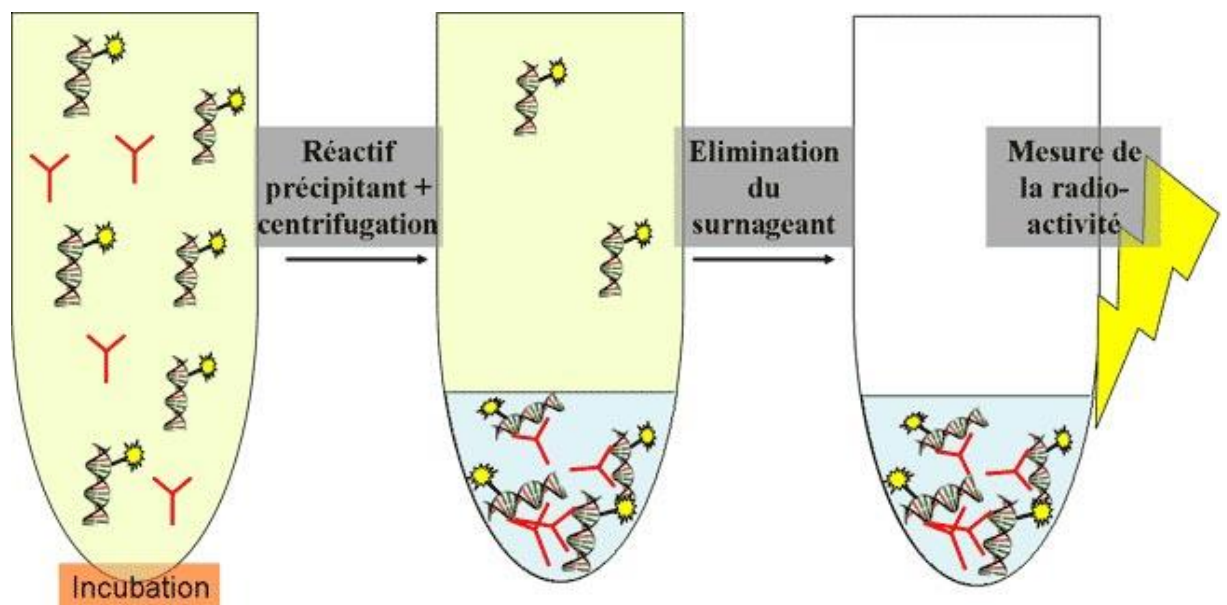


Figure 11 : Principe du test de Farr ou test radio-immunologique. [f]

Le test d'immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae* est un test souvent utilisé par les laboratoires n'ayant pas l'agrément pour l'utilisation des radioéléments. Ce test présente une bonne spécificité ainsi qu'un coût très faible. Le principe est le même que le test utilisé pour la recherche des AAN. On utilisera comme substrat initial un protozoaire flagellé : *Crithidia luciliae*. Ce parasite a la particularité de posséder un kinétoplaste riche en ADN bicaténaire qui peut être comparé à une mitochondrie. Les anticorps anti-ADN natif viendront alors se fixer sur cet ADN bicaténaire. Cette technique permet un dosage semi-quantitatif des anticorps. Cependant des inconvénients ont pu être décrits comme : la présence de faux positifs liés à la présence d'anticorps anti-histones, la spécificité inférieure à celle du test de

Farr, la difficulté de lecture de la fluorescence entre noyau, base du flagelle et kinétoplaste pouvant générer de faux positifs.

Le test ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) est un test immuno-enzymatique présentant une très forte sensibilité associée à une faible spécificité rendant ce test uniquement utilisable devant un contexte clinique évocateur de LES. Il possède aussi l'avantage d'avoir un faible coût de revient. Le principe de ce test est d'utiliser une microplaque contenant des puits recouverts d'ADN bicaténaire. On dépose alors le sérum du patient dans ces puits et on laisse incuber. Puis dans une seconde étape, on effectue un lavage des puits avant d'y ajouter des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par une enzyme. Enfin dans une dernière étape, après avoir effectué un nouveau lavage des puits, on ajoute un substrat incolore de l'enzyme qui génèrera un produit coloré. La lecture s'effectuera via un spectrophotomètre avec une proportionnalité entre l'intensité lumineuse lue et la quantité d'anticorps présente (Fig 12).

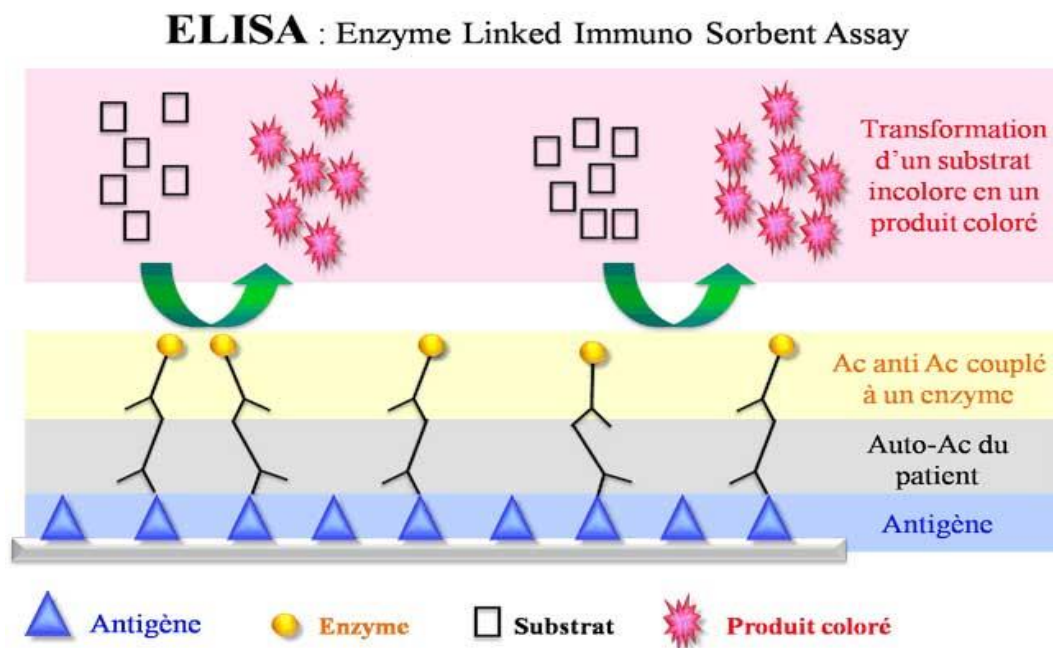


Figure 12 : Principe du test immuno-enzymatique de type ELISA. [g]

Ainsi devant un examen clinique faisant penser à un LES, la présence d'un titre d'AAN positif associée à la positivité de l'un des tests des anticorps anti-ADN natif permet de poser le diagnostic de LES. Cependant l'absence de ces anticorps n'exclut pas pour autant le diagnostic.

1.6.2.1.3. Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles [1] [11]

Aussi appelé Anti-ENA (Extractable Nuclear Antigens), ces anticorps sont le plus souvent dirigés contre certains éléments particuliers du noyau : les ribonucléoprotéines nucléocytoplasmiques. Il en existe trois types principaux : les anti-Sm, anti-Ro/SSA et anti-La/SSB.

Les anti-Sm font référence à l'antigène Smith baptisé ainsi car il fut découvert chez une patiente présentant un LES en 1959, Stéphanie Smith. Cet antigène est en fait un complexe d'acide ribonucléique (ARN) associé à de nombreuses protéines. Chez les patients atteints de LES, 30% d'entre eux développeront ces anticorps-anti-Sm, hautement spécifiques du LES.

Les anti-Ro/SSA et anti-La/SSB font référence à deux protéines particulières : la protéine SSA mesurant 60kDa et la protéine phosphorylée SSB de 48 kDa. Ces deux protéines sont associées au complexe ribonucléoprotéique et jouent un rôle dans la transcription et l'élongation des ARNm. Les anti-SSA seront présents dans 30 à 50% des cas de LES. Ils sont que très peu spécifiques de la maladie car on peut également les retrouver dans la polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans le syndrome de Gougerot-Sjogren. Il en va de même pour les anti-La/SSB que l'on retrouvera à hauteur de 18 à 28% au cours d'un LES. Il est important de noter que ces deux types d'anticorps sont souvent retrouvés chez les patients atteints de LES qui présentent des lésions cutanées.

La technique pour détecter ces anticorps sera l'immuno-empreinte aussi couramment appelé « Western Blot ». Cette technique présente l'avantage d'associer deux méthodes : le pouvoir de séparation de l'électrophorèse et la sensibilité de l'immunodétection.

Dans un premier temps différentes protéines jouant le rôle d'antigène sont mises sur un gel d'électrophorèse. Après application d'un courant électrique les divers éléments seront séparés selon leur poids moléculaire. Plus un élément sera lourd, plus sa vitesse de migration sera faible. Une fois cette étape réalisée les protéines sont transférées sur une membrane de nitrocellulose ou de PVDF (Polyvinylidene fluoride). Par la suite, on réalise le blocage de la membrane afin de limiter les interactions non spécifiques entre anticorps et membrane. Ce blocage se réalise dans une solution de protéines concentrées. On ajoute alors le sérum du patient sur la membrane puis on laisse incubé. Il se crée alors des liaisons entre les protéines

jouant le rôle d'antigène et les anticorps éventuels présents dans le sérum du patient. Enfin dans une dernière étape, des anticorps secondaires marqués dirigés contre les anticorps que l'on souhaite observés sont ajoutés afin de révéler leur position sur le gel (Fig 13).

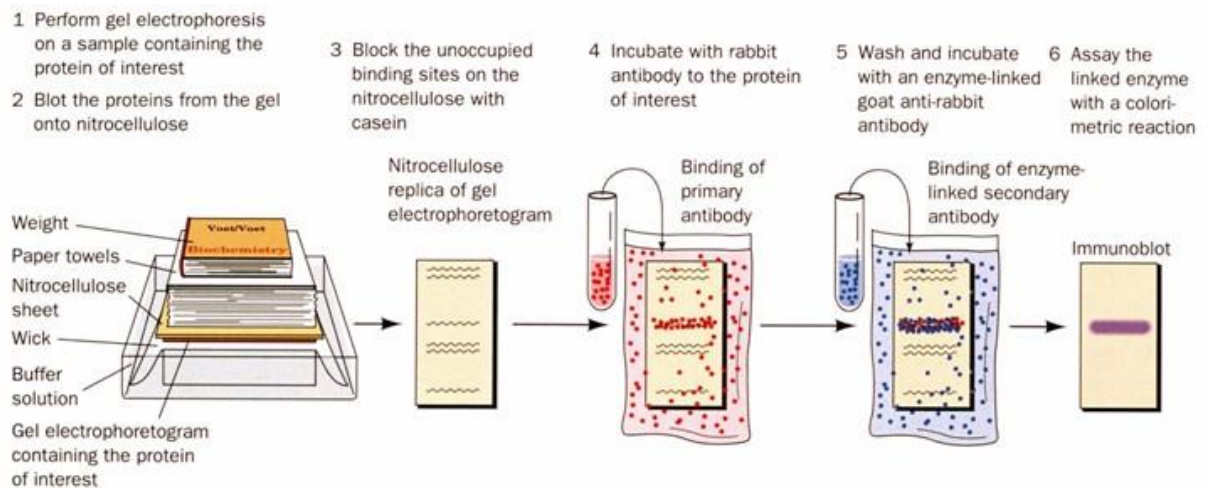


Figure 13 : Principe du « Western Blot » [11]

L'absence d'anticorps-antigènes nucléaires solubles n'exclut pas le diagnostic de LES. Leur présence peut soit le confirmer soit l'assurer avec les anticorps anti-Sm.

1.6.2.1.4. Anticorps anti-phospholipides [1] [12] [13] [14]

Environ 30% des patients lupiques présentent un type particulier d'anticorps : les anticorps anti-phospholipides (AAP). Pour rappel, les phospholipides sont des composants normaux des membranes cellulaires de l'organisme. Le développement de ces anticorps induit la survenue de thromboses artérielles et veineuses, d'avortements répétés ainsi que de thrombopénies. Tous les phénomènes cliniques ou biologiques induits par ces anticorps sont regroupés sous un terme défini par Harris en 1987 : le syndrome des antiphospholipides (SAPL). Il est important de souligner que ce SAPL n'est pas retrouvé que dans le LES mais peut également survenir de manière autonome : on parle alors de syndrome primaire des antiphospholipides par opposition avec le syndrome secondaire des antiphospholipides retrouvé lors d'un LES.

Le groupe des AAP est composé d'un groupe large et multiple d'immunoglobulines directement dirigées contre des structures phospholipidiques et/ou contre des protéines associées aux phospholipides. Il existe trois types principaux d'anticorps retrouvés dans le SAPL associé à un lupus :

- anticoagulant circulant de type lupique : dans la population générale cette anomalie est retrouvée à hauteur de 2%. La présence de ces anticorps est détectée par allongement du temps de céphaline activé (TCA), c'est-à-dire, par un allongement du temps de saignement. Cette anomalie n'est alors pas corrigée par un excès de plasma normal mais par un excès de phospholipides. Paradoxalement, ces personnes auront un risque accru de thromboses.
- anticorps anticardioline d'isotype IgG et IgM : ces anticorps portent le nom d'« anti-cardiolipine » car on utilise un antigène particulier pour les détecter durant les tests ELISA : la cardiolipine. Ces anticorps, tout comme les suivants, sont potentiellement thrombogènes.
- anticorps anti-b2glycoprotéine 1 d'isotype IgG et IgM : ces anticorps sont eux aussi détectés par le test ELISA et peuvent être à l'origine de thromboses.

1.6.2.1.5. Dosage du complément CH50 et fractions C3 et C4 [1]

Le système du complément est un ensemble composé d'au moins 20 protéines, impliqué dans la réponse immunitaire non spécifique.

Dans la maladie lupique on recherchera une hypocomplémentarité qui aura pour conséquence principale, une diminution de la clairance des complexes immuns, lesquels se déposeront directement dans les tissus. Elle est retrouvée fréquemment et peut être due à deux mécanismes principaux :

- un déficit constitutionnel primaire, le plus souvent familial, de l'une des fractions du complément : ce déficit prédispose le patient à développer un lupus.

- un déficit secondairement acquis : ce déficit sera dû à une consommation élevée du complément qui sera fixé puis activé par les complexes immuns du LES. On observera donc une chute du complément hémolytique total associé ou non à une chute des fractions C3 et C4 notamment lors des poussées lupiques.

Rq: Ce dosage du complément et de ses fractions évolue au cours de la maladie, il peut donc être utilisé comme marqueur évolutif à l'exception des patients porteur d'un allèle dit « nul » du facteur C4 ; en effet la concentration en C4 sera alors fortement abaissée en permanence même hors contexte de maladie.

1.6.2.1.6. Autres examens biologiques [1]

La réalisation de divers autres examens biologiques est courante afin de rechercher un syndrome inflammatoire :

- C Réactive Protéine (CRP)
- vitesse de sédimentation
- hyperfibrinémie
- hyper alpha-2 globulinémie.

De même on effectue une électrophorèse des protéines afin de rechercher une hypergammaglobulinémie polyclonale.

Un exemple d'examen biologique à but diagnostique d'une patiente atteinte de LES est présenté en ANNEXE 2.

1.6.2.2. Examens permettant de rechercher les atteintes les plus fréquentes

Tous ces examens ne seront réalisés qu'en présence de lésions de l'organe pouvant faire suspecter un LES. Les principaux examens réalisés porteront sur les atteintes cutanées, ostéo-articulaires, rénales, neuropsychiatriques, cardiaques, respiratoires et hématologiques.

1.6.2.2.1. Atteintes cutanées [1]

En cas d'atteintes cutanées, l'examen de référence sera la biopsie cutanée.

Cet examen est fortement recommandé dans les cas suivants : purpura vasculaire, ulcération, lésions atrophiques.

Cette biopsie cutanée consiste à récupérer une « carotte » transversale de la peau contenant l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Fig 14). Il existe plusieurs techniques pour réaliser cette biopsie.

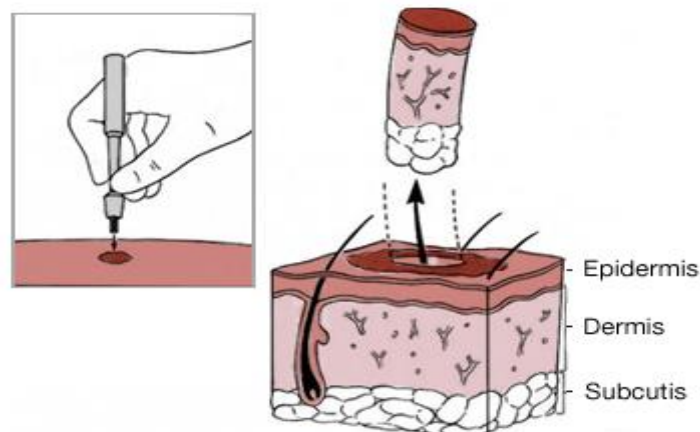


Figure 14 : Principe de la biopsie cutanée. [h]

Par la suite, on utilisera une méthode immunologique : l'immunofluorescence cutanée directe. Son objectif sera de rechercher l'éventuelle présence d'auto-anticorps et/ou du complément présent au niveau cutané. En cas de présence de ces éléments, cette technique permettra de confirmer ou d'infirmer la nature lupique de la lésion.

Une observation d'une coupe histologique de la peau (Fig 15) peut également aider à déterminer la nature lupique de la lésion :

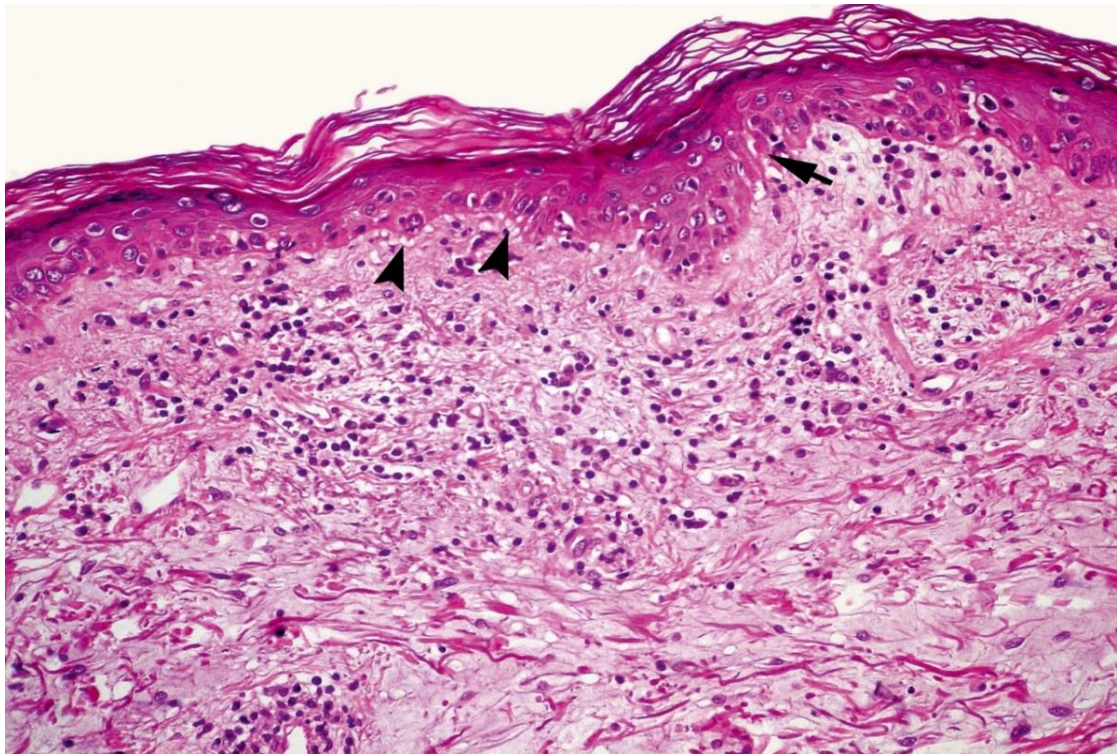


Figure 15 : Observation microscopique d'une coupe de peau après la technique d'immunofluorescence directe. [i]

Rq : La flèche montre l'infiltrat lymphocytaire responsable de la mort par apoptose des kératinocytes de la couche basale. La pointe la flèche montre quant à elle le phénomène de vacuolisation de la jonction dermo-épidermique.

1.6.2.2.2. Atteintes ostéo-articulaires [1]

Au niveau des atteintes articulaires, la radiographie ne présente que très peu d'intérêt du fait que le LES n'induit pas de destruction ou de déformations de l'articulation.

Au niveau osseux, la recherche d'une ostéonécrose de la tête fémorale peut être réalisée avec différentes techniques : radiographie de la hanche, scintigraphie osseuse, scanner ou IRM.

1.6.2.2.3. Atteintes rénales [1] [15]

Comme vue précédemment, la surveillance des urines est la première étape dans le diagnostic de l'atteinte rénale. Les facteurs de suivi seront donc la créatininurie ainsi que la protéinurie. On définira alors un ratio protéinurie/créatininurie ainsi que la protéinurie des 24 heures. En pratique, la protéinurie des 24 heures est beaucoup plus utilisée. En parallèle, une étude du sédiment urinaire via ECBU (Examen CytoBactériologique des Urines) permettra de mettre en évidence une éventuelle hématurie, leucocyturie et de cylindres urinaires.

Dans le cas où une protéinurie des 24 heures serait supérieure à 0,5 g/jour et que le contexte infectieux a été écarté, il est alors recommandé d'effectuer une biopsie rénale. Cette biopsie rénale est un examen difficile à réaliser et demande donc du personnel compétent pour pouvoir l'effectuer. Le plus souvent elle sera réalisée par voie percutanée mais si le patient montre des troubles de l'hémostase alors la voie utilisée sera la voie transjugulaire. Une fois le prélèvement récupéré, la biopsie rénale devra comporter un examen en microscopie optique (Fig 16) et un en immunofluorescence. L'étude histologique montre principalement des atteintes glomérulaires même si toutes les parties du rein peuvent être touché par le LES.

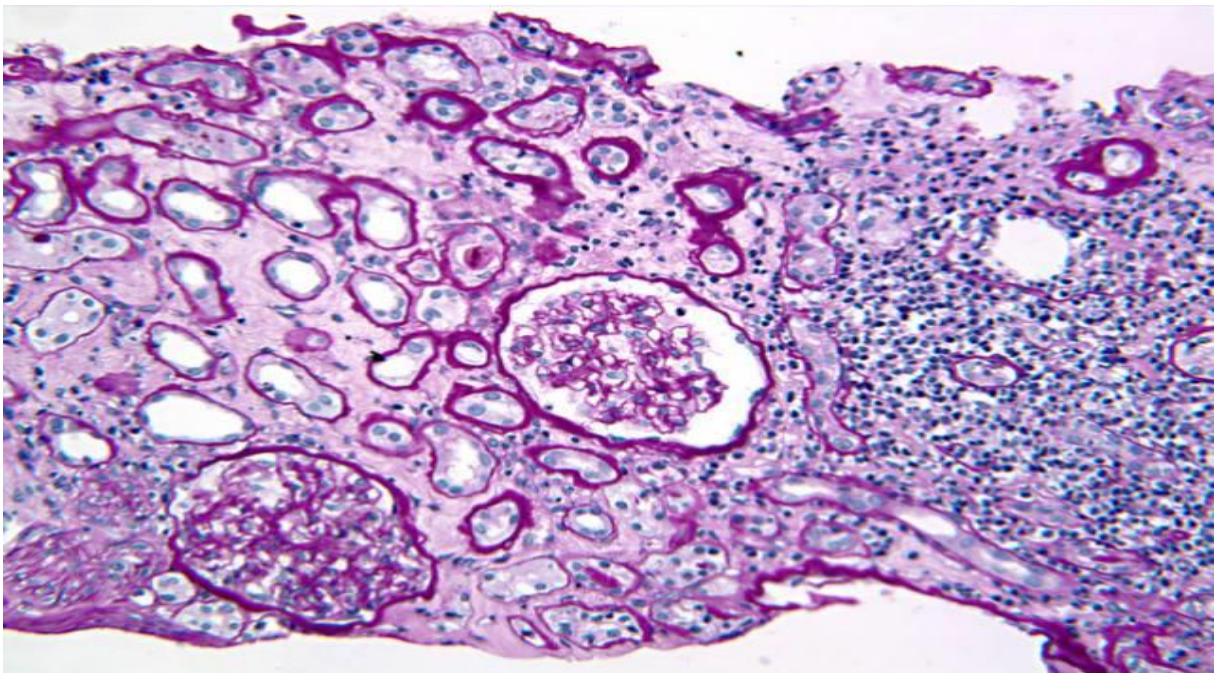


Figure 16 : « Carotte » d'une biopsie rénale vue au microscope optique. [j]

Depuis 2003, la *Society of Nephrology/ Renal Pathology Society* (ISN/RPS) a élaboré une classification des glomérulonéphrites lupiques (GNL) présentant 6 classes principales. Ces six classes sont définies selon les observations en microscopie optique et/ou en immunofluorescence. Voici cette classification :

Tableau 3 : Classification des glomérulonéphrites lupiques (ISN/RPS 2003). [15]

Classe	Nom	Description
I	GNL mésangiale minime	Glomérule normal en microscopie optique Dépôts immuns dans le mésangium en IF
II	GNL mésangioproliférative	Hypercellularité mésangiale pure en MO Dépôts immuns mésangiaux en IF
III	GNL focale	Prolifération endo et extracapillaire touchant moins de 50% des glomérules en MO Dépôts immuns mésangiaux en IF
IV	GNL diffuse	Prolifération endo et extracapillaire touchant plus de 50% des glomérules en MO Dépôts immuns mésangiaux en IF
V	GNL extramembraneuse	Dépôts immuns sous-épithéliaux, globaux ou segmentaires en MO ou en IF. Doit toucher plus de 50% des glomérules et plus de 50% de la surface glomérulaire
VI	GNL scléreuse avancée	Plus de 90% des glomérules sont complètement sclérosés, sans activité résiduelle

D'une manière schématique, les classes I et II ne toucheront que le mésangium avec une hypercellularité et la présence de dépôts immuns. Dans les classes III et IV, c'est les cellules endothéliales qui seront touchées à travers une destruction de ces cellules mais aussi de la barrière capillaire qui pourra alors permettre l'infiltration de cellules inflammatoires. La

classe V quant à elle sera secondaire à une atteinte des cellules endothéliales. Enfin la classe VI verra une sclérose presque complète des glomérules qui ne pourront donc plus assurer leur rôle de filtration.

Rq : la classification distingue les lésions actives des lésions chroniques dans les classes III et IV. L'association des deux est également possible.

1.6.2.2.4. Atteinte neuropsychiatrique [16]

Il n'existe pas de réels examens biologiques permettant de confirmer un neurolupus en raison de l'absence d'auto-anticorps spécifiques de ces atteintes. Certaines études tendent à montrer l'implication des anticorps *Anti-Actin-Related Proteins* (Anti-ARP) en cas de troubles cognitifs et psychiatriques mais leur valeur diagnostique doit encore être étudiée. Le diagnostic repose donc essentiellement sur l'aspect clinique.

Cependant il est important d'exclure une éventuelle infection en réalisant le plus souvent une ponction lombaire avec étude du liquide céphalo rachidien. De même en cas d'atteinte centrale du système nerveux, une IRM ou un scanner cérébral seront réalisés dans le but de rechercher d'éventuelles atteintes de la substance blanche. Un électroencéphalogramme peut également aider à confirmer le diagnostic mais les altérations du tracé ne seront que peu spécifiques.

1.6.2.2.5. Atteinte hématologique [1]

Dans le cas d'une anémie, on réalisera un hémogramme avec numération des réticulocytes afin de définir le type d'anémie observée.

Si l'on suspecte une anémie hémolytique d'origine immunologique, on pourra réaliser un test de Coombs direct aussi appelé test direct à l'antiglobuline humaine. Ce test a pour but de mettre en évidence la présence d'anticorps fixés à la surface des hématies du patient. Pour ce faire, on réalise trois étapes distinctes. La première consiste à détecter la présence

d'anticorps à la surface des hématies, on amène donc des antiglobulines polyspécifiques sur le sérum du patient. Si une agglutination est observée alors le test est positif (Fig 17).

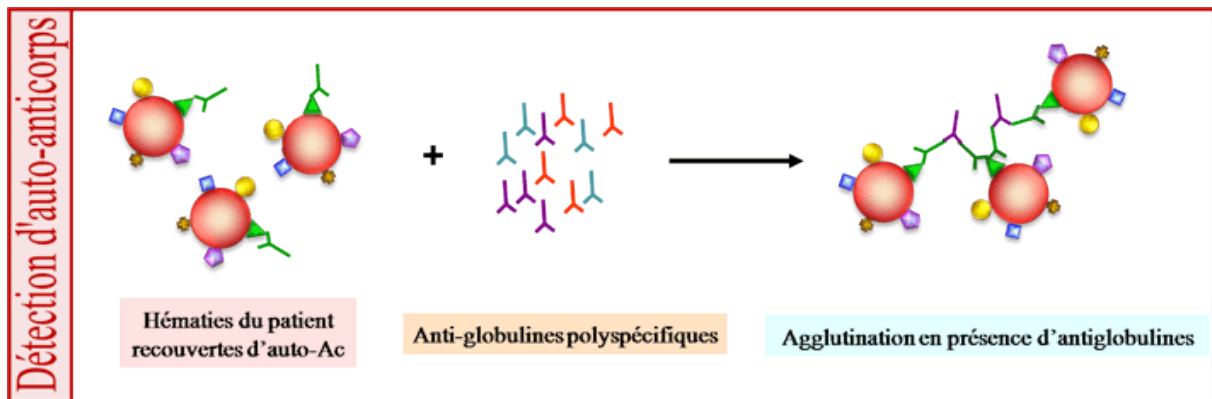


Figure 17 : Principe de la détection des auto-anticorps sur les hématies. [k]

La deuxième étape consiste à déterminer le type d'anticorps fixés sur les hématies. Pour ce faire, des anti-globulines monospécifiques (anti-IgG, anti-IgM, anti-Complément) sont ajoutées au sérum du patient. De la même façon que précédemment si on observe une agglutination le test se révèle positif et on connaîtra alors la spécificité isotypique des anticorps (Fig 18).

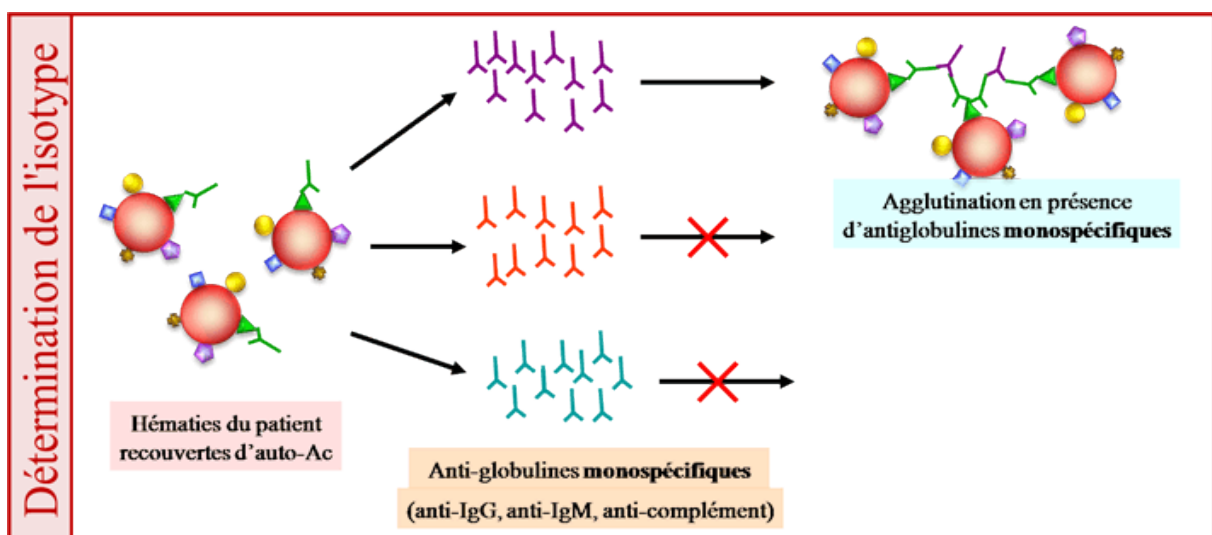


Figure 18 : Principe de la recherche isotypique des anticorps. [l]

La dernière étape aura pour but de déterminer la spécificité antigénique des anticorps, c'est-à-dire sur quel antigène se fixent-ils. Cette fois ci, on réalisera une élution des anticorps présents sur les hématies du patient que l'on mettra en contact directement avec des hématies présentant un phénotype connu. En cas d'agglutination, on saura alors à quel antigène les anticorps se fixent (Fig 19).

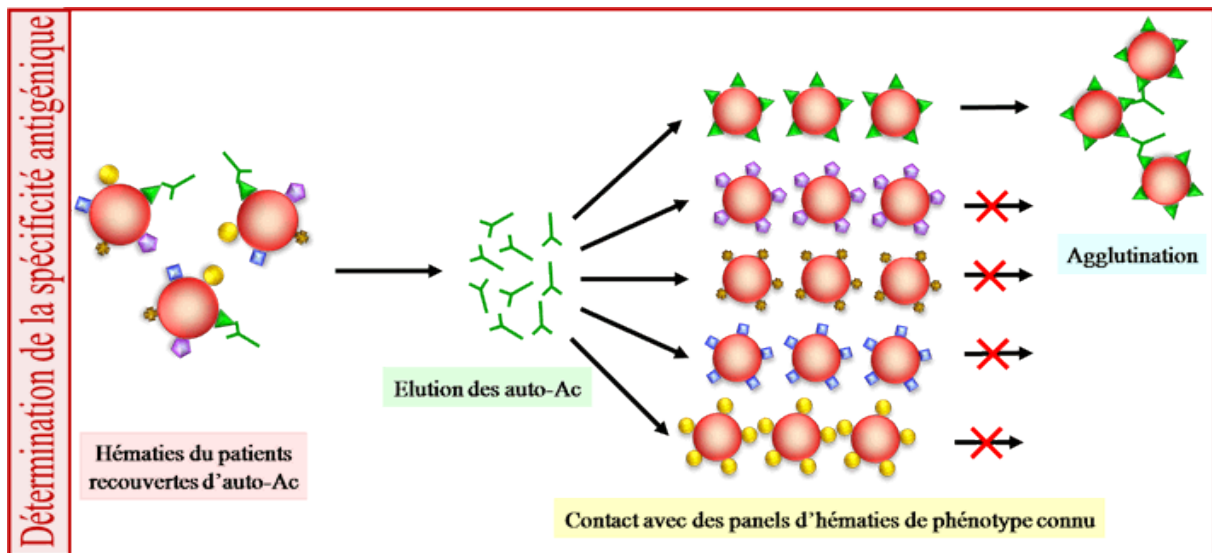


Figure 19 : Principe de la recherche de la spécificité antigénique des anticorps. [m]

Rq : Le test de Coombs direct peut être réalisé à différentes températures car il existe des anticorps actifs uniquement à chaud ou à froid.

Un myélogramme peut être réalisé en cas de de cytopénie c'est-à-dire si on observe une anémie arégénérative (réticulocytes < 100 G/l) non expliquée, une thrombopénie ou encore une neutropénie.

1.6.2.2.6. Atteinte respiratoire [1]

Nous avons vu précédemment que l'atteinte respiratoire principale était une pleurésie. On effectuera dans ce cas une radiographie du thorax de face/profil accompagné le plus souvent d'un scanner thoracique. Il faut noter que l'on effectue que très rarement une ponction pleurale du fait de la résolution du problème par les corticoïdes.

Dans le cas d'une suspicion d'hypertension pulmonaire, on pratiquera une échocardiographie laquelle devra forcément être couplée à un cathétérisme cardiaque droit. Cet examen consiste à introduire un cathéter jusqu'à l'artère pulmonaire droite afin d'y mesurer les pressions de l'oreillette droite, du ventricule droit, de l'artère pulmonaire ainsi que des capillaires pulmonaires. Enfin un test de marche sur 6 minutes peut être réalisé afin d'aider à poser le diagnostic.

1.6.2.3. Examens permettant d'établir un diagnostic différentiel [1] [17]

Un LES peut être confondu avec d'autres maladies et/ou infections, il est donc important d'effectuer des examens aidant à exclure ces différents diagnostics différentiels.

1.6.2.3.1. Infections

Certaines infections peuvent mimer les effets d'un LES. Il s'agit donc d'effectuer des sérologies du Virus de l'Immunodéficience Acquisée Humaine (VIH), Virus de l'Hépatite C (VHC) ainsi que du Parvovirus B19 afin d'exclure une éventuelle infection par ces virus.

1.6.2.3.2. Polyarthrite rhumatoïde

Il peut être parfois difficile de dissocier un LES d'une polyarthrite rhumatoïde. Pour ce faire, on recherchera alors la présence d'anticorps antiprotéine citrulinée (Anti-CCP). Ce type d'anticorps sera retrouvé uniquement dans la polyarthrite rhumatoïde ce qui permettra de poser le diagnostic.

1.6.2.3.3. Syndrome de Gougerot-Sjögren

Ce syndrome et le LES présentent des points communs notamment la présence d'anticorps anti SSA et SSB. Pour les dissocier il faudra effectuer une biopsie des glandes salivaires accessoires et rechercher une sialadénite lymphocytaire focale histologique caractéristique de cette maladie auto-immune.

2. Principales manifestations dermatologiques du LES

Dans cette partie, nous rappellerons tout d'abord des généralités sur la structure de la peau, puis nous détaillerons les principales lésions dermatologiques du LES. Seules les lésions les plus courantes seront étudiées en raison du grand nombre de lésions existantes qui peuvent faire l'objet d'une thèse entière de médecine. Ainsi, toutes les formes de lupus érythémateux cutané bulleux ne seront pas décrites ainsi que des formes plus rares comme les infiltrats lymphocytaires de type JK ou encore les mucinoses lupiques.

2.1. Rappels sur la structure de la peau

La peau est l'organe le plus visible et le plus étendu du corps humain avec une surface estimée de 1.8 m² et un poids de 3 kg en moyenne chez un adulte pesant 70 kg. De plus, cet organe est en continuité directe avec les muqueuses tapissant les cavités du corps humain.

La peau assure plusieurs rôles pour le corps. Parmi ces rôles, on peut citer sa fonction de protection. En effet, la peau étant en contact direct avec l'environnement extérieur, elle doit assurer un rôle de barrière contre les microorganismes ou encore certains agents toxiques comme les UV par exemple. La peau joue également un rôle de régulation du passage de l'eau, des électrolytes ainsi que de la température. La peau possède également son propre système immunitaire afin de lutter contre les infections pouvant survenir à ce niveau. Enfin, elle intervient dans le système sensoriel via la sensation du toucher, de la douleur ou encore via divers stimuli (démangeaisons ...).

La peau possède une organisation particulière que l'on peut diviser en trois compartiments : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. A ces trois structures, vient s'ajouter la jonction dermo-épidermique qui aura une importance fonctionnelle mais que nous ne développerons pas dans cette thèse. La structure générale de la peau est décrite dans la figure ci-dessous (Fig 20) :

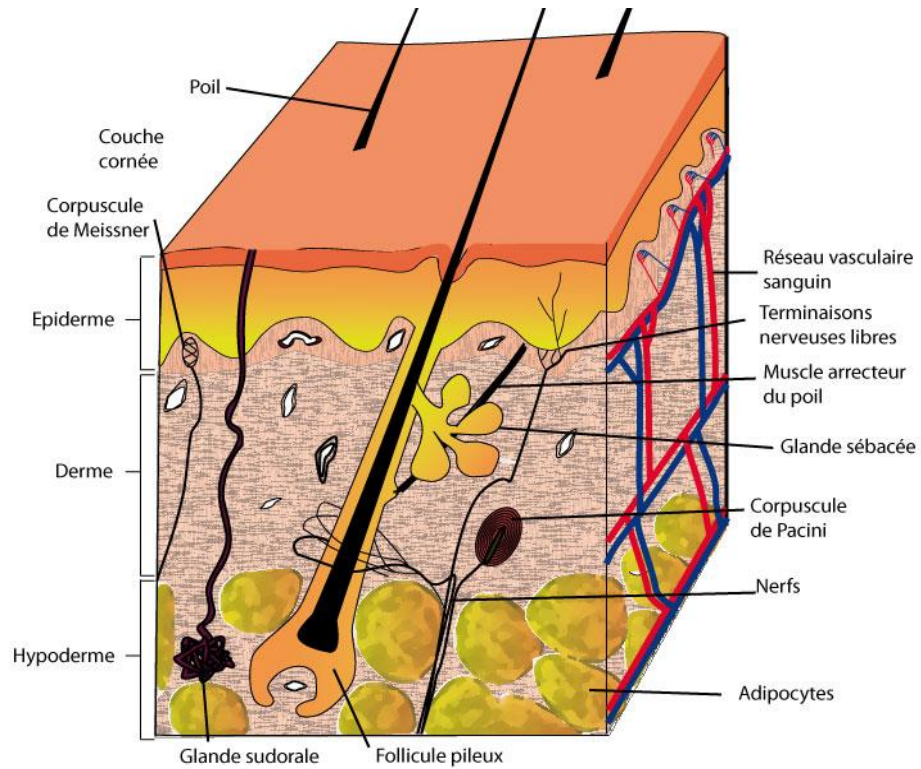


Figure 20 : Schéma de la structure de la peau. [n]

Voici ce que l'on observe au niveau microscopique (Fig 21) :

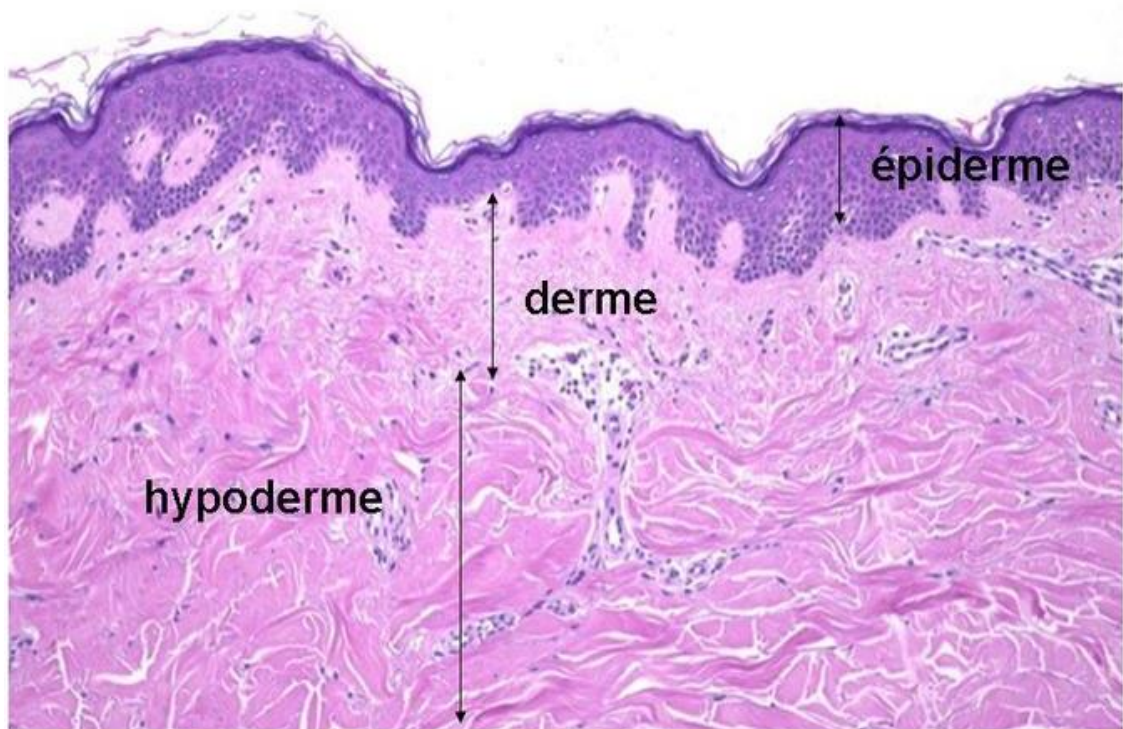


Figure 21 : Différentes couches de la peau vue au microscope. [o]

2.1.1. L'épiderme [18] [19]

La première structure de la peau est l'épiderme qui se trouve sur la face la plus externe de l'organe. Son rôle sera principalement d'assurer la protection du corps contre les agressions extérieures. Il est constitué d'un épithélium de revêtement dit pavimenteux (c'est-à-dire squameux) et kératinisé (non vascularisé). Cet épithélium est par ailleurs mince et stratifié, c'est-à-dire qu'il est formé de la superposition de diverses cellules plates réparties en diverses couches. Ainsi, on définit cinq couches dans l'épiderme : la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche claire et enfin la couche cornée. Cette organisation est représentée dans la figure ci-dessous (Fig 22) :

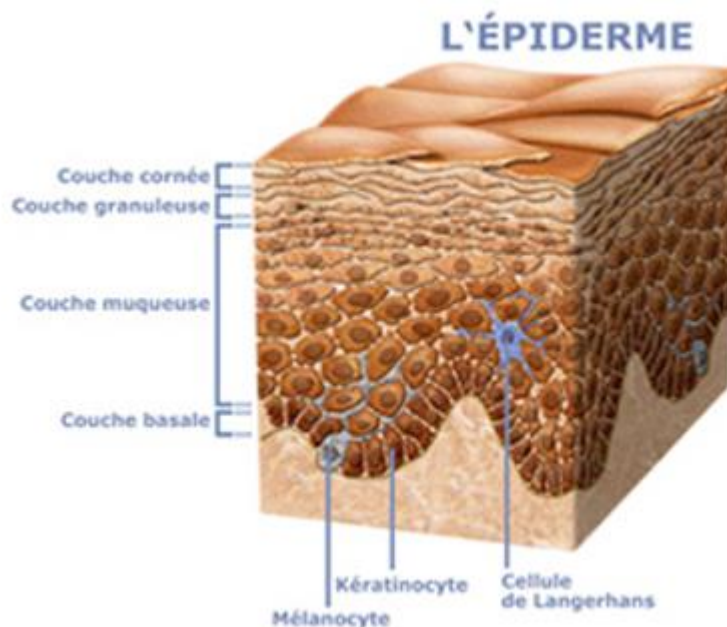


Figure 22 : Les cinq couches de l'épiderme. [p]

L'épiderme est constitué à 80% de cellules particulières appelées kératinocytes. Ces cellules migrent (durée : 21 à 28 jours) de la profondeur (couche basale) jusqu'à la surface (couche cornée) où elles se différencient. Les 20% de cellules restantes sont disposées entre les kératinocytes et sont principalement des mélanocytes, des cellules de Langerhans et des cellules de Merkel.

2.1.1.1. La couche basale [18] [19] [20] [21] [22]

Cette couche aussi appelée *stratum basale*, est la couche la plus profonde et présente un contact direct avec la jonction dermo-épidermique. C'est un lieu de prolifération cellulaire intense des kératinocytes (cellules souches) qui auront la faculté de donner naissance à des cellules filles qui migreront dans les couches supérieures de l'épiderme. De plus, on y retrouve des mélanocytes responsables de la coloration de la peau à travers l'accumulation de grains de mélanine. On y rencontre également des cellules de Merkel, très présentes au niveau des structures sensorielles (lèvres, paumes, pulpe des doigts ...) en raison de leur rôle de mécanorécepteur.

2.1.1.2. Couche épineuse [18] [19] [20] [21] [22]

Cette couche aussi appelée *stratum spinosum*, est constituée de quatre à huit assises de cellules variant selon l'épaisseur de la peau. Les cellules situées dans les couches profondes sont polyédriques (cubiques) alors qu'elles deviennent de plus en plus aplaties en arrivant dans les couches superficielles. C'est également dans cette couche que l'on retrouve le plus grand nombre de cellules de Langerhans intervenant dans le système immunitaire de la peau. On l'appelle couche épineuse en raison du prolongement des cellules qui forment des épines en microscopie.

2.1.1.3. Couche granuleuse [18] [19] [20] [21] [22]

Cette couche porte également le nom de *stratum granulosum*. On retrouve de deux à quatre strates de cellules selon l'épaisseur de la peau. Ces cellules possèdent un noyau commençant à dégénérer ainsi qu'une diminution du nombre d'organites cytoplasmiques.

2.1.1.4. Couche claire [18] [19] [20] [21] [22]

On nomme cette couche également par le nom de *stratum lucidum*. On observe la présence de deux à cinq assises de cellules très aplaties et totalement anucléées. Il s'agit donc de kératinocytes morts. On retrouve cette couche uniquement au niveau de peaux épaisses type plantes des pieds ou paumes.

2.1.1.5. Couche cornée [18] [19] [20] [21] [22]

Le *stratum corneum* est composé du dernier stade de différenciation des kératinocytes. On nomme alors ces cellules cornéocytes. Ces derniers sont totalement aplatis, dénués de noyaux et totalement kératinisés. Les espaces intracellulaires sont composés d'un ciment intercornéocytaire qui aura pour principal rôle de réduire la perte d'eau mais aussi d'assurer la cohésion et l'hydrophobie de la peau à travers sa composition riche en stérol, acides gras libres et phospholipides.

2.1.1.6. Coupe histologique

Dans la coupe histologique (Fig 23) ci-dessous, on retrouve les différentes couches de l'épiderme :

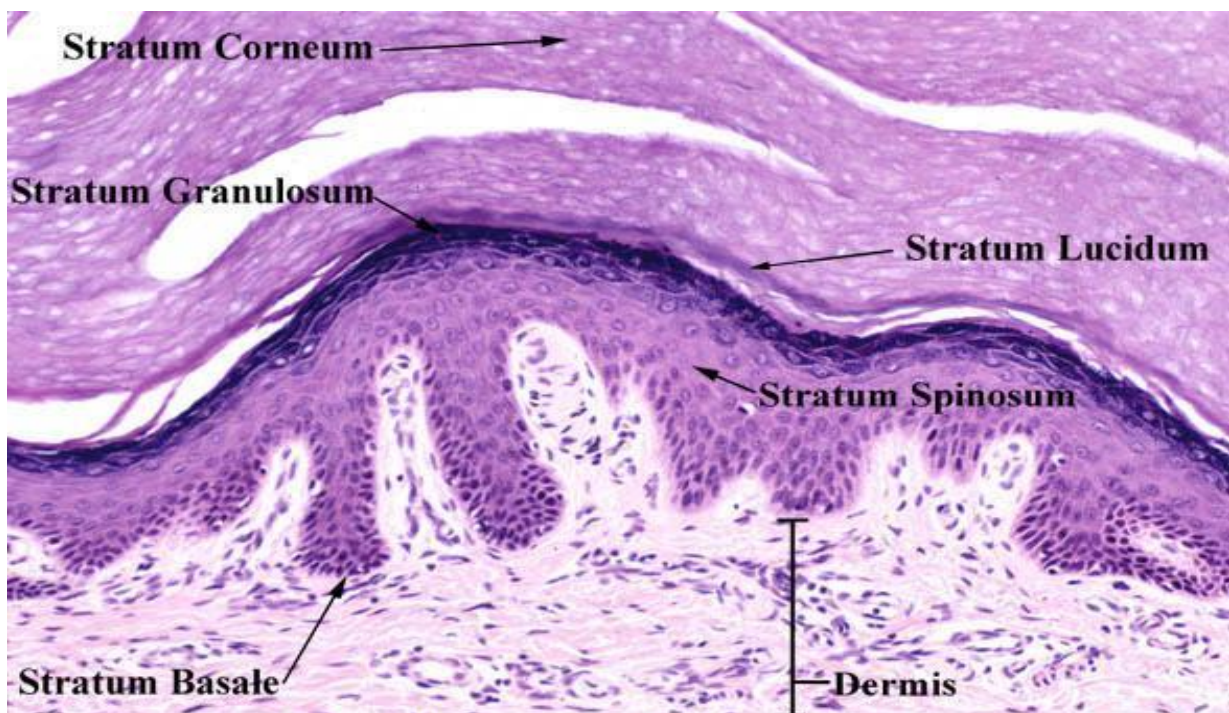


Figure 23 : Coupe histologique de l'épiderme montrant les cinq couches. [q]

2.1.2. Le derme [18] [19] [20] [21] [22] [23]

Le derme se trouve dans la partie sous-jacente à l'épiderme. Cette couche est majoritairement constituée de tissu conjonctif dense lui conférant une grande résistance et une importante flexibilité. Contrairement à l'épiderme, le derme sera hautement vascularisé et permettra aux nutriments de diffuser directement des capillaires jusqu'aux cellules de l'épiderme grâce au liquide interstitiel.

Le tissu conjonctif formant le derme est composé des constituants habituels de ce type de tissus, c'est-à-dire de fibroblastes, macrophagocytes et plus rarement de mastocytes ainsi que de globules blancs. De plus la matrice contient d'importante quantité de collagène, d'élastine et de réticuline. Les fibres de collagène jouent un rôle majeur dans la résistance et l'élasticité du derme le protégeant ainsi des piqûres ou encore des éraflures. Par ailleurs, ces fibres ont la faculté de fixer directement l'eau et donc de participer activement à l'hydratation de la peau.

On retrouve également dans le derme de nombreuses fibres nerveuses équipées pour la plupart de récepteurs sensoriels. On observe également de nombreux vaisseaux lymphatiques.

Le derme se présente sous la forme de deux zones bien particulières : la zone papillaire et la zone réticulaire.

2.1.2.1. Zone papillaire

La zone la plus externe du derme est appelée zone papillaire. On y retrouve une couche mince de tissu conjonctif lâche permettant le passage de nombreux vaisseaux sanguins et de neurofibres. La partie la plus proche de l'épiderme a un relief irrégulier dû à la présence de nombreuses papilles dermiques. Au sein de ces dernières on retrouve très souvent des bouquets capillaires mais également des terminaisons nerveuses libres (responsable de la sensation de douleur) ou encore des récepteurs sensoriels particuliers du toucher, appelés corpuscule de Meissner ou corpuscules tactiles encapsulés.

2.1.2.2. Zone réticulaire

Cette zone, plus profonde que la précédente, représente 80% de la superficie du derme. On y retrouve du tissu conjonctif dense irrégulier. La matrice extracellulaire de cette zone est formée de nombreux faisceaux de fibres de collagènes enchevêtrées et orientées dans diverses directions. La plupart du temps, ces fibres sont parallèles à la surface de la peau. On observe également des séparations (régions moins denses présentes entre les divers faisceaux) formant des lignes particulières appelées lignes de tension. Ces lignes sont généralement longitudinales comme c'est le cas au niveau du cuir chevelu ou des membres. Cependant, elles peuvent également prendre un motif particulier, comme dans le cas du tronc ou du cou, où elles sont circulaires. Ces lignes de tension sont extrêmement importantes pour la régénération de la peau après l'apparition d'une plaie.

2.1.2.3. Coupe histologique

Dans ce schéma (Fig 24) on retrouve l'organisation du derme avec ses deux zones : papillaire et réticulaire :

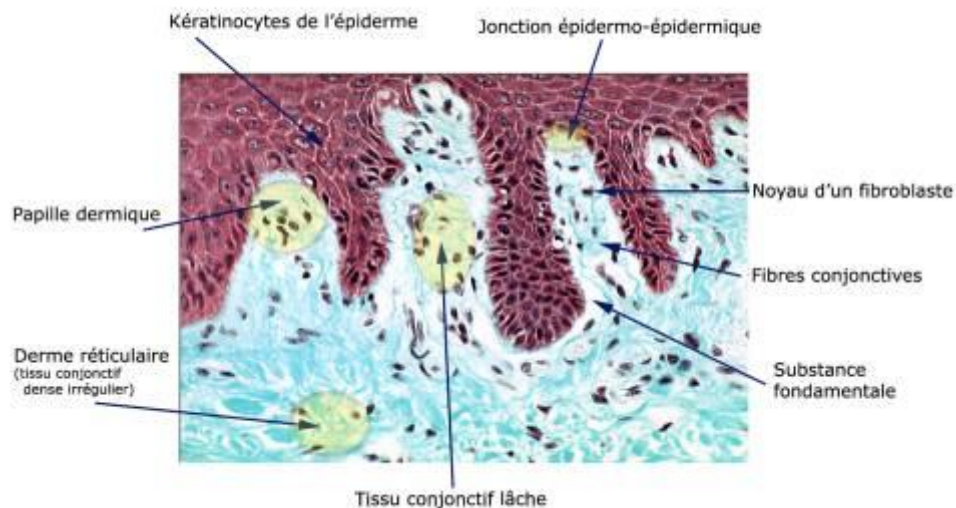


Figure 24 : Schéma de l'organisation du derme. [r]

2.1.3. L'hypoderme [18] [19] [20] [21] [22] [23]

La couche la plus profonde de la peau est donc l'hypoderme. Ce dernier est constitué d'un tissu conjonctif lâche presque identique à celui du derme. On retrouve ainsi les fibres de collagènes mais aussi des protéoglycanes. Il est important de rappeler qu'il est également vascularisé et que la limite derme / hypoderme est compliquée à déterminer car il n'existe pas de réelle limite entre ces deux zones.

On retrouve également dans cette couche les adipocytes qui assurent un rôle dans le stockage des lipides. L'épaisseur de l'hypoderme est variable suivant sa localisation : très important au niveau des fesses ou de l'abdomen alors qu'il est inexistant au niveau des paupières par exemple.

C'est également dans cette zone que l'on retrouve une grande partie des follicules pileux ou encore des glandes sudoripares.

Son principal rôle est de relier la partie inférieure du derme aux muscles sous-jacents tout en isolant le derme de ces derniers. Parmi ses autres rôles on peut citer celui de stockage des lipides et donc d'énergie, ou encore, son importance dans l'homéothermie et la protection des chocs.

2.2. Principales lésions cutanées du LE

Les manifestations cutanées du LE sont retrouvées chez environ 80% des patients lupiques. De plus, ces dernières peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie. Ainsi on estime que chez 25% des patients lupiques, ces lésions cutanées représenteront les premières manifestations de la maladie.

Les lésions cutanées du LE touchent toutes les parties de la peau à savoir l'épiderme, le derme et l'hypoderme. On définit deux types principaux de lésions :

- Les lésions spécifiques liées au LE

- Les lésions non spécifiques au LE

2.2.1. Lésions spécifiques du LE

En 1977, Gilliam *et al* ont défini une classification des lésions lupiques spécifiques. On retrouve trois types de lésions principales : lupus érythémateux cutané aigu, lupus érythémateux cutané subaigu et lupus érythémateux cutané chronique.

On peut également classer ces lésions selon la couche de la peau atteinte. Le tableau ci-dessous récapitule les zones touchées par les différents types de lupus érythémateux cutané :

Tableau 4 : Lésions cutanées au cours du lupus érythémateux selon la couche de la peau atteinte.

LE dermo-épidermique	LE dermique	LE hypodermique
<p>Aigu : localisée ou diffus</p> <p>Subaigu : annulaire ou papulosquameux</p> <p>Chronique : multiples variétés</p>	<p>Chronique : LE <i>tumidus</i></p>	<p>Chronique : LE <i>profundus</i></p>

2.2.1.1. Lupus érythémateux cutané aigu [24] [25] [26]

Le lupus érythémateux cutané aigu se caractérise par deux formes distinctes : la forme localisée et la forme diffuse.

2.2.1.1.1. Généralités

Que ce soit pour la forme localisée ou diffuse, ces lésions apparaissent majoritairement sur des zones fortement photoexposées.

Le plus souvent, ces lésions disparaissent après traitement sans laisser de cicatrices. Une hyperpigmentation peut être observée de manière temporaire après la phase inflammatoire.

Ce type de lésions est fortement associé à une activité accrue de la maladie lupique.

2.2.1.1.2. Forme localisée

La forme localisée est la forme la plus commune de lupus érythémateux cutané aigu. Cette atteinte est caractérisée par l'apparition d'un érythème malaire aussi appelé *vespertilio*. Il s'agit d'un érythème apparaissant, le plus souvent de manière symétrique, au niveau du pont du nez et des joues. Cette manifestation est l'une des plus vieilles découvertes concernant le LE, puisque les premiers auteurs décrivaient déjà des érythèmes en « papillon » ou en « loup ». Cet érythème est plus ou moins œdémateux, squameux voire papuleux (présence d'éminences cutanées ayant tendance à se dessécher sans laisser de cicatrices). Cette manifestation peut également se retrouver au niveau du front, des orbites, du cou ainsi qu'au niveau du décolleté. Il est important de noter que cet érythème épargne de manière très typique les sillons nasogéniens (ride verticale partant des ailes du nez et allant jusqu'à la commissure des lèvres). Le plus souvent, les patients confondent, au début, cette forme localisée avec un simple coup de soleil.

La figure suivante (Fig 25) représente une personne atteinte d'un érythème malaire en ailes de papillon :



Figure 25 : Erythème malaire en ailes de papillon. [s]

2.2.1.1.3. Forme diffuse

Le lupus érythémateux cutané aigu généralisé se traduit par une éruption morbiliforme maculopapulaire (éléments érythémateux arrondis, plus ou moins nombreux et se regroupant souvent en plaques séparées par des intervalles de peau saine), eczématiforme ou bulleuse. Il peut également arriver que cette éruption soit prurigineuse. Ce rash cutané peut toucher toutes les surfaces cutanées aussi bien les surfaces palmo-plantaire que le dos des mains et la surface des doigts. De plus, cette éruption s'étend de manière symétrique sur le corps. Cependant, ces atteintes apparaissent typiquement au niveau des zones interarticulaires. Enfin, il est courant d'observer un érythème péri-ungéal au niveau du repli des ongles associé à des télangiectasies (dilatation importante de petits vaisseaux sanguins situés à la surface de la peau).

Cette forme diffuse touche également très souvent la muqueuse buccale (notamment la voûte palatine, les gencives ou encore les lèvres) et nasale. On observera alors des lésions

ulcéreuses ou des érosions superficielles souvent associées à de fortes douleurs. La figure ci-dessous (Fig 26) montre des érosions buccales dues au lupus érythémateux cutané aigu :



Figure 26 : Erosions buccales. [t]

2.2.1.2. Lupus érythémateux cutané subaigu [24] [25] [27]

2.2.1.2.1. Généralités

Le lupus érythémateux cutané subaigu se traduit par des lésions maculeuses érythémateuses voire papuleuses. Ces lésions se retrouvent au niveau des zones photoexposées et notamment au niveau des côtes, de l'arrière du cou, du décolleté ou encore des épaules. Ces lésions ont le plus souvent une distribution symétrique. Une extension de la lésion initiale est possible au niveau du tronc mais elle épargnera la face interne des membres supérieurs, des aisselles et des flancs. De plus, ces lésions apparaissent que très rarement au niveau des membres inférieurs et du visage.

La régression de ces manifestations de la maladie est plus ou moins rapide et ne laissera, le plus souvent, aucune cicatrice. Cependant une hypopigmentation ressemblant à un vitiligo (Fig 27) et l'apparition de télangiectasies sont assez fréquentes. Il peut également arriver que des atteintes bulleuses se manifestent au niveau de la marge des lésions de lupus érythémateux cutané subaigu.



Figure 27 : Vitiligo. [u]

Il existe deux formes principales de lupus érythémateux subaigu : la forme annulaire et la forme papulosquameuse. Ces deux formes particulières peuvent être présentes chez un même malade.

2.2.1.2.2. Forme annulaire

La forme annulaire se définit par des lésions présentant un contour polycyclique à bordure érythémato-squameuse ou vésiculocroûteuse. Le centre de la lésion est quant à lui hypopigmenté et grisâtre. L'apparition de télangiectasies est possible. La figure (Fig 27) suivante représente des lésions annulaires de lupus érythémateux cutané subaigu :



Figure 28 : Lésions annulaires de lupus érythémateux cutané subaigu. [v]

2.2.1.2.3. Forme papulosquameuse

Dans cette forme particulière, les lésions seront papulosquameuses et ressemblent énormément à des lésions de type psoriasis. Ces lésions pourront confluer jusqu'à la formation d'une forme profuse, voire une érythrodermie exfoliative (apparition de rougeurs s'accompagnant d'une desquamation de la peau).

2.2.1.3. Lupus érythémateux cutané chronique [24] [25] [27] [28]

On définit le lupus érythémateux chronique par quatre sous types particuliers de lupus : le lupus discoïde, le lupus érythémateux *profundus*, le lupus érythémateux *tumidus* et enfin le lupus érythémateux à engelures.

2.2.1.3.1. Lupus érythémateux discoïde

Il s'agit de la forme la plus commune de lupus érythémateux chronique.

Les lésions observées sont le plus souvent isolées et sans atteintes viscérales. Il s'agit principalement de plaques bien délimitées et composées de trois lésions élémentaires :

- Un érythème très net, surtout au niveau des bordures, associé à de fines télangiectasies.
- Présence de squames plus ou moins épaisses ayant tendance à s'enfoncer dans les orifices folliculaires et prenant la forme de clou. Les lésions présentent donc un aspect très râpeux au toucher.
- Atrophie cicatricielle de la peau accompagnée d'une dépigmentation centrale de la lésion. Au niveau de la périphérie, on retrouve une hyperpigmentation pouvant être accompagnée de télangiectasies.

Le lupus érythémateux discoïde présente, comme pour le lupus érythémateux cutané aigu, une forme localisée et une forme généralisée. La forme localisée reste la forme la plus courante.

Forme localisée

Les lésions de la forme localisée ont tendance à apparaître au niveau du visage (front, arêtes du nez) mais aussi au niveau des oreilles, des sourcils ou encore du cuir chevelu. Les lésions sont le plus souvent multiples et symétriques. De plus, contrairement aux formes citées précédemment, les lésions laissent des cicatrices définitives et souvent très inesthétiques d'où l'importance d'effectuer une prise en charge rapide et efficace. La figure ci-dessous (Fig 29) représente une personne atteinte de lupus érythémateux discoïde au niveau d'une joue :



Figure 29 : Lupus érythémateux discoïde au niveau de la joue. [w]

Au niveau du cuir chevelu, les cicatrices sont définitives et laissent une alopécie cicatricielle. L'image ci-dessous (Fig 30) montre une alopécie cicatricielle définitive due au lupus érythémateux discoïde :

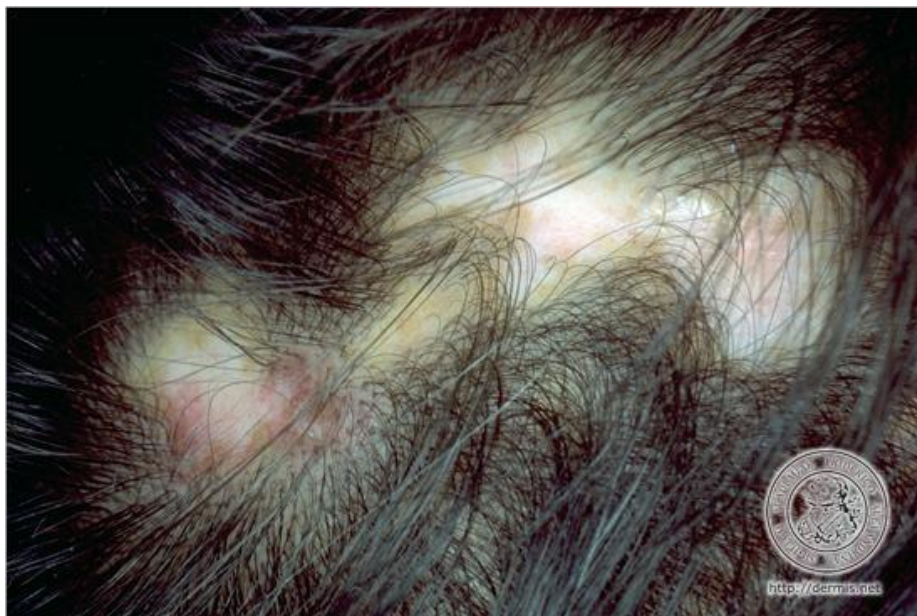


Figure 30 : Alopécie cicatricielle définitive due au lupus érythémateux discoïde. [x]

Forme généralisée

Cette forme de lupus érythémateux discoïde est beaucoup plus rare. Elle touche le plus souvent le tronc et les membres supérieurs ou inférieurs avec une prédominance des extrémités des membres et des coudes. L'atteinte de la région palmo-plantaire est souvent érosive et résistante aux divers traitements. On note également d'importantes douleurs souvent invalidantes notamment sur le plan fonctionnel : gêne de la marche ou impossibilité d'effectuer une activité manuelle.

2.2.1.3.2. Lupus érythémateux *profundus*

Cette forme de lupus est aussi appelé maladie de Kaposi-Irgang. Les lésions sont caractérisées par des nodules ou des plaques présentes au niveau du derme exclusivement et adhérant le plus souvent à la peau sous-jacente. L'aspect de la peau est alors soit normal soit érythémateux. Le principal risque de ces lésions est l'évolution vers une forme ulcéreuse qui lorsqu'elles cicatriseront, laisseront, le plus souvent, de profondes cicatrices inesthétiques. Par ailleurs, une calcification de la lésion peut apparaître, notamment pour les lésions très anciennes. La plupart du temps, l'évolution tendra vers une lipoatrophie cicatricielle de la peau, la fragilisant définitivement.

Ces lésions sont principalement retrouvées au niveau du tiers supérieur des bras à la face postéro-interne, les joues et les cuisses. Cependant, une atteinte du visage, du crâne ou de la poitrine est possible. Enfin, il a été décrit dans de rares cas, l'apparition d'un œdème péri-orbital précédant l'atteinte cutanée décrite précédemment.

La figure ci-dessous (Fig 31) représente une lésion cutanée de lupus érythémateux *profundus* typique :



Figure 31 : Lésion cutanée d'un lupus érythémateux *profundus*. [y]

2.2.1.3.3. Lupus érythémateux *tumidus*

Le lupus érythémateux *tumidus* se caractérise par l'apparition de placards érythémateux infiltrés ayant la particularité de présenter des bords nets, comme tracés au compas. La consistance de la lésion est souvent oedémateuse et ne présente pas d'hyperkératose folliculaire visible, ni d'aspect squameux. Ces lésions sont souvent confondues avec une urticaire particulière à lésions fixes.

Les zones de prédominance d'apparition de ces placards sont le visage, la partie supérieure du torse et les membres supérieurs. La forme des lésions peut être annulaire, centrifuge ou en croissant. Cette forme de lupus cutané guérit la plupart du temps sans laisser de cicatrices visibles. On note cependant l'apparition d'une hypo ou d'une hyperpigmentation.

La figure ci-dessous (Fig 32) représente des lésions cutanées de lupus érythémateux *tumidus* au niveau de la joue :



Figure 32 : Lésions cutanées du lupus érythémateux *tumidus*. [z]

2.2.1.3.4. Lupus érythémateux à engelures

Cette forme de lupus érythémateux chronique cutané, aussi appelé « *chilblain lupus* », se caractérise par sa localisation précise des zones exposées au froid : extrémités des doigts et des orteils, mollets, talons, coudes, genoux, oreilles et nez.

Au niveau de l'aspect des lésions, elles sont papuleuses violacées et ressemblent très fortement à des engelures. On note également la présence de nodules. La peau œdémateuse, ainsi que les nodules, peuvent évoluer vers une forme ulcérate et/ou une érosion centrale de la lésion. Ces lésions sont très souvent douloureuses et prurigineuses.

Comme son nom l'indique, ce lupus apparaît presque exclusivement pendant des périodes de grands froids ou humides. Une baisse importante de la température peut également favoriser son apparition.

Il est extrêmement difficile de discerner cette forme de lupus avec les engelures classiques liées au froid, tant sur le plan clinique qu'histologique.

La photo ci-dessous (Fig 33) représente des lésions de lupus érythémateux à engelure au niveau des mains :



Figure 33 : Lésions cutanées du lupus érythémateux à engelures. [a']

2.2.1.4. Synthèse [24] [25] [27]

Il est important de noter que plusieurs de ces différents lupus érythémateux cutanés peuvent coexister chez un même patient même si, pour la description de cette thèse nous les avons dissociés les uns des autres.

Ainsi, les associations les plus fréquentes sont : lupus subaigu / lupus discoïde et lupus discoïde / lupus *profundus*. Cependant, presque toutes les combinaisons sont possibles.

De la même façon, tous les lupus érythémateux cutanés peuvent être associés à un lupus érythémateux disséminé systémique. Il existe cependant divers degrés selon le type de lupus cutané : 50% des patients présentant un lupus érythémateux cutané subaigu ont développé ou développeront des poussées lupiques systémiques contre uniquement 10 à 20%

chez des patients ayant un lupus érythémateux cutané chronique. Par ailleurs, il semblerait que les patients développant des formes diffuses auraient plus de chances de voir apparaître des poussées lupiques systémiques que des patients ayant des formes localisées.

2.2.2. Lésions non spécifiques du LE

Le LE se caractérise également par l'apparition d'atteintes cutanées que l'on retrouve également dans d'autres maladies.

On peut classer ses atteintes selon trois critères : lésions vasculaires, lésions non vasculaires et lésions bulleuses. (Pour rappel les lésions bulleuses sont exclues de cette thèse et ne seront donc pas développées).

Le tableau ci-dessous présente les principales lésions non spécifiques rencontrées :

Tableau 5 : Principales lésions non spécifiques du LE

Lésions vasculaires	Lésion non vasculaire	Lésions bulleuses
Livédo racémeux Hémorragies en flammèches Nécroses cutanées extensives Ulcère de la jambe Urticaire Syndrome de Raynaud	Alopécie	Non développées ici

2.2.2.1. Lésions vasculaires [1] [25] [29]

2.2.2.1.1. Livédo racémeux

Cette lésion particulière est fortement liée à la présence d'APL et tire donc son origine d'une atteinte vasculaire thrombotique. Très souvent, il sera également associé à des troubles cardiaques et / ou aux manifestations vasculaires ischémiques cérébrales.

Le terme livedo désigne l'apparition d'un érythème souvent violacé qui dessine un réseau en maille. La peau prend alors un aspect marbré constitué de mailles violacées qui délimitent des zones de peau à coloration normale. Le livédo que l'on observe au cours du LE est un livedo racémeux (ou ramifié), c'est-à-dire qu'il sera constitué de grandes mailles irrégulières, ouvertes formant des cercles incomplets, asymétriques et diffus. On retrouve cette lésion principalement sur les membres et le tronc.

Ce livedo ne nécessite pas l'instauration d'un traitement particulier mais il peut aider à poser un diagnostic et donc à instaurer un traitement vis-à-vis du LE.

L'image ci-dessous (Fig 34) représente un livedo racémeux au niveau des jambes :



Figure 34 : Livedo racémeux au niveau des jambes. [b']

2.2.2.1.2. Hémorragies en flammèches

Il existe plusieurs hémorragies en flammèches. Cependant, au cours du LE, il s'agira quasiment exclusivement d'hémorragies en flammèches multiples sous unguéales.

Le terme d'hémorragie est ici impropre car il s'agit en réalité de microthromboses ou de manifestations emboliques.

Ces hémorragies forment des lésions purpuriques, linéaires qui sont situées principalement au niveau du tiers externe de l'ongle et dans l'axe des rainures du lit unguéal. Il est important de noter que ces lésions ne régressent pas suite à l'application d'une pression. Cette atteinte de l'ongle est fortement liée à la présence d'APL. Ainsi, l'apparition brutale de plusieurs de ces hémorragies en flammèche sur de multiples doigts est très souvent le signe d'un événement systémique grave tel qu'une thrombose veineuse profonde ou une importante poussée lupique.

L'image ci-dessous (Fig 35) illustre ces hémorragies en flammèches multiples de l'ongle :



Figure 35 : Hémorragies en flammèches multiples sous unguéales. [c']

2.2.2.1.3. Nécroses cutanées extensives

Ces nécroses cutanées extensives sont le plus souvent superficielles et débutent de manière brutale. Dans un premier temps, un purpura nécrotique apparaît avant de laisser rapidement sa place à une plaque escarotique noirâtre et présentant à sa périphérie un liseré purpurique. Si l'on pratique une biopsie de la bordure purpurique, on retrouve alors de multiples thromboses des vaisseaux du derme et de l'hypoderme. Ces lésions sont le plus souvent localisées au niveau du visage (nez, joues, oreilles), des membres ou encore des fesses. Ce phénomène est une fois encore très lié à la présence d'APL.

L'image ci-dessous (Fig 36) nous montre une telle lésion au niveau d'un bras :



Figure 36 : Nécrose cutanée extensive. [29]

2.2.2.1.4. Ulcère de la jambe

L'apparition d'un ulcère de la jambe est fortement liée à la présence d'APL et notamment via les anticorps anticardiolipine. Il existe deux mécanismes principaux à l'origine de cet ulcère : la vascularite ou la présence d'une thrombose profonde et/ ou superficielle. Afin d'en déterminer l'origine, il est recommandé d'effectuer un doppler artériel et veineux des membres inférieurs mais aussi une biopsie du bord de la lésion. D'autres ulcérations cutanées sont également possibles.

L'image ci-dessous (Fig 37) montre un ulcère de la jambe :



Figure 37 : Ulcère de la jambe. [d']

2.2.2.1.5. Urticaire

L'apparition de lésions d'urticaire est estimée à environ 10% chez les patients lupiques. Histologiquement, ces lésions sont la conséquence d'une vascularite leucocytoplastique des vaisseaux superficiels du derme. Ces lésions sont associées à un complément bas et à la présence d'anticorps anti-C1q. Plus rarement, l'apparition d'un œdème de Quincke est possible.

2.2.2.1.6. Syndrome de Raynaud

Le syndrome de Raynaud (Fig 38) est retrouvé chez environ 20% des patients lupiques. Ce phénomène est un trouble de l'irrigation des extrémités qui se manifeste par des crises de pâleur, une sensation importante de froid, des douleurs et des troubles à la cicatrisation. Ces symptômes sont en réalité la conséquence d'un resserrement brutal des artérioles distales diminuant ainsi l'irrigation sanguine des extrémités des membres.



Figure 38 : Syndrome de Raynaud (Patiente atteinte d'une sclérodémie généralisée).
[e']

Il est important de noter que ce syndrome de Raynaud peut précéder de longue date l'apparition des autres atteintes cutanées. Pour cette raison, une personne développant un syndrome de Raynaud tardif (> 30 ans) doit nécessiter une attention particulière du médecin.

L'apparition d'une nécrose digitale des extrémités doit faire suspecter une thrombose ou une vascularite associée au syndrome de Raynaud.

2.2.2.2. Lésions non vasculaires [1] [25] [30]

2.2.2.2.1. Alopécie

La principale lésion non vasculaire du LE est une alopécie correspondant à une chute diffuse des cheveux appelée effluvium télogène. Cette chute des cheveux survient généralement pendant ou trois mois après une importante poussée lupique. Le cuir chevelu est alors clairsemé ; il est très rare d'aller jusqu'à une alopécie totale. Il est important de noter que contrairement à l'alopécie cicatricielle du lupus érythémateux discoïde, cette effluvium télogène est résolutif après traitement de la poussée.

En dehors de la zone d'alopecie, les cheveux seront fins et fragiles avec une tendance importante à se casser. De plus, une bande de cheveux particulière peut apparaître à la périphérie du cuir chevelu appelée cheveux lupiques qui mesureront environ un demi centimètre.

3. Traitements des lésions cutanées du LES et conseils généraux à l'officine

Le traitement des lésions cutanées du LES passe par un traitement local agissant directement sur les lésions mais aussi par un traitement de fond afin de réduire l'apparition de ces poussées. Si les corticoïdes *per-os* ou cutanées ont prouvé leur efficacité pour des traitements d'induction lors des poussées lupiques ; ils sont de nos jours beaucoup moins utilisés en traitement de fond en raison de leurs nombreux effets secondaires (ostéoporose, hyperglycémie, dyslipidémie ...). Des recommandations sont donc données par la HAS concernant la prise en charge thérapeutique.

En parallèle certains conseils doivent être impérativement donnés au patient afin d'optimiser la prise en charge de cette maladie.

3.1. Objectifs de la prise en charge thérapeutique [1]

De nos jours, le lupus est une maladie chronique enchaînant des phases actives aussi appelées poussées. Cependant les thérapeutiques ayant grandement évoluées ces 40 dernières années, cette maladie est beaucoup moins fatale de nos jours si elle est traitée correctement. De même, elle est devenue compatible avec des conditions de vie normale et une activité professionnelle est dorénavant possible.

La HAS définit divers objectifs à la prise en charge thérapeutique selon une échelle de temps : court terme, moyen terme et long terme.

Dans les objectifs à court terme, on retrouve la possibilité de soigner efficacement des poussées graves afin de permettre au maximum le confort quotidien du patient.

Concernant les objectifs à moyen terme, il s'agira principalement de réussir à prévenir les poussées, de s'opposer à la progression de la maladie au niveau viscérale mais aussi de permettre de conserver une qualité de vie sociale et professionnelle satisfaisante.

Enfin dans les objectifs à long terme, il s'agira de limiter les séquelles de la maladie ainsi que les effets délétères différés du traitement notamment par corticoïdes tout en préservant l'appareil cardiovasculaire d'une athérosclérose précoce très commune dans cette maladie.

3.2. Traitements des lésions cutanées du LES

Comme tous les traitements des différentes manifestations du lupus, ce dernier comporte des traitements locaux ayant pour but de faire régresser les lésions dues aux poussées, associé à un traitement systémique qui aura pour rôle de diminuer l'apparition des poussées lupiques.

3.2.1. Traitements locaux

Un traitement dermatologique est préconisé dans les lésions lupiques de lupus érythémateux discoïde ou de lupus érythémateux subaigu. Ces traitements peuvent être utilisés en première ou en seconde intention. Il existe deux classes thérapeutiques principalement utilisées : les dermocorticoïdes et les inhibiteurs des calcineurines.

3.2.1.1. Les dermocorticoïdes

3.2.1.1.1. Généralités [31] [32] [33]

Les dermocorticoïdes sont utilisés depuis les années 1950 suite à la découverte, par Sulzberger, d'une classe thérapeutique majeure : les corticoïdes et notamment avec la molécule d'hydrocortisone (Fig 39).

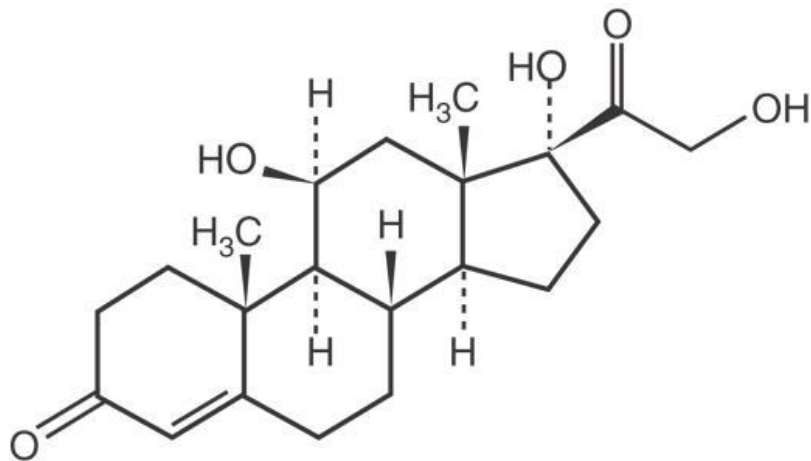


Figure 39 : Molécule d'hydrocortisone. [f']

Par la suite, des modifications chimiques ont pu être apportées à cette molécule afin d'améliorer sa biodisponibilité ou encore son efficacité.

De nos jours, il existe de nombreuses molécules corticoïdes à portée dermatologique que l'on appelle dermocorticoïdes. Ces derniers sont commercialisés sous de multiples formes galéniques : pommades, crèmes, lotions, sprays, gels.

Ces molécules présentent plusieurs effets :

- anti-inflammatoire qui représente la propriété principale des dermocorticoïdes.
- vasoconstricteur local qui participera à la diminution de l'œdème et de l'érythème
- antimitotique jouant un rôle majeur dans le traitement du psoriasis
- modulation de la biosynthèse cellulaire en diminuant la synthèse de collagène

Il existe une classification européenne des dermocorticoïdes basée sur un test pharmacologique particulier : le test de Mac Kense. Ce dernier s'intéresse à la vasoconstriction induite par les corticoïdes, plus celle-ci sera importante plus l'effet du dermocorticoïde sera fort. Le principe consiste à appliquer sur la peau des patients différentes préparations de corticoïdes qui seront mis en occlusion durant une période de 6 heures

environ. Passé cette période, on nettoie la peau et on la sèche lentement. Au bout de 10 minutes, on regarde le niveau de blanchissement de la peau qui est le signe d'une vasoconstriction. On utilise alors une échelle allant de 0 à 4 où le 0 représente une peau normale et le 4 une vasoconstriction marquée avec un blanchissement très net.

On définit alors 4 classes de dermocorticoïdes qui permettront de choisir le bon dermocorticoïde en clinique dermatologique.

Voici cette classification :

- dermocorticoïdes de classe IV = action très forte
- dermocorticoïdes de classe III = action forte
- dermocorticoïdes de classe II = action modérée
- dermocorticoïdes de classe I = action faible

Tableau 6 : Classification des dermocorticoïdes commercialisés en France

Classe	Activité anti-inflammatoire	DCI	Nom de spécialité	Formes galénique	[C] en %
IV	Très forte	Clobétasol propionate	Dermoval®	Crème, gel	0.05
		Bétaméthasone dipropionate	Diprolène®	Crème, pommade	0.05
		Clobétasol proprionate	Clarelux®	Crème, mousse	0.05
III	Forte	Bétaméthasone valérate	Betneval®	Crème, pommade	0.10
			Betneval®Lotion	Emulsion	0.10
		Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	Crème, pommade, lotion	0.05

		Bétaméthasone/ac salicylique	Diprosalic®	Pommade, lotion	0.05
		Acéponate d'hydrocortisone	Effircort®	Crème hydrophile/lipophile	0.127
		Difluprednate	Epitopic®	Crème, gel	0.05
		Fluticasone	Flixovate®	Crème	0.05
				Pommade	0.005
		Désonide	Locatop®	Crème	0.10
		Diflucortolone valérate	Nérisone®	Crème, pommade	0.10
			Nérisone gras®	Pommade anhydre	0.10
		Hydrocortisone butyrate	Locoïd®	Crème, crème épaisse, émulsion, fluide, lotion, pommade	0.10
II	Modérée	Bétaméthasone valérate	Célestoderm®	Crème	0.05
			Locapred®	Crème	0.10
		Désonide	Tridésonit®	Crème	0.05
I	Faible	Hydrocortisone	Aphilan®	Crème	0.50
			Démangeaisons Hydrocortisone ® Kérapharm	Crème	1

Remarque :

Un même corticoïde peut se retrouver dans plusieurs classes à la fois en fonction :

- de la concentration : *BETNEVAL®* est dans la classe III (valérate de bétaméthasone à 0.1%) alors que le *CELESTODERM® RELAIS* appartient à la classe II (valérate de bétaméthasone à 0.05%)
- de l'excipient utilisé : le *DIPROLENE®* appartient à la classe IV alors qu'il présente la même concentration en dipropionate de bétaméthasone que la *DIPROSONE®* qui appartient à la classe II. Ceci s'explique par l'excipient présent dans le *DIPROLENE®*, le stéarate de propylène glycol, qui solubilise le corticoïde qui sera ensuite dispersé dans l'excipient de la pommade (cire blanche, vaseline). Ceci permet d'optimiser la biodisponibilité du dipropionate de bétaméthasone. Le *DIPROLENE®* sera donc plus actif que la *DIPROSONE®*.

3.2.1.1.2. Mécanisme d'action [32] [34] [35]

Le mécanisme d'action des dermocorticoïdes passe par l'activation d'un récepteur spécifique qui induira alors l'activation ou l'inhibition de gènes impliqués dans les phénomènes inflammatoires notamment.

Le principe actif diffuse à travers la membrane cytoplasmique de la cellule par un phénomène de diffusion passive. Cette molécule (G) va ensuite se fixer sur un récepteur intracytoplasmique particulier : le récepteur aux glucocorticoïdes (GR). Ce récepteur est retrouvé dans toutes les cellules de l'organisme, mais sa densité varie en fonction des cellules et de la concentration en corticoïdes. Ce récepteur est ainsi fortement présent au niveau des cellules épidermiques (kératinocytes) et dermiques (fibroblastes) ce qui explique d'ailleurs l'emploi de dermocorticoïdes. Ce récepteur particulier est présent sous forme inactivé dans le cytosol en raison de la présence d'un complexe protéique composé de la « *heat-shock-protein* » (HSP) et de l'immunophiline (IP). La liaison du corticoïde à ce récepteur induit une dissociation du complexe protéique, amenant donc la forme activée du récepteur qui migrera alors au niveau du noyau de la cellule (Fig 40).

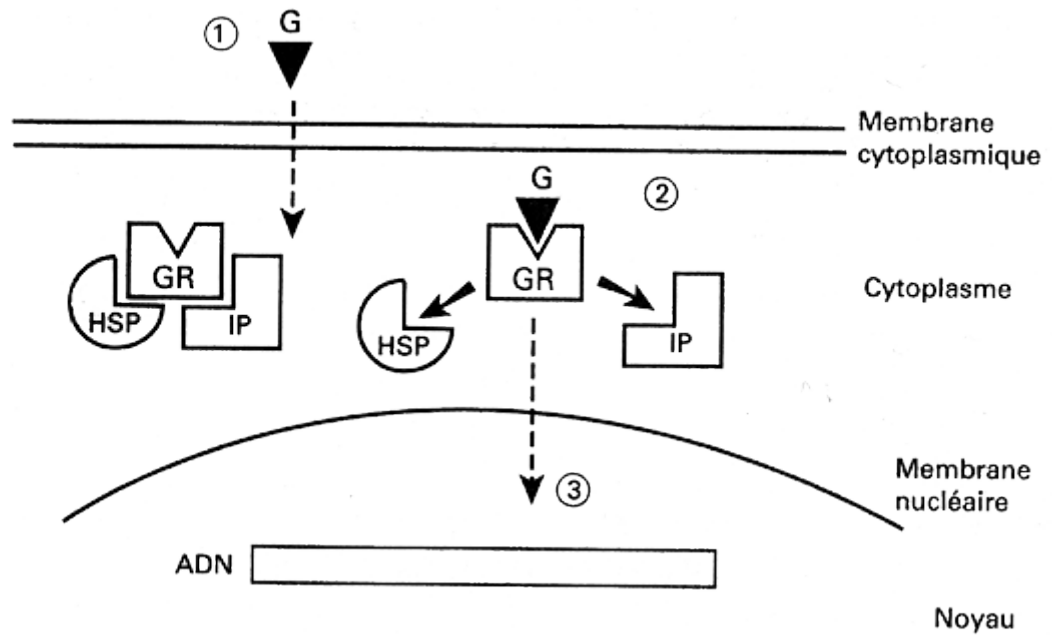


Figure 40 : Activation du récepteur aux glucocorticoïdes. [g']

Une fois ce récepteur activé présent au niveau du noyau, ce dernier pourra interagir directement sur l'ADN à travers deux sites spécifiques :

- le site « *Glucocorticoids-Responsive-Elements* » (GRE) : on observe alors une action activatrice de la transcription de protéines anti-inflammatoires (lipocortine 1, interleukine 10, protéine I κ B)
- le site « *Negative Glucocorticoids-Responsive-Elements* » (nGRE) : induction d'une inhibition de la transcription de certains gènes par régulation négative directe (Fig 41).

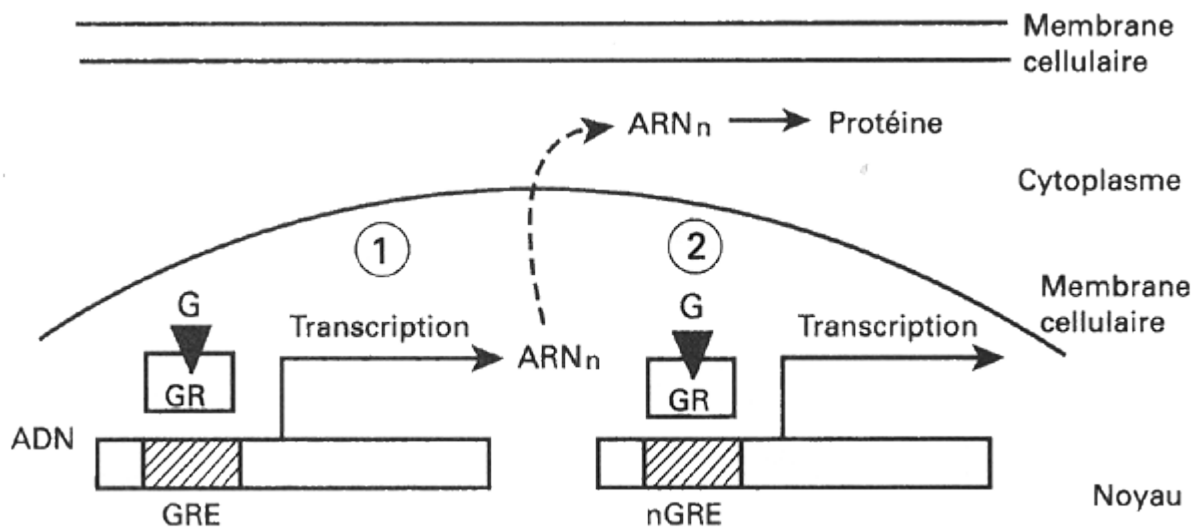


Figure 41 : Action du récepteur aux glucocorticoïdes activé sur la synthèse protéique.
[h']

3.2.1.1.3. Utilisation dans les lésions cutanées du lupus [36] [37]

Les dermocorticoïdes représentent le traitement local de première intention dans le cas de poussées cutanées du lupus. Ils seront efficaces uniquement sur les lésions actives du lupus érythémateux discoïde ou subaigu.

Choix du dermocorticoïde

Le choix de la classe du dermocorticoïde devra être évalué en fonction du rapport bénéfique / risque. Ce choix sera donc différent d'un patient à l'autre. Des critères comme l'état de la peau à traiter, la surface du siège de la lésion ou encore l'âge du patient devront être pris en considération. En général, les lésions du lupus seront traitées par des dermocorticoïdes forts (classe III) ou très forts (classe IV). Ces lésions pouvant apparaître au niveau du visage, il est recommandé d'éviter l'usage de ces classes de dermocorticoïdes dans cette indication ; cependant il n'est pas rare que les médecins choisissent de les prescrire malgré tout mais la durée et la surface du traitement devront être réduites au maximum afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables

Quantification du dermocorticoïde

Il est important d'appliquer une quantité suffisante de dermocorticoïdes afin d'obtenir l'effet thérapeutique. Cependant, il est difficile d'apprécier la quantité de dermocorticoïde à appliquer. Certains auteurs anglais ont décidé de définir une unité de mesure qu'ils ont appelés « la phalangette ». Cette unité correspond à une quantité de crème ou de pommade sortant d'un tube présentant un orifice de 5 mm de diamètre, qui sera déposé sur la dernière phalange de l'index d'un adulte. Cette quantité assurera de pouvoir traiter une surface cutanée correspondant à la superficie de deux mains adultes.

Application et durée du traitement par dermocorticoïde

Le patient devra recevoir des informations concernant la technique d'application du dermocorticoïde afin d'optimiser l'efficacité du traitement. Il est notamment important de rappeler que le dermocorticoïde doit être appliqué sur une peau n'étant pas trop lésée en raison de risque de pénétration trop importante du principe actif.

Il devra être appliqué en couche mince et accompagné d'un massage doux afin de favoriser la pénétration cutanée. Par ailleurs, il est fortement recommandé de déposer la crème en plusieurs points sur la zone affectée afin d'obtenir une concentration la plus homogène possible.

En traitement d'attaque, la posologie usuelle sera d'une application par jour. A l'heure actuelle, il n'a pas été prouvé que deux applications par jour apportent un bénéfice supplémentaire ; en revanche le risque d'effets indésirables augmente. Le patient choisira donc le moment de la journée qui lui convient pour appliquer sa thérapeutique. Le plus souvent, il choisira de l'appliquer après sa douche ou son bain (matin ou soir) ce qui favorise la pénétration du dermocorticoïde à travers la couche cornée en raison de l'humidité de cette dernière. Enfin, rappelons que les corticoïdes présentent une propriété photosensibilisante et devront donc, dans la mesure du possible, être appliqués le soir.

Quelque-soit le dermocorticoïde utilisé, la durée du traitement devra être aussi courte que possible. Dans le cas de traitement d'une durée supérieure à 5 jours, le médecin devra prévoir une décroissance avant l'arrêt définitif en raison du risque important de rebond. Cette décroissance est en générale effectuée à raison d'une application tous les deux jours puis une application tous les trois jours.

Il existe une technique particulière d'application appelée technique de l'occlusion. Cette technique consiste à appliquer un dermocorticoïde sur la zone à traiter puis à recouvrir cette dernière d'une bande servant à effectuer une compression. Cette technique permet alors d'augmenter grandement la biodisponibilité du dermocorticoïde. Cependant cette technique est risquée et doit être prescrite par un spécialiste. En général, on la réserve aux lésions très épaisses, résistantes, aux atteintes des paumes et des plantes des pieds, parfois au cuir chevelu.

3.2.1.1.4. Effets indésirables [31] [32]

Les dermocorticoïdes peuvent induire des effets indésirables locaux mais aussi systémiques.

Effets locaux

Les patients doivent être avertis du risque de survenu d'une atrophie (amincissement) cutanée, télangiectasies (dilatation de petits vaisseaux cutanés) (Fig 42) mais aussi du risque de retard à la cicatrisation voire à la formation de pseudo-cicatrices. De plus, les corticoïdes étant des immunosuppresseurs, ils peuvent favoriser la survenue d'infections au niveau de la peau.



Figure 42 : Image d'une télangiectasie au niveau de la jambe. [i']

Effets systémiques

Ces troubles apparaissent en cas de traitement prolongé par dermocorticoïde et appliqué sur de grandes surfaces cutanées. L'utilisation de dermocorticoïdes de classe III et IV notamment au niveau du visage a de fortes chances d'induire ses effets systémiques.

Ces effets seront les mêmes que ceux observés dans le cas de corticothérapie orale prolongée. On retrouve donc la rétention hydrosodée pouvant se traduire par la formation d'œdème, les manifestations osseuses (ostéoporose cortisonique ...), hyperglycémie, corticodépendance.

3.2.1.2. Les Inhibiteurs de la calcineurine

Dans le cas où les dermocorticoïdes ne suffiraient pas à faire régresser les lésions cutanées, un second type de molécule peut être utilisée : les inhibiteurs de la calcineurine. En France, à l'heure actuelle, seul le tacrolimus est commercialisé en dermatologie sous le nom de PROTOPIC®.

3.2.1.2.1. Mécanisme d'action [32] [38]

Le tacrolimus (Fig 43) est une molécule appartenant à la famille des macrolides et présente un mécanisme d'action proche de celui de la ciclosporine.

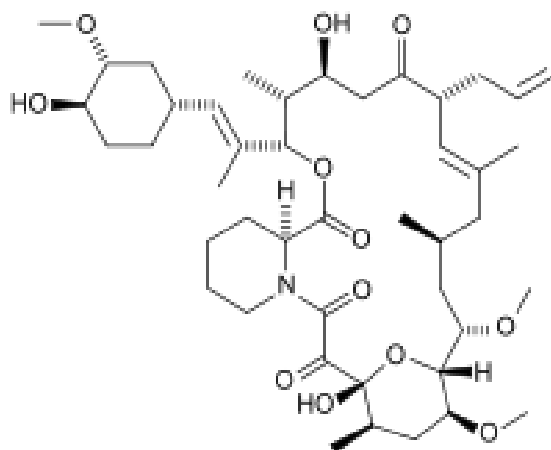


Figure 43 : Molécule tacrolimus. [j]

Le tacrolimus pénètre dans la cellule où il se lie à une protéine cytosolique particulière : la FK binding protein 12 (FKBP12) aussi appelée macrophiline 12. Il se forme alors un complexe responsable de l'accumulation intracellulaire. Ce dernier va alors se lier de manière compétitive et spécifique à la calcineurine. Cette liaison induit alors une inhibition calcium-dépendante de la calcineurine. Du fait de cette inhibition, cette dernière ne pourra plus jouer son rôle de phosphatase vis-à-vis d'une protéine particulière appelée : « facteur nucléaire des cellules T activées » (NF-AT). Cette protéine n'aura alors plus la possibilité de migrer vers le noyau et de s'assembler à son homologue pour former une protéine fonctionnelle responsable notamment de la synthèse d'IL2 (Fig 44).

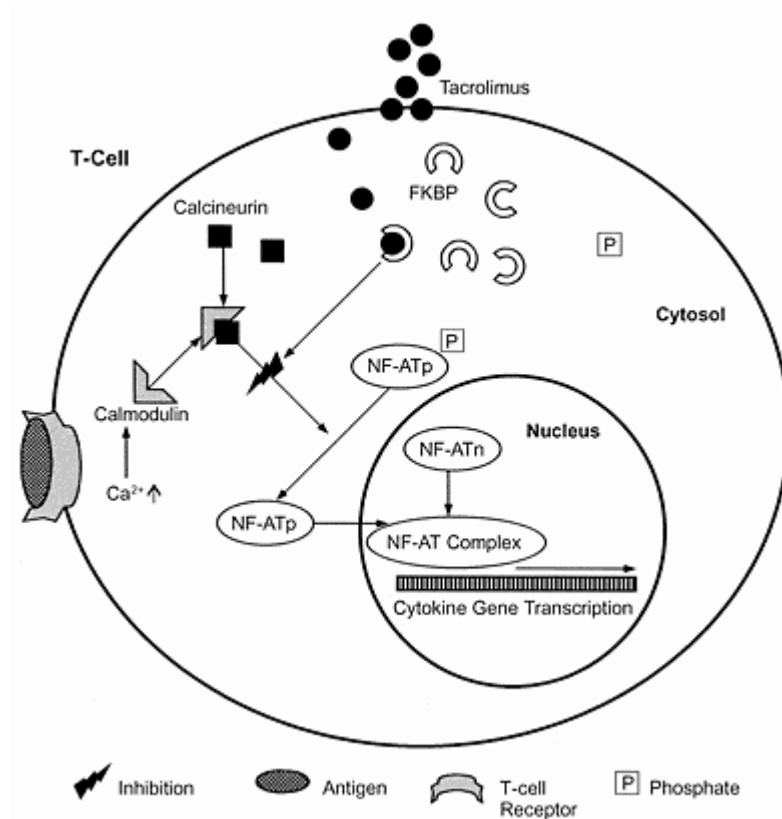


Figure 44 : Mécanisme d'action du tacrolimus. [k']

La conséquence de cette inhibition sera une forte diminution des signaux de transduction des lymphocytes T, responsable d'une diminution de la transcription et de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires : IL2, IL3, IL4, TNF-alpha, GM-CSF). De plus, l'inhibition de la calcineurine est également responsable de la suppression de la prolifération T-dépendante des lymphocytes B.

3.2.1.2.2. Utilisation dans les lésions cutanées du lupus [32] [39] [40]

Le PROTOPIC® doit être utilisé en traitement de seconde intention pour traiter les lésions cutanées subaiguës ou chroniques. Cependant, cette utilisation sera hors AMM. Il est recommandé de l'associer à un traitement systémique.

Application et durée du traitement

Pour traiter ce type de lésions, il est recommandé de commencer le traitement par le PROTOPIC® 0.1%. Il devra être prescrit par un médecin spécialiste en dermatologie ou pédiatrie.

La posologie usuelle est alors de deux applications en couche mince par jour sur les zones atteintes durant 6 semaines. Dans le cas où ces lésions n'auraient pas totalement disparu au bout de ces 6 semaines, il est recommandé soit de poursuivre le traitement à raison d'une application par jour jusqu'à disparition des lésions soit de passer à deux applications par jour de PROTOPIC® 0.3% (si les lésions n'ont pas du tout évolué sous PROTOPIC 0.1%).

Un traitement au long cours peut également être proposé afin de limiter l'apparition des poussées chez des patients présentant au moins 4 poussées annuelles et répondant favorablement à cette thérapeutique. La posologie la plus commune sera alors une application par jour de PROTOPIC® 0.3%.

Cependant, si dans les deux semaines qui suivent l'instauration du PROTOPIC®, aucune amélioration n'est obtenue il est alors recommandé d'abandonner cette thérapeutique au profit d'une autre.

Enfin pour les enfants, le PROTOPIC® ne doit être utilisé qu'après deux ans et seul le dosage à 0.3% sera possible.

Précautions d'emploi

Le PROTOPIC® étant immunosuppresseur, il convient qu'aucune infection ne doit accompagner la lésion cutanée afin de permettre son élimination.

Le tacrolimus ne doit pas être employé en pansement occlusif comme cela peut être le cas avec les dermocorticoïdes.

Aucun autre produit ne doit être appliqué en même temps que cette thérapeutique.

Bien se laver les mains avant et après l'application.

3.2.1.2.3. Effets indésirables

D'une manière générale, les effets indésirables seront moindres comparé aux dermocorticoïdes. L'atrophie cutanée apparaîtra bien moins souvent et les complications systémiques sont négligeables.

Les principaux effets secondaires seront une irritation cutanée locale régressant dans plus de 50% des cas après la première semaine de traitement, accompagnée d'une hyperesthésie cutanée au chaud et au froid.

3.2.2. Traitements systémiques

Les traitements cutanés doivent toujours être associés à un traitement systémique afin d'accélérer la disparition des poussées et de réduire l'apparition de ces dernières. La HAS a donc défini les traitements à utiliser préférentiellement. En parallèle, de nouvelles thérapeutiques commencent à être utilisées pour traiter les atteintes cutanées du LES.

3.2.2.1. Traitements classiques

3.2.2.1.1. Recommandation de la HAS [1]

La HAS recommande l'utilisation de trois thérapeutiques principales dans les lésions cutanées du LES.

En première intention, il faudra privilégier l'utilisation des anti-paludéens de synthèse (APS) à savoir la Chloroquine (CQ) et l'Hydroxychloroquine (HCQ).

Dans le cas où il existerait une contre-indication ou une mauvaise réponse aux APS et au tacrolimus cutané, il est alors recommandé d'utiliser la thalidomide.

Enfin le traitement de troisième intention sera l'utilisation d'un anti-métabolite, le Methotrexate (MTX).

De plus, le recours à la corticothérapie orale n'est plus recommandé à l'exception des lupus cutanés résistants aux trois thérapeutiques précédentes. L'utilisation des corticoïdes présente une activité médiocre et ne devra pas être utilisée au long court mais uniquement lors des poussées très importantes. Pour cette raison, les corticoïdes oraux ne seront pas développés dans cette thèse.

3.2.2.1.2. Les anti-paludéens de synthèse [32] [36] [38] [41] [42] [43] [44]

Généralités

Les APS aussi appelés anti-malariques appartiennent à la famille des amino-4-quinoléine. A l'origine ils étaient fortement utilisés pour traiter le paludisme avant que l'on découvre leurs activités bénéfiques dans certaines maladies auto-immunes comme le lupus. Ils furent longtemps considérés comme un traitement mineur du lupus avant que l'on constate leurs multiples effets justifiant leur statut de traitement de première intention.

En France, il existe deux représentants de cette famille de molécule : la chloroquine (NIVAQUINE®) et l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL®). Le PLAQUENIL® est beaucoup plus utilisé que la NIVAQUINE® dans le lupus.

Une étude canadienne prospective randomisée *versus* placebo [41], s'est intéressée à l'utilisation de l'HCQ dans le lupus chez 47 patients répondant favorablement à cette thérapeutique. Les résultats de cette étude ont montré que dans les 6 mois suivant l'arrêt de l'HCQ, le risque de poussées lupiques étaient multiplié par 2.5 et le délai avant l'apparition d'une nouvelle poussée était significativement plus court. De plus, il a été démontré que l'HCQ diminuait l'activité du LES pour les lésions cutané-articulaires y compris chez la femme enceinte.

Mécanismes d'action

Les APS présentent plusieurs mécanismes d'action. Bien qu'ils ne soient pas tous encore connus, on peut en décrire certains.

D'un point de vue immunologique, on observe une accumulation de ces APS au niveau des vésicules lysosomales et phagosomales ayant pour conséquence une élévation du pH et une altération de diverses fonctions notamment une inhibition des récepteurs *toll-like* endosomaux (TLR 9, 7, 8 et 3). Les TLR sont des récepteurs présents à la surface des cellules responsables de l'immunité innée. La modification du pH endosomale et l'effet stabilisant des membranes microsomiales induits par l'HQC réduira les interactions entre les TLR et leur ligand (ADN et ARN) ce qui aura comme conséquence une diminution de la production d'IFN alpha. De plus, l'HQC induirait une inhibition des fonctions lymphocytaires due à une diminution de sécrétion des cytokines : TNF alpha, IL-6, IL-2 et IL-4. Enfin une inhibition de la présentation des antigènes par les cellules spécifiques (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B) semblerait être un autre facteur dans le mécanisme d'action des APS.

Par ailleurs, l'HQC présente une activité anti-thrombotique résultant d'un effet antiagrégant intrinsèque en restaurant la liaison de l'annexine V à la bicouche lipidique (diminuée en cas de SAPL).

On note également un effet bénéfique sur le métabolisme lipidique à travers une augmentation de la synthèse des récepteurs au LDL cholestérol couplée à une augmentation de l'activité de l'HMG-CoA réductase. On observera donc une diminution du cholestérol LDL et des triglycérides.

Enfin divers autres effets sont évoqués, comme une photoprotection à travers l'absorption des ultraviolets, une diminution de la circulation des complexes immuns ou encore un effet antiviral.

Indications et posologies

Les APS sont le traitement systémique de première intention en cas de lésions cutanées et possède une AMM pour les lupus discoïdes et subaigus. De plus, les APS doivent être prescrits au long cours chez tout patient présentant un LES afin de réduire la fréquence d'apparition des poussées ainsi que leur sévérité.

Dans le traitement des lésions cutanées, il est recommandé de donner des posologies de 6.5 mg/kg/j pour l'HCQ et de 4 mg/kg/j pour la CQ. Dans la majeure partie des cas (80%), on observera une efficacité avec réduction des lésions cutanées. Cette efficacité du traitement ne peut être jugée qu'après 3 mois de traitement bien qu'en général l'amélioration cutanée apparaît au cours du premier mois. En cas d'échec du traitement, il conviendra de s'assurer que le patient a bien pris son traitement en dosant l'hydroxychloroquine dans le sang. Le changement de l'HCQ par la CQ ou l'inverse peut permettre de contrôler les lésions.

Dans l'utilisation au long cours afin de réduire l'apparition des poussées, on utilisera usuellement la posologie de 400 mg/j en une prise d'HCQ ou de 200 mg/j de CQ. On donnera toujours l'HCQ en première intention en raison de son très bon rapport bénéfice/risque mais un switch par la CQ peut être envisagé en cas d'inefficacité de l'HCQ.

L'HCQ présente une pharmacocinétique très intéressante au niveau clinique. En effet sa demi-vie d'élimination estimée est de l'ordre de 40 jours. On estime qu'un médicament est éliminé au bout de 5 demi-vies soit dans le cas de l'HCQ au bout de 200 jours. Il a été démontré que des patients ayant une concentration basse en HCQ auront un risque plus important de développer une poussée lupique pas seulement le jour où le dosage est réalisé mais également dans les 6 mois qui suivent. On estime qu'une concentration supérieure à 1000 ng/ml d'HCQ est nécessaire afin d'obtenir l'effet protecteur. De plus, il est relativement aisé de se rendre compte si un patient ne prend pas ou plus son traitement ce qui pourra motiver une discussion avec ce dernier afin de reprendre l'éducation thérapeutique et ainsi d'éviter la surenchère thérapeutique.

Il est également important d'expliquer au patient que l'arrêt du tabac est très fortement recommandé. En effet ce dernier diminuerait significativement les effets des anti-paludéens de synthèse.

Effets indésirables

Les APS présentent très peu d'effets indésirables d'où un rapport bénéfice/risque très bon.

Parmi les plus fréquents, on retrouve des troubles digestifs ou encore des prurits aquagéniques (démangeaisons déclenchées par l'eau). Il est important de noter que ces symptômes sont le plus souvent transitoires et disparaissent soit d'eux-mêmes soit après réduction de la posologie de l'APS.

Plus rarement, une toxicité neuromusculaire, cardiaque ou hématologique peut survenir.

La seule contre-indication absolue des APS est la survenue d'une rétinopathie plus fréquente avec la CQ qu'avec l'HCQ. Cette rétinopathie doit induire un arrêt immédiat du traitement en raison du risque de survenue d'une maculopathie irréversible pouvant même s'aggraver après arrêt de la thérapeutique. Lors de l'instauration du traitement, on estime l'incidence de survenue de cette rétinopathie autour de 0.5%. Cependant il semblerait qu'il existe un phénomène de dose cumulée amenant une incidence au bout de 5 ans de traitement autour de 1%. Ce risque doit motiver le suivi ophtalmologique régulier des patients traités par APS depuis plus de 5 ans. L'objectif de cette surveillance sera de dépister d'éventuelles anomalies pré-cliniques au niveau de la région périfovéolaire. On pourra alors arrêter le traitement avant la survenue des lésions cliniques (Fig 45). En pratique, la Société d'Ophtalmologie Américaine sur la surveillance de la toxicité oculaire des APS recommande d'effectuer trois examens principaux :

- examen ophtalmologique : mesure l'acuité visuelle de loin et de près, examen du fond d'œil. Il s'agira du tout premier examen à réaliser qui pourra révéler la présence de dépôts cornéens liés aux APS. Ces dépôts seront le signe d'une imprégnation et devront motiver une surveillance plus régulière
- champ visuel automatisé des dix degrés centraux de la rétine : cet examen aura pour but de rechercher des anomalies modérées et évocatrices au niveau de la rétine. Dans le cas d'un stade trop avancé des lésions, cet examen révélera un

scotome périfovéolaire (tache noire centrale dans le champ de vision). Cet examen s'il se révèle positif devra être complété par un électrorétinogramme multifocal.

- électrorétinogramme multifocal (ERG-mf) : cet examen de la zone maculaire permettra de compléter le précédent et sera beaucoup plus sensible. (Exemple d'ERG-mf anormal en ANNEXE 3).



Figure 45 : Vision d'une personne atteinte d'un scotome. [1]

Enfin il est important de rappeler que la grossesse ne représente plus une contre-indication aux APS.

3.2.2.1.3. La thalidomide [36] [38] [39] [40]

La thalidomide (Fig 46) est le traitement systémique de seconde intention des lésions cutanées du lupus. Il ne doit être utilisé que lorsque les APS ne sont pas efficaces et/ ou contre-indiqués. Il appartient à la famille des « autres immunosuppresseurs ».

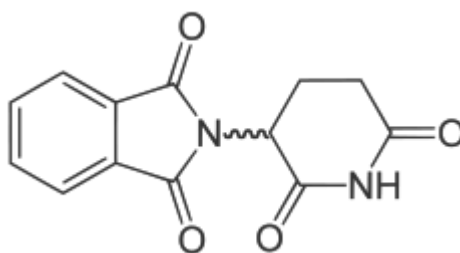


Figure 46 : Molécule de thalidomide. [m']

Mécanismes d'action

Cette molécule est un dérivé de l'acide glutamique qui présente trois propriétés majeures :

- action sur l'immunité cellulaire : il semblerait que la thalidomide jouerait un rôle sur les populations lymphocytaires en favorisant les CD8+ par rapport au CD4+. De plus, elle favoriserait également une réponse des lymphocytes T helper 1 en augmentant la synthèse d'IL4 alors qu'elle diminuerait la réponse des lymphocytes T helper 2 via une inhibition de la synthèse d'IFN γ . Enfin elle diminuerait la capacité de phagocytose des cellules mononuclées.
- action immunomodulatrice : la thalidomide est capable d'augmenter la dégradation de certains ARNm et notamment celui du TNF α , favorisant une diminution de synthèse de cet agent pro-inflammatoire.
- action anti-inflammatoire : la thalidomide entraîne une diminution du chimiotactisme des PNN et monocytes qui sont des agents majeurs dans le phénomène inflammatoire. De plus, il semblerait que cette molécule inhiberait la synthèse de la fraction C1q du complément.

Indications et posologies

La thalidomide possède une efficacité uniquement sur les lésions cutanées actives du LES subaigu et discoïde. Son efficacité est de l'ordre de 90% chez des patients présentant des lésions anciennes ou diffuses.

L'amélioration obtenue pourra être durable en cas de LES subaigu mais il y aura un fort taux de rechutes (75%) pour les lésions du LES discoïde. En général, ces rechutes surviennent quelques mois après l'arrêt du traitement.

La posologie usuelle d'instauration du traitement sera de 100 mg/jour à continuer jusqu'à régression des lésions (en général deux mois). En cas de survenue d'effets indésirables, cette posologie peut être abaissée à 50 mg/jour. En raison du risque de rechute, il est recommandé d'instaurer un traitement d'entretien après rémission des lésions cutanées ; la posologie sera alors de 50 mg tous les deux jours, voire deux fois par semaine.

Effets indésirables

La thalidomide est utilisée en traitement de seconde intention en raison de ses nombreux effets indésirables.

Le principal effet indésirable sera la survenue d'une toxicité neurosensorielle entraînant une neuropathie axonale sensitive et motrice. Il peut être utile d'effectuer un électromyogramme préalablement à l'instauration du traitement afin de s'assurer qu'il n'existe pas un terrain favorisant. Le suivi neurologique doit être très étroit par la suite afin de déceler cette éventuelle toxicité. En cas d'apparition de cette dernière il conviendra d'arrêter le traitement le plus tôt possible. En effet la neuropathie régressera lentement suite à l'arrêt de la thérapeutique. Récemment une nouvelle molécule, le lénalidomide aussi appelé « thalidomide de seconde génération », a été utilisée avec succès dans le traitement de lésions cutanées du LES. Sa principale particularité est qu'il serait beaucoup moins neurotoxique que la thalidomide.

La thalidomide est bien connue pour ses effets tératogènes. Il conviendra donc de s'assurer que la patiente prend bien une contraception efficace afin d'éviter tout risque de grossesse. De plus, les β -HCG sériques devront être contrôlés tous les mois et le traitement par thalidomide ne pourra être délivré par le pharmacien, qu'après vérification du résultat de ce dosage. Enfin les hommes atteints de LES et traités par thalidomide devront également utiliser une contraception car la thalidomide est retrouvée dans le sperme.

Dans de rares cas, la thalidomide peut induire des thromboses veineuses ou artérielles. Il conviendra donc de s'assurer qu'il n'existe pas un terrain favorisant associé (SAPL, contraception hormonale, tabac, ...). En cas d'existence de tels facteurs, il est très souvent prescrit de l'aspirine à dose anti-agrégante plaquettaire afin de minimiser l'apparition des thromboses.

3.2.2.1.4. Le méthotrexate [32] [38] [39] [40] [45] [46]

Le méthotrexate représente le traitement de troisième intention dans les lésions lupiques résistantes aux deux précédentes thérapeutiques. Cependant le méthotrexate ne possède pas d'AMM dans les maladies auto-immunes. Il s'agira donc d'une utilisation hors AMM.

Le méthotrexate (Fig 47) est une molécule anticancéreuse cytotoxique appartenant au groupe des antifolates. Il s'agit donc d'un anti-métabolite.

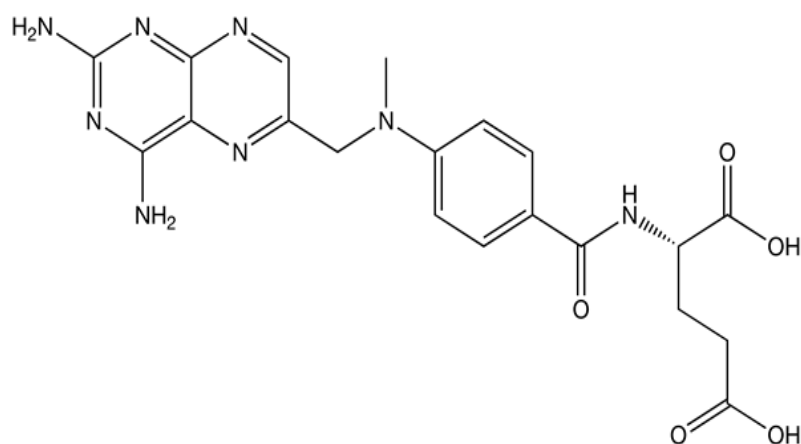


Figure 47 : Molécule de méthotrexate. [n']

Mécanismes d'action

Le méthotrexate présente trois grandes propriétés :

- action anti-métabolites : le méthotrexate est une molécule inhibant une enzyme particulière : la dihydrofolate-réductase qui a pour rôle de réduire l'acide folique en acide tétrahydrofolique à l'origine de la synthèse des bases puriques. De même il est également inhibiteur de la thymidilate-synthétase qui joue un rôle dans la formation des bases pyrimidiques. Ces deux inhibitions induiront donc un défaut dans la synthèse d'ADN des cellules.
- action anti-inflammatoire : le méthotrexate induit une diminution du chimiotactisme des PNN en inhibant la production d'IL-8.
- action immunosuppressive : le méthotrexate induirait l'apoptose des lymphocytes T CD4+ et CD8+. Le mécanisme n'est cependant pas encore très bien établi.

Indications et posologies

Le méthotrexate a déjà démontré ses effets dans deux études rétrospectives de 12 et 43 patients atteints de LES et présentant des lésions de type subaigu et / ou discoïde [45], [46]. Ces études ont démontré, qu'utiliser à faible dose hebdomadaire (7.5 à 25 mg), le méthotrexate présentait une efficacité quasi constante.

Le méthotrexate est donc indiqué dans le traitement des lésions cutanées subaigues et discoïde du LES à la posologie usuelle de 7.5 à 25 mg hebdomadaire. La dose minimale efficace doit être recherchée en raison des nombreux effets indésirables que peut induire cette molécule. La prise hebdomadaire peut éventuellement être répartie en 3 prises à 12h d'intervalle. De même l'instauration du traitement doit se faire de manière progressive : on commencera à 7.5 mg puis on augmentera la posologie de 2.5 à 5 mg par semaine durant 4 à 6 semaines. En France, le NOVATREX® est le médicament utilisé pour les affections immunitaires.

Le délai d'efficacité du méthotrexate peut parfois être long (3 mois).

Effets indésirables

Le méthotrexate est un agent anti-cancéreux entraînant de nombreux effets indésirables.

Parmi les plus communs on peut citer des troubles digestifs bien connus (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales).

L'effet indésirable le plus redouté sera la survenue d'une toxicité hématopoïétique se traduisant le plus souvent par une agranulocytose. Dans ce contexte, la délivrance du méthotrexate doit être accompagnée d'un dosage sanguin régulier des plaquettes et d'une NFS. Ce dosage se fera d'abord de manière hebdomadaire pendant les trois premiers mois puis passera à un dosage par mois. Si le bilan est mauvais, la thérapeutique devra être arrêtée directement et constituera une contre-indication absolue à sa reprise.

Enfin l'autre effet indésirable redouté est la survenue d'une pneumopathie interstitielle, infectieuse ou immunoallergique. Cette dernière se traduira par une toux sèche, une dyspnée ainsi qu'une fièvre. En cas de survenue de cet effet indésirable, le traitement devra être immédiatement interrompu et constituera là encore une contre-indication absolue à sa reprise.

3.2.2.2. Traitements de nouvelle génération

Les traitements classiques du LES, bien que très efficaces, présentent de nombreux effets indésirables, souvent dangereux, devant entraîner un arrêt du traitement.

Ces dernières années, le développement du secteur immunologique a permis de découvrir de nouveaux modes de traitements via notamment les anticorps monoclonaux. Ces anticorps possèdent la particularité de cibler précisément un composant d'une cellule et d'agir directement dessus. Il en résulte donc une efficacité accrue tout en diminuant grandement les effets indésirables.

Ces thérapeutiques sont aujourd’hui utilisées dans le traitement des lésions cutanées du LES. Ces thérapeutiques s’appuient sur les dysfonctionnements immunologiques observés au cours du LES (Tab 7).

Tableau 7 : Traitement de nouvelle génération selon le dysfonctionnement immunitaire dans les lésions cutanées du LES. [13]

Dysfonctionnement immunitaire	Action du médicament	Médicaments
Hyperactivité des LyB	Inhibiteur du LyB	Rituximab
Survie accrue des LyB	Inhibiteur du BAFF	Bélimumab
Création d’anticorps et des complexes immuns anormaux	Traitements biologiques	Immunoglobulines en IV

3.2.2.2.1. Inhibiteur du lymphocyte B : le rituximab [32] [36] [39] [40] [47] [48]

Généralités

Comme nous l’avons vu précédemment, le lymphocyte B joue un rôle majeur dans le LES. On retrouvera chez ces patients une hyperactivité de ces lymphocytes. Aussi, les nouvelles thérapeutiques s’orientent vers lui afin d’obtenir une diminution de cette population lymphocytaire. Cette déplétion est obtenue à l’aide d’anticorps monoclonaux qui seront directement dirigés contre les antigènes de surface des lymphocytes B.

Parmi ces anticorps monoclonaux, on retrouve le rituximab (RTX) qui est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD 20. Cet anticorps dispose de deux domaines : un domaine Fab d’origine murine qui aura pour rôle de se lier à l’antigène CD20, et un domaine Fc humain qui jouera un rôle dans le recrutement d’effecteurs immunitaires responsables de la lyse des lymphocytes B (Fig 48).

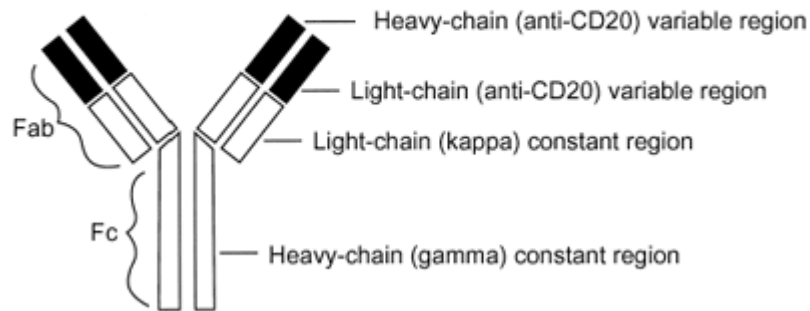


Figure 48 : Structure du RTX. [o']

Le CD 20 est un marqueur spécifique des cellules B au cours de leur développement. Il interviendra lors du développement de la cellule B du stade pré-B jusqu'au stade de lymphocyte B mature. Il est important de noter que ce marqueur sera cependant absent de la surface des plasmocytes, des cellules pro-B ainsi que des cellules souches hématopoïétiques (Fig 49).

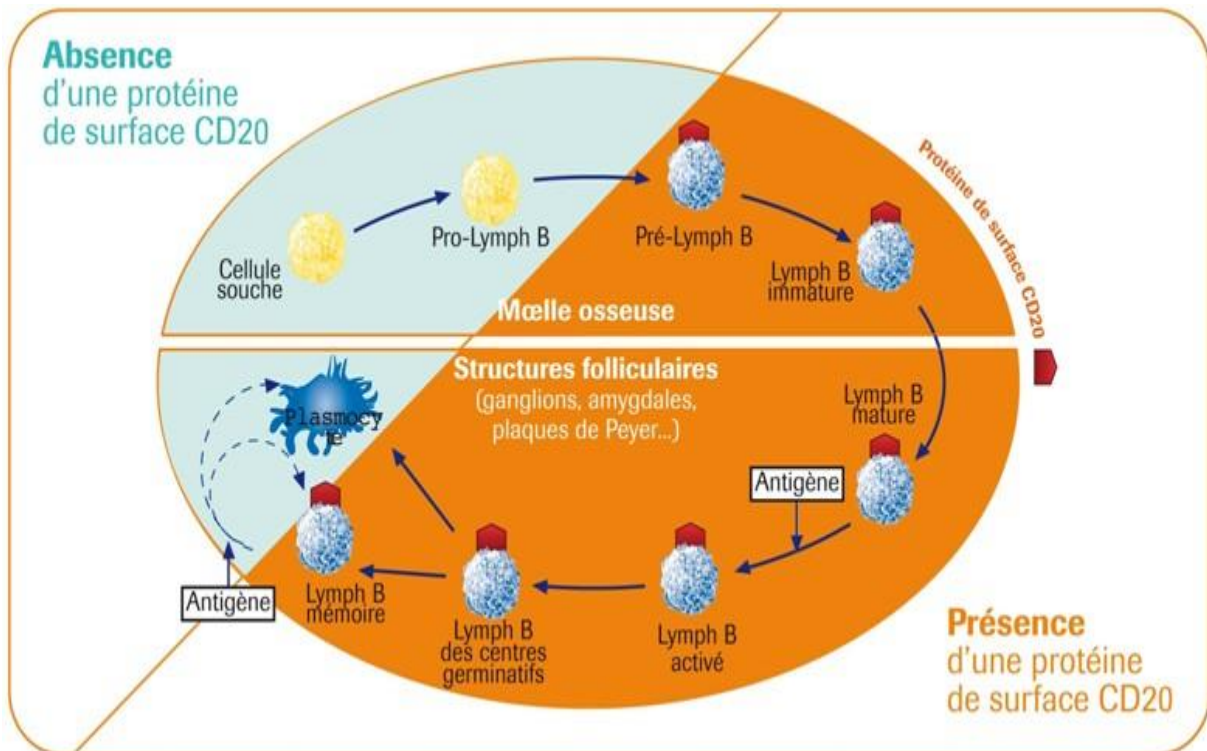


Figure 49 : Différents stades de développement de la cellule B. [p']

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du RTX reste à l'heure actuelle encore mal connu. Cependant quelques mécanismes ont pu être mis en évidence :

- une cytotoxicité médiée par le complément : la fixation du RTX sur l'antigène CD20 favorise une redistribution de la molécule au sein de la membrane cytoplasmique. Cette redistribution favorisera alors la fixation de la fraction C1q du complément sur le domaine Fc du RTX à l'origine de la cytotoxicité.
- une cytotoxicité cellulaire médiée par le complément notamment grâce à la fraction Fc des immunoglobulines G (FC γ R) des cellules effectrices (monocytes, macrophages, cellules NK).
- un arrêt du cycle cellulaire induisant une apoptose des cellules B : lors de la fixation du RTX sur le CD20 il se produit un changement de conformation de ce dernier grâce à une phosphorylation. La conséquence sera une augmentation de la concentration intracellulaire du calcium qui bloquera alors le cycle cellulaire en phase S.

Indications et posologie

Le RTX a déjà été utilisé dans de nombreuses indications de lésions du LES non améliorées par les traitements classiques du lupus. Ainsi on peut citer des améliorations observées pour des indications cutanées, articulaires et rénales. Le RTX ne dispose cependant pas d'une AMM dans le LES. En France, le RTX est commercialisé sous le nom de MABTHERA®.

La posologie usuelle serait d'une injection de RTX à 375 mg/m² de surface corporelle par perfusion hebdomadaire durant 4 semaines. Une autre posologie proposée serait une perfusion de 1g à deux semaines d'intervalle. La durée moyenne de déplétion des lymphocytes B serait alors de 6 mois mais peut se trouver très prolongée dans certains cas (supérieur à 1 an).

SAVI Vincent/ Thèse d'exercice/Université de Limoges/Juin 2016

Il est important de noter qu'à long terme les rechutes sont fréquentes mais peuvent être retraitées avec succès avec la même thérapeutique.

A l'heure actuelle, les chercheurs s'interrogent sur la position à donner au RTX au sein du traitement du LES.

Effets indésirables

Comme tout médicament, le RTX présente des effets indésirables. Cependant sa tolérance semble, dans l'ensemble, plutôt bonne notamment en raison du fait qu'il ne touchera pas du tout les lymphocytes T et les plasmocytes.

Les principaux effets indésirables retrouvés sont :

- une réaction allergique lors de la première perfusion de RTX. Cette réaction peut cependant être contrôlée facilement en administrant de manière préventive un corticoïde (méthylprednisolone) associé à un anti-histaminique (diphényldramine).
- des réactions à type de fièvre, dyspnée, frissons, hypotension artérielle transitoire, nausées qui seront la conséquence de la lyse cellulaire induite par le RTX.
- survenue d'infections principalement virales.

Enfin, le RTX étant constitué d'une partie d'origine murine, il peut arriver que le patient développe des anticorps dirigés contre cette dernière. On estime l'incidence d'apparition de ces anticorps autour de 5% des patients lupiques. Le patient développera alors une résistance au RTX ce qui entraînera le plus souvent l'arrêt de la thérapeutique.

Rq : Il a été rapporté plusieurs cas de survenue de leuco-encéphalite multifocale progressive chez des patients atteints de LES et traité par RTX. Cependant ce symptôme peut également être imputé au LES lui-même. Il est donc recommandé d'effectuer une vigilance

neurologique renforcée chez les patients atteints de LES et traité par RTX et ce même si le médicament n'a pu être directement incriminé.

3.2.2.2. Inhibiteur du BAFF : Bélimumab [32] [36] [39] [40] [48] [49] [50]

Généralités

Le BAFF (*B-cell Activating Factor*) aussi appelé BlyS (*B -Lymphocyte Stimulator*) est une cytokine particulière appartenant à la superfamille du TNF.

Ce BAFF possède deux récepteurs présents à la surface des lymphocytes B : TACI (*Transmembrane Activator and CAML Interactor*) et BAFF-R (*B-cell Activating Factor Receptor*). Une fois liée à ses récepteurs, la cytokine pourra induire une sélection ainsi qu'une survie des lymphocytes B immatures mais aussi une activation et une prolifération des lymphocytes B matures. Le BAFF sera donc responsable de la survie et de la prolifération des lymphocytes B autoréactifs.

Il a été démontré que chez des patients atteints de LES le taux en BAFF, s'avère fortement augmenté. De même il est admis qu'il existe une corrélation entre le taux plasmatique de BAFF et l'activité du LES. Ainsi plus le taux en BAFF sera important, plus les poussées lupiques seront nombreuses et sévères. Cependant la place du BAFF au sein de la physiopathologie lupique n'est pas encore totalement élucidée.

Mécanisme d'action

Une nouvelle molécule, capable d'inhiber l'action du BAFF, est apparue récemment. Il s'agit du bélimumab.

Le bélimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 λ spécifique de la cytokine BAFF.

Son mécanisme d'action consiste à bloquer la liaison de cette cytokine à ses récepteurs (TACI et BAFF-R) présents à la surface des lymphocytes B. Le bélimumab ne se fixe donc pas directement sur le lymphocyte B mais se lie à la cytokine BAFF empêchant ainsi sa fixation à ses récepteurs.

La conséquence de cette inhibition sera une diminution de la survie des lymphocytes B autoréactifs ainsi qu'une diminution de la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes responsables de la formation d'immunoglobulines.

En outre, le bélimumab corrigerait les taux bas de fraction C3 et C4 du complément.

Ce mécanisme d'action est résumé dans le schéma ci-dessous (Fig 50). La partie haute du schéma montrant la situation sans bélimumab et la partie basse la situation avec le bélimumab.

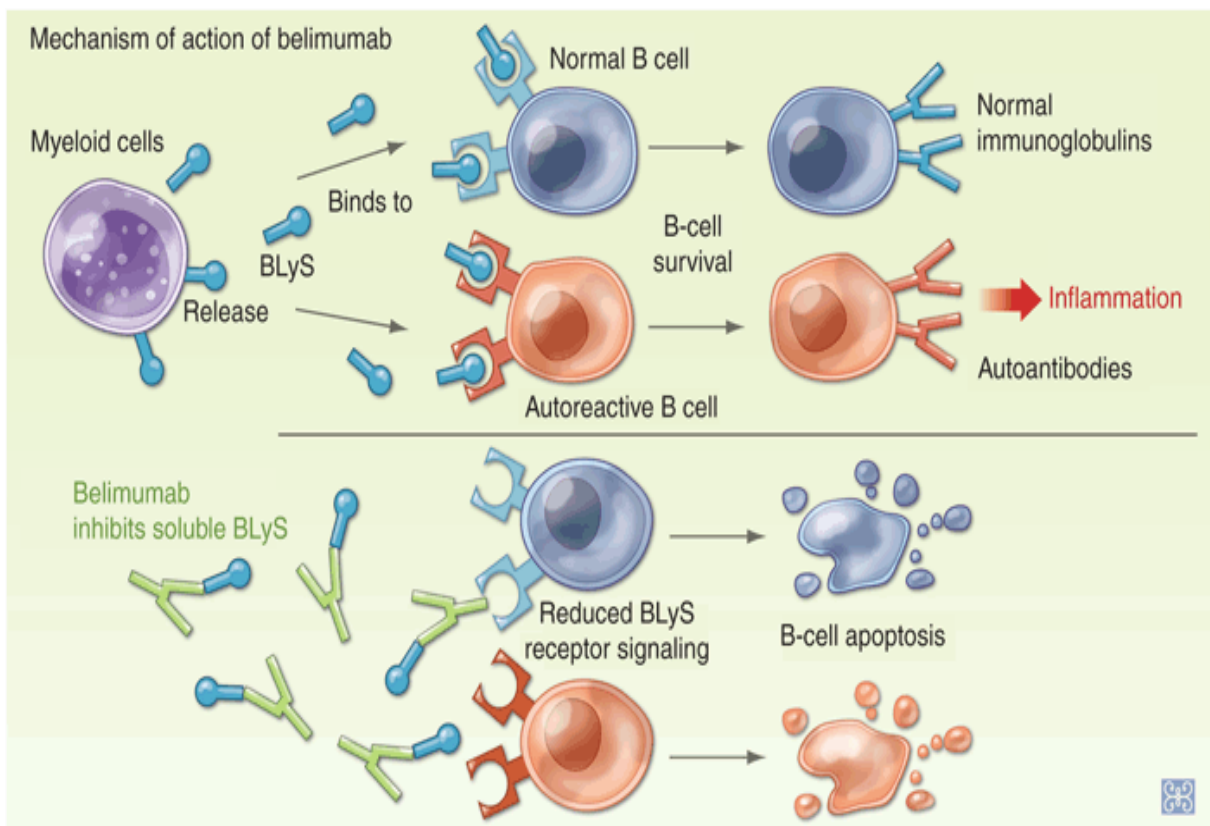


Figure 50 : Mécanisme d'action du bélimumab. [q']

Indication et posologie

Le bélimumab est le seul anticorps monoclonal à avoir fait l'étude de recherches de son intérêt dans le LES. On peut ainsi citer les deux grandes études de phases III BLISS-52 [48] et BLISS-76 [49]. Ces études comportant respectivement 865 et 819 patients atteints de lupus avec forte activité ont démontré l'efficacité du bélimumab *versus* placebo dans la maladie. Ainsi les résultats ont montré une augmentation du temps d'apparition de la première poussée ainsi qu'une forte diminution du nombre de lymphocytes B, de plasmocytes et d'anticorps anti-ADN.

Suite aux résultats de ces études, le bélimumab a obtenu en France son AMM dans « le lupus érythémateux systémique actif chez l'adulte, avec présence d'auto-anticorps et d'une activité de la maladie élevée, malgré un traitement standard, en association au traitement habituel ». Le bélimumab est à l'heure actuelle le seul anticorps monoclonal ayant une AMM dans le traitement du LES. Il est commercialisé sous le nom de BENLYSTA®.

En s'appuyant sur les études BLISS-52 et BLISS-76, la posologie recommandée chez l'adulte sera de 10 mg/kg à administrer en perfusion d'une heure dans un premier temps à J0, J14 et J28. Par la suite le traitement devra être poursuivi à raison d'une injection tous les mois. Il est important de noter qu'aucune étude n'a été réalisée chez l'enfant.

L'utilisation de BENLYSTA® devra être réévaluée régulièrement. En effet son effet bénéfique doit se manifester dans les 6 mois suivants le début du traitement. Dans le cas contraire il est alors recommandé d'arrêter le traitement.

Effets indésirables

Comme pour le RTX, le bélimumab présente dans l'ensemble une bonne tolérance et des effets indésirables proches.

Les principaux effets indésirables rapportés sont :

- une réaction d'hypersensibilité comme le RTX. Il est donc fortement recommandé d'administrer une prémédication à base d'antihistaminique H1 avant la perfusion de bélimumab.
- nausées, vomissements, diarrhée
- insomnie, migraine, fièvre
- survenue d'infections principalement virales.

3.2.2.2.3. Immunoglobulines intra-veineuse [36] [38] [51]

Généralités

D'abord utilisées comme un traitement de substitution dans la prévention des infections répétées chez des patients présentant une hypogammaglobulinémie primaire ou secondaire, les immunoglobulines intra-veineuse (IgIV) ont trouvé ces dernières décennies une application dans les maladies auto-immunes via leur effet immunorégulateur.

Les IgIV sont des immunoglobulines polyclonales purifiées à partir du plasma d'environ 5000 donneurs différents. Il est important de noter qu'il ne s'agit pas de produits sanguins labiles mais bien de médicaments. Ces IgIV seront composées majoritairement d'IgG (95%) dont les sous-classes seront comparables au sérum normal. Par ailleurs, on minimisera les taux d'IgA et d'IgM en utilisant une technique d'adsorption, notamment pour les IgA, qui permettra ainsi de ne laisser que très peu de ces immunoglobulines qui risqueraient d'induire une réaction pseudo-allergique avec formation d'auto-anticorps.

La demi-vie des IgIV sera la même que celle des IgG endogènes, à savoir trois semaines.

Mécanisme d'action

Les IgIV présentent deux grandes activités : substitution et immunomodulation. Dans notre cas nous nous intéresserons uniquement à l'activité immunomodulatrice.

Il existe plusieurs mécanismes d'action pour expliquer l'activité immunomodulatrice des IgIV. Ils ne sont cependant pas entièrement connus à ce jour.

Ainsi on peut citer les mécanismes d'action suivants :

- interactions avec les récepteurs FcR (*Fragment crystallizable Receptor*) pour les IgG (FcγR) : les IgIV ont un rôle sur les récepteurs inhibiteurs et activateurs. Ainsi les IgIV augmentent l'expression des FcγRIIb inhibiteurs à la surface des macrophages, ce qui aurait pour conséquence, de diminuer l'activité présentatrice d'antigène. De plus la stimulation des récepteurs FcγRIIb, inhibiteurs des lymphocytes B, entraînerait une diminution de la production d'auto-anticorps. Par ailleurs, les IgIV diminuent l'expression des FcγR activateurs présents à la surface des monocytes. Ces récepteurs sont impliqués dans la phagocytose et dans *l'antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC) et jouent donc un rôle majeur dans le phénomène inflammatoire.
- neutralisation des anticorps pathogènes : les IgIV contiennent un type d'Ig particulière, capable d'interagir avec des anticorps dits « anti-idiotypiques ». Ces anticorps sont dirigés contre les sites de reconnaissance des Ig (Fab et paratope). Les IgIV ont la capacité d'entrer en compétition avec les auto-anticorps sur l'antigène cible, entraînant alors leur neutralisation.
- interaction avec les voies d'activation du complément : les IgIV diminueront les dommages cellulaires en fixant via leur fragment Fc les sous unités C3b et C4b du complément. Cette fixation entraînera alors une inhibition de la formation du complexe d'attaque membranaire et donc une diminution de la lyse cellulaire.
- modulation de la production de cytokines : les IgIV inhiberont la production de cytokines de type Th1 par les cellules dendritiques. On constatera une diminution de la production d'IL-12 accompagnée d'une augmentation de la production d'IL-

10. On aura donc une modulation de la balance Th1-Th2. Il semblerait que les IgIV diminueraient également la production d'IL-2, d'IL-3, d'IL-22 et de TNF α .

Indication et posologie

L'utilisation des IgIV peut être envisagée pour des lésions cutanées lupiques importantes et résistantes aux traitements classiques.

La posologie sera alors à adapter par le dermatologue. Une posologie « usuelle » serait de 0.5 g/Kg/j d'un à quatre jours de suite. L'amélioration sera souvent rapide et marquée. Cependant, il est important de noter qu'une rechute survient très souvent à l'arrêt du traitement.

Effets indésirables

Les effets indésirables observés seront une hypotension artérielle, insuffisance rénale aiguë, méningite aseptique.

Le plus gros effet indésirable rapporté est une néphrotoxicité pouvant être importante. Il convient donc de surveiller étroitement la fonction rénale durant la période d'exposition aux IgIV.

3.3. Conseils généraux à l'officine

Comme nous l'avons vu précédemment, le lupus doit faire l'objet d'une prise en charge globale. Les médicaments doivent donc être dispensés avec des conseils généraux sur la maladie dans le but d'optimiser les chances de succès. Dans ce cadre-là, il est important de rappeler que le médecin n'a pas toujours le temps de répondre aux questions du patient. Le pharmacien d'officine peut donc dispenser ces conseils en raison de ses connaissances à la fois pharmaceutiques mais aussi médicales.

3.3.1. Exposition solaire [52] [53]

Quand on parle de lupus, le premier conseil associé concerne l'exposition solaire. En effet, le soleil aura la fâcheuse tendance à déclencher de sévères poussées chez les patients.

Il est donc primordial de rappeler les recommandations vis-à-vis de l'exposition au soleil aussi bien en vacances que dans la vie de tous les jours. Ces recommandations reposent sur trois critères principaux :

- éviction solaire : d'une manière générale, l'exposition solaire devra être réduite au maximum. Néanmoins, seules les heures où les rayons ultraviolets sont maximums constituent un réel risque. Il s'agit des périodes allant de début mai à fin août entre 12h et 16h. Par ailleurs, les « bains de soleil » sont bien évidemment à proscrire totalement.
- protection vestimentaire : une tenue vestimentaire adéquate devra être adoptée. On évitera les vêtements blancs ainsi que ceux à tissage relâché en raison de leur fort pouvoir attractifs des rayons lumineux. En revanche, on préférera les chemises à manches longues, les pantalons longs à tissu resserré comme le coton ou encore le jean. Enfin la tête devra être protégée à l'aide d'un chapeau à bord large et les yeux par des lunettes de soleil possédant des verres filtrant les UVA et UVB.
- crème solaire : le recours à une crème solaire est obligatoire pour toutes les parties du corps exposées au soleil. L'indice de protection solaire utilisé devra être le maximum c'est-à-dire le 50+ protégeant des UVA et UVB. L'application de la protection solaire devra être renouvelée toutes les 2 heures et/ou après chaque baignade. Enfin, l'application de la crème solaire devra se faire aussi bien sous un parasol que par un temps nuageux.

Les médicaments photosensibilisants doivent être également évités ; à savoir les anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques ou oraux ou encore certains antibiotiques comme les quinolones ou les cyclines.

Rq : les autobronzants sont autorisés mais il est important de rappeler que ces derniers ne protègent absolument pas des effets délétères du soleil.

3.3.2. Vaccination [1] [36] [53]

Pendant longtemps la vaccination a posé problème pour les patients atteints de lupus. En effet, on pensait que la vaccination pouvait induire des poussées lupiques sévères. Cependant les diverses études menées ces dernières années n'ont pu conclure à une responsabilité de la vaccination dans la survenue de poussées lupiques.

Il est important de rappeler que les infections sont la deuxième cause de décès des patients lupiques. La prise de traitements immunosuppresseurs aura bien évidemment un retentissement sur le risque de survenue de telles infections. La HAS recommande donc de vacciner les patients contre la grippe saisonnière, le pneumocoque et de suivre le calendrier vaccinal normal. Cependant certaines précautions devront être prises avant d'effectuer un vaccin :

- les vaccins devront être effectués en dehors d'une poussée de la maladie
- si le patient est traité par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, les vaccins vivants atténués (fièvre jaune, ROR, varicelle, BCG) seront contre-indiqués. Il est alors recommandé d'attendre une période de trois mois après l'arrêt de la thérapeutique avant d'effectuer la vaccination
- chez les patients immunodéprimés, l'efficacité des vaccins se verra grandement diminuée. Les doses unitaires de vaccins employées seront alors plus fortes et/ou les injections devront être répétées sur de courtes périodes afin d'obtenir l'immunité souhaitée.

3.3.3. Contraception

Comme nous l'avons vu précédemment, la grossesse n'a pas un effet bénéfique sur la maladie comme c'est le cas avec de nombreuses autres maladies auto-immunes. On assistera donc le plus souvent à une aggravation de la maladie associée à de forts risques pour le bébé. Tout ceci impose donc la mise en place d'une contraception efficace d'autant plus si la patiente prend un traitement reconnu tératogène. D'une manière générale, il conviendra d'évaluer la situation afin de permettre l'instauration de la méthode contraceptive la plus efficace possible. Il appartient donc à la sage-femme ou au médecin de prescrire la bonne contraception.

3.3.3.1. Contraception oestroprogestative [1] [54] [55] [57]

En raison du fort risque thromboembolique, les pilules oestro-progestatives seront contre-indiquées chez des patientes atteintes de lupus et présentant des APL. De plus, il est recommandé de n'avoir recours à cette contraception qu'en dernière alternative chez des patientes lupiques sans APL en raison du rôle délétère des oestrogènes sur la maladie comme vue dans la partie 1.

3.3.3.2. Contraception progestative

La HAS recommande l'emploi d'une contraception progestative (notamment des norstéroïdes) chez des patients présentant un LES en première intention.

3.3.3.2.1. Norstéroïdes [1] [54] [55] [57]

Pilules

Les pilules progestatives peuvent être utilisées par les femmes lupiques en raison de l'absence de risque sur le plan vasculaire et métabolique. En France, seules sont disponibles les pilules microprogestatives, c'est-à-dire faiblement dosées en norstéroïdes. Deux seulement sont commercialisées et décrites dans le tableau (Tab 8) ci-dessous :

Tableau 8 : Pilules microprogestatives commercialisées en France

Nom Commercial	Génération	DCI
MICROVAL®	Deuxième génération	Norgestrel 30 µg
CERAZETTE ®	Troisième génération	3-cétodésogestrel 75 µg

Implant

Pour les patientes présentant une mauvaise observance, le recours à l'implant peut être une bonne solution. Cet implant sera sous-cutané et aura une période d'activité de 3 ans. Ce dernier délivrera des quantités faibles en progestatif de manière continue. En France, cet implant microprogestatif est commercialisé sous le nom d'IMPLANON® et contiendra le microprogestatif 3-cétodésogestrel.

3.3.3.2.2. Prégnanes [1] [54] [55] [56]

Les prégnanes sont des progestatifs dérivés de la 17-hydroxyprogestérone. Leur risque artériel et métabolique serait, comme pour les microprogestatifs, très faible. Leur mode d'action combine un effet antigonadotrope et leurs effets périphériques progestatifs. En France il en existe deux décrit dans le tableau (Tab 9) ci-dessous :

Tableau 9 : Prégnanes commercialisées en France

Nom commercial	DCI
LUTERAN®	Acétate de chlormadinone
ANDROCUR®	Acétate de cyprotérone

Le LUTERAN® sera utilisé à la posologie de 10 mg par jour en continu ou 20 jours / 27.

L'ANDROCUR® sera utilisé à la posologie de 50 mg par jour en continue ou 20 jours / 27.

3.3.3.3. Dispositif intra-utérin [1] [57]

Que ce soit un dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre ou hormonal (MIRENA®), leur utilisation est possible mais devra être évaluée en fonction du risque infectieux si la patiente est traitée par corticoïdes et / ou immunosuppresseurs. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude sur ce type de contraception dans le LES.

3.3.3.4. Autres contraceptions [57]

Les contraceptions dites mécaniques comme les préservatifs peuvent être utilisées mais devront nécessiter une attention à chaque rapport sexuel. Il est important de noter que les spermicides utilisés seuls ne sont pas jugés comme suffisamment efficaces, et devront alors être associés à un diaphragme.

3.3.4. Règles hygiéno-diététiques

Un facteur très important de la prise en charge thérapeutique du patient lupique sera le respect de règles hygiéno-diététiques. Un régime alimentaire, notamment, peut grandement aider à contrôler la maladie mais aussi à limiter les effets indésirables des médicaments.

L'élément clé sera bien évidemment la diminution du risque cardiovasculaire omniprésent chez les patients atteints de LES. Une prise en charge diététique sera donc essentielle afin de réduire les risques d'obésité, de diabète, de dyslipidémies et de syndrome métabolique.

Enfin, l'apport en vitamines et minéraux peut être intéressant afin de réduire la gravité des poussées de la maladie lupique.

3.3.4.1. Obésité [58] [59]

L'obésité est un facteur de risque très présent dans la population lupique. Ainsi, la cohorte LUMINA composée de 364 patients lupiques révélait que 56% des patients étaient atteints de surpoids (IMC > 25 kg/m²) et 28 % présentaient une obésité (IMC > 30 kg/m²). [58]

Une autre étude nous apprend que l'obésité, au cours du LES, est associée à des capacités fonctionnelles altérées, à un niveau de fatigue plus important, à des douleurs accrues ainsi qu'à des facteurs inflammatoires plus importants. [59]

Ces études nous révèlent donc qu'il est très intéressant de proposer des mesures diététiques adaptées aux patients lupiques afin de réduire ces effets délétères.

3.3.4.2. Régimes

Il existe trois principaux régimes basés sur les trois groupes principaux de nutriments : glucides, protéines et lipides.

3.3.4.2.1. Restriction glucidique [60] [61]

Des études ont été menées chez des modèles murins de restriction calorique.

Dans une première étude, une restriction calorique seule (diminution de 30 à 40% de la ration calorique) amenait une survie accrue des souris atteintes de LES, en retardant l'apparition d'une maladie rénale. [60]

Une autre étude a montré, que dans des modèles murins, soumis à une restriction calorique seule, une tendance à la diminution de la réponse cytokinique de type TH1, associée à une absence d'augmentation d'IL2, d'interférons γ , de production d'Ig-A et d'Ig-G2 a été observée. [61].

Cependant, il n'existe pas encore à l'heure actuelle d'étude clinique sur l'Homme de l'effet d'une restriction calorique. Néanmoins, il est extrêmement compliqué d'envisager une restriction calorique de 25 à 30% chez les patients lupiques ce qui rend presque impossible d'avoir recours à un tel régime.

3.3.4.2.2. Régime d'exclusion [62]

Les régimes d'exclusion ont pour but de déterminer les aliments à l'origine de la formation d'antigènes alimentaires qui joueront un rôle majeur dans la physiopathogénie de la maladie lupique. Pour ce faire, on éliminera un aliment ou un groupe d'aliment durant une courte période, puis on le(s) réintroduira(ont) dans l'alimentation. Si les symptômes disparaissent puis réapparaissent à la réintroduction de l'aliment, alors on pourra directement l'incriminer et donc le bannir définitivement de son alimentation.

Les aliments les plus incriminés seraient les produits à base de maïs, seigle, blé, avoine, porc, bœuf, lait, œufs et café.

Il existe de multiples régimes d'exclusion différents. En France, le plus connu serait celui du Docteur Seignalet, recommandant d'exclure les produits laitiers animaux (vache, chèvre, brebis), certaines céréales comme le blé, maïs, seigle, orge et avoine ainsi que les huiles extraites à chaud ou cuites mais aussi tous les aliments cuits à haute température. Il restera donc les aliments crus ou cuits à faible température ainsi que les céréales comme le riz, le sésame ou encore le sarrasin. Il est important de noter qu'une supplémentation vitaminique sera alors indispensable. Ce régime était à l'origine destiné aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde mais de plus en plus de patients lupiques l'utilisent.

Cependant, ces régimes d'exclusion n'ont à l'heure actuelle aucune étude démontrant leur efficacité. De plus, ils entraînent le plus souvent l'apparition de carences multiples et diverses n'étant pas toutes résolues par l'administration de vitamines.

3.3.4.2.3. Modulation lipidique [63] [64] [65] [66] [67] [68]

Comme nous l'avons vu précédemment le LES est associé à un risque élevé de développer une athérosclérose. Il est donc primordial de s'intéresser aux lipides afin de diminuer la formation des plaques d'athéromes. Tous les conseils décrits ci-dessous sont regroupés dans une fiche conseil (ANNEXE 4) pouvant être délivrée facilement à l'officine.

Cholestérol

D'une manière générale, il est recommandé d'éviter les aliments riches en cholestérol comme la charcuterie, le jaune d'œuf, certains crustacés, les fromages gras ou encore les plats préparés souvent riches en graisses et en cholestérol. Au niveau des boissons, on évitera les boissons alcoolisées mais aussi les divers sodas retrouvés dans les grandes surfaces. On préférera les jus préparés à partir de fruits frais, comme les jus d'orange, de pomme ou encore de raisin.

Acides gras polyinsaturés

Il est également recommandé de diminuer sa consommation d'acides gras saturés (comme le beurre par exemple) et la remplacer par une consommation riche en acides gras mono ou polyinsaturés (margarines enrichies, huiles végétales). Les deux principales familles d'acides gras polyinsaturés sont les acides gras oméga-6 dérivant de l'acide linoléique et les acides gras oméga-3 qui dérivent de l'acide alpha-linolénique.

Ainsi de nombreuses études chez un groupe de souris particulières (souris NZB/W), développant spontanément une pathologie similaire au LES humain, ont été réalisées. On comparait alors un groupe de souris nourri avec un régime riche en graisse *versus* un autre groupe nourri avec un régime riche en acides gras polyinsaturés. Dans une de ces études, on observait un taux de décès plus rapides des souris nourries avec le régime riche en graisse accompagné, sur le plan immunologique, d'un rapport IL-2/IL-4 plus bas, des taux d'IL-6, de TNF- α , de PGE2 et d'immunoglobulines plus élevés [50]. Dans le groupe de souris nourries par un régime riche en acides gras polyinsaturés, on observait une augmentation du TGF- β , une diminution du taux de cytokines Th1 et Th2, du taux d'anticorps anti-ADN, des médiateurs pro-inflammatoires PGE2, IL-1, IL-6 et TNF- α [51]. Une autre étude utilisant une huile de lin contenant plus de 70% d'acides gras oméga-3, montrait également une diminution de la

prolifération lymphocytaire ainsi que la production d'auto-anticorps dans un modèle murin de SAPL [65].

Chez l'Homme, de nombreuses études ont également été menées. On peut citer une étude randomisée en double aveugle de 60 patients lupiques. Ces derniers recevaient alors une supplémentation en acides gras oméga-3 à hauteur de 3g/j pendant 24 semaines. Cette étude a montré un bénéfice en termes d'activité de la maladie notamment à travers une réduction des poussées mais aussi un effet sur les fonctions endothéliales, en diminuant le stress oxydatif et par conséquent en réduisant le risque cardiovasculaire [66].

Fibres

Un apport quotidien en fibres permet de réduire l'absorption des glucides et des lipides diminuant ainsi les hyperlipidémies. De plus, l'apport de fibres améliore le transit intestinal et augmente la sensation de satiété. Elles limitent également le passage du cholestérol d'origine alimentaire.

Le rôle protecteur des fibres alimentaires vis-à-vis des maladies cardiovasculaires n'est plus à démontrer. On estime qu'elles diminuent le risque d'évènement coronarien de 14% et celle de la mortalité coronarienne de 27%.

La consommation en fibres alimentaires est fortement recommandée chez les patients lupiques afin de limiter le syndrome métabolique ainsi que les dyslipidémies très courantes au cours du LES. Les recommandations sont de consommer 14g de fibres pour 1000 calories, avec un apport suffisant de boissons. Une étude japonaise a démontré qu'il existerait même une relation inverse entre l'absorption de fibre et la sévérité du LES. [67]

Cependant, la consommation de fibres en trop grande quantité entraînerait une diminution de l'absorption de certains minéraux, protéines et vitamines primordiales pour la prise en charge du LES. [68]

3.3.4.3. Vitamines et oligoéléments

Récemment, les chercheurs se sont intéressés à l'effet de deux des principales vitamines (B et D) mais aussi de certains oligoéléments (calcium et sélénium) sur le LES.

3.3.4.3.1. Vitamine D [68] [69]

Ces dernières années, les chercheurs se sont rendus compte que la population générale présentait une insuffisance en vitamine D. A fortiori, les patients atteints de LES seront presque tous carencés en vitamine D. Ceci s'explique par plusieurs causes :

- les patients atteints de LES auront une exposition solaire moindre comme nous l'avons vu précédemment. Ainsi, dans le cas d'une photosensibilité le risque d'insuffisance en vitamine D sera multiplié par 3,5 et pourra aller jusqu'à 5,7 en cas d'utilisation de photoprotection (majeure partie des cas).
- une surcharge pondérale constituera un facteur de risque très important de développer un déficit en vitamine D.
- l'hydroxychloroquine, traitement de fond du LES, empêcherait la formation de la vitamine D3 (forme biologiquement active de la vitamine D) à partir de la vitamine D2 (forme biologiquement inactive).

On connaît les effets de la vitamine D3 sur l'homéostasie osseuse mais ce n'est pas son seul effet reconnu. En effet, des récepteurs de la vitamine D3 sont présents à des concentrations significatives au niveau de la membrane de nombreuses cellules immunitaires (lymphocytes T, macrophages notamment) laissant deviner un rôle immunomodulateur. Ainsi, une étude réalisée chez l'Homme à partir de cellules mononucléées de patients lupiques en poussées exposées à la vitamine D, a démontré qu'il y avait une réduction de la différenciation lymphocytaire B associée à une diminution de la production d'immunoglobulines G polyclonales. De plus la formation d'anticorps anti-ADN semblait diminuer également. [68]

Une autre étude française monocentrique et prospective, s'intéressant à 24 patients lupiques carencés en vitamine D, prenant une supplémentation en vitamine D selon le protocole 100 000 UI/semaine pendant 4 semaines puis 100 000 UI/mois pendant 6 mois a montré des résultats intéressants. Ainsi, on observait une augmentation de la population lymphocytaire T régulatrice amenant une diminution de la réaction inflammatoire au bout des 6 mois de supplémentation. Par ailleurs, on constatait une diminution des lymphocytes Th17, des lymphocytes T CD8 et des lymphocytes B. Enfin, une réduction de la formation des autoanticorps anti ADN natifs était observée. [69]

Il n'existe pas de *consensus* à l'heure actuelle sur l'utilisation de la vitamine D dans le LES en prévention des poussées de la maladie. Cependant, les patients présentant le moins de poussées sont le plus souvent non carencés en vitamine D. Il serait donc intéressant de faire du dosage biologique de la vitamine D un marqueur d'activité de la maladie. Malgré l'absence de données cliniques fiables, il reste néanmoins très intéressant de supplémenter les patients lupiques présentant de nombreuses poussées, à hauteur de 30 ng/ml, bien que ce seuil défini pour l'homéostasie osseuse, n'est peut-être pas pertinent afin d'obtenir l'effet immunorégulateur.

3.3.4.3.2. Vitamine B [67] [68]

On rapporte de nombreux cas de patients lupiques développant une hyperhomocystéinémie souvent associée à l'apparition d'une athéromatose. Il est donc fortement recommandé de supplémenter ces patients avec de la vitamine B6 et B12 qui sont des cofacteurs du métabolisme de l'homocystéine. Les vitamines B auraient également un effet bénéfique au niveau sérique sur des marqueurs inflammatoires (cytokines et CRP).

Selon la même étude japonaise que pour les fibres, il semblerait qu'il existe une corrélation directe entre l'apport de vitamine B6 et une réduction de l'activité lupique et ce indépendamment des facteurs non diététiques. [67]

Pour toutes ces raisons, il est recommandé d'augmenter la consommation de céréales, de légumes et de fruits riches en vitamines B.

3.3.4.3.3. Calcium [70] [71]

Comme vue précédemment, le LES est associé à un risque d'ostéoporose très élevée et ce notamment chez les patients présentant une forte activité de la maladie, une carence en vitamine D ou encore une ostéopénie induite par les corticoïdes.

Ainsi, on évalue que le risque de fracture dans cette population serait multiplié par 5 par rapport à une population normale. L'*American College of Rheumatology* a donc défini des recommandations prophylactiques pour les patients recevant une corticothérapie orale de plus de 5 mg de prednisone. Ces recommandations comprennent une supplémentation en vitamine D et en calcium afin de limiter ce risque d'ostéoporose et de fractures.

Un régime alimentaire comprenant plus de 1 500 mg/j de calcium et plus de 800 UI/j de vitamine D est donc fortement encouragé aussi bien pour les patients lupiques sous corticothérapie orale que pour les patients lupiques non traités par ce type de molécule.

3.3.4.3.4. Sélénium [68]

Le sélénium fait l'objet de plusieurs études afin de déterminer son influence dans la maladie lupique. Il semblerait que cet élément, qui est un antioxydant naturel, augmenterait les propriétés anti-inflammatoires et diminuerait le taux d'anticorps anti-ADN.

3.3.4.4. Synthèse [68]

La prise en charge diététique des patients souffrant de LES est donc indispensable afin de réduire le risque cardiovasculaire mais aussi de limiter les poussées de la maladie. Il convient donc d'adopter un régime alimentaire permettant l'obtention d'un IMC normal, l'augmentation de l'HDL cholestérol et la diminution du LDL cholestérol ainsi que des triglycérides. L'obésité doit être réduite afin de diminuer grandement les risques cardiovasculaires. Il semble intéressant d'apporter dans l'alimentation des aliments riches en acides gras polyinsaturés mais aussi des vitamines, fibres et minéraux qui joueraient un rôle bénéfique dans la maladie à travers leurs propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Cependant il n'existe pas à l'heure actuelle de réelles preuves de leur efficacité. Il n'est pas nécessaire de recourir à un régime alimentaire particulier mais de maintenir un équilibre

alimentaire tout au long de sa vie afin de réduire l'intensité des symptômes de la maladie lupique.

Nous pouvons donc proposer un premier tableau (Tab 10), contenant des exemples d'aliments renfermant des nutriments bénéfiques :

Tableau 10 : Exemples d'aliments contenant des nutriments bénéfiques pour les patients atteints de LES. (Tiré de [68]).

Nutriments	Intérêt	Exemples d'aliments
Acide gras oméga 3	++	Huile de lin, de poisson, d'olive Poissons gras (sardine, saumon ...)
Fibres alimentaires	++	Céréales complètes (avoine, seigle, riz complet ...)
Vitamine D	++	Huile de foie de morue, saumon, œuf, lait de vache ...
Vitamines B	+	Viandes rouges, céréales, fruits
Sélénium	+	Noix, céréales complètes
Calcium	+	Produits laitiers

Dans un second tableau (Tab 11), nous décrivons les mesures diététiques à envisager au cours du LES mais aussi celles à éviter :

Tableau 11 : Mesures diététiques à envisager au cours du LES. (Tiré de [68]).

Fortement recommandé	Recommandé	A éviter
Lutter contre la surcharge pondérale = diminue le risque cardiovasculaire et améliore le niveau de fatigue.	Supplémentation en acides gras oméga 3 = amélioration de l'activité du LES	Régimes d'exclusion / drastiques = amènent des carences et pas de preuve d'efficacité
Favoriser une alimentation équilibrée (vitamines, minéraux et acides gras oméga 3).	Supplémentation en calcium et sélénium = antioxydants et anti-inflammatoires	
Corriger une carence en vitamine D = rôle immunomodulateur		
Encourager un régime riche en fibres = prévention risque cardiovasculaire et des dyslipidémies		

3.3.5. Tabac [27] [72]

Le tabac joue un rôle encore plus néfaste pour une personne atteinte de LES. En effet, il existe un réel lien négatif entre le lupus et le tabac et ce pour plusieurs raisons :

- aggravation du risque d'athérosclérose : comme nous l'avons vu précédemment, le risque principal du LES à long terme est la survenue d'une athérosclérose. Le tabac augmente les risques cardiovasculaires de manière très importante et notamment le risque d'apparition de plaques d'athérome.
- augmentation du risque d'infections notamment ORL : le tabac favorise l'installation d'infections ORL qui chez une personne présentant un lupus peut être catastrophique

- majoration du risque de survenue de manifestations cutanées : il est démontré qu'une personne fumant aura plus de risques de déclencher un lupus érythémateux cutané (notamment discoïde). Un arrêt du tabac peut donc grandement améliorer les manifestations cutanées du LE chez certains patients
- diminution de l'effet des APS : il est admis que le tabac diminuerait grandement l'efficacité de cette classe thérapeutique. Cependant le mécanisme d'action n'est pas encore connu car le tabac ne modifie nullement les taux plasmatiques d'APS.

Pour toutes ces raisons, le médecin ainsi que le pharmacien doivent fortement encourager le patient à suivre un programme de sevrage tabagique.

CONCLUSION

Le lupus érythémateux systémique est donc une maladie complexe demandant une prise en charge pluridisciplinaire. En effet, il peut toucher toutes les sphères du corps humain. Cette maladie se caractérise par des périodes d'activités importantes appelées poussées lupiques et des périodes de calme où le patient peut ne présenter aucun symptôme. Sa physiopathologie est encore à l'heure actuelle mal connue même si de nombreux progrès ont été fait grâce à la biologie moléculaire et à l'immunologie. Le diagnostic de cette maladie repose à la fois sur l'examen clinique et biologique ; et peut ne pas être évident dans un premier temps.

Les manifestations dermatologiques du lupus érythémateux sont classées en deux grandes catégories : les lésions spécifiques de la maladie et les lésions non spécifiques. Les lésions les plus communes seront celles du lupus érythémateux cutané chronique discoïde et du lupus érythémateux cutané aigu. Toutes les lésions dermatologiques décrites dans cette thèse peuvent coexister en même temps chez un même patient.

Les thérapeutiques employées de nos jours pour traiter les lésions cutanées peuvent être soit locales soit systémiques. Les thérapeutiques locales reposent grandement sur l'utilisation de dermocorticoïdes souvent de classe III ou IV. Dans le cas où ces derniers ne sont pas satisfaisants, un recours au tacrolimus est possible. Concernant les thérapeutiques systémiques, la HAS recommande l'instauration dans un premier temps d'un APS. Si le patient ne répond pas favorablement ou développe une rétinopathie, il est alors conseiller de débiter un traitement par thalidomide. Enfin le dernier recours possible est l'emploi du méthotrexate. Il est important de noter que la corticothérapie orale n'est plus indiquée pour le traitement des lésions cutanées en raison d'un rapport bénéfices/risques négatif. Ces dernières années, l'apparition de nouvelles thérapeutiques (rituximab, bélimumab, Ig Iv) laisse envisager de bonnes choses pour le traitement du LES dans les années à venir.

Dans une optique de prise en charge globale de la maladie, le pharmacien peut répondre à des interrogations multiples du patient aussi bien sur l'exposition solaire, la vaccination ou encore l'arrêt du tabac. Il peut ainsi trouver sa place dans la nouvelle politique de soin visant à favoriser son intégration au sein de protocoles de prise en charge multidisciplinaire. Peut-être existera-t-il, dans les années, à venir une forme de rendez-vous

pharmaceutique pour les maladies auto-immunes (comme c'est déjà le cas pour l'asthme ou les anticoagulants) ?

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence du Lupus Erythémateux Systémique dans le monde.....	22
Figure 2 : Prévalence du Lupus Erythémateux Systémique en Europe	23
Figure 3 : Prévalence du Lupus Erythémateux Systémique en France en 2007	24
Figure 4 : Résumé du principal mécanisme lésionnel du lupus.....	28
Figure 5 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES).	34
Figure 6 : Arthrites des doigts.....	38
Figure 7 : Imagerie d'une ostéonécrose aseptique de la tête du fémur.....	39
Figure 8 : Arthrographie des mains d'un patient atteint d'ostéoporose.....	39
Figure 9 : Radiographie d'un épanchement pleural massif	42
Figure 10 : Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte.....	45
Figure 11 : Principe du test de Farr ou test radio-immunologique.....	46
Figure 12 : Principe du test immuno-enzymatique de type ELISA	47
Figure 13 : Principe du « Western Blot »	49
Figure 14 : Principe de la biopsie cutanée.....	52
Figure 15 : Observation microscopique d'une coupe de peau après la technique d'immunofluorescence directe	53

Figure 16 : « Carotte » d'une biopsie rénale vue au microscope	54
Figure 17 : Principe de la détection des auto-anticorps sur les hématies.....	57
Figure 18 : Principe de la recherche isotypique des anticorps	57
Figure 19 : Principe de la recherche de la spécificité antigénique des anticorps.....	58
Figure 20 : Schéma de la structure de la peau	61
Figure 21 : Différentes couches de la peau vue au microscope.....	61
Figure 22 : Les cinq couches de l'épiderme.....	62
Figure 23 : Coupe histologique de l'épiderme montrant les cinq couches.....	64
Figure 24 : Schéma de l'organisation du derme	66
Figure 25 : Erythème malaire en ailes de papillon	70
Figure 26 : Erosions buccales	71
Figure 27 : Vitiligo.....	72
Figure 28 : Lésions annulaires de lupus érythémateux cutané subaigu	73
Figure 29 : Lupus érythémateux discoïde au niveau de la joue	75
Figure 30 : Alopécie cicatricielle définitive due au lupus érythémateux discoïde.....	75
Figure 31 : Lésion cutanée d'un lupus érythémateux <i>profundus</i>	77

Figure 32 : Lésions cutanées du lupus érythémateux <i>tumidus</i>	78
Figure 33 : Lésions cutanées du lupus érythémateux à engelures	79
Figure 34 : Livedo racemeux au niveau des jambes.....	81
Figure 35 : Hémorragies en flammèches multiples sous unguéales	82
Figure 36 : Nécrose cutanée extensive	83
Figure 37 : Ulcère de la jambe.....	84
Figure 38 : Syndrome de Raynaud (Patiente atteinte d'une sclérodémie généralisée)	85
Figure 39 : Molécule d'hydrocortisone	89
Figure 40 : Activation du récepteur aux glucocorticoïdes.....	93
Figure 41 : Action du récepteur aux glucocorticoïdes activé sur la synthèse protéique.....	94
Figure 42 : Image d'une télangiectasie au niveau de la jambe.....	97
Figure 43 : Molécule tacrolimus.....	98
Figure 44 : Mécanisme d'action du tacrolimus.....	99
Figure 45 : Vision d'une personne atteinte d'un scotome.....	106
Figure 46 : Molécule de thalidomide.....	107
Figure 47 : Molécule de méthotrexate	109

Figure 48 : Structure du RTX.....	113
Figure 49 : Différents stades de développement de la cellule B.....	113
Figure 50 : Mécanisme d'action du bélimumab.....	117

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prevalence, Incidence, and Demographics of Systemic Lupus Erythematosus from 2000 to 2004 Among Children in the US Medicaid Beneficiary Population.	25
Tableau 2 : : Fréquence des manifestations lupiques initialement et au cours du suivi sur 1000 patients	36
Tableau 3 : Classification des glomérulonéphrites lupiques.....	55
Tableau 4 : Lésions cutanées au cours du lupus érythémateux selon la couche de la peau atteinte.	68
Tableau 5 : Principales lésions non spécifiques du LE	80
Tableau 6 : Classification des dermocorticoïdes commercialisés en France.....	90
Tableau 7 : Traitement de nouvelle génération selon le dysfonctionnement immunitaire dans les lésions cutanées du LES.....	112
Tableau 8 : Pilules microprogestatives commercialisées en France.....	125
Tableau 9 : Prénanés commercialisés en France	125
Tableau 10 : Exemples d'aliments contenant des nutriments bénéfiques pour les patients atteints de LES.....	134
Tableau 11 : Mesures diététiques à envisager au cours du LES	135

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Haute Autorité de Santé. Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades. Lupus érythémateux systémique Protocole national de diagnostic et de soins. [En Ligne]. In: France. Site disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald_21_pnds_lupus_web.pdf (Page consultée le 11/07/2015).
- [2] SALINGUE-CANONNE S, BARTHOLOME J, MOONS C *et al.* Détection des anticorps anti-ADN natif pour le diagnostic du lupus érythémateux systémique : Etude comparative de 7 trousse de dosage immuno-enzymatique et d'un test de Farr. Pathologie Biologie (Paris) 2001 ; 49 (8) :612-9.
- [3] COFFER. Item 117 - Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. [En ligne]. In : Université Médicale Virtuelle Francophone, Nantes, France. Site disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato14/site/html/cours.pdf>. (Page consultée le 06/07/2015).
- [4] ARNAUD L. Epidémiologie du lupus systémique. [En Ligne]. In : Centre national de référence du lupus systémique Service de médecine interne 2 (Pr Amoura) Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France. Site disponible sur : <http://www.vascularites.org/enseignement/du-maladies-syst%C3%A9miques-2012-13/lupus-1/> (PDF consultée le 11/07/2015).
- [5] MATHIAN A., ARNAUD L., AMOURA Z. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. La Revue de Médecine Interne, 2014 ; 35 (8), Pages 503–11.
- [6] ORPHANET, AMOURA Z. Le lupus érythémateux systémique. [En ligne]. In : France. Site disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124.pdf> (Page consultée le 27/08/2015).
- [7] DERNIS E, PUECHAL X. Manifestations articulaires et musculaires du lupus. Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 150-54.
- [8] BRUNS A, MEYER O. Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé. Revue du Rhumatisme 2006 ; 73 : 1293-1300.
- [9] ADOUE D. Lupus Erythémateux disséminé : Comment faire le diagnostic ? . [En ligne]. In : CHU de Toulouse Purpan. Site disponible sur : http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/diagnostic_du_lupus_-_pr_adoue.pdf (Page consultée le 28/08/2015).

- [10] SIVARAJ RR, DURRANI OM, DENNISTON AK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2007; 46 : 1757-62.
- [11] FOURNEL S, MULLER S. Les auto-anticorps dans le lupus. *Médecine Thérapeutique Revue Lupus* 2000 ; 6 (7) : 537-46.
- [12] GODEAU B. Lupus et syndrome des antiphospholipides : actualités thérapeutiques. *Réanimation* 2006 ; 15 : 245-52.
- [13] BESSON C. Le lupus erythemateux systémique : actualités sur la physiopathologie et les traitements. Thèse de Pharmacie, Université de Clermont I. 2013.
- [14] RUIZ-IRASTORZA G, CROWTHER M, BRANCH W *et al.* Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010 ; 30 (9751) : 1498-509.
- [15] KARRAS A, MARTINEZ F. Rein et Lupus : données récentes. *Revue du Rhumatisme* 2005 ; 72 : 162-67.
- [16] MADRANE S, RIBI C. Atteintes neurologiques centrales du lupus érythémateux systémique. *Revue Médicale Suisse* 2012 ; 8 : 848-53.
- [17] CAMPUS CERIMES. Le cathétérisme cardiaque droit. [En Ligne]. In : Université Médicale Virtuelle Francophone, Nantes, France. Site disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologique/enseignement/catheterismedroit/site/html/cours.pdf> (Page consultée le 09/11/15).
- [18] MELISSOPOULOS A., LEVACHER C. La peau : structure et physiologie. Paris : Tec & doc Lavoisier ; Cachan : Editions médicales internationales, 1998. IX-152 p.
- [19] DUBOIS J. La peau De la santé à la beauté. Privat : Toulouse, 2007. 204 p.
- [20] AGACHE P *et al.* Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées. Cachan : Editions médicales internationales, 2000. XXIII-706 p.
- [21] GROSSHANS E. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Dermatologie. Mise à jour 2002, 98-085-A-10, 16 p.
- [22] FACULTE DE PHARMACIE DE LIMOGES. « Cours sur la peau ». Cours élèves en Pharmacie P1 2010.
- [23] RYCAJAL. Chapitre III : le système tégumentaire. [En ligne]. In : Neur-one.fr, Montpellier, France. Site disponible sur : <http://www.neur-one.fr/PHYSIO3.pdf> (Page consultée le 09/04/16).

- [24] KUHN A, STICHERLING M, BONSMANN G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the Germany Society of Dermatology* 2007; 5: 1124-40.
- [25] FRANCES C, BARETE S, PIETTE JC. Manifestations dermatologiques du lupus. *Revue de Médecine Interne* 2008 ; 29 : 701-09.
- [26] CAMPUS CERIMES. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. [En ligne]. In : Université Médicale Virtuelle Francophone, Nantes, France. Site disponible sur : http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_18/site/html/1.html (Page consultée le 17/04/16).
- [27] FRANCES C. Lupus érythémateux cutanés subaigus et chroniques. [En ligne]. In : Fondation René Touraine, France. Site disponible sur : <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1541> (Page consultée le 20/04/16).
- [28] GEORGES-TARRAGANO C., FARDET L., BOURGARIT A. *et al.* Lupus-engelure : une forme rare et douloureuse de lupus. *La Revue des Médecine Interne* 2008 ; 29 : 363.
- [29] FRANCES C. Manifestations cutanées du syndrome des antiphospholipides. *Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie* 2013 ; 225 : 15-20.
- [30] SOCIETE NATIONALE FRANCAISE DE MEDECINE INTERNE. Lupus systémique. [En ligne]. In : SNFMI, Rouen, France. Site disponible sur : <http://www.snfmi.org/content/lupus-syst%C3%A9mique> (Page consultée le 01/05/16).
- [31] BUXERAUD J. « Cours de Chimie thérapeutique : les glucocorticoïdes ». Cours élèves en Pharmacie P4 2013.
- [32] DICTIONNAIRE VIDAL. 91^e éd. Paris : Ed. Vidal, 2015, 36.
- [33] KUHN A, RULAND V, BONSMANN G. Cutaneous lupus erythematosus : update of therapeutic options part I. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011 ; 65 (6) : 179-93.
- [34] ALMAWI W Y, ABOU JAOUDE MM, LI XC. Transcriptional and post-transcriptional mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects. *Hematological Oncology* 2002 ; 20 : 17-32.
- [35] Service de pharmacologie clinique (Ph LECHAT). Pharmacologie niveau DCEM1. [En ligne]. In : Université Pierre et Marie Curie. Site disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf> (Page consultée le 17/11/15).
- [36] MATHIAN A., AMOURA Z. Traitement du lupus érythémateux systémique. *Lupus érythémateux*. Elsevier Masson 2013 ; 73-89.

- [37] LEBRUN-VIGNES B., CHOSIDOW O. Dermocorticoïdes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-900-A-10, 2011.
- [38] HAYEM G. Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs classiques du lupus erythemateux systémique. *Revue du Rhumatisme* 2005 ; 72 : 563-71.
- [39] DOROSZ P. Guide pratique des médicaments. Maloine 2015 34^e édition.
- [40] BUXERAUD J. « Cours de Chimie Thérapeutique : les immunosuppresseurs ». Cours élèves en Pharmacie P4 2013.
- [41] The Canadian Hydroxychloroquine study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine* 1991; 324 (3): 150-4.
- [42] RUIZ-IRASTORZA G, RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERON P *et al.* Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus : systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69 (1): 20-8.
- [43] RUIZ-IRASTORZA G, KHAMASHTA MA. Hydroxychloroquine : the cornerstone of lupus therapy. *Lupus* 2008 ; 17 : 271-73
- [44] MARMOR MF, KELLNER U, LAI TY *et al.* Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011 ; 118 (2) : 415-22.
- [45] BOEHM IB, BOEHM GA, BAUER R. Management of cutaneous lupus erythematosus with low dose methotrexate : indication for modulation of inflammatory mechanisms. *Rheumatology International* 1998 ; 18 : 59-62.
- [46] 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. *British Journal of Dermatology* 2005 ; 153 : 157-62.
- [47] FAKHOURI F, GUERRAOUI H, KNEBELMANN B *et al.* Le rituximab dans les maladies auto-immunes : un nouvel espoir ? *Flammarion Médecines-Sciences ; Actualités néphrologiques* 2004 ; Volume de Septembre : 90-105.
- [48] SIBILIA J, AMOURA Z. Le lupus en 2012 ... les « petites nouvelles » thérapeutiques. [En ligne]. In : Kobe. Site disponible sur : <http://www.kobe.fr/strategies-pr/telechargement/6-Comment%20traiter%20un%20lupus-J.Sibilia%20et%20Z.Amoura.pdf> (Page consultée le 11/01/2016).
- [49] NAVARRA S, GUZMAN R, GALLACHER A *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721-31.

- [50] FURIE R, PETRI M, ZAMANI O *et al.* A phase III, randomized, placebo controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology* 2011 ; 63 (12): 3918-30.
- [51] GOROCHOV G, GARRAUD O, GENIN C *et al.* Mécanismes d'action des immunoglobulines polyvalentes. In : Assim. Site disponible sur : <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.11.igiv.pdf> (Page consultée le 17/01/2016).
- [52] BENS G, Photosensibilité du lupus érythémateux. *Revue de Médecine Interne* 2009, 30 : 857-65.
- [53] Centre National de référence du Lupus et Syndrome des antiphospholipides. Vivre avec un lupus. Site disponible sur : <http://www.lupus-reference.info/vivre-avec-un-lupus-23-4.php> (Page consultée le 06/03/16).
- [54] GOMPEL A, PELISSIER C, KUTTENN F *et al.* Hormones and lupus. *La Revue de Médecine Interne* 1985 ; 6 : 543-52.
- [55] AMOURA Z, PIETTE JC. Traitement du lupus systémiques. *Revue de Médecine Interne* 2007 ; 28S : 306-309.
- [56] CHABBERT-BUFFET N AZ, SCARABIN PY, FRANCES C *et al.* Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus : a longitudinal study of 187 patients. *Contraception* 2011 ; 83 : 229-37.
- [57] MATHIAN A., AMOURA Z. Quelle contraception pour une femme lupique ? *Lupus érythémateux*. Elsevier Masson 2013 ; 167-71.
- [58] CHAIAMNUAY S, BERTOLI AM, FERNANDEZ M *et al.* The impact of increased body mass index on systemic lupus erythematosus : data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA XLVI). *Journal of Clinical Rheumatology* 2007 ; 13 (3) : 128-33.
- [59] OESER A, CHUNG CP, ASANUMA Y *et al.* Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology* 2005 ; 52 (11) : 3651-9.
- [60] FERNANDES G, YUNIS EJ, GOOD RA. Influence of diet on survival of mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1976 ; 73 (4) : 1279-83.
- [61] MUTHUKUMAR AR, JOLLY CA, ZAMAN K *et al.* Calorie restriction decreases proinflammatory cytokines and polymeric Ig receptor expression in the submandibular glands of autoimmune prone (NZB x NZW) F1 mice. *Journal of Clinical immunology* 2000 ; 20 (5) : 354-61.

- [62] SEIGNALET J. Diet, fasting, and rheumatoid arthritis. *Lancet* 1992 ; 339 (8784) : 68-9.
- [63] FERNANDES G, YUNIS EJ, SMITH J *et al.* Dietary influence on breeding behavior, hemolytic, anemia and longevity in NZB mice. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1972 ; 139 (4) : 1189-96.
- [64] GODFREY DG, STIMSON WH, WATSON J *et al.* Effects of dietary supplementation on autoimmunity in the MRL/lpr mouse : a preliminary investigation. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1986 ; 45 (12) : 1019-24.
- [65] REIFEN R, AMITAL H, BLANK M, *et al.* Linseed oil suppresses the anti-beta-2-glycoprotein-I in experimental antiphospholipid syndrome. *Journal of Autoimmunity* 2000 ; 15 (3) : 381-5.
- [66] WRIGHT SA, O'PREY FM, Mc HENRY MT, *et al.* A randomized interventional trial of omega-3 polyunsaturated fatty acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008 ; 67 (6) : 841-8.
- [67] MINAMI Y, HIRABAYASHI Y, NAGATA C, *et al.* Intakes of vitamin B6 and dietary fiber and clinical course of systemic lupus erythematosus : a prospective study of Japanese female patients. *Journal of Epidemiology* 2011 ; 21 (4) : 246-54.
- [68] MATHIAN A., AMOURA Z. Y-a-t'il des régimes alimentaires spécifiques à envisager au cours du lupus érythémateux ? *Lupus érythémateux*. Elsevier Masson 2013 ; 201-7.
- [69] TERRIER B SY, GERI G, SAADOUM D, *et al.* Restoration of regulatory T cells/Th-17 cells balance in systemic lupus erythematosus through vitamin D supplementation. *Arthritis Research and Therapy* 2012; 14 (5) : R221.
- [70] SHAH M, ADAMS-HUET B, KAVANAUGH A, *et al.* Nutrient intake and diet quality in patients with systemic lupus erythematosus on a culturally sensitive cholesterol lowering dietary program. *Journal of Rheumatology* 2004 ; 31 (1) : 71-5.
- [71] AGHDASI E, MORRISON S, LANDOLT-MARTICORENA C, *et al.* The use of micronutrient supplements is not associated with better quality of life and disease activity in Canadian patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology* 2010 ; 37 (1) : 87-90.
- [72] AMELI. Lupus érythémateux disséminé. In : AMELI, France. Site disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/lupus-erythemateux-dissemine/la-vie-quotidienne-avec-un-lupus-erythemateux-dissemine.html> (Page consultée le 10/03/16).

ICONOGRAPHIE

[a] Hand Surgery Brussels : http://www.hand-surgery.eu/sites/hand-surgery.eu/files/styles/pathologie_img/public/img_pathologie/2_3.jpg?itok=42ee5Q7u

[b] Albi-Chirurgie : <http://www.albi-chirurgie.com/images/osteonecrose-tete-femur.jpg>

[c] Arthrolink : http://pro.arthrolink.com/sites/default/files/Caption/PR_RAD_dl_182.jpg

[d] Thoracotomie : <https://thoracotomie.files.wordpress.com/2012/01/rp-c3a9panchement-pleural-massif.jpg?w=547>

[e] Memobio : <http://www.memobio.fr/images/immu/ifi.jpg>

[f] Memobio : <http://www.memobio.fr/images/immu/farr.jpg>

[g] Memobio : <http://www.memobio.fr/images/immu/elisa.jpg>

[h] LAPVSO : http://www.lapvso.com/wp-content/uploads/punch_schema.jpg

[i] Collège Français des Pathologistes : http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_54/site/html/images/fig1.jpg

[j] CHR Citadelle Néphrologie : <http://www.nephro-liege.chr.be/img/photos/5ac0d441d34f06e139d028c5dba1579a.jpg>

[k] Memobio : <http://www.memobio.fr/images/hema/coombshai.gif>

[l] Memobio : <http://www.memobio.fr/images/hema/coombsiso.gif>

[m] Memobio : <http://www.memobio.fr/images/hema/coombspe.gif>

[n] Biologie de la peau : <http://biologiedelapeau.fr/IMG/jpg/schema-peau1-francais-web.jpg>

[o] Histoblog : http://histoblog.viabloga.com/images/Epi_derme_hypoderme_t.800.jpg

[p] Bioderma :

http://www.bioderma.com/fileadmin/user_upload/produits/FRANCE/peau_epiderme.jpg

[q] Classconnection : https://classconnection.s3.amazonaws.com/235/flashcards/846235/jpg/skn_05w1329984177757.jpg

[r] Meridiens : http://www.meridiens.org/acuMoxi/STEPHANMECANOTRANDUC_fichiers/image002.jpg

[s] Santé24 : http://www.sante24.ma/medecine/media/k2/items/cache/9f9f79e544fb8eb705d18df3c18b9f0a_XL.jpg

[t] Cerimes : http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_18/site/html/images/figure3.JPG

[u] Wikimedia : <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/64/Vitiligo03.jpg/220px-Vitiligo03.jpg>

[v] Cerimes : http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_18/site/html/images/figure4.JPG

[w] Dermis : <http://www.dermis.net/bilder/CD025/550px/img0031.jpg>

[x] Dermis : <http://www.dermis.net/bilder/CD025/550px/img0030.jpg>

[y] Dermis : <http://www.dermis.net/bilder/CD064/550px/img0083.jpg>

[z] Dermis : <http://www.dermis.net/bilder/CD183/550px/img0043.jpg>

[a'] Dermis : <http://www.dermis.net/bilder/CD024/550px/img0049.jpg>

[b'] Huidziekten : <http://www.huidziekten.nl/afbeeldingen/livedo-racemosa.jpg>

[c'] Jim : http://jim3.jim.admin.edition.prod.doloforge.com/admin/gestion_doc/editeur/editeur.m/d/e-docs/00/01/D0/74/media_figure2.jpg

[d'] Elsevier : http://processus-cicatriciel.com/sites/processus-cicatriciel.com/files/convatec_soins1_0.png

[e'] Dermis : <http://www.dermis.net/bilder/CD020/550px/img0026.jpg>

[f'] Dailymed : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/image.cfm?archiveid=2419&type=img&name=hydrocortisone-lotion-01.jpg>

[g'] Faculté de médecine Pierre et Marie Curie
: http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/gorochov_436.trsp.gif

[h'] Faculté de médecine Pierre et Marie Curie :
http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/gorochov_437.trsp.gif

[i'] Metamorphia : http://www.metamorphia.fr/wp-content/uploads/2010/08/iStock_000002051602XSmall.jpg

[j'] Wikimedia : <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/97/Tacrolimus-2D-skeletal.svg/200px-Tacrolimus-2D-skeletal.svg.png>

[k'] Journals Prous :
https://journals.prous.com/journals/dot/20023801/html/dt380007/images/Lazarus_f2.gif

[l'] Ophthalmoarg : <http://ophtalmoarg.free.fr/Photos/scotome1.jpg>

[m'] Wikimedia : <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/35/Thalidomide-2D-skeletal-wavy.svg/250px-Thalidomide-2D-skeletal-wavy.svg.png>

[n'] Study : <http://study.com/cimages/multimages/16/methotrexate.png>

[o'] Medscape : <http://img.medscape.com/fullsize/migrated/406/941/ajhp5803.02.fig2.gif>

[p'] Slideplayer : <http://player.slideplayer.fr/2/521287/data/images/img7.jpg>

[q'] Lupusadventures :
<https://lupusadventurebetweenthelines.files.wordpress.com/2013/08/blys-mech-benlysta.gif>

TABLE DES ANNEXES

Annexe1 : Classification des atteintes neuro-psychiatriques au cours du LES.

Annexe 2 : Bilan biologique initial de recherche d'un LES chez une patiente.

Annexe 3 : Examen d'électrophysiologie multifocale d'une patiente traité par APS et présentant un syndrome maculaire.

Annexe 4 : Fiche conseil : dyslipidémies.

Annexe 1. Classification des atteintes neuro-psychiatriques au cours du LES. [1]

Tableau 2. Classification des atteintes neuro-psychiatriques au cours du LES d'après le comité *ad hoc* du Collège Américain de Rhumatologie pour la Nomenclature du Lupus neuro-psychiatrique

Système nerveux central	Système nerveux périphérique
1. Méningite aseptique	1. Syndrome de Guillain-Barré
2. Atteinte cérébrovasculaire	2. Syndrome dysautonomique
3. Syndrome démyélinisant	3. Mononeuropathie
4. Céphalées	4. Myasthénie
5. Convulsions	5. Atteinte des paires crâniennes
6. État confusionnel aigu	6. Plexopathie
7. Myélite transverse	7. Polyneuropathie
8. Mouvements anormaux	
9. Dysfonctions cognitives	
10. Troubles de l'humeur	
11. Troubles anxieux	
12. Psychose	

Annexe 2. Bilan biologique initial de recherche d'un LES chez une patiente.

Laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale

BIOMED 87

2 Carrefour Beaupeyrat - 87000 LIMOGES - Tel: 05 55 34 48 22 Fax: 05 55 33 41 73
Enregistrement 87 - 3

Résultat Final

C 3 FRACTION DU COMPLEMENT - C 4 FRACTION COMPLEMENT - AC ANTI NUCLEAIRES
AC ANTI DNA - AC ANTI ENA

Compte rendu ci-joint

B. DAVID

Laboratoires de BIOMED 87 SELARL (RCS 425138872) :
Roussillon (MORELET-NICOT) 1 Rue victor Schoelcher LIMOGES
Garibaldi (MERVEILLE-AUPETIT) 2 bis Av. Garibaldi LIMOGES
Beaupeyrat (DAVID) 2 Carrefour Beaupeyrat LIMOGES
Bellac (MARS-FEROTTO) 15 Bis Av. Libération BELLAC

Laboratoires en contrat de collaboration :
Filloux Lenoir Bardel (FLB) 25 Bd Louis Blanc LIMOGES
LaBio 16, 126 Rue de Périgueux 16000 ANGOULEME
Ma Campagne, Allée Mas Pierre Levée 16000 ANGOULEME
C.J.BIO, 5 Place Jean Jaures 16200 JARNAC

PRELEVEMENT SANGUIN

■ C3 fraction du complément

- 1 g/l Valeurs de référence : 0,90 à 1,80 g/l
(Immunoturbidimétrie – Cobas Roche)

■ C4 fraction du complément

- 0,30 g/l Valeurs de référence : 0,10 à 0,40 g/l
(Immunoturbidimétrie – Cobas Roche)

■ Anticorps anti-nucléaires (IFI-BMD)

- 200
Fluorescence de type nucléolaire.

Les résultats sont rendus en inverse de dilution.
Taux d'anticorps significatif : supérieur ou égal à 100

Conformément à la nomenclature (arrêté paru au JO du 28/04/95), la recherche d'AAN positive ou (>ou= 100) est systématiquement suivie par une recherche quantitative d'anticorps anti-ADN natif ainsi qu'un dépistage d'anticorps anti-antigène nucléaire soluble (ENA). Si cette seconde recherche est négative, un titrage des anticorps anti-histones est effectué.

■ Anticorps anti-DNA natif (Immunofluométrie en flux-Bioplex 2200/Biorad)

Anticorps anti-Ds DNA 25 UI OMS

Index < 5	: Négatif
Index compris entre 5 et 10	: Douteux
Index > 10	: Positif

Attention, changement de technique et de valeurs de références à compter du 15/06/07.

Suite des résultats
Exemplaire destiné au laboratoire

PRELEVEMENT SANGUIN (suite)

■ **Anticorps anti-ENA typage/titrage (Immunofluométrie en flux-Bioplex 2200/Biorad)**

Anticorps anti-Sm RNP	<	0,9
Anticorps anti-U1 RNP	<	0,9
Anticorps anti-Sm	<	0,9
Anticorps anti-SSA/Ro 52	<	0,9
Anticorps anti-SSA/Ro 60	>	8
Anticorps anti-SSB/La	<	0,9
Anticorps anti-Scl 70	<	0,9
Anticorps anti-Jo 1	<	0,9

Index < 0,9	: Négatif
Index compris 0,9 et 1,2	: Douteux
Index > 1,2	: Positif

Attention, changement de technique et de valeurs de références à compter du 15/06/2007

Dossier complet

**Laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale
BIOMED 87**

2 Carrefour Beaupeyrat - 87000 LIMOGES - Tel: 05 55 34 48 22 Fax: 05 55 33 41 73
Enregistrement 87 - 3

Résultat Final

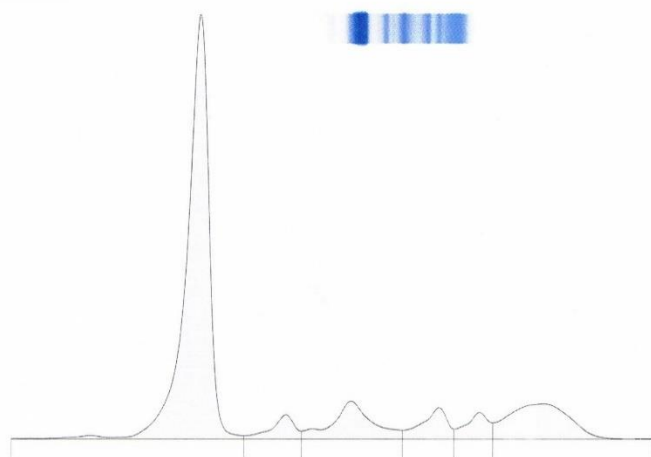
P R O T E I N E S

	Résultats	Valeurs de référence	Antécédents
ELECTROPHORESE DES PROTIDES			
(Flux capillaire-Capillarys B1 B2-Capillarys-SEBIA-FLB)			
PROTIDES	69 g/l	65 à 80	28/06/07 73
	%	g/l	g/l
Albumine	62,8	43,3	40,2 à 47,6 63,6
Alpha 1 Globulines	3,7	2,6	2,1 à 3,5 3,6
Alpha 2 Globulines	9,9	6,8	5,1 à 8,5 9,4
Beta Globulines 1.	5,3	3,7	3,4 à 5,2 5,0
Beta Globulines 2.	4,0	2,8	2,3 à 4,7 3,9
Gamma Globulines	14,3	9,9	8,0 à 13,5 14,5

Laboratoires de BIOMED 87 SELARL (RCS 425138872) :
Roussillon (MORELET-NICOT) 1 Rue victor Schoelcher LIMOGES
Garibaldi (MERVEILLE-AUPETIT) 2 bis Av. Garibaldi LIMOGES
Beaupeyrat (DAVID) 2 Carrefour Beaupeyrat LIMOGES
Bellac (MARS-PEROTTO) 15 Bis Av. Libération BELLAC

Laboratoires en contrat de collaboration :
Filloux Lenoir Bardel (FLB) 25 Bd Louis Blanc LIMOGES
LaBio 16, 126 Rue de Périgueux 16000 ANGOULEME
Ma Campagne, Allée Mas Pierre Levée 16000 ANGOULEME
C.J.BIO, 5 Place Jean Jaures 16200 JARNAC

Ech. No. 21



Electrophorèse des protéines sériques

technique : électrophorèse capillaire SEBIA

Protides totaux =69 g/l

Nom	%	Normales %	g/l	Normales g/l
Albumine	62,8	55,8 - 66,1	43,3	40,2 - 47,6
Alpha 1	3,7	2,9 - 4,9	2,6	2,1 - 3,5
Alpha 2	9,9	7,1 - 11,8	6,8	5,1 - 8,5
Beta 1	5,3	4,7 - 7,2	3,7	3,4 - 5,2
Beta 2	4,0	3,2 - 6,5	2,8	2,3 - 4,7
Gamma	14,3	11,1 - 18,8	9,9	8,0 - 13,5

PROFIL ELECTROPHORETIQUE NORMAL

Annexe 3. Examen d'électrophysiologie multifocale d'une patiente traité par APS et présentant un syndrome maculaire.

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE BORDEAUX
DIPLOMÉE DU C.E.S. D'OPHTALMOLOGIE
ATTACHÉE AU C.H.U. DE LIMOGES
EX-ATTACHÉE A LA FONDATION A. DE ROTHSCHILD DE PARIS
DU D'EXPLORATION FONCTIONNELLE PARIS VII
DU DE CONTACTOLOGIE
DU DE CHIRURGIE REFRACTIVE

87 1 00638 3

0 CAB 3 CONV 34 ZISD 2 ZIK

Mme le

Limoges,

Chère amie,

Je viens de prendre connaissance de l'examen électrorétinographique de Mme pratiqué le . Celui-ci confirme tout à fait l'existence d'un syndrome maculaire au niveau de l'œil gauche qui pourrait être en rapport avec une toxicité liée au Plaquénil. Dans ces conditions, le traitement par Plaquénil ne peut être poursuivi.

Je te remercie de ta confiance. Bien amicalement.

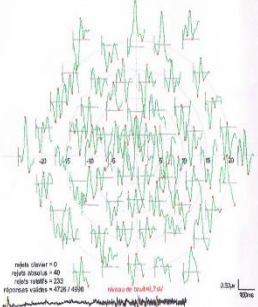
nom :
dossier :
date naissa. :

correction :
date examen :
examen :

EXAMEN D'ELECTROPHYSIOLOGIE MULTIFOCALE

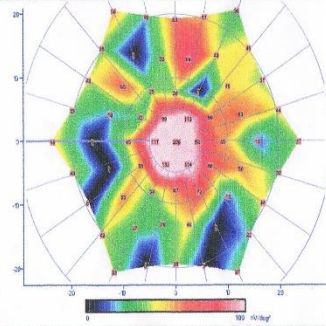
MERG61B
OD stimulé

CARTE DES REPNSES LOCALES



MERG61B
OG stimulé

CARTE AMPLITUDES ONDE P1



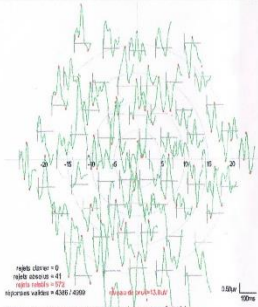
MERG61B
OD stimulé

CARTE AMPLITUDES ONDE P1



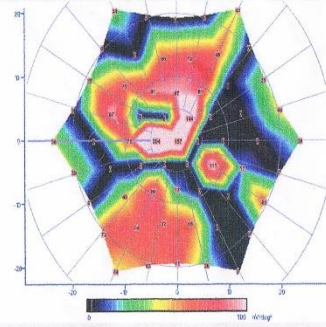
MERG61B
OG stimulé

CARTE DES REPNSES LOCALES



MERG61B
OG stimulé

CARTE AMPLITUDES ONDE P1



MERG61B
OG stimulé

CARTE AMPLITUDES ONDE P1



Moniteur
Ophtalmologique
WINBOOPE
Metrovision
4 rue des platanes
59640 Pérenchies
France
tel 33 (0)3 20 17 18 66
http://www.metrovision.fr



Annexe 4. Fiche conseil : dyslipidémies.

Fiche conseil : Dyslipidémies

Pourquoi des règles diététiques ?

Le principal but de la prise en charge diététique est la **diminution du risque de survenue de complications cardiovasculaires** (accident vasculaire cérébral, syndrome coronarien aigu) lié à un taux trop élevé de lipides (cholestérol et triglycérides notamment).

Quelles sont les principales mesures à prendre ?

- **Limitation de l'apport en acides gras saturés** (graisse d'origine animal), au profit des **acides gras mono ou polyinsaturés**.
- **L'augmentation de la consommation de fibres et micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers.**
- **Augmentation** de la consommation d'acides gras polyinsaturés oméga 3 (**poissons à chair non grasse**).
- **Limitation du cholestérol alimentaire naturellement présent dans le jaune d'œuf, la charcuterie, les crustacés, le chocolat.**

Conseils associés :

Par l'utilisation de règles simples il est facile de faire baisser son taux de cholestérol et / ou de triglycéride de manière significative.

Du **poisson doit figurer au menu au moins deux fois par semaine** et la consommation de viande doit faire intervenir des **viandes dites « maigres »** comme la volaille notamment.

La consommation de **fruits, légumes, pain, céréales et féculents** doit être favorisée.

L'utilisation de **margarines molles au tournesol** voire de margarines riches en stérols végétaux comme la Fruit d'Or pro-activ ou en encore Saint-Hubert Cholégram doit être encouragée, de même **l'huile d'olive, de noix, de tournesol ou de colza** peut être conseillée.

La consommation de laitages allégés est préférable même si le meilleur compromis reste l'utilisation de **lait demi-écrémé ou encore de produits laitiers à 20% de matière grasse.**

Que faire si je n'arrive pas à équilibrer mes repas ?

Si vous n'arrivez pas à effectuer vous-même des repas équilibrés, le **recours à un nutritionniste ou diététicien** peut vous aider à identifier les points clés de votre alimentation ainsi qu'à planifier vos repas.

SERMENT DE GALIEN

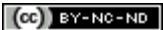
Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples
:

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



Vincent SAVI

Lupus Erythémateux Disséminé : Lésions cutanées, thérapeutiques associées et conseils à l'officine

Résumé :

Le lupus érythémateux est une maladie peu connue du grand public. Cette maladie peut toucher presque tous les organes du corps et avoir de lourdes répercussions.

Dans cette thèse, nous nous intéressons plus particulièrement aux principales lésions cutanées de cette maladie. Le lupus se caractérise par des lésions spécifiques et non spécifiques. Après avoir décrit ces manifestations dermatologiques nous détaillerons les thérapeutiques associées et recommandées ainsi que les nouvelles thérapeutiques commençant à arriver. Enfin, le rôle de conseil du pharmacien sera mis en avant à travers les recommandations qu'il peut prodiguer au patient.

Abstract :

Systemic lupus erythematosus is a little known disease to the general population. It can affect almost all organs of the body and have serious repercussions.

In this thesis, we focused on the main cutaneous manifestations of this disease. Lupus is characterized by specific and nonspecific symptoms. After describing these dermatological lesions we detailed the associated and recommended treatments as well as the new therapies which are beginning to arrive. Finally, the role of the pharmacist will be emphasized through the advice and recommendations which he can give to the patient.

Matières concernées : dermatologie, physiologie, immunologie, chimie thérapeutique.

Mots clés : lésions cutanées, thérapeutiques, conseils à l'officine.