



HAL
open science

Intérêt de l'augmentation du taux sanguin d'hydroxychloroquine dans le lupus cutané réfractaire à ce traitement : un essai prospectif en ouvert sur 34 patients

François Chasset

► **To cite this version:**

François Chasset. Intérêt de l'augmentation du taux sanguin d'hydroxychloroquine dans le lupus cutané réfractaire à ce traitement : un essai prospectif en ouvert sur 34 patients . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01524470

HAL Id: dumas-01524470

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01524470>

Submitted on 18 May 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 234

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Intérêt de l'augmentation du taux sanguin d'hydroxychloroquine
dans le lupus cutané réfractaire à ce traitement :
un essai prospectif en ouvert sur 34 patients

Présentée et soutenue publiquement
le 19 septembre 2016

Par

François CHASSET

Né le 10 mars 1986 à Paris (75)

Dirigée par Mme le Professeur Camille Francès, PU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Nathalie Costedoat-Chalumeau, PU-PH Président

M. Le Professeur Jean-David Bouaziz, PU-PH

M. Le Professeur Laurent Arnaud, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Qu'il est bon de pouvoir attaquer ce passage de ma thèse. En effet, comme le dit l'adage qui prend un sens tout particulier aujourd'hui : gardons le meilleur pour la fin ! Cette période de l'internat est faite de rencontres, qui ont influencées beaucoup le médecin que je suis en train de devenir. A ce titre, je tiens à remercier le Pr Camille Francès pour m'avoir donné le goût de la médecine globale, d'avoir partagé son savoir, aussi bien clinique que théorique et de son aide si précieuse au cours de ces dernières années. Mes remerciements vont également au Pr Nathalie Costedoat-Chalumeau, qui a accepté d'être ma présidente de Jury et dont j'apprends beaucoup en ce moment, par son savoir, son enseignement et sa relation médicale privilégiée avec les patients. Je tiens également à remercier le Dr Laurent Arnaud, pour son encadrement et son enseignement permanent, sa patience infinie, et son amitié ; le Pr Jean-David Bouaziz, pédagogue et orateur hors pair, directeur de master II exceptionnel, aux conseils éclairés aussi bien sur le plan médical que personnel. J'ai également eu la chance de rencontrer pleins d'incroyables médecins qui m'ont marqué et m'aideront dans ma pratique future : Madame le Pr Bagot, le Dr Patricia Senet, le Dr Antoine Petit, mes chefs de cliniques : Maud, Claire, Pierre, Karine... L'internat n'a pas été toujours facile et j'ai eu la chance de le traverser avec la meilleure co-interne de tous les temps, le Dr Charlotte Hurabielle (Chaton), amie exceptionnelle, aux qualités humaines et médicales immenses. Mes parents bien sûrs et avant tout, qui ont su me comprendre, m'encourager et me guider et qui surtout ont cru en moi comme personne n'aurait pu le faire. Mes amis, de la fac et du lycée, qui m'ont tant apporté et donné et qui continuent de le faire. Et bien sûr toi, ma Victoire, qui a accepté d'être ma partenaire de vie et sans qui rien ne serait pareil...

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	3
INTRODUCTION	4
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE LUPUS ERYTHEMATEUX CUTANE ET LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE	5
DEUXIEME PARTIE: EFFICACITE DES ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE DANS LE LUPUS ERYTHEMATEUX CUTANE	38
TROISIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE DE L'AUGMENTATION DE LA DOSE D'HYDROXYCHLOROQUINE DANS LE LUPUS ERYTHEMATEUX CUTANE REFRACTAIRE	67
BIBLIOGRAPHIE	81
ANNEXES 1.....	100

Introduction

Le lupus érythémateux (LE) est une maladie auto-immune caractérisée par une dysfonction du système immunitaire inné et acquis, aboutissant à la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre les composants des noyaux cellulaires et une inflammation chronique non spécifique d'organe¹. L'atteinte cutanée est fréquente puisque environ 75 à 80% des patients développeront une atteinte cutanée spécifique (LEC)². Par ailleurs l'atteinte cutanée représente le symptôme initial du LE dans 20% des cas environ. L'incidence du LEC est d'environ 4/100000 avec un ratio femme/homme de 3/1³. Les atteintes cutanées spécifiques du lupus sont regroupées en quatre sous-types : le LEC aigu, le LEC subaigu, le LEC chronique (regroupant le lupus discoïde, le lupus engelure et la panniculite lupique) et le LEC intermittent ou tumidus⁴. Le sous-type de lupus le plus fréquent est le lupus discoïde représentant 80% des patients³. Le traitement de la maladie comprend des mesures d'éviction des facteurs de risque comme la photoprotection, des traitements topiques en particulier les dermocorticoïdes et le tacrolimus topique. Le traitement systémique de première intention est un antipaludéens de synthèse, l'hydroxychloroquine (Plaquenil®)⁵. Il est classiquement admis qu'environ 20 à 30% des patients LEC ne répondent pas à l'hydroxychloroquine (HCQ)⁶. Dans ce travail, nous discuterons dans une première partie des généralités sur le LE avec en particulier une partie consacrée à la physiopathologie, à la description des sous-types de LEC, une brève partie concernant l'historique de l'HCQ en détaillant le mode d'action de ce dernier et les effets indésirables. Dans une deuxième partie, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature incluant depuis 1965 (date de la première étude contrôlée de l'utilisation de l'HCQ dans le LEC⁷) toutes les études ayant évaluées l'efficacité de l'HCQ ou de la CQ dans le LEC en essayant d'évaluer la réponse globale aux APS, les réponses des différents sous-types de LEC, les réponses après changements d'APS ou association d'APS en cas de LEC réfractaire. Dans une dernière partie, nous avons évalué l'impact de l'augmentation de la dose d'HCQ en cas de LEC réfractaire à partir des données issues du dosage sanguin de l'HCQ afin d'évaluer cette pratique dans l'arsenal thérapeutique de première ligne du LEC.

Première partie : généralités sur le lupus érythémateux cutané et les antipaludéens de synthèse

1. Le lupus érythémateux cutané

1.1. Physiopathologie du lupus érythémateux

Le lupus érythémateux (LE) est une maladie auto-immune caractérisée par une dysfonction du système immunitaire inné et acquis aboutissant à la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre les composants des noyaux cellulaires et une inflammation chronique non spécifique d'organe.¹ Le LE survient sur des terrains génétiques particuliers après exposition à certains facteurs environnementaux.¹

1.1.1 Anomalies génétiques associées à la survenue de LE

Il existe une forte association entre la prédisposition génétique et la survenue de LE. Il existe des formes familiales ; les jumeaux monozygotes et les apparentés au premier degré ont un risque de développer un LE plus important que la population générale.⁸ Les études sur les jumeaux monozygotes ont montré un taux de concordance de 25 à 69%.⁸ L'absence d'une concordance de 100% montre que si la part génétique est importante, elle n'est pas nécessaire et suffisante pour développer un LE et que la part environnementale est également essentielle. Il existe de rare forme de LE monogénique dans le cadre de déficit en protéines du complément (C1Q), d'anomalie de l'apoptose (FAS/FASL) ou d'hyperproduction d'interféron de type I (TREX1) ont permis d'améliorer la compréhension de la maladie⁹. Les études de l'ensemble du génome GWAS (genome-wide association studies) ont montré qu'il existait de nombreux gènes (plus d'une centaine ce jour) associés avec une prédisposition avec la survenue de LE avec un odds-ratio compris entre 1,5 et 2 suggérant que dans la plupart des cas, le LE repose sur l'accumulation de nombreux facteurs génétiques dans le cadre d'une maladie multigénique¹⁰. Plusieurs mécanismes génétiques sont impliqués, souvent de façon intriqués, via le changement du niveau d'expression de certains gènes d'intérêts, la modification de séquences codantes mais également la synthèse des miRNA et des modifications épigénétiques¹¹.

Plusieurs groupes de gènes ont été impliqués :

- **Les gènes contrôlant l'immunité innée :**

Parmi les dérégulations des gènes de l'immunité innée, on retrouve principalement des anomalies à 3 niveaux.

- **Une anomalie de la clairance des cellules apoptotiques et des complexes immuns**, en particulier via les mutations des FC γ RIIa et IIIa et de ITGAM (mutation non sens de la chaîne α de l' α M β 2 intégrine) responsables d'un défaut de clairance des molécules liées par le complément et les complexes immuns¹². Il a également été montré des mutations de TREX 1, responsables d'une diminution de la dégradation de l'ADN double brin augmentant la quantité d'auto-antigènes impliqués dans la formation d'auto-Ac pathogènes du LE¹³.
 - **Une dérégulation de la voie de l'interféron de type I** (IFN de type I) est considérée comme une des voies physiopathologique centrale du LE. Plus de la moitié des gènes de susceptibilité associés au LE coderaient pour des protéines directement ou indirectement associées à cette voie aboutissant à la production excessive d'IFN de type I. En particulier, les polymorphismes de Toll-like receptor 7 TLR7 associés au LE sont associés à une augmentation de la signature IFN- α ¹⁴. De même, les variants de IRF5 associés au LE sont responsables d'une augmentation des taux d'IFN de type I dans le sérum des patients¹⁵. Récemment, le miRNA 146a a été reconnu comme un régulateur négatif de la voie de l'IFN de type I. Le variant dans le promoteur du miRNA 146a associé au LE est responsable d'une diminution de sa transcription diminuant le signal inhibiteur¹⁴.
 - **Activation de la voie NF κ B**. Plusieurs variants en particulier de la protéine Tumor necrosis factor alpha inducible protein 3 (TNFAIP3) codent pour une enzyme modificatrice d'ubiquitine A20 responsable d'une suractivation de la voie NF κ B dans le LE responsable d'une augmentation de la synthèse des TLR et de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α ou l'IL-1 β ¹⁶.
- **Les gènes contrôlant l'immunité adaptative :**

Une dérégulation des gènes contrôlant l'immunité adaptative est associée à la survenue de LE principalement par l'activation excessive de lymphocytes B (LB) et T (LT) auto-réactifs.

En ce qui concerne la dérégulation des LT, il a été montré que les polymorphismes d'HLA de type II en particulier certains polymorphismes d'HLA DRII et DRIII sont associés à la production dépendante des LT par les LB d'auto-Ac pathogènes et favorisent la survenue de LE¹⁷. Par ailleurs, il a été montré que PTPN22, un gène codant pour une tyrosine phosphatase qui inhibe la réponse immunitaire est impliqué dans plusieurs maladie auto-immunes dont le

LE. En effet, les patients LE portant l'allèle 620W de PTPN22 ont une activation anormale de leur TCR permettant une hyper activation des lymphocytes T promouvant les LT auto-réactifs¹⁸.

En ce qui concerne la dérégulation des LB, des variations dans le promoteur du gène de l'IL-10 seraient responsables d'une diminution de la production d'IL10 et une augmentation de l'activation des LB¹⁴. De plus des anomalies de multiples gènes codant pour des tyrosines kinases, des molécules adaptatrices et des cytokines sont associés à une augmentation du risque de développer un LE. En particulier, le variant de CSK codant pour un c-Src tyrosine kinases entraîne une augmentation de son expression aboutissant à une hyperactivation du BCR favorisant le développement des LB auto-réactifs¹⁹.

L'ensemble de ces variants est responsable d'une dérégulation et d'une activation du système immunitaire responsable de la production d'auto-Ac et de l'activation de lymphocytes T auto-réactifs et d'un état inflammatoire chronique responsable de lésions organiques et de possibles défaillances d'organes.

- **Les gènes contrôlant la susceptibilité individuelle aux dommages des différents organes :**

Le concept de gènes de susceptibilité à la sévérité de l'atteinte d'organe a récemment été individualisé. En particulier des variants d'APOL1 codant pour l'apolipoprotéine 1, protéine synthétisée dans l'épithélium du tubule rénal proximal sont associés à une insuffisance rénale chronique terminale chez les patients afro-américains. Ce variant de APOL1 est le premier gène mis en évidence d'une susceptibilité à un dommage d'organe dans le LE²⁰.

- **Epigénétique et interaction entre génétique et environnement :**

Depuis quelques années les modifications épigénétiques sont apparues comme des facteurs primordiaux dans la survenue des LE. En particulier, deux facteurs épigénétiques la méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones sont des facteurs clés dans la physiopathologie du LE¹¹. La méthylation : addition d'un groupement méthyle sur les cytosines des dinucléotides CpG dans les promoteurs des gènes inhibent leur transcription. A l'inverse, l'acétylation : ajout d'un groupement acétyle (-CO-CH₃) de résidus lysines à l'extrémité N terminale des histones neutralise leurs charges positives diminuant l'interaction avec l'ADN chargé négativement aboutissant à une augmentation de la transcription du gène. Dans le LE, il a été montré par des études de l'état de la méthylation de l'ADN, qu'il existait une hypométhylation globale des gènes des LT des patients suivis pour un LE en particulier des gènes associés dans l'activation du système immunitaire ou la synthèse de cytokines pro-

inflammatoires comme l'IL-6²¹. De plus, il a été montré une hypométhylation globale des gènes de la voie de l'IFN de type I dans les polynucléaires neutrophiles (PNN) des patients lupiques²². Enfin il a été montré une augmentation de l'acétylation des histones chez les patients LE par rapports aux contrôles correspondant via des études de précipitation de la chromatine concernant des gènes associés à la réponse pro-inflammatoire, l'activation des macrophages et la prolifération cellulaires²³. De façon intéressante, il a récemment été montré qu'après une exposition aux UVB il existait une diminution de la méthylation de l'ADN et de la transcription de l'ADN cytosine-5-Methyltransferase 1 DNMT1 dans les lymphocytes T conduisant à une surexpression des gènes impliqués dans la réponse immunitaire et la réponse pro-inflammatoire²⁴.

1.1.2 Facteurs environnementaux associés à la survenue du LE

De nombreux facteurs environnementaux ont été associés avec la survenue de LE. Nous détaillerons brièvement les causes infectieuses, les médicaments et les lupus induits médicamenteux, le rôle central des ultra-violets (UV) A et B dans la survenue ou l'aggravation des LE, le rôle du tabac et le rôle des hormones en particulier des œstrogènes.

1.1.2.1 Les infections

Un antécédent d'infection virale, précédant la maladie lupique ou survenant concomitamment au début de la maladie, a suggéré le rôle des infections comme facteurs déclenchant de la maladie²⁵. En particulier le rôle du virus Epstein-Barr virus (EBV) comme facteur déclenchant du LE a été évoqué par une étude cas témoin chez des enfants et des jeunes adultes montrant que l'ADN du virus EBV était retrouvé chez 116 des 117 patients LE contre 70% chez les témoins²⁶. Les virus sont reconnus par les patterns recognition receptors (PRRs) en particulier les TLR 7 et 9 pour les virus à ADN et à ARN conduisant au priming des pDC et à la production d'IFN de type I, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, l'augmentation de l'expression de molécules de co-stimulation sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ceci entraîne une activation des lymphocytes T spécifiques d'antigènes, l'augmentation de la commutation isotypique et de la production d'Ac par les LB²⁷. Plusieurs hypothèses ont été émises pour essayer d'expliquer comment les virus peuvent promouvoir la survenue de lymphocytes T et B autoréactifs et la survenue de maladies auto-immunes. La première hypothèse est celle du mimétisme moléculaire supposant une réaction croisée et la reconnaissance d'antigènes (Ag) similaires entre les protéines virales et les protéines du soi. Par ailleurs la production de cytokines pro-inflammatoire en réponse à l'infection virale est

responsable de dommages tissulaires entraînant la libération d'Ag du soi normalement non accessibles au système immunitaire. Ceci peut entraîner l'activation de LT auto-réactifs dirigés contre des Ag du soi présentés concomitamment avec la reconnaissance du virus ou via un mécanisme de superantigène du virus entraînant l'activation de LT auto-réactifs. Enfin l'augmentation de la libération d'Ag du soi augmente la présentation de ces Ag aux LT augmentant le risque de sélection de LT auto-réactif via un phénomène d'épitope « spreading »²⁸. Ces hypothèses n'ont cependant pas été clairement démontrées et il existe une littérature contradictoire sur le sujet²⁵.

1.1.2.2 Les médicaments

De nombreux médicaments peuvent être inducteurs de LE. Il n'y a pas de consensus pour définir le lupus-induit médicamenteux mais celui-ci doit être induit après le début d'un traitement et disparaître à l'arrêt de celui-ci²⁹. Les médicaments les plus fréquemment responsables de LE-induit médicamenteux sont la procainamide (incidence jusqu'à 20%), l'hydralazine (incidence 5-8%), la quinidine (1%)¹. Cependant, la procainamide et l'hydralazine ne sont pratiquement plus utilisés. En pratique courante, les médicaments associés à la survenue de LE-induit médicamenteux sont la minocycline, l'acebutolol, la méthyl dopa, la carbamazépine, le captopril, l'isoniazide et le propylthiouracyl avec des incidences inférieures à 1%²⁹. L'incidence du LE-induit médicamenteux a été estimée entre 15 000 et 30 000 nouveaux cas par an aux Etats-Unis et pourrait correspondre jusqu'à 15% des nouveaux cas annuels de LE³⁰. Les LE-induits médicamenteux ont des particularités cliniques par rapport aux LE non-induits par les médicaments. En effet, la prévalence est globalement similaire entre les hommes et les femmes ; l'âge d'apparition est souvent plus tardif que les LE non médicamenteux³¹. Cliniquement, l'atteinte articulaire est retrouvée dans 90% des cas et associe souvent des myalgies, des sérites et une atteinte hématologique modérée. L'atteinte rénale et neurologique est rare, et le rash malaire, l'alopécie et l'atteinte discoïde sont moins fréquente que dans le LES classique²⁹. Au plan immunologique il existe souvent des Ac anti-nucléaires et des anti-histones mais dont la spécificité est faible²⁹. La physiopathologie du LE-induit médicamenteux n'est pas bien élucidée. Le LE-induit médicamenteux semble se développer en relation avec la dose cumulée totale du médicament ; il survient généralement après plusieurs mois ou années de prise³¹. Plusieurs hypothèses ont été développées comme la transformation des médicaments en particulier via

une transformation oxydative médiée par les PNN³², ou via un rôle sur la méthylation de l'ADN des LT³³. D'autres études ont soulevées l'hypothèse d'une altération par les médicaments des mécanismes de tolérance des LB promouvant la sélection des LB-autoréactifs³⁴. Certains auteurs différencient les LE-induit médicamenteux systémiques et le LE subaigus-induit médicamenteux décrit par Reed et al. en 1985 associés à la prise d'hydrochlorothiazide³⁵. D'autres médicaments sont associés au LE subaigus-induits médicamenteux comme les inhibiteurs calciques (Diltiazem, Verapamil), les Béta-bloquants et les antifongiques en particulier la Terbinafine³⁶. Récemment, 24 cas de LE subaigus-induits médicamenteux ont été décrits avec les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) en particulier avec le lansoprazole (50% des cas). Il existait un risque de réaction croisée avec les autres IPP³⁷. Il a été suggéré que les médicaments induisant des LE subaigus augmentaient l'expression d'auto-Ag Ro SSA sur les kératinocytes et la production d'auto-Ac anti Ro-SSA³⁵. Enfin, il a été décrit des LE-induit par les anti-TNF- α molécules utilisées en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et dans le psoriasis³⁸. L'incidence globale est estimée à 0,2% des patients traités par les anti-TNF- α avec cliniquement le plus souvent une atteinte cutanée discoïde, des arthralgies, une sérite dans environ 30% des cas. L'atteinte rénale et neurologique est également très rare. Au plan immunologique il existe fréquemment des Ac anti-nucléaires et anti-ADN natifs. Les lupus induits par les anti-TNF- α sont spontanément résolutifs le plus souvent à l'arrêt du traitement mais peuvent nécessiter des corticoïdes par voie générale ou des immunosuppresseurs en cas d'atteinte sévère³⁸.

1.1.2.3 Le rayonnement ultra-violet (UV)

Les UV ont un rôle prépondérant dans la survenue des LE. Les lésions de LEC surviennent souvent en territoire photo-exposées ; la photosensibilité fait partie des critères de l'ACR 1997³⁹. Les rayonnements UV en particulier les UVB (290-320 nm) peuvent induire des lésions de LEC ou aggraver des lésions de LEC existantes⁴⁰.

Les mécanismes par lesquels les UV peuvent induire des poussées de LE sont multiples :

- Les UV peuvent induire directement la synthèse et le relargage de cytokines pro-inflammatoires en particulier la production d'IFN de type I, de TNF α , IL-1 β , IL-8, IL-17. Ces cytokines en particulier l'IL-1 et le TNF α peuvent stimuler la synthèse d'autres molécules pro-inflammatoires en particulier des chimiokines et des molécules d'adhésion permettant les recrutements des cellules pro-inflammatoires dans la peau et promouvoir l'inflammation cutanée⁴¹.

- L'apoptose a un rôle fondamental dans la physiopathologie du LE. Des études immuno-histochimiques ont récemment montré une augmentation de l'expression de Fas et FAS-Ligand (FASL) des marqueurs d'apoptose dans la peau de LEC par rapport aux sujets contrôlés⁴². Les rayons UV seraient capables d'induire l'apoptose des kératinocytes en induisant la production de dérivés réactifs de l'oxygène, des dommages de l'ADN ou de l'activation de Fas et FasL⁴³. En effet après une irradiation par les rayonnements UV, une accumulation de kératinocytes apoptotiques a été constatée dans les lésions cutanées de LEC jusqu'à 70h après l'exposition aux rayons UV suggérant un défaut de clairance des lésions apoptotiques conduisant secondairement à la nécrose, à l'inflammation et à l'augmentation de la production d'auto-Ag nucléaires⁴⁴.
- La voie de l'interféron α a un rôle majeur dans la physiopathologie du LE. Une étude sur modèle murin a montré que l'exposition aux UVB entraînait un recrutement des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) dans les lésions cutanées et l'augmentation du niveau de transcription des ARN messagers d'IRF-7 et de l'IFN α ⁴⁵. De plus, une étude récente a montré que l'application d'écrans solaires avant l'exposition aux rayons UV chez des patients lupiques entraînait une diminution de l'afflux des pDC dans les zones photo-exposées et la diminution de la production de la protéine MxA qui est une protéine reflétant l'activation de la voie de l'IFN de type I⁴⁶.
- Récemment, un lien entre l'exposition aux UV et le rôle déclenchant des médicaments a été souligné. En effet, l'exposition aux UV entraînerait la transformation du propranolol un β -bloquant non cardio-sélectif en ligand du récepteur AhR (Aryl hydrocarbon receptor), facteur de transcription responsable de l'augmentation de la production d'IL-17 et IL-22 et de la polarisation des LT CD4+ en Th-17. Il pourrait ainsi participer à l'inflammation cutanée dans les lésions cutanées de LE⁴⁷.

1.1.2.4 Les hormones féminines, en particulier les œstrogènes

La forte prédominance des LE chez la femme avec un sex-ratio de 9/10¹ a fait discuter le rôle délétère des hormones féminines en particulier des œstrogènes. Dans un essai randomisé contre placebo, les femmes lupiques ménopausées recevant un traitement hormonal substitutif par œstrogènes et progestérones avaient un risque accru significatif de poussée de la maladie par rapport à des femmes recevant un placebo⁴⁸. Cependant un traitement par ethynil œstradiol 35 μ g et norethindrone n'avait pas montré d'augmentation du risque de poussée de

la maladie par rapport à un placebo chez des femmes en pré-ménopause avec un lupus quiescent ou peu actif ⁴⁹.

1.1.2.5 Le rôle du tabac

Une méta-analyse récente a montré une augmentation de l'incidence du LE chez les patients fumeurs ⁵⁰. Plusieurs effets biologiques associés au tabagisme peuvent expliquer cette augmentation du risque. Premièrement, le tabac est responsable de dommages tissulaires entraînant la production de dérivés réactifs de l'oxygène, l'augmentation de la synthèse de métallo-protéinases et l'augmentation de l'expression des molécules pro-apoptotiques comme FAS et FASL sur les LB et LT. De plus, le tabagisme augmente la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et IL-6 ainsi que la synthèse de chimiokines entraînant l'afflux d'un infiltrat pro-inflammatoire ⁵¹.

1.1.3 Les anomalies de l'immunité innée associées à la survenue de LE

1.1.3.1 Le rôle central des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) et la voie de l'IFN de type I

Les pDC sont des cellules de l'immunité innée qui, contrairement aux cellules dendritiques myéloïdes (mDC) n'ont pas de dendrite mais ont la forme de cellules plasmiques. Elles sont les principales productrices d'IFN de type I en reconnaissant l'ADN et l'ARN des pathogènes en particulier viraux via TLR-9 et TLR-7 ⁵². Il a été montré que le taux de pDC est diminué dans le sang circulant des patients LE⁵³ mais qu'il existe une augmentation des pDC dans les tissus atteints comme les reins et la peau⁵⁴⁻⁵⁶ suggérant la migration des pDC dans les organes cibles. Plusieurs arguments plaident pour un rôle central des pDC dans la physiopathologie du LE. En effet, la déplétion des pDC dans des modèles murins de LE entraîne une amélioration des signes cliniques de la maladie, la sévérité anatomopathologique de l'atteinte rénale, et une diminution de la production d'auto-Ac⁵⁷. De plus, les pDC de patients LE entraînent une stimulation des LT plus importante que les pDC de sujets sains ; elles n'induisent pas la formation de LT régulateurs en présence de débris apoptotiques suggérant leur rôle dans la perte de la tolérance associée au LE⁵⁸. L'ADN et l'ARN du soi contenus dans les complexes immuns sont capables de lier le récepteur Fc de faible affinité aux IgG FcγRIIA puis sont chargés dans les endosomes entraînant l'engagement de la voie de TLR-9 et TLR-7 aboutissant à l'activation de MYD88 puis d'IRF7 et IRF5 et la production d'IFN de type I

mais aussi à l'augmentation des molécules de co-stimulations CD40, CD80, CD86 et la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 ou le TNF- α ⁵⁸. Les sources d'acides nucléiques sont principalement de deux types. Comme nous l'avons vu précédemment, les rayonnements UV par exemple, sont capables d'induire l'apoptose des kératinocytes qui est accrue dans les kératinocytes de patients LE par rapport aux contrôles, entraînant la libération d'acides nucléiques contenus dans les cellules⁴⁴. Par ailleurs, il existe un défaut de clairance des corps apoptotiques entraînant l'augmentation de la présence des acides nucléiques⁴²⁻⁴⁴. Il a été montré que le rayonnement UV est capable d'induire le recrutement des pDC dans un modèle murin de LE ; la protection par un écran solaire diminue le recrutement des pDC et la production d'IFN de type I chez les patients lupiques^{45,46}. En plus de l'apoptose des kératinocytes, une autre source abondante d'acides nucléiques (stimulant les pDC et la production d'IFN de type I) et le relargage d'acides nucléiques par les PNN via la NETose une forme de mort cellulaire particulière aux PNN⁵⁹ (détaillé dans le paragraphe suivant). Le rôle de l'IFN de type I dans la physiopathologie est central ; il intervient sur pratiquement tous les types cellulaires impliqués dans le LE :

- L'IFN α induit l'expression de TRAIL une molécule pro-apoptotique dans les lésions cutanées des patients LE ; il a été montré que les kératinocytes des lésions cutanées de LE expriment fortement le récepteur TRAIL-R1, ce qui pourrait contribuer à l'augmentation de l'apoptose et en conséquence à l'augmentation de la libération des auto-Ag nucléaires⁶⁰.
- Les macrophages de la zone marginale des follicules spléniques jouent un rôle important dans l'élimination des cellules apoptotiques et le maintien de la tolérance⁶¹. Une étude récente a montré dans des modèles murins que l'IFN de type I était responsable de l'induction d'un défaut d'efficacité des macrophages de la zone marginale et la perte de la tolérance⁶².
- L'IFN de type I stimule l'activation des mDC permettant l'activation et la maturation des LT CD8+ stimulant leur activité cytotoxique ainsi que celle des NK augmentant les dommages tissulaires et la production d'auto-Ag.
- L'IFN α augmente la production de BAFF (B cell Activating Factor) et APRIL (A Proliferation Inducing Ligand) par les mDC qui sont impliqués dans la survie des lymphocytes B auto-réactifs, la différenciation en plasmocytes, la commutation isotypique de classe et donc la production d'auto-Ac^{63,64}.

- L'IFN de type I via l'activation des mDC permet également l'activation des LT CD4+. Il induit une augmentation de leur production de cytokines pro-inflammatoire comme l'IL-6 et l'IL-23 ce qui permet une polarisation des LT CD4+ vers la voie Th17 qui semble jouer un rôle important dans la physiopathologie du LE comme nous le détaillerons ultérieurement.
- Le rôle directement pathogène de l'IFN de type I dans les dommages tissulaires du LE. En effet une signature moléculaire montrant une augmentation des gènes de la voie de l'interféron a été montrée dans les tissus synoviaux des patients LE⁶⁵. De plus, l'IFN α promeut la glomérulonéphrite lupique dans un modèle murin⁶⁶ via un mécanisme de destruction des podocytes et d'inhibition de la maturation des précurseurs des podocytes⁶⁷.

1.1.3.2 Le rôle des PNN

Le rôle des PNN dans la physiopathologie du LE a récemment été mieux caractérisé. Tout d'abord les PNN de la moelle osseuse sont responsables d'une production importante de BAFF et APRIL^{68,69} entraînant la maturation des LB auto-réactifs et l'augmentation de la production d'auto-Ac⁷⁰. De plus il a été montré récemment que les PNN des patients lupiques étaient, à l'instar des pDC une source importante de production d'IFN de type I en présence de chromatine par une voie indépendante de TLR-9⁷¹. La NETose, un processus de mort cellulaire spécifique aux PNN par lequel ceux-ci sont capables d'extraire leur chromatine entraînant une inactivation et une destruction des agents pathogènes. Les PNN des patients LE ont une capacité augmentée de faire de la NETose par rapport aux sujets sains⁷² entraînant une augmentation de la libération d'acide nucléiques pouvant activer les pDC via les TLR-7 et 9 et la production d'IFN de type I. Par ailleurs l'IFN de type I est capable d'augmenter la NETose entraînant une boucle d'activation⁶⁹. De plus les NETs contiennent, en plus des acides nucléiques, de forts taux de LL37 et de HMGB1 (High-mobility group box 1 protein) deux protéines pouvant activer la production d'IFN de type I par les pDC via la voie du TLR-9^{69,73}.

Les autres sous-types cellulaires de l'immunité innée

De nombreux autres types cellulaires de l'immunité innée sont impliqués dans la physiopathologie du LE. Il a été montré un déficit de phagocytose des macrophages⁷⁴ responsable d'une diminution de la clairance des cellules apoptotiques, avec pour conséquence l'augmentation de la libération d'acides nucléiques. Ce phénomène peut

favoriser la production d'auto-Ac et l'activation des pDC comme nous l'avons vu précédemment. Les données concernant le rôle des NK dans la physiopathologie du LE demeurent limitées. Cependant, il semble exister dans les LE actifs, une infiltration tissulaire en particulier au niveau rénal des cellules NK qui sont activées, forte productrices d'IFN gamma, possiblement responsable du maintien du signal inflammatoire au niveau des organes et du recrutement des autres types cellulaires en particulier des macrophages et des LT⁷⁵. Un rôle des basophiles dans la physiopathologie du LE a récemment été évoqué. En effet, les basophiles, activés par des IgE anti ADN double brin, qui infiltrent les reins, pourraient activer les lymphocytes B en plasmocytes et activer les LT via un rôle de cellule présentatrice d'antigène⁷⁶.

Les anomalies de l'immunité adaptative associées à la survenue de LE

Etant donné le rôle déclenchant des infections ou des rayons UV, les anomalies du système immunitaire inné aboutissent à l'augmentation du nombre de cellules apoptotiques et au défaut d'élimination d'acides nucléiques du soi, activant le système immunitaire adaptatif. Il en résulte la production par les LB auto-réactifs d'auto-Ac pathogènes et la formation de complexes immuns jouant un rôle dans les dommages tissulaires et la polarisation des LT CD4+ vers la voie Th17 promouvant une inflammation chronique. Il existe une interaction à plusieurs niveaux entre les LB et les LT aboutissant à ces phénomènes.

1.1.3.3 Le rôle des LB et les auto-Ac

Les études sur des modèles murins, avec des modèles knock-out entraînant l'absence de LB chez la souris, ont montré l'absence d'auto-Ac ou de manifestations cliniques indiquant le rôle majeur des LB dans l'initiation du LE⁷⁷. Par ailleurs dans ce modèle murin, il a été montré une diminution importante du nombre de LT auto-réactifs démontrant le rôle des LB non pas uniquement dans la production d'auto-Ac pathogènes mais également le rôle de CPA et l'activation des LT auto-réactifs⁷⁷. Ce rôle semble également essentiel puisqu'il a été montré dans des modèles murins ayant des LB exprimant une immunoglobuline de surface mais ayant une impossibilité à sécréter des auto-Ac, la possibilité d'induire l'activation des LT et d'une glomérulonéphrite lupique⁷⁸. Il existe des signaux positifs et négatifs du BCR ou de ces corécepteurs et une compétition pour les facteurs favorisant la survie les LB. En fonction de ces différents signaux, les LB sont activés, subissent une délétion ou deviennent anergiques^{79,80}. De nombreuses anomalies de reconnaissance par les LB aboutissant à la

formation de LB auto-réactifs ont été montrées dans le LE en particulier des anomalies d'hypersensibilité du BCR, de PTPN22, de la tyrosine kinase Bruton BTK et de Lyn^{18,81}. Ces anomalies sont responsables d'un abaissement du seuil d'activation du BCR et de l'activation des LB. Des taux élevés de BAFF sont observés dans le LE ; les taux corrélerent avec l'activité de la maladie⁷⁰. Une hyper expression de BAFF dans des modèles murins est responsable d'une altération de la tolérance périphérique des LB. En effet, les LB folliculaires et de la zone marginales sont en compétition pour leur survie en raison de taux limités de BAFF. Les LB autoréactifs ont besoin de taux de BAFF plus élevés pour assurer leur survie et leur maturation ; l'excès de BAFF dans le LE promeut la sélection des LB auto-réactifs⁷⁰ et la production des auto-Ac par un mécanisme indépendant des LT et dépendant des TLR et de MyD88⁸². La présence de LB auto-réactifs n'est pas rare puisqu'il a été montré que 40% des LB récemment émigrés de la moelle dans le sang circulant produisait des Ac anti-nucléaire en ELISA⁸³. Cependant les auto-Ac du LE sont des IgG liant l'ADN natif double brin avec une forte affinité, provoquant des dommages supérieurs par rapport aux IgM ou les IgG de faible affinité⁸⁴. Le rôle pathogène des auto-Ac a été suggéré dans des modèles murins : l'injection auto-Ac anti nucléaire chez des souris normales conduit à la production de complexes immuns se déposant sur les glomérules rénaux et l'induction d'une glomérulonéphrite lupique⁸⁵. Le dépôt des complexes immuns est responsable d'une activation du complément initiateur de la glomérulonéphrite lupique^{86,87}. Une autre hypothèse pour expliquer le rôle pathogène des auto-Ac, qui n'est pas exclusive avec le rôle des complexes immuns, est que les auto-Ac anti ADN puissent avoir un effet direct sur les cellules rénales via une réaction croisée avec les protéines tissu rénal. En effet, une réaction croisée signifiant la capacité des auto-Ac à lier plusieurs protéines a été montrée pour les Ac anti-ADN natifs double brin pouvant lier l' α -actinine. De plus, les auto-Ac anti ADN capables de lier l' α -actinine étaient pathogènes alors que ceux non capables de la lier ne l'était pas^{88,89}. Enfin les LB ont un rôle pathogène via l'infiltration tissulaire et le rôle de CPA pouvant activer les LT⁷⁷.

1.1.3.4 Le rôle des LT en particulier des LT Th17

Le rôle des LT est également essentiel dans la physiopathologie du LE. Comme les LB, les LT des patients lupiques ont des anomalies du TCR et de sa voie de signalisation aboutissant à une hyperréactivité de celui-ci⁹⁰. Un des rôle majeurs des LT CD4+ consiste dans le « help » des LB permettant la maturation des LB, la commutation isotypique de classe ce qui induit la production d'auto-Ac de forte affinité⁸⁴. En effet, les acide nucléiques en particulier les

nucléosomes ont à la fois des épitopes reconnus à la fois par les LT et les LB. L'interaction entre les deux types cellulaires permet la production des auto-Ac pathogènes⁸⁶. Parmi ces anomalies, on peut noter une diminution de l'expression de CD3 ζ et une activation paradoxale de la voie du Fc γ R associée à Syk aboutissant à l'augmentation du calcium intracellulaire et l'augmentation de l'expression de CD40L par les LT. Par ailleurs le gène de CD40L est un gène dont l'expression est contrôlée par la méthylation et il a été montré une hypométhylation globale dans les LT de patients LE²¹ en particulier sur le gène de CD40L⁹⁰. Cette expression des molécules de co-stimulation en particulier de CD40L entraîne le help des LB par les LT follicular helper et la production d'auto-Ac pathogènes. En ce qui concerne les LT CD4+ il a été montré une augmentation de la fréquence des LT Th-17 dont le nombre corrèle avec l'activité de la maladie⁹¹. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette polarisation de la réponse lymphocytaire vers un profil Th-17. En particulier, l'augmentation du stress oxydatif dans le LE aboutit à l'activation de la voie mTOR et la diminution de l'expression du CD3 ζ ce qui induit l'augmentation du flux calcique responsable d'une diminution de la synthèse d'IL-2 favorisant la voie Th-17. Par ailleurs, les pDC, via la production d'IFN de type I entraînent l'activation des mDC qui produisent de l'IL-23, de l'IL-6, de l'IL-1 β et du TGF- β ⁹² favorisant la polarisation des LT CD4+ vers la voie des Th-17⁹³. Les mécanismes par lesquels les LT TH-17 participent à la physiopathologie du LE sont multiples :

- Les LT Th-17 sont capables d'induire la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-17 et IL-22 ainsi que la production de chimiokines et de MMP aboutissant au recrutement de l'infiltrat pro-inflammatoire et aux dommages tissulaires. En effet, il a été montré dans des modèles murins avec déficit du récepteur en IL-23 qui promeut normalement la différenciation en IL-17 prévient le développement de la glomérulonéphrite lupique⁹⁴.
- Les LT Th-17 produisent de l'IL-21 ayant un rôle seul ou en association avec BAFF dans la maturation des LB et la production d'auto-Ac pathogènes⁹⁵.
- Les LT Th-17 pourraient favoriser l'angiogénèse et l'activation des cellules endothéliales vasculaires. En effet il a été montré une corrélation entre les taux d'IL-17A et le taux de VEGF⁹³.

1.1.3.5 Le rôle des LT régulateurs

Les LT régulateurs (Tregs) sont un sous-type de LT ayant un rôle de maintien de la tolérance périphérique en inhibant les lymphocytes auto-réactifs. Un déficit du nombre ou de la fonction des Tregs est impliqué dans la physiopathologie du LE⁹⁶. En effet, des transferts adoptifs de Tregs ont montré dans des modèles murins une amélioration de l'activité de la maladie⁹⁷. De plus, un traitement par IL-2 faible dose qui induit une restauration du nombre de Treg⁹⁸ a récemment permis une rémission clinique chez un patient avec un LE réfractaire⁹⁹. Parmi les fonctions impliquées dans la physiopathologie du LE, les Tregs sont capables d'inhiber l'activation et la prolifération des LT CD4+ ainsi que la différenciation des LT cytotoxiques et l'activation des LB¹⁰⁰⁻¹⁰². Les études sur le nombre et les fonctions des Tregs dans le LE sont conflictuelles en raison des différences de panel d'isolation en cytométrie de flux, des protocoles d'isolation et de stimulation in vitro et de la présence ou non de cellules présentatrices d'Ag dans les analyses ex vivo¹⁰³. De plus, des études récentes ont permis d'identifier des sous types de Tregs ayant différentes fonctions dans le LE¹⁰³.

Au total, il semble exister un déséquilibre de la balance entre LT effecteurs et régulateurs dans le LE aboutissant à un déficit fonctionnel des Tregs qui ne peuvent contrôler l'activation des LT et LB autoréactifs¹⁰⁴. Ces résultats sont également suggérés par une étude récente ayant montré que les fortes doses de méthylprednisolone dans le LE entraînait une augmentation importante et transitoire du nombre de Tregs qui pourrait participer au mécanisme d'action des corticoïdes dans l'induction de la rémission de la maladie¹⁰⁵.

1.2. Epidémiologie du lupus érythémateux

L'incidence annuelle du LES est estimée à 1 à 10 pour 100000 habitants et sa prévalence entre 5,8 et 130 cas pour 100 000 habitants¹⁰⁶. Une étude récente basée sur l'ensemble de la population française à partir des données de l'assurance maladie a montré une prévalence globale de 47 pour 100 000 habitants de fortes disparités allant de 126/100000 habitants dans les territoires et les départements d'outre mers à 26/100000 habitants dans les territoires nord ouest du pays¹⁰⁷. Dans cette étude l'incidence de LES en 2010 basée sur l'inscription des listes en affection de longue durée était de 3,32 cas pour 100000 habitants avec un maximum chez les femmes âgées de 30 à 39 ans ou l'incidence a atteint 9,11/100000 habitants. L'incidence maximale chez les hommes se trouvait dans la tranche d'âge 50-59 ans avec une incidence de 1,78/100000 habitants¹⁰⁷. En ce qui concerne le LEC, une étude américaine a

estimé l'incidence de LEC entre 1965 et 2005 à 4,3/100000 habitants avec une prédominance féminine et un âge moyen au début de la maladie à 48,5 ans¹⁰⁸. Des résultats similaires ont été retrouvés dans une population afro-caribéenne avec une incidence annuelle entre 1995 et 1999 estimée à 2,59/100000 habitants¹⁰⁹. L'association entre LEC et LES a été étudiée récemment dans deux grandes études épidémiologiques. Une étude suédoise sur 1088 patients incluant l'ensemble des patients diagnostiqués entre 2005 et 2007 a estimé l'incidence du LEC à 4/100000 avec un ratio femme/homme de 3/1. Le sous-type de lupus le plus fréquent était le lupus discoïde représentant 80% des patients¹¹⁰. Parmi les 1088 patients, 260 (24%) avaient un diagnostic de LES au moment du diagnostic de LEC et 107 (17%) ont été diagnostiqués LES à la suite du diagnostic de LEC¹¹⁰. Par ailleurs, une étude américaine a comparé l'incidence et la prévalence du LEC et du LES entre 1993 et 2005³. Après ajustement sur l'âge et le sexe, l'incidence du LEC était supérieure à celle du LES 4,2/100000 versus 2,9/100000 habitants mais de façon non significative, $p=0.1$. Cependant l'incidence du LEC était trois fois plus importante chez les hommes que le LES 2,4 versus 0,8/100000 habitants $p=0.009$. L'incidence du LEC croissait progressivement pour atteindre un maximum vers la tranche 60-69 ans. De plus, après ajustement sur l'âge et le sexe, la prévalence du LEC était supérieure à celle du LES 70,4 versus 30,5/100000 habitants $p<0.001$ ³.

1.3. Les sous-types cliniques et histologiques de lupus érythémateux cutané

Dans sa classification de 1981, Gilliam¹¹¹ séparait les manifestations cutanées spécifiques de LE des lésions associées au lupus pouvant être séparées en lésions vasculaires (acrosyndrome et syndrome de Raynaud, livedo, ulcères, hémorragies en flammèches ect...) et en lésions non vasculaires (lucite, alopecie non cicatricielle, lupus bulleux, mucinose papuleuse, anéodermie, calcifications, maladie de Kikuchi, pustulose amicrobienne des plis et autres dermatoses neutrophiliques). De façon générale, les lésions cutanées spécifiques de LE sont caractérisées par une dermite d'interface de la jonction dermo-épidermique. La classification des lésions lupiques en différents sous types cutanés de LE repose sur des faisceaux d'arguments basés sur la clinique, l'analyse histologique, les données de l'immunofluorescence directe, les données biologiques en particuliers immunologiques et l'évolution. La classification des sous-types de LEC est importante principalement car le pourcentage d'association avec une atteinte systémique de la maladie est différente entre les sous types de LEC¹¹¹. Actuellement les sous-types de LEC sont divisés en lupus cutané aigu, subaigu, chronique (lupus discoïde, lupus à type de panniculite/lupus profond, lupus engelure)

et intermittent/tumidus⁴. La **Table 1** résume les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et immunologiques des différents sous-types de LEC. Il est important de noter que les patients ont souvent plusieurs sous type de LEC en même temps. En particulier, dans la série européenne de l'EUSCLE portant sur 1002 patients 34,6% des patients avaient au moins deux sous-types différents de LEC¹¹².

Table 1. Caractéristiques cliniques, histologiques et immunologiques des différents sous-types de LEC

Paramètres	Lupus cutané aigu ^{2,40,111,112}	Lupus cutané subaigu ^{40,111-119}	Lupus cutané discoïde ^{40,111,112,114-118,120}	Lupus à type d'engelure ^{112,121-125}	Lupus à type de panniculite ¹²⁶⁻¹²⁹	Lupus tumidus ^{40,112,117,130,131}
Clinique	- localisé : lésions œdémateuses mal limitées en aile de papillon du visage - diffus : atteinte zones photo-exposées dont dos mains avec respect zone interarticulaire -ulcérations buccales, nasales	- plaques psoriasiformes (15-59%) - Lésions annulaires (17-97%) - zones photo-exposées : tronc, bras, mains > LED -Lésions muqueuses > DLE - Pas d'infiltration ++ - Pas de cicatrice ++ - séquelles pigmentaires +/-	- Plaques érythémato-squameuses -Localisé : visage, cuir chevelu, oreilles -Diffus (39-53%) - infiltration cutanée - tropisme folliculaire - télangiectasies - Atrophie ++ - cicatrices ++ -lésions de lichen buccal	- lésions papuleuses souvent violacées et ulcérés - doigts, orteils +++ coudes, genoux, oreilles - aggravées par froid mais persistent au-delà de la période froide	- nodules fermes infiltrés des joues des fesses des membres supérieurs - 1 à 5 cm diamètres - ulcérations 30% - calcifications - lipoatrophie secondaire	- Papules ou plaques œdémateuses - Pas de composante épidermique - Lésions annulaires (20% des cas) - Zones photo-exposées 60-70% visage, membres supérieurs, tronc
Photosensibilité*	60%	65% des cas	45-58% des cas	40%	40%	60-72% des cas
Caractéristiques histologique	-dégénérescence importante de JDE - faible infiltrat lymphocytaire dermique - œdème derme superficiel	- dégénérescence importante de JDE - pas d'épaississement MB - infiltrat lymphocytaire dermique modéré et superficiel -homogénéisation derme papillaire - hyper/orthokératose souvent discrète	- dégénérescence importante de JDE - épaississement MB - infiltrat lymphocytaire dermique +++ et profond - hyper/orthokératose ++ - infiltrat périfolliculaire et péri-vasculaire	- dégénérescence JDE inconstante - atrophie épidermique rare -Hyperkératose/acanthose faible - infiltrat péri-sudoral moins important que les engelures classique	- nécrose hyaline du tissu adipeux - agrégats lymphocytaires - hypodermite septale et lobulaire - vasculite lymphocytaire -calcifications	- Pas de dégénérescence de JDE -Moins d'hyperkératose et atrophie épidermique que LED et LECS - Pas/peu d'altération des follicules pileux - Infiltrat lymphocytaire dermique péri-vasculaire et péri-annexiel - Dépôts de mucine abondants
IFD	57,6%- 95% PL/ 50,9-75% PNL	50-100% PL/ 30-100% PNL IgG dans tout épiderme	44-75% PL/ 28,6% PNL Dépôts IgG à la JDE	42-100 PL/NA Dépôts IgG IgM à la JDE	70% PL/NA Dépôts IgM à la JDE	0-50% PM/NA Dépôts IgG et IgM à JDE
Association LES	90-95%	50-62%	10-42%	20-65%	12-36%	0-20%
Auto-Ac/ HLA	AAN 80,8% SSA 47% Anti ADN 32-80%	AAN 73,6% SSA 72% HLA-DR3 ++ Anti ADN 11-20%	AAN 53,6 % SSA 22% Anti ADN 4-18%	AAN 35-66% SSA +/-	AAN 12-30%	AAN 36% SSA 17,9% Anti ADN 3%

1.3.1. Le lupus érythémateux cutané aigu : LECA

Cliniquement les lésions de LECA sont caractérisées par un érythème localisé œdémateux et mal limité du visage prédominant à la partie centrale, respectant le sillon nasogénien, appelé le rash malaire ou l'éruption en aile de papillon. Les lésions peuvent évoluer vers des lésions eczématiformes voire bulleuses. Il existe également une forme généralisée dont les lésions prédominent sur les zones photo-exposées avec une atteinte du dos des mains respectant les zones articulaires évocatrice¹¹¹. Il existe souvent une atteinte muqueuse en particulier des ulcérations buccales ou nasale et également souvent une alopecie diffuse non cicatricielle. Les lésions cutanées peuvent être transitoires et durer de quelques jours à quelques semaines. Dans une série rétrospective de 1000 patients, la prévalence du LECA a été estimée entre 21 et 79% des patients LES en fonction de l'âge et du sexe². La prédominance féminine est d'environ 6/1 avec une augmentation de la prévalence du LECA chez les femmes jeunes entre la deuxième et la troisième décennie². La photosensibilité évaluée par les tests de photoprovocation a été estimée à environ 60%^{40,117,130}. En anatomopathologie le LECA est associé avec une dégénérescence importante de la jonction dermo-épidermique. Il existe un faible infiltrat lymphocytaire dermique et fréquemment un œdème dermique superficiel^{111,117}. L'analyse en immunofluorescence directe est positive dans 57,6% à 95% en peau lésée et 50,9 à 75% en peau non lésée^{111,112}. L'association à un LES est retrouvée dans plus de 90-95% des cas. Au plan immunologique, les Ac antinucléaires sont positifs dans environ 80% des cas et les Ac anti ADN natifs sont fréquemment retrouvés dans environ 60-80% des cas et le plus souvent à des titres élevés^{111,112}.

1.3.2. Le lupus érythémateux cutané subaigu : LECS

Le LECS a été individualisé en 1977 par Gilliam et décrit de façon exhaustive dans une série de 27 patients par Sontheimer en 1979¹¹³. Deux types de lésions cutanées principales ont été décrits. On distingue les lésions dites psoriasiformes en plaques érythémato-squameuses retrouvées entre 15-59% des séries^{111,113,116} et les lésions annulaires qui sont polycycliques avec une bordure érythémato-squameuse ou vésiculo-croûteuse et dont le centre est souvent hypopigmenté avec des zones télangiectasiques¹¹³. Dans certains cas, elle prend la forme d'un érythème polymorphe autrement appelé syndrome de Rowell. L'évolution des lésions va vers la régression plus ou moins rapide sans atrophie/cicatrices séquellaire contrairement au LECD avec parfois troubles pigmentaires (hypo ou hyperpigmentation) des lésions télangiectasiques persistantes¹¹³. Une des particularités cliniques des lésions de LECS est l'absence d'infiltration clinique qui permet parfois de différencier le LECS avec les formes disséminées

de LECD^{113,116}. Les lésions sont souvent globalement symétriques touchant fréquemment les zones photo-exposées. La photosensibilité est retrouvée dans plus de 60% des cas avec les tests de photoprovocations^{40,117,130}. Au plan histologique, il existe comme dans le LECA une dégénérescence importante de la JDE. Il n'y a pas d'épaississement de la membrane basale. L'infiltrat lymphocytaire est plutôt modéré prédominant dans le derme superficiel. Il est souvent constaté une homogénéisation du derme papillaire. L'hyperkératose est le plus souvent discrète^{111,113-115}. En immunofluorescence directe, les lésions sont positives dans 50%-100% des cas en peau lésée^{111,115} et entre 30-100% des cas en peau non lésée^{111,115}. Des particularités des analyses immuno-histochimiques ont été notées par rapport au LECD. En effet, dans le LECS il a été montré en IgG un marquage particulière infiltrant l'ensemble de l'épiderme et en IgM un marquage de la jonction dermo-épidermique s'étendant dans la partie inférieure de l'épiderme et le derme superficiel¹¹⁵. Le LECS est associé à un LES dans 50-62% des cas^{113,116}, l'atteinte systémique étant généralement modérée avec de rares atteintes sévères neurologiques ou rénale^{113,116}. Les Ac anti-nucléaires et les Ac anti SSA sont positifs dans 73,6% et 72% des cas respectivement dans la cohorte européenne récente de 1002 patients¹¹². Des Ac anti ADN natif sont présents dans 11 à 20% des LECS^{112,116,117}. Il a par ailleurs été noté une forte association avec l'HLA de type II HLA DR2 et DR3. Le LECS est également associé au LE-induit médicamenteux en particulier avec l'hydrochlorothiazide et les antifongiques comme la terbinafine³⁶.

1.3.3. Le lupus érythémateux cutané chronique

1.3.3.1. Le lupus érythémateux discoïde

Les lésions de LECD sont classiquement des plaques érythémateuses, avec une bordure souvent télangiectasiques associant des squames plus ou moins épaisses ayant un tropisme folliculaire. Il existe une évolution cicatricielle et atrophique souvent dépigmentées et poikilodermique mais également parfois hyperpigmentées. L'atteinte du visage est retrouvée dans environ 90% des cas¹²⁰. Le cuir chevelu est atteint avec une alopecie cicatricielle inflammatoire dans environ 50% des cas, ; l'atteinte du cuir chevelu étant exclusive dans seulement 10% des cas environ¹²⁰. L'atteinte des oreilles, classique, présente dans près de 50% des cas, est un bon indice pour retenir le diagnostic¹²⁰. Le LECD localisé au visage et au cou est le plus fréquent (environ 60%) ; le LECD disséminé avec une atteinte du tronc est des membres étant plus rare (environ 40%). Vera-recabbaren et collègues retrouvent dans une

étude sur 93 LECD localisés et 61 LECD généralisés que la forme généralisée est davantage associée à la photosensibilité et la présence d'un LES¹¹⁶. Dans les formes disséminées, une atteinte palmo-plantaire est parfois présente, souvent érosive et invalidante¹²¹. L'atteinte matricielle unguéale occasionne une onychodystrophie pseudo-lichénienne¹²¹. L'atteinte muqueuse est souvent faite de lésions blanchâtre en réseau lichénien. Les érosions buccales sont plus fréquentes dans le LECS que dans le LECD¹¹⁶. Par ailleurs la proportion d'homme est supérieure dans le LECD que dans le LECA avec un sexe ratio aux alentours de 2F/1H^{116,120}. De plus, les lésions de LECD sont plus fréquentes chez les patients à peau noire¹²⁰. La photosensibilité semble un peu moins importante que dans le LECA et le LECS avec un taux de positivité des tests de photoprovocation entre 45 et 58%^{40,112,117}. Au plan histologique, il existe une dégénérescence de la jonction dermo-épidermique associée à un épaissement de la membrane basale, une hyper-orthokératose, s'enfonçant dans les orifices folliculaires^{114,115}, un infiltrat lymphocytaire important de topographie péri-annexielle et péri-vasculaire^{114,115}. L'immunofluorescence directe est positive entre 44-75% des cas en peau lésée^{111,112} et 28,6% en peau non lésée¹¹¹. Contrairement au LESC où les dépôts d'IgG sont présents dans tout l'épiderme, les dépôts d'IgG sont limités à la jonction dermo-épidermique dans le LECD¹¹⁵. L'association à un LES est plus faible que le LECA et le LECS estimé entre 10% et 42%^{112,116,120}. La présence d'Ac anti nucléaire a été retrouvée dans 53% des cas dans la série européenne de l'EUSCLE sur 1002 patients¹¹² mais les Ac anti ADN natifs ne sont retrouvés qu'entre 4-18% des patients^{112,116}.

1.3.3.2. Le lupus à type de panniculite ou lupus profond

Le lupus profond ou à type de panniculite (LECP) se présente cliniquement par des nodules sous cutanés, dermiques, infiltrés prédominant sur le tiers supérieur des bras, les joues, les fesses. Les nodules mesurent classiquement entre 1 et 5 cm. Les nodules s'ulcèrent dans environ 30% des cas et l'évolution est celle d'une lipoatrophie secondaire et/ou des calcifications sous cutanées pouvant aider à faire le diagnostic rétrospectivement^{128,129,132}. Les lésions de lupus profond s'associent souvent avec d'autres sous types de lupus en particulier le LECD. Dans la série européenne de l'EUSCLE sur 1002 patients, le diagnostic de LECP était le diagnostic majeur dans seulement 2 cas, systématiquement associé à un autre sous type de LEC : LECD 12 cas, LECA 3 cas, LE Tumidus 2 cas¹¹². Au plan histologique, des critères diagnostiques ont été proposés montrant une nécrose hyaline du tissu adipeux, la présence d'agrégats lymphocytaires, une hypodermite septale et lobulaire, une vasculite lymphocytaire et des calcifications¹²⁶. L'immunofluorescence montre dans environ 70% des

cas des dépôts d'IgM le long de la membrane basale accompagnés de dépôts de C3 dans 50%¹³³. Les Ac anti-nucléaire sont présents entre 12 et 30% des cas¹²⁹, l'association à un LES est relativement rare, estimée entre 12 et 36%^{134,135}. Le LECP est rarement le premier signe d'un LES (3 cas sur 270 LES dans l'étude de Diaz-Jouanen et collègues¹³²).

1.3.3.3. Le lupus à type d'engelure

Le lupus à type d'engelure se caractérise par sa topographie évocatrice avec une atteinte prédominant aux extrémités des mains et des pieds mais pouvant également toucher le nez, les coudes et les genoux. Les lésions sont violacées avec une évolution hyperkératosique voire verruqueuse, souvent ulcérées^{121,123,125}. Les lésions de lupus engelure s'associent à un LECD dans près de 50% des cas, pouvant être confondues avec lui¹²¹. Des critères diagnostiques ont été proposés par Su et collègues¹²⁴ avec 2 critères majeurs : présence de lésions acrales induites par une exposition au froid ou une baisse importante de la température associée à une histologie compatible avec un LEC en histologie standard ou en immunofluorescence directe ; et 3 critères mineurs : la coexistence d'une LES ou d'un autre sous-type de LEC en particulier de LECD, la réponse au traitement du LEC et la négativité de la cryoglobuline ou des agglutinines froides. Ces critères diagnostiques apportent encore plus de confusion dans la distinction entre le lupus engelure et le LECD. Toutes les lésions lupiques des extrémités ne sont pas du lupus engelure, même aggravées par le froid. Le terme de lupus engelure devrait être réservé à des lésions des extrémités ressemblant à des engelures, persistant au delà de la saison froide. Contrairement au LECD, le lupus engelure ne laisse pas de cicatrice ni de dystrophie unguéale. Histologiquement, la distinction entre engelure et lupus engelure est parfois difficile. Au cours du lupus engelure existent classiquement une dégénérescence inconstante de la jonction dermo-épidermique, une rare atrophie épidermique mais plutôt une hyperkératose ou une acanthose faible à modérée^{123,125}. Viguier et al ont recherché dans une étude prospective les différences entre lupus engelure et engelure classique. La persistance des engelures au retour de température chaude et un faible infiltrat pérисudoral était en faveur du lupus engelure¹²⁵. L'immunofluorescence directe en peau lésée est positive entre 42 et 100% des cas dans la série de Millard¹²³ retrouvant des dépôts d'IgG et d'IgM le long de la jonction dermo-épidermique. Les Ac anti-nucléaires sont positifs dans 35-66% des cas^{121,123,125} et l'association au LES est estimée entre 17,6% et 66% des cas^{123,125}. Franceschini et collègues avaient montré une forte association entre lupus engelure et la présence d'Ac anti SSA¹²² mais ce résultat n'a pas été confirmé¹²¹.

1.3.4. Le lupus érythémateux cutané intermittent/ tumidus

Le LECI ou lupus tumidus a été décrit pour la première fois en 1930¹³⁶ ; il était initialement classé au sein du sous-groupe du LEC chronique. Il a été individualisé secondairement en raison de son évolution saisonnière et de son extrême photosensibilité, la guérison sans séquelle cicatricielle et la faible association avec un LES¹³⁰. Cliniquement, les lésions se présentent sous la forme de papules ou de plaques œdémateuses sans composante épidermique. Les lésions peuvent être annulaire dans environ 20% des cas, prédominant sur les zones photo-exposées visage, les membres supérieurs et le tronc dans 70% des cas^{117,130,131}. La photosensibilité est importante et est évaluée jusqu'à 72% des patients par les tests de photoprovoation¹¹⁷. Histologiquement, les lésions de lupus tumidus n'ont peu ou pas de dégénérescence de la membrane basale, moins d'hyperkératose ou d'atrophie épidermique que les LECD ou les LECS¹¹⁷. L'atteinte des follicules pileux est faible ; l'infiltrat lymphocytaire est principalement péri-vasculaire et péri-annexiel. Enfin les lésions de lupus tumidus sont caractérisées par des dépôts de mucine importants^{117,131}. La présence d'Ac anti-nucléaire est notée jusqu'à un tiers de patients mais les Ac anti ADN natifs sont observés dans seulement 3% des cas¹¹². L'association à un LES est observée entre 0 et 20% des lupus tumidus^{117,130}.

Après la description des différents sous-types cliniques, nous nous attacherons à l'étude du traitement des formes cutanées. La prise en charge des atteintes mineures repose sur la photoprotection, l'éviction des facteurs favorisant comme l'arrêt du tabac et des traitements topiques en particulier des dermocorticoïdes et du tacrolimus topique⁵ que nous ne détaillerons pas dans ce travail.

2. Les antipaludéens de synthèse

2.1. Historique des APS

Les APS sont des dérivés de synthèse de la quinine . La quinine est issue de l'extrait d'écorce d'arbustes sud- américain, le quinquina. Ils font partie du genre Cinchona parmi lequel seuls et ont des propriétés antipaludiques. Le quinquina gris, en particulier son écorce, était connue depuis le XVIIe siècle, pour guérir la fièvre tierce. Ses vertus furent mentionnées pour la première fois en 1639. Des jésuites de Lima rapportèrent son usage à Rome pour soulager les fièvres intermittentes qui faisaient rage tous les étés dans cette ville. Les vertus thérapeutiques de la poudre du quinquina sont connues depuis longtemps en particulier leurs vertus

antipyrétiques. Les principes actifs du quinquina, la quinine et ses dérivés, seront isolés en 1820 par Pelletier et Caventou, deux pharmaciens français, après un siècle et demi d'utilisation sous forme de poudre ou d'infusion.

Après la première guerre mondiale, des chercheurs allemands réalisent la synthèse totale de la quinine pour lutter contre le paludisme. Les amino-8-quinoléines sont ainsi mises au point: la primaquine en 1920 non disponible en France, la quinacrine en 1930 (Mépacrine, Atabrine), retirée actuellement du marché en France en raison d'un mauvais rapport bénéfices/ effets indésirables, ceux-ci étant multiples, comme la coloration jaune des téguments et la myelosuppression. Les amino-4-quinoléines ont été synthétisés et commercialisés en 1943 pour la chloroquine (CQ), 1955 pour l'hydroxychloroquine (HCQ), et en 1957 pour l'amiodaquine, retirée du marché quelques années plus tard en raison de la survenue d'agranulocytoses sévères.

La première utilisation de la quinine dans les connectivites date de 1894, date à laquelle Payne a fait une description clinique des lésions de LEC qui s'atténuaient avec la quinine. En 1928, Martenstein a traité 28 patients atteints de LECD et LECS par la primaquine avec une guérison chez 22 d'entre eux. La popularisation des APS est liée aux travaux de Page¹³⁸ qui est le premier, en 1951, à tester avec succès la mépacrine 18 patients LECD. Dans cette étude, sur 14 femmes et 4 hommes, la réponse thérapeutique était jugée excellente dans 9 cas (50%) et bonne dans 7 cas (39%)¹³⁸. En 1953, Goldman et collègues rapportaient l'utilisation de la Chloroquine (CQ) dans 18 cas de LECD et 3 cas de LECS avec une amélioration globale de 16 patients¹³⁹. En 1956, Lewis a rapporté la première utilisation thérapeutique de l'HQC dans le lupus discoïde¹⁴⁰. Les publications de l'utilisation des APS dans le LEC se sont multipliées dans les années 1950's. Christiansen a rapporté en 1957 une série personnelle de 137 cas associée à une revue de la littérature des études précédentes ayant évalué l'efficacité de la CQ dans le LEC en comparaison avec celle de la mépacrine¹⁴¹. Dans cette étude, l'efficacité de la CQ était jugée excellente sur 265/414 patients (64%) et bonne dans 357/414 patients (86%). L'efficacité de la CQ semblait dans cette étude similaire à celle de la mépacrine avec un meilleur profil de tolérance suggérant pour la première fois l'utilisation de la CQ en première intention dans le LEC par rapport aux précédents traitements utilisés jusqu'alors comme les sels d'or ou le Bismuth¹⁴¹.

2.2. Pharmacologie et métabolisme des APS

Les APS, dérivés de la Quinine, sont caractérisés par un noyau quinoléine. La CQ et l'HCQ sont des bases faibles amino-4-quinoléine. La structure chimique de base des amino-4-quinoléine est le noyau quinoléine de la quinine sur lequel viennent se greffer différents radicaux et groupes définissant chaque composé. L'HCQ ne diffère de la CQ que par un groupement hydroxyle (obtention par beta-hydroxylation de la CQ). En France, le sulfate d'HCQ est commercialisé sous forme de comprimé à 200 mg contenant 155 mg d'équivalent de base (prix du comprimé : 0,18 euro); la CQ est commercialisée sous forme de comprimés à 100 mg (prix du comprimé : 0,15 euros). L'absorption de l'HCQ est estimée à environ 70% avec une demi-vie d'absorption estimée à $4 \pm 1,3$ heures, favorisée par l'alimentation¹⁴³. Environ 40% de l'HCQ est lié aux protéines plasmatiques en particulier à l'albumine. Après un pic d'absorption obtenu après 8 heures les taux sanguins augmentent progressivement pour obtenir leur équilibre au bout de plusieurs semaines expliquant l'efficacité thérapeutique tardive entre 6 et 8 semaines¹⁴⁴. Il existe cependant une large variabilité d'absorption estimée entre 30% et 100%¹⁴⁴. Tett et collègues ont mesuré la concentration maximale chez six volontaires sains après une dose fixe d'HCQ de 200mg répétée à 3 reprises à 15 jours d'intervalle. La concentration sanguine d'HCQ mesurée par chromatographie liquide haute performance a montré qu'il existait une grande variabilité interindividuelle mais au contraire une stabilité intra-individuelle¹⁴⁵. La concentration sanguine totale d'HCQ est facile à mesurer et est beaucoup plus reproductible que le dosage plasmatique¹⁴³. Après absorption, l'HCQ s'accumule de façon différente dans les différents organes ou tissus. La graisse, les os, les tendons et le cerveau contiennent de faible concentration de 4-aminoquinolines proche des concentrations plasmatiques alors que les concentrations maximales sont obtenues dans les tissus contenant des mélanocytes en particulier la rétine et la peau¹⁴⁶. La demi-vie de l'élimination terminale de l'HCQ est d'environ 40 jours. L'élimination se fait par voie rénale entre 15 et 25%¹⁴⁴, le reste étant métabolisé avec un métabolisme utilisant en partie les cytochromes P-450¹⁴³. Après métabolisation, l'HCQ est transformé en de-ethyl-hydroxychloroquine dont la concentration peut atteindre 50-65% de celle de la drogue mère¹⁴³. L'élimination lente est liée à la forte capacité de stockage tissulaire avec des études ayant montré des concentrations résiduelles d'HCQ dans la peau 7 mois après l'arrêt du traitement¹⁴⁷.

2.3. Mode d'action des APS dans le lupus érythémateux cutané

L'HCQ a démontré de nombreux effets bénéfiques dans le LES. Le Plaquenil study group a montré dans un essai contrôlé contre placebo que la poursuite de l'HCQ par rapport à son arrêt entraînait une diminution de poussée de la maladie avec à 24 semaines une proportion de poussée de LES de près de 70% dans le groupe placebo contre 30% dans le groupe HCQ¹⁴⁸. De plus les résultats de la large cohorte américaine multiethnique LUMINA sur 608 patients suggèrent un effet protecteur de l'HCQ sur la survie globale des patients LES avec une diminution de la mortalité d'un facteur 3¹⁴⁹. De plus Akhavan et collègues ont retrouvé une diminution des dommages cumulés 3 ans après le diagnostic de LES après ajustement sur l'activité et la durée de la maladie¹⁵⁰. De plus l'HCQ a un effet antithrombotique, un rôle bénéfique sur l'apparition du diabète et des dyslipidémies, complications importantes du LES ; il pourrait avoir un effet sur la prévention de l'ostéoporose¹⁴². Les mécanismes d'action de l'HCQ sur les lésions cutanées de LEC sont résumés dans la **Table 2**.

Table 2. Mécanismes d'action des APS

Mode d'action HCQ/CQ	Mécanisme(s) moléculaire(s) impliquée(s)	Conséquence(s) possible (s) dans pathogénie du CLE	Références
Antagonistes des TLR-7 et TLR-9	- Inhibe la liaison entre TLR et complexes immuns contenant de l'ADN et ARN du soi dans les pDC - Pas de modification du PH des lysosomes	Inhibition de la production d'IFN de type I par les pDC : Diminution de la survie des LT CD4+ et polarisation Th1-Th17, inhibition de la production de BAFF	Lamphier et al. (2014) ¹⁵¹ , Kuznik et al. (2011) ¹⁵²
Inhibition des cytokines pro-inflammatoires et de l'angiogénèse	- Diminution de la transcription d'IL-1beta, IL-6 et TNF- α dans lésions cutanées de CLE - Diminution du VEGF dans lésions cutanées de CLE	- Diminution de l'inflammation locale - Diminution de l'infiltrat cellulaire mononuclée cutané - Diminution de la vascularisation	Wozniacka et al. (2008) ¹⁵³ , Lesiak et al. (2009) ¹⁵⁴
Inhibition de la NETose et diminution de L'ADN du soi circulant	- Inhibition de la formation de NET par les PNN in vitro - Diminution de l'ADN libre du soi circulant sous traitement par CQ	- Diminution de la production de l'ADN et ARN du soi - Diminution de la production d'IFN de type I par les pDC - Diminution de l'activation de l'inflammasome IL-1beta et IL-18 (via diminution de LL-37) - Diminution de la production de dérivés de l'oxygène et MMP-9	Smith et al. (2014) ¹⁵⁵ , Smith and Kaplan (2015) ⁶⁹ , Cepika et al. (2012) ¹⁵⁶
Modification de la polarisation lymphocytaire	- Diminution de la production de cytokines Th-17 - Diminution de la production de cytokines Th-22 - Diminution des lymphocytes mémoires CD4+ CD45RO+	- Diminution de l'infiltrat cellulaire mononuclée cutané - Diminution de la différenciation plasmablaste (production d'auto-anticorps) - Diminution de l'infiltration lymphocytaire dans organes cibles - Diminution de l'angiogénèse	Silva et al. (2013) ¹⁵⁷ , Zhao et al. (2014) ¹⁵⁸ , Sun Shin et al. (2011) ⁹³ , Sailer et al. (2007) ¹⁵⁹
Protection anti UV-A et UV-B	- Augmentation de la transcription c-Jun - Diminution de la production cytokines pro-inflammatoire : IL-1, IL-6, TNF- α - Diminution de la synthèse des molécules d'adhésion ICAM-1 par kératinocytes - Diminution de la synthèse de phospholipase A2 par les kératinocytes	- Diminution de l'inflammation locale et de l'apoptose et de la nécrose des kératinocytes - Diminution de la production self-ADN et ARN - Diminution de l'infiltrat cellulaire mononuclée cutané - Diminution des cellules présentatrices d'antigènes HLA DR+ CD1a+ dans la peau de CLE après stimulation par UVB	Nguyen et al. (1998) ¹⁶⁰ , Sjolín-Forsberg et al (1995) ¹⁶¹ , Wozniacka et al. (2002) ¹⁶² , Wozniaka et al. (2007) ¹⁶³
Inhibition des NK	- Diminution de la production de cytokines, de la prolifération et de la cytotoxicité des NK	- Diminution du rôle délétère des NK : infiltration tissulaire, production cytokines pro-inflammatoires IFN γ , IL-15	Spada et al. (2015) ⁷⁵ , Fox et al. (1993) ¹⁶⁴
Inhibition de la présentation antigénique	- Empêche la dissociation chaîne invariante du CMH de classe II	- Diminution de l'activation des LT CD4 auto-réactifs	Humbert et al. (1993) ¹⁶⁵
Inhibition de la synthèse de prostaglandine	- Inhibition de la phospholipase A2 et C - Inhibition de la peroxydation lipidique	- Diminution de la production d'acide arachidonique et PGE2 par les macrophages : action anti-inflammatoire - Action anti-oxydante : diminution de la production de radicaux libres induits par UV	Bondeson and Sundler et al. (1998) ¹⁶⁶ , El Tahir et al. (1987) ¹⁶⁷ , Segal-Eiras et al. (1985) ¹⁶⁸

2.3.1. Mécanisme antagoniste des TLR 7 et TLR9

L'HCQ a été montré comme capable d'inhiber la production d'IFN de type I par les pDC après stimulation par des agonistes TLR 7 et TLR 9 chez des sujets LES¹⁶⁹. Les APS sont des bases faibles ayant la capacité de se positionner dans les lysosomes acidifiées ; le mode d'action principal privilégié des APS a longtemps été l'inhibition de l'acidification des lysosomes et de l'activation des pDC par l'intermédiaire des TLR 7 et TLR 9 qui reconnaissent les complexes immuns composés d'ADN et d'ARN du soi responsables de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires en particulier l'IFN de type I^{27,57,152}. L'étude de Kuznik¹⁵² et collègues confirmée par les travaux de Lamphier¹⁵¹ a montré que le mécanisme d'action de l'HCQ était un mécanisme de gêne stérique inhibant la liaison entre les TLR et les complexes immuns contenant de l'ADN et de l'ARN sur le lysosomes. Il n'y avait pas d'inhibition de la protéolyse endosomale ou de rôle sur l'acidification des lysosomes. Ce mécanisme joue sur l'inhibition de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoire par les pDC en particulier l'IFN de type I. Cette inhibition de la production de l'IFN α influe sur la polarisation lymphocytaire, la production d'auto-Ac par les LB et l'inhibition de la production de BAFF.

2.3.2. Inhibition de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et de l'angiogénèse

Un autre mécanisme d'action de l'HCQ est l'inhibition de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et la diminution de l'angiogénèse. Il a en effet été montré que les APS diminuent la transcription des gènes de l'IL-1 beta, d'IL-6 et de TNF- α en réponse à une stimulation par les UVB¹⁵³. Par ailleurs il a été montré que la CQ améliorait les lésions de LECD via une diminution de l'expression de VEGF dans l'épiderme en immunohistochimie dans les lésions cutanée¹⁵⁴. Cette diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires est responsable d'une diminution de l'infiltrat inflammatoire mononucléé cutané et une diminution de l'hypermévascularisation dont le rôle est majeur dans la physiopathologie du LECD¹⁵⁴.

2.3.3. Inhibition de la NETose et diminution de l'ADN du soi circulant

Le rôle délétère des PNN et de l'augmentation de la NETose dans la physiopathologie du LE a été discuté précédemment. La CQ a montré *in vitro* qu'elle était capable d'inhiber la formation de NETs par les PNN⁶⁹. De plus, Cepika et collègues ont montré que le traitement par CQ diminuait la quantité d'ADN du soi circulant¹⁵⁶. Les conséquences de la diminution de la libération d'acide nucléique du soi sont principalement la diminution de la production d'IFN de type I par les pDC et la diminution de la production d'auto-Ac par les LB auto-réactifs. De plus la diminution de la NETose entraîne possiblement une diminution de l'activation de l'inflammasome IL-1beta et la sécrétion d'IL-1beta et d'IL-18 en réponse à la diminution de la sécrétion de LL37 contenu dans les NETs ainsi que la diminution de la production des dérivés de l'oxygène et de métalloprotéases comme MMP9 diminuant l'inflammation locale.

2.3.4. Modification de la polarisation lymphocytaire

Le rôle délétère de la voie Th-17 semble jouer un rôle central dans la physiopathologie du LE¹⁰⁴. Plusieurs études ont montré une influence de l'HCQ sur la polarisation lymphocytaire ; en particulier une diminution de la production des cytokines Th17 et Th22 ainsi qu'une diminution des LT mémoire CD4+ CD45RO+^{93,157,159,170}. Compte tenu des propriétés des LT Th17 ; l'HCQ, en modifiant la polarisation lymphocytaire pourrait être responsable d'une diminution de l'infiltrat cellulaire mononucléé, d'une diminution de la différenciation des LB en plasmablastes et la production d'auto-Ac, d'une diminution de l'infiltrat lymphocytaire dans les organes cibles et d'une diminution de l'angiogénèse.

2.3.5. Rôle photoprotecteur

L'HCQ et la CQ ont également un rôle photoprotecteur. Sjolín-Forsber et collègues ont montré sur 17 patients volontaires sains une diminution de l'érythème après photoprovocation par UVB et UVA avec une protection supérieure pour les UVB après application de CQ topique¹⁶¹. Des études en microscopie avaient montré que la CQ s'accumulait dans les kératinocytes et que cette accumulation du CQ dans les kératinocytes s'accompagnait d'une diminution de l'infiltrat inflammatoire mononucléé faisant suggérer aux auteurs un effet local^{161,162}. D'autres études ont montré que la CQ augmentait la transcription de c-jun gène associé dans l'inhibition de l'apoptose des kératinocytes¹⁶⁰ ce qui pourrait inhiber la libération d'acide nucléique associé à l'apoptose des kératinocytes. De plus la CQ serait capable de

diminuer la synthèse de molécule d'adhésion comme ICAM-1 par les kératinocytes réduisant l'infiltrat inflammatoire ainsi que de diminuer l'activité de la phospholipase A2, associée à la synthèse de prostaglandine et à la peroxydation des lipides jouant un rôle dans l'apoptose majorée dans le LEC¹⁶². Enfin Wozniaka et collègues ont montré que la CQ entraînait une diminution du nombre de cellules présentatrices d'Ag HLA DR+ CD1a+ dans la peau de patients LEC après stimulation par UVB¹⁶³.

2.3.6. Rôle inhibiteur des NK

Comme nous l'avons vu précédemment, le rôle des NK dans la physiopathologie du LE n'est pas encore parfaitement établi. Néanmoins l'état actuel des connaissances penche pour une infiltration tissulaire et la production accrue de cytokines pro-inflammatoires participant aux dommages tissulaires⁷⁵. Une étude a montré que l'HCQ était capable de diminuer la production de cytokines, la prolifération et la cytotoxicité des NK pouvant avoir un rôle sur les dommages tissulaires dans le LEC.

2.3.7. Inhibition de la présentation antigénique

Il a été montré que l'HCQ empêchait la dissociation de la chaîne invariante du CMH de classe II et pourrait ainsi inhiber la présentation antigénique et donc l'activation des LT CD4+ auto-réactifs¹⁶⁵.

2.3.8. Inhibition de la synthèse des prostaglandines

Plusieurs études ont montré que la CQ était capable d'inhiber la production de phospholipase A2 et Phospholipase C ainsi que la peroxydation lipidique¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. Cette action pourrait avoir un rôle dans la pathogénie du LEC en diminuant la production d'acide arachidonique et de PGE2 par les macrophages responsable d'une action anti-inflammatoire et d'une action anti-oxydante en diminuant la production de radicaux libres induite par les UV.

2.4. Concentration sanguine des APS et activité des connectivites

Tett et collègues ont montré que le dosage sanguin était plus fiable et reproductible que le dosage plasmatique. Le dosage par chromatographie liquide haute performance est devenu une technique devenue accessible en routine permettant le dosage de l'HCQ en France pour un prix de 46 euros (comparé à 26 euros pour le dosage des Ac anti ADN natif)¹⁷¹. Des travaux initiaux dans la polyarthrite rhumatoïde ont montré qu'il semblait exister une corrélation positive entre le contrôle de la maladie et la concentration sanguine d'HCQ¹⁷².

Costedoat-Chalumeau et collègues ont montré dans le LES, dans une étude de 143 patients que la concentration sanguine d'HCQ était supérieure dans le groupe LES inactif (1079 ± 526 ng/ml) versus 694 ± 448 dans le groupe actif $p=0.001$ ¹⁷². Dans cette étude une concentration d'HCQ supérieure à 1000 ng/ml était associée à une valeur prédictive négative de 96% de poussée de la maladie durant les 6 mois suivants¹⁷². Par la suite une étude prospective sur 300 patients LEC a montré qu'il existait une association entre la concentration sanguine d'HCQ et le contrôle des lésions cutanées. Dans cette étude, après exclusion de 30 patients non-observant défini par une concentration sanguine d'HCQ < 200 ng/ml, la concentration sanguine des non répondeurs était de 569ng/ml inférieure à la concentration des répondeurs partiels 692ng/ml ($p=0,03$) et des réponses complètes 910 ng/ml ($p=0,007$)¹⁷³. Dans cette étude, après exclusion des patients non-observant un seuil de 750 ng/ml était associé à une meilleure réponse cutanée. Les résultats de ces études suggèrent l'indication de la surveillance de la concentration plasmatique d'HCQ dans le LES et LEC afin d'adapter les doses et de prévenir le risque de poussées de la maladie. De plus le dosage d'HCQ permet d'identifier parmi les patients réfractaires un sous type de patients non-observant complètement à l'HCQ, défini par une concentration sanguine < 200 ng/ml représentant jusqu'à 10% des patients¹⁷³. Il est important d'identifier ces patients afin d'éviter une escalade thérapeutique non justifiée.

2.5. Effets indésirables des APS

2.5.1. Effets indésirables ophtalmologiques

La toxicité ophtalmologique la plus sévère des APS est la rétinopathie. Elle se caractérise par une atteinte bilatérale et symétrique de la macula. En l'absence de dépistage systématique, la rétinopathie peut conduire à une atteinte définitive, sans possibilité thérapeutique pouvant conduire à la cécité¹⁷⁴. Les mécanismes de la rétinopathie aux APS ne sont pas complètement élucidés. Des études chez l'animal ont montré que les APS étaient responsables de dommages sur toutes les couches de la rétine mais plus particulièrement sur les cônes et les bâtonnets¹⁷⁵. Les APS se lient sur les pigments de la mélanine des épithéliums rétiniens entraînant leur dégénérescence mais celle-ci ne survient qu'après la destruction quasi complète des photorécepteurs suggérant un rôle secondaire dans la pathologie de l'atteinte maculaire¹⁷⁵. L'atteinte clinique classique des APS est la maculopathie en « œil de bœuf » correspondant à un anneau de dépigmentation autour du centre de la fovéa. Cette maculopathie est responsable de scotomes pouvant gêner initialement la lecture. Son évolution est responsable d'une rétinopathie pouvant atteindre toutes les couches de la rétine et conduire à une cécité avec une atteinte proche de celle de la rétinite pigmentaire¹⁷⁵. La maculopathie aux APS serait moins

fréquente sous HCQ que sous CQ comme le montre la méta-analyse de Ruiz-Irastorza et collègues ayant montré une prévalence de 2,5% dans le groupe CQ versus 0,1% dans le groupe HCQ $p < 0,001$ ¹⁷⁶. Cependant les différentes études analysées ne prenaient pas en compte les doses, la durée et le poids des patients ne permettant pas d'être certains de la conclusion de cette étude. Cependant, il a été montré que la présence hydroxyle sur l'HCQ limite son passage de la barrière hémato-rétinienne et pourrait expliquer cette toxicité moindre de l'HCQ¹⁷⁷. L'incidence de la rétinopathie à l'HCQ était rapportée comme faible comprise entre 0,5 et 1% pour des suivis moyen supérieurs à 8,5 ans^{178,179}. Cependant, ces études utilisaient comme critères diagnostiques la maculopathie en « œil de bœuf » suggérant une sous-estimation de l'incidence de la maculopathie aux APS. Cette hypothèse est renforcée par une étude récente retrouvant une prévalence de maculopathie préclinique de 7,5% dans une population de 2361 patients utilisant un dépistage par champs visuel des 10° centraux automatisé et la tomodensitométrie par cohérence optique en domaine spectral (SD-OCT)¹⁸⁰.

Les facteurs de risque de rétinopathie aux APS étaient initialement supposés être majoritairement attribués à la dose par rapport aux poids idéal. En effet il avait été initialement montré une association entre la rétinopathie et la prise d'APS pour des doses dépassant 6,5mg/kg de poids idéal d'HCQ (> 3mg/kg de CQ) ayant été à l'origine des premières recommandations de l'association américaine d'ophtalmologie de 2002¹⁸¹. Des études plus récentes ont montré que la toxicité rétinienne était indépendante de la dose par kilogramme de poids idéal mais surtout liée à la dose cumulée totale et à la durée de prise. En particulier l'étude de Wolfe et Marmor a montré sur 1538 LES ou polyarthrite rhumatoïde ayant pris de l'HCQ de façon continue que la prévalence totale de rétinopathie objective était de 0,65% mais que le risque était multiplié par 5 après 7 ans ou une dose cumulée totale supérieure à 1000 grammes¹⁷⁹. Ces résultats avaient incité dans les nouvelles recommandations de 2011 de la société américaine d'ophtalmologie la prescription d'une dose fixe de 400mg/j d'HCQ ou 250mg/j de CQ et de n'utiliser le poids idéal pour les poids extrêmes¹⁸². Finalement une étude récente sur 2361 patients américains ayant pris de l'HCQ pendant plus de 5 ans utilisant les registres des pharmacies afin de prendre en compte la dose réellement reçue montrait un risque de rétinopathie multiplié par 5 pour une dose supérieure à 5mg/kg de poids réel en analyse univariée¹⁸⁰. En analyse multivariée, le risque de rétinopathie était statistiquement associé avec une prise d'HCQ supérieure à 5 ans, une altération de la fonction rénale et la prise de tamoxifène concomitante¹⁸⁰. Ces résultats récents renforcent les recommandations actuelles recommandant un suivi annuel à partir de 5 ans de prise avec un suivi plus rapproché en cas d'insuffisance rénale, âges extrêmes et poids anormaux¹⁸².

L'amélioration des tests de dépistages et la possibilité de dépistage de maculopathie préclinique est importante car il a été montré que l'arrêt des APS en cas de rétinopathie asymptomatique permettait de stabiliser la maladie chez une grande majorité de patients et même certains rares cas de régressions alors qu'en cas de maculopathie avancée, l'arrêt de l'APS est insuffisant pour endiguer la progression de la maladie possiblement en raison de l'effet de réservoir dans les tissus mélaniques des APS^{183,184}.

Ainsi les recommandations de l'association américaine d'ophtalmologie recommandent un examen de référence avant la mise sous traitement ou dans les mois suivant son introduction. Cet examen doit comprendre en particulier un fond d'œil afin de rechercher des pathologies rétiniennes sous-jacentes qui pourraient être une contre-indication à l'initiation du traitement, un champ visuel de 10° centraux automatisés (10-2) et si possible l'un des examens suivant : SD-OCT, un électrorétinogramme multifocal, des clichés en auto-fluorescences du fond d'œil. Pendant le traitement la surveillance sera annuelle au bout de 5 ans de prise ou plus tôt en cas de facteurs de risque et comprendra un champ visuel 10-2 et au moins un test objectif parmi la SD OCT, l'électrorétinogramme multifocal et le cliché en autofluorescence du fond d'œil. La grille d'Amsler et le test de la vision des couleurs n'étant pas assez sensibles, ils ne sont plus recommandés pour le bilan initial ou la surveillance du traitement par HCQ¹⁸².

2.5.2. Effets indésirables non ophtalmologiques

La méta-analyse de Ruiz-Irastoza et collègues a relevé 4 études ayant évalué avec précision les effets indésirables des APS¹⁷⁶. Le résultat de l'analyse de ces études montre que l'HCQ et la CQ sont globalement bien tolérés avec une faible fréquence d'effets indésirables généralement de gravité modérée. Les effets indésirables digestifs avec douleurs abdominales, diarrhées, nausées et vomissements sont les plus fréquents suivis des effets indésirables cutanés¹⁷⁶. Une seule étude a comparé la fréquence d'effets indésirables entre l'HCQ et la CQ montrant une fréquence moindre pour l'HCQ 14,7% versus 28,4% $p < 0,001$ ¹⁷⁶. Parmi les effets indésirables cutanés notons l'hyperpigmentation induite aux APS dont la prévalence est estimée à 7% des patients sous HCQ faites de plaques hyperpigmentées, brunâtres ou bleutées survenant sur les jambes et plus rarement sur les bras, précédées de lésions ecchymotiques persistantes. Dans une étude cas témoins, l'hyperpigmentation induite à l'HCQ survenait classiquement après une médiane de 6,1 ans de prise d'HCQ et une dose cumulée de 720 grammes. Ces hyperpigmentations étaient associées en analyse multivariée à la prise d'anticoagulant et des antiagrégants plaquettaire suggérant le rôle initial des traumatismes¹⁸⁵. De plus parmi les effets indésirables cutanés, l'HCQ est classiquement associé au prurit et à

l'urticaire aquagénique. Jimenez-Alonso et collègues ont étudié les caractéristiques du prurit chez 136 LEC ou LES dont 104 avaient été traités par HCQ ou CQ. La prévalence du prurit était de 44,2 % chez les malades prenant des APS versus 5,6% dans le groupe sans APS ($p < 0,01$). L'imputabilité de l'APS était certaine ou probable chez 6 d'entre eux (5,7 %). Ces derniers patients avaient tous un prurit aquagénique généralisé de forte intensité, survenant dans les quelques minutes suivant le contact de l'eau chaude ou froide. Ce prurit était très intense pendant 10 minutes environ puis s'atténuait pour disparaître en quelques heures. Le délai d'apparition du prurit était de 1 à 3 semaines après l'initiation du traitement. 4 d'entre eux étaient sous HCQ et 2 sous CQ. Ce prurit aquagénique a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 2 d'entre eux et temporaire chez 2 autres¹⁸⁶.

L'HCQ peut également être responsable de troubles cardiaques graves en particulier des troubles de la conduction avec des blocs auriculo-ventriculaires de 3^e degré (BAV3) ou des cardiomyopathies¹⁸⁷. Ces troubles sont rares ; une cinquantaine de cas ont été publiés dans la littérature. La durée et la dose d'APS était très variable ; le tableau clinique le plus souvent celui d'une insuffisance cardiaque chronique avec principalement une insuffisance cardiaque restrictive ou une dysfonction diastolique. Au plan histologique, l'examen au microscope optique montrait une myopathie vacuolaire avec inclusion cytoplasmique d'un matériel granuleux désorganisant l'architecture des myofibrilles. L'examen au microscope électronique montre la présence d'inclusion dense de corps myéloïdes et surtout de corps curvilignes au sein du cytoplasme des myocytes. Enfin des méga mitochondries ont été décrites¹⁸⁸.

Enfin, parmi les effets indésirables des APS notons la neuromyotoxicité. Les APS peuvent être responsables de tableaux cliniques de fatigabilité musculaire plutôt proximale, s'aggravant dans le temps sans caractère douloureux. Il existe une abolition progressive et symétrique des reflexes ostéo-tendineux. Biologiquement les enzymes musculaires sont le plus souvent normales. L'électromyogramme peut montrer des arguments en faveur d'une neuropathie ou un syndrome myogène¹⁸⁹. La biopsie musculaire est similaire aux anomalies observées au niveau du myocarde avec myopathie vacuolaire, inclusion cytoplasmique d'un matériel granuleux désorganisant l'architecture des myofibrilles et atrophie des fibres musculaires de type 1 et de type 2¹⁹⁰.

Deuxième partie: efficacité des antipaludéens de synthèse dans le lupus érythémateux cutané

1. Efficacité des APS dans le lupus cutané : revue systématique de la littérature publiée entre 1965 et 2015

Les APS sont considérés comme la première ligne de traitement systémique du LEC⁵. Habituellement dans les articles de revues consacrés aux APS il est classiquement admis qu'entre 20 à 30% des patients LEC sont réfractaires aux APS⁶. Cependant, peu d'études ont évaluées l'efficacité des APS en comparant les différents APS et les différents sous types de LEC. Afin de mieux caractériser le profil de réponse aux différents APS nous avons réalisé une revue systématique de la littérature avec méta-analyse afin de déterminer le taux de réponse globale des APS dans le LEC, le taux de réponse des différents APS et celui des différents sous types de LEC. Nous avons également comparé les réponses entre les différents APS et les sous types de LEC. Enfin nous avons recherchés aux seins de ces études les paramètres associés ou non à la réponse thérapeutique aux APS.

1.1. Matériel et Méthodes

Cette méta-analyse a été réalisée à partir des recommandations du groupe « Meta-analysais of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)¹⁹¹

Obtention des données :

Nous avons réalisé une recherche bibliographiques dans les bases de données EMBASE (1974-Décembre 2015), MEDLINE (1965-Décembre 2015) et la Cochrane Database of Systematic Reviews des articles sans restriction de langue. La recherche bibliographique a combiné une recherche libre et une recherche utilisant les termes indexés dans les bases MESH/EMTREE associés au LEC et aux sous types de LEC aux APS en particulier à l'HCQ et à la CQ. Les équations de recherche pour MEDLINE et EMBASE sont indiquées à titre indicatifs en **annexe 1**. Une recherche secondaire manuelle a été effectuée aux seins de la liste des références des articles sélectionnés dans notre recherche bibliographique. Lorsque les données d'intérêts n'étaient pas disponibles dans le manuscrit de l'article nous avons contacté les auteurs correspondants et nous avons exclus les articles pour lesquels les données n'étaient pas disponibles.

Sélection des études :

Nous avons inclus des études observationnelles et des essais contrôlés s'ils répondaient aux critères de sélection suivants : 1) inclusion des patients avec des LEC avec ou sans LES associés ; 2) inclusion d'un nombre de patients ≥ 5 ; 3) traitement par HCQ ou CQ en première ligne de traitement systémique ou par une association HCQ ou CQ + Qn en cas d'échec d'une monothérapie 4) précision du nombre de patients traités par APS et du nombre de patients répondeurs permettant de calculer le taux de réponse dans chaque étude ; 5) prise en compte spécifique dans la réponse de l'atteinte cutanée. La qualité des études a été évaluée en utilisant l'échelle d'évaluation Newcastle-Ottawa¹⁹².

Extraction des données :

Les données extraites de chaque étude incluaient : le design de l'étude, les caractéristiques des patients inclus, les critères utilisés pour le diagnostic de LEC, le type d'APS utilisé, les sous types de LEC. Dans le cas où les patients avaient plusieurs sous type de LEC, nous avons classé le patient dans le sous-type le plus associé à l'atteinte systémique comme cela a précédemment été décrit¹⁹³. En parallèle, nous avons extrait les données des patients traités par une association d'APS i.e. les patients traités par HCQ ou CQ + Quinacrine (Qn). Enfin nous avons extrait dans chaque étude les paramètres influant sur la réponse thérapeutique aux APS à l'exclusion du tabagisme qui avait déjà fait l'objet d'un travail précédent¹⁹⁴.

Evaluation de la réponse aux APS :

Dans certaines études, les patients pouvaient avoir reçus plusieurs APS différents. Aussi, nous parlerons de nombre de cycles d'APS plutôt que de patients. Nous avons retenu comme réponse cutanée aux APS celle utilisée dans les différentes études à savoir l'utilisation du score Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area Severity Index (CLASI)¹⁹⁵ ou le critère spécifique à chaque étude. Dans le cas où les données concernant la réponse cutanée à différents moments de l'étude étaient disponibles, nous avons choisis la réponse la plus tardive pour avoir un taux réponse prenant en compte la durée de suivis. Le score CLASI utilise le plus souvent comme critère de réponse une amélioration de 4 points ou une amélioration de 20% du score CLASI initial¹⁹⁶ ; de même les études utilisant des critères spécifiques utilisent le plus souvent une définition de réponse cutanée comme une réponse partielle. Aussi quand nous disposions dans les études de la réponse partielle et de la réponse complète défini par une disparition de toutes les lésions nous avons utilisé la réponse partielle pour homogénéiser le taux de réponse.

Analyse statistique :

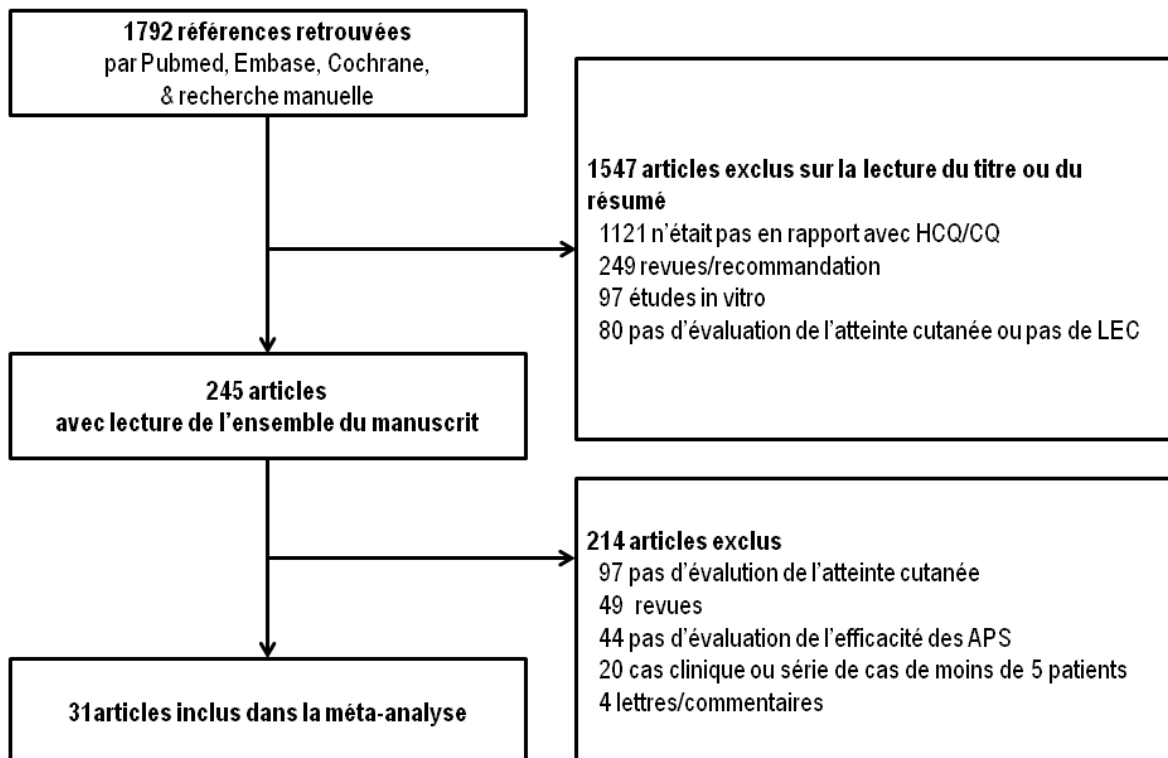
Afin d'estimer le pourcentage global de réponse à l'ensemble APS globaux, pour l'HCQ et la CQ et les différents sous-types de LEC, la proportion de répondeurs dans chaque étude a été combinée dans une méta-analyse de prévalence, après stabilisation de la variance par la méthode de transformation double arcsin précédée d'une correction de continuité (+0,5)¹⁹⁷. Nous avons calculé l'hétérogénéité statistique par les tests Chi-2 de Cochran et I^2 dont la positivité a été définie par $p < 0.10$ et $I^2 > 50\%$. En cas d'absence d'hétérogénéité, le pourcentage de réponse combiné défini comme le nombre de réponse aux APS rapporté au nombre d'utilisation d'APS ainsi que les intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés en utilisant un modèle à effets fixes. En cas d'hétérogénéité statistique nous avons utilisé un modèle à effets aléatoires. Dans le cadre d'un modèle à effets fixes, les études étaient pondérées en fonction de l'inverse de la variance c'est-à-dire que les études incluant un nombre plus important de patient recevaient plus de poids statistique. Dans le cadre du modèle à effet aléatoire l'inverse de la variance est corrigée par la mesure de la variation entre les études (τ^2) réduisant l'effet taille. Afin de rechercher des différences entre les réponses entre les différents APS ou les sous-types de LEC nous avons construit des tables de contingence 2x2 en fonction des paramètres étudiés. La force de l'association entre les différents paramètres étudiés était exprimée à l'aide de l'Odds Ratio (OR) pour chaque étude, et ceux-ci ont été combinés dans une méta-analyse avec un modèle à effets aléatoires grâce à la méthode de DerSimonian Laird¹⁹⁸. Nous avons estimé le biais de publication en examinant la valeur estimée de l'effet traitement en fonction de la taille de son échantillon à l'aide d'un funnel plot. Les analyses ont été effectuées avec les logiciels Revman version 5.3 et Meta-XL version 5.1.

1.2. Résultats : données générales

Recherche bibliographique :

Notre recherche bibliographique a identifié 1792 références parmi lesquelles 31 ont été incluses dans la méta-analyse (**Figure 1**).

Figure 1. Diagramme de flux de la sélection des études



Caractéristiques des études incluses :

Au total, nous avons inclus 31 études dans notre méta-analyse dont 4 essais contrôlés randomisés, 8 études prospectives et 19 études rétrospectives. Les caractéristiques des études incluses sont résumées dans la **Table 3**^{7,119-121,123,128-131,173,193,199-218}. Les études ont été publiées entre 1965 et 2015 et comportaient de 5 à 1002 patients avec un total de 2840 patients inclus pour lesquelles 1930 cycles d'APS ont pu être analysées. L'âge moyen des patients inclus dans les études était de 40,6 ans (extrêmes 24,9-55,6) et le pourcentage moyen de femme inclus était de 76% (45-100). Le diagnostic de LEC était clinique et histologique dans 25 études ; histologique seul dans une étude ; clinique seul dans une étude défini comme la présence de lésions cutanées compatibles chez des LES ayant au moins 4 critères ACR et non précisé dans les 4 autres. Parmi les APS utilisés, 13 études ont utilisé de l'HCQ uniquement, 6 utilisaient la CQ uniquement et 12 utilisaient les deux APS. La réponse aux APS a été évaluée de façon subjective dans 24 études et par le CLASI dans les 7 autres. Pour les études utilisant le CLASI, 6 utilisaient comme définition de la réponse cutanée la diminution de 4 points ou 20% du score initial comme précédemment validé¹⁹⁶ et 1 utilisait un score CLASI de 0 ou 1 après traitement comme définition de la réponse cutanée.

Table 3. Caractéristiques des études inclus dans la méta-analyse

Nom/Année	Schéma d'étude	Utilisation d'APS	Diagnostic de LEC	Age moyen	% Femme	APS	Critère d'évaluation	Durée de l'étude (mois)
Kraak 1965	ECR	20	NA	NA	NA	HCQ	Subjectif	15
Tuffanelli 1971	Rétrospectif	6	Clinique + histologique	29,5 (12-55)	100	CQ	Subjectif	72
Millard 1978	Rétrospectif	17	Clinique + histologique	31,4 (15-56)	100	HCQ/CQ	Subjectif	240
Callen 1982	Rétrospectif	34	Clinique + histologique	38,9 (16-73)	66	HCQ	Subjectif	60
Callen 1988	Rétrospectif	12	Clinique + histologique	42,4 (12-71)	76,4	HCQ	Subjectif	36
Spann 1988	Rétrospectif	7	Clinique + histologique	52,3 (34-66)	55	HCQ	Subjectif	NA
Ruzicka 1992	ECR	30	NA	44,1 (+/- 13,3)	63,3	HCQ	Subjectif	14
Le Bozec 1994	Rétrospectif	81	Clinique + histologique	34,6 (+/- 14,2)	61,7	HCQ/CQ	Subjectif	120
Rahman 1998	Rétrospectif	34	Clinique + histologique	41,3 (13-67)	77	HCQ/CQ	Subjectif	12
Jewel 2000	Rétrospectif	61	Histologique	NA	70	HCQ/CQ	Subjectif	48
Kuhn 2000	Rétrospectif	22	Clinique + histologique	44,8 (10-68)	45	CQ	Subjectif	168
Versapuech 2000	Rétrospectif	23	Clinique + histologique	41 (23-94)	75	HCQ	Subjectif	216
Lardet 2004	Prospectif	24	Clinique + histologique	35,5 (19-68)	75	HCQ/CQ	Subjectif	12
Chieragato 2004	Rétrospectif	19	NA	55,5 (22-77)	79	HCQ/CQ	Subjectif	60
Choonhakarn 2004	Rétrospectif	14	Clinique + histologique	42 (18-64)	67	CQ	Subjectif	84
Bezerra 2005	ECR	17	Clinique + histologique	34,4 (NA)	94,1	CQ	Subjectif	18
Jacyk 2006	Prospectif	6	Clinique + histologique	28,5 (10-44)	100	CQ	Subjectif	156
Bouaziz 2007	Rétrospectif	15	Clinique + histologique	33 (10-68)	84	HCQ	Subjectif	NA
Kreuter 2009	Rétrospectif	36	Clinique + histologique	47,4 (24-70)	58	HCQ	CLASI	24
Cozzani 2010	Rétrospectif	16	Clinique + histologique	43 (19-78)	57	HCQ/CQ	Subjectif	NA
Mahfoudh 2010	Rétrospectif	54	Clinique + histologique	42 (12-72)	66,3	HCQ/CQ	Subjectif	12
Wahie 2011	Rétrospectif	190	Clinique + histologique	40 (16-81)	75	HCQ	Subjectif	NA
Francès 2011	Prospectif	300	Clinique + histologique	46,6 (12-85)	84,3	HCQ	Subjectif	18
Chang 2011	Prospectif	21	Clinique + histologique	51 (+/- 14)	85,8	HCQ/CQ	CLASI	42
Piette 2012	Prospectif	88	Clinique + histologique	NA	NA	HCQ/CQ	CLASI	43
Ikeda 2012	Prospectif	6	NA	45,5 (40-53)	71,4	HCQ	CLASI	4
Islam 2012	ECR	19	Clinical	24,9 (+/-7)	96	CQ	Subjectif	16
Yokogawa 2013	Prospectif	27	Clinique + histologique	40,7 (18-58)	85	HCQ	CLASI	NA
Momose 2013	Rétrospectif	5	Clinique + histologique	38,8 (19-52)	100	HCQ	CLASI	18
Kuhn 2014	Prospectif	706	Clinique + histologique	50,2 +/- 15,4	76,8	HCQ/CQ	CLASI	47
Rodriguez-Caruncho 2015	Rétrospectif	22	Clinique + histologique	37,4 (19-64)	60	HCQ/CQ	Subjectif	264

Qualité des études :

La qualité méthodologique des études a été évaluée à partir de l'échelle Newcastle-Ottawa¹⁹² pour les études de cohortes et les études cas-témoins et par l'échelle de Jadad²¹⁹ pour les essais contrôlés randomisés. Les résultats de qualité méthodologiques sont présentés dans les **Tables 4 et 5** respectivement. L'analyse du Funnel Plot (**Figure 2**) montre qu'il existe une asymétrie modérée possiblement en rapport avec un biais de publication et la présence de points en dehors du triangle suggère une grande hétérogénéité entre les études.

Table 4. Evaluation de la méthodologie de la qualité des études de cohortes ou cas-témoins incluses utilisant l'échelle Newcastle-Ottawa

Nom / Année	Sélection	Comparabilité	Evaluation/Exposition
Tuffanelli 1971	**	-	*
Millard 1978	**	-	**
Callen 1982	**	*	**
Callen 1988	**	*	*
Spann 1988	**	-	*
Le Bozec 1994	**	*	**
Raham 1998	***	*	**
Jewell 2000	***	*	*
Kuhn 2000	***	*	**
Versapuech 2000	**	-	**
Lardet 2004	***	*	**
Chierigato 2004	***	-	**
Choonhakarn 2004	***	-	**
Jacyk 2006	**	-	**
Bouaziz 2007	***	*	**
Kreuter 2009	*	*	***
Cozzani 2010	***	-	**
Mahfoudh 2010	**	*	*
Wahie 2011	***	*	**
Francès 2012	***	*	***
Piette 2012	***	*	***
Chang 2012	***	*	***
Ikeda 2012	***	*	***
Yokogawa 2013	***	*	***
Momose 2013	***	*	***
Kuhn 2014	***	*	**
Rodriguez-Caruncho 2015	***	-	**

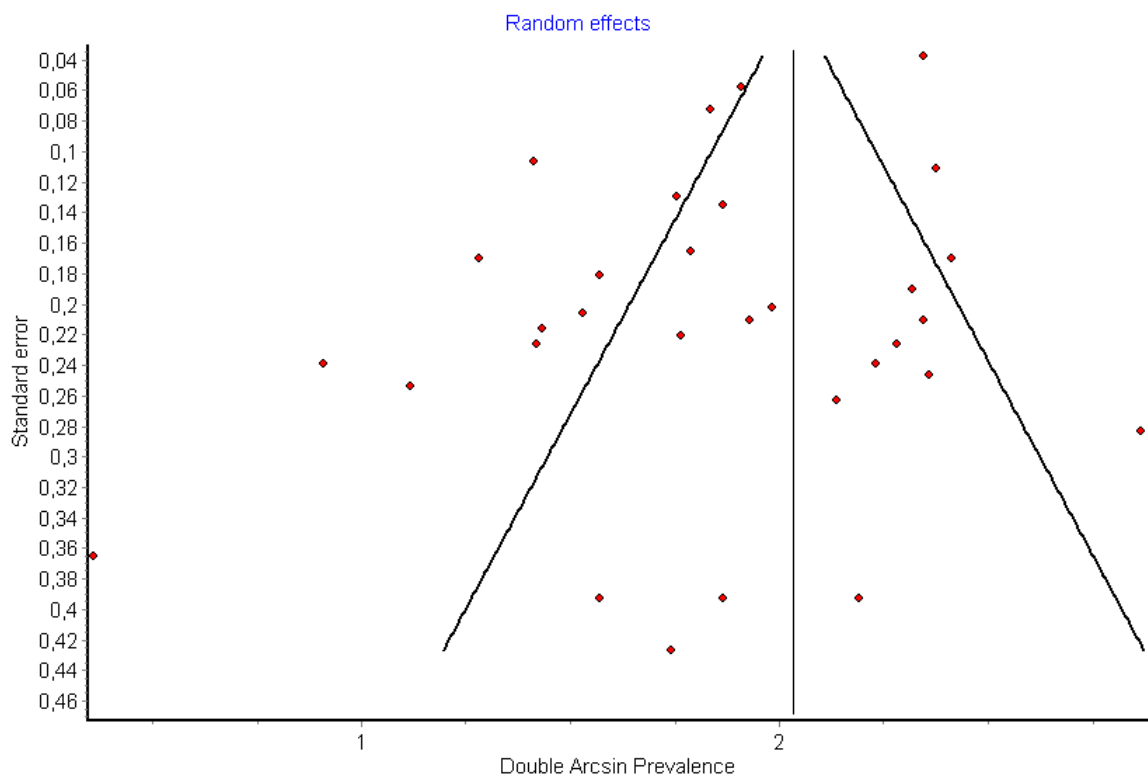
Le nombre maximum d'étoiles est 4 pour la sélection, 2 pour la comparabilité, 3 pour l'évaluation ou l'exposition.

Table 5. Evaluation de la qualité des essais contrôlés randomisés inclus utilisant l'échelle de Jadad modifiée

Nom / Année	Score de Jadad (côté sur 5 ; bonne qualité ≥ 3)
Kraak 1965	3
Ruzicka 1992	4
Bezerra 2005	3
Islam 2012	3

Etude décrite comme randomisée ? Oui (1) non (0) ; schéma de la randomisation décrit et adéquate ? Oui (1), non (0) ; patients décrits comme aveugle ? Oui (1) non (0) ; Evalueur décrit comme aveugle ? Oui (1) non (0) ; description des perdus de vue et retraits d'étude Oui (1) non (0).

Figure 2. Funnel plot des études incluses dans la méta-analyse



1.3. Efficacité globale des APS, d'HCQ et de CQ

Au total, 1930 cycles d'APS ont été analysés parmi 31 études. Il existait une forte hétérogénéité statistique entre les études avec $p < 0,001$ et $I^2 = 89\%$ justifiant l'utilisation d'un modèle à effets aléatoires. Le taux global d'efficacité des APS était de 64% [IC 95% : 56-71] (**Figure 3**). En ce qui concerne l'HCQ nous avons analysé 1224 cycles parmi 16 études (**Figure 4**). Le taux global d'efficacité de l'HCQ était de 64% [IC 95% : 53-74] avec une forte hétérogénéité statistique $p < 0,001$ et $I^2 = 90\%$. Pour la CQ nous avons analysé 393 cycles dans 9 études (**Figure 5**). Le taux global d'efficacité de la CQ était de 79% [IC 95% : 75-83] sans hétérogénéité statistique $p = 0,25$ $I^2 = 21\%$. Deux études ont comparé l'efficacité de l'HCQ par rapport à celle de la CQ dans le LEC représentant 475 cycles d'HCQ et 255 de CQ (**Figure 6**). Le taux de réponse global était supérieur pour l'HCQ par rapport à la CQ mais les résultats n'étaient pas significatifs : odds-ratio OR : 1,48 ([IC 95% : 0,98-2,23], $p = 0,06$).

Figure 3. Forest plot de l'efficacité globale des APS dans le LEC parmi les 31 études analysées

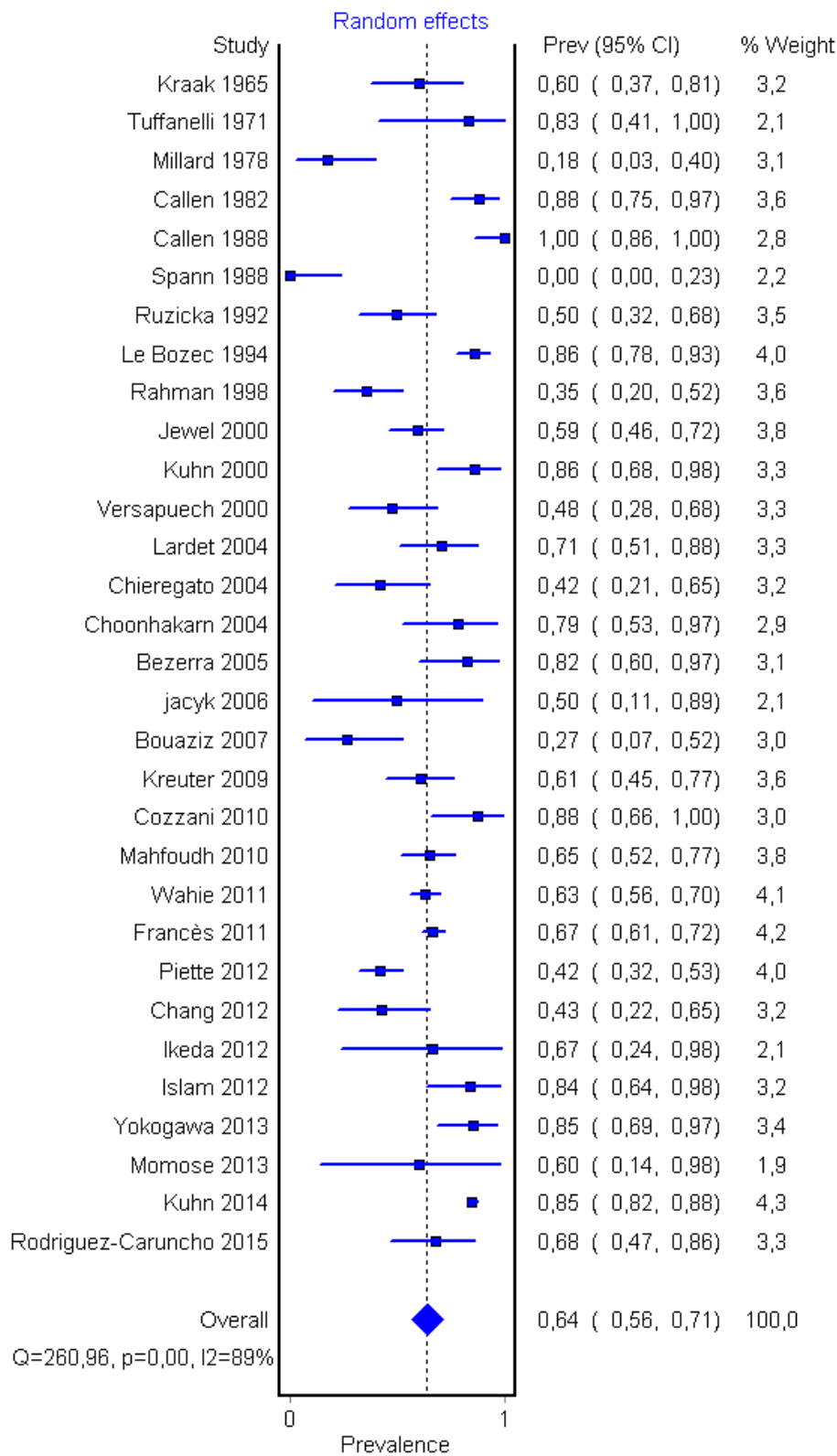


Figure 4. Forest plot de l'efficacité de l'HCQ parmi les 16 études analysées

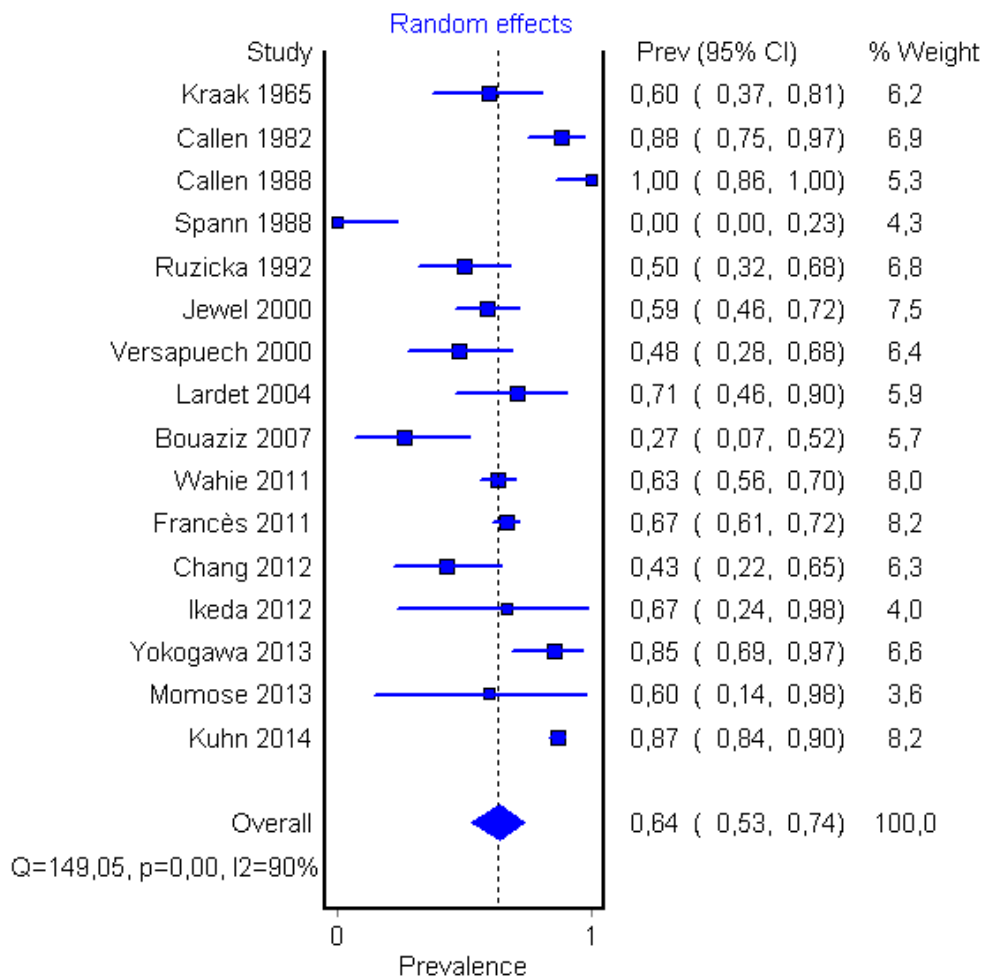


Figure 5. Forest plot de l'efficacité globale de la CQ parmi les 9 études analysées

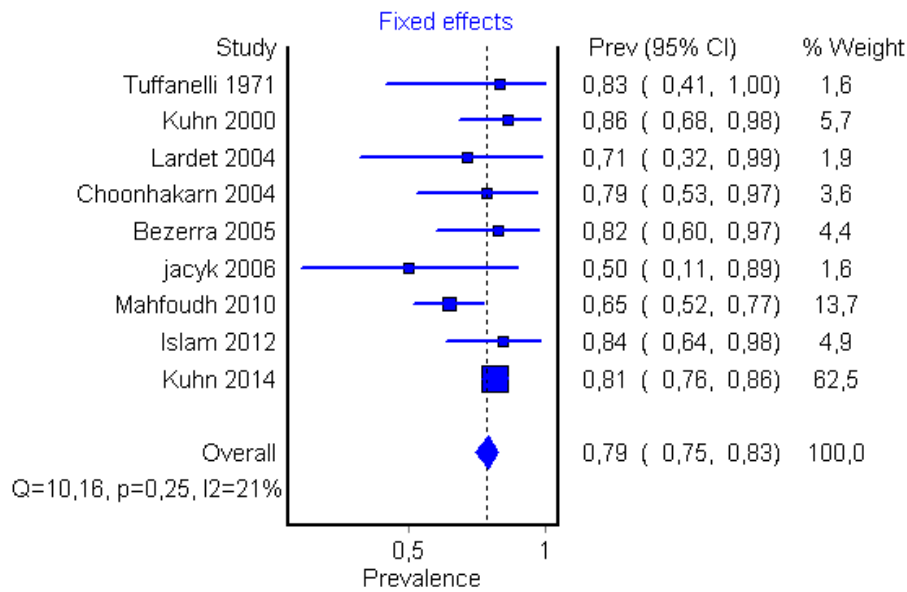
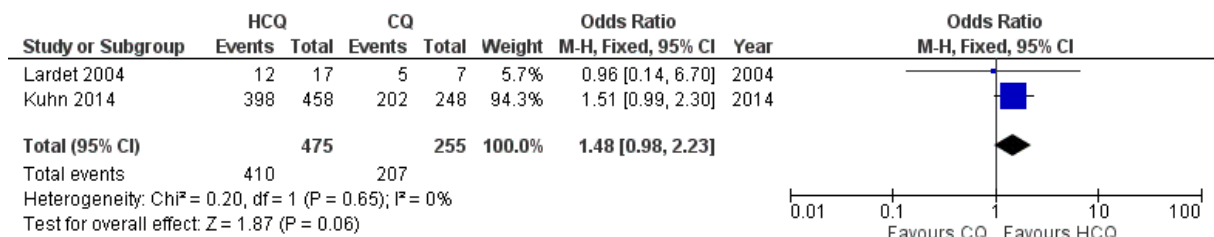


Figure 6. Forest plot de la comparaison de l'efficacité de l'HCQ versus CQ parmi les deux études analysées



1.4. Efficacité des APS en fonction des sous-types cliniques de lupus érythémateux cutanés

1.4.1. Efficacité des APS dans le LECA

En ce qui concerne l'efficacité des APS sur le LECA nous avons évalué deux études ayant inclus un total de 234 utilisations. Le taux global d'efficacité des APS était de 91% (IC 95% : 87-93) sans hétérogénéité statistique $p=0,88$ et $I^2=0\%$ (**Figure 7A**). Le taux global d'efficacité de l'HCQ évaluable dans ces deux mêmes études était similaire 93% [IC 95% : 88-96] (**Figure 7.B**).

Efficacité des APS dans le LECS

La réponse aux APS dans le LECS a été évaluée dans 9 études incluant 291 cycles d'APS.

Le taux global de réponse aux APS pour le LECS était de 70% [IC 95% : 48-88] avec présence d'une hétérogénéité statistique $p<0,001$ et $I^2=88\%$ (**Figure 8.A**). Pour l'HCQ la réponse a été évaluée dans 8 études et 231 cycles. La réponse du LECS à l'HCQ était de 70% [IC 95% : 45-90] (**Figure 8.B**).

1.4.2. Efficacité des APS dans le LECD

Pour le LECD, la réponse cutanée a été évaluée dans 13 études incluant 872 cycles pour les APS totaux et dans 11 études et 657 cycles pour l'HCQ. Les taux de réponses étaient de 57% [IC 95% : 41-72] pour les APS totaux (**Figure 9.A**) et 53% [IC95% : 34-72] pour l'HCQ (**Figure 9.B**).

1.4.3. Efficacité des APS dans le lupus à type d'engelure

Pour le lupus à type d'engelure nous avons analysé 3 études incluant 58 cycles pour les APS et 2 études et 41 patients pour l'HCQ. Les taux de réponses étaient de 31% [IC 95% : 20-44] pour les APS totaux (**Figure 10.A**) et 37% : [IC 95% : 23-52] pour l'HCQ (**Figure 10.B**).

1.4.4. Efficacité des APS dans le lupus à type de panniculite

Pour le lupus à type de panniculite, nous avons analysé 4 études ayant inclus 29 cycles pour les APS totaux et 2 études et 17 patients pour l'HCQ. Les taux de réponses étaient de 48% [IC 95% : 31-66] pour les APS totaux (**Figure 11.A**) et 35% [IC 95% : 14-59] pour l'HCQ (**Figure 11.B**).

1.4.5. Efficacité des APS dans le lupus tumidus

Pour le lupus tumidus, nous avons analysé 9 études incluant 145 cycles pour les APS totaux et 4 études incluant 52 utilisations pour l'HCQ. Les taux de réponse étaient de 68% [IC 95% : 56-78] pour les APS totaux (**Figure 12.A**) et 55% [IC95 % : 31-77] pour l'HCQ (**Figure 12.B**).

1.4.6. Comparaison de l'efficacité des APS entre les sous-types de LEC

En ce qui concerne la comparaison des taux de réponse entre les différents sous-types de LEC, la comparaison du LECA avec les autres sous-types de LEC a été possible dans deux études. Les résultats montrent qu'il existe une réponse statistiquement supérieure du LECA par rapport au LECS (OR : 2,45 [IC 95% : 1,33-4,52]) (**Figure 13.A**) et par rapport au LEC tumidus (OR : 3,9 [IC 95% : 1,81-8,38]) (**Figure 13.B**) mais non significatifs par rapport au LECD (OR : 7,76 [IC 95% 0,23-264,48]) (**Figure 13.C**). Des résultats similaires ont été obtenus pour l'HCQ seul (données non présentées). Il n'y avait pas de différence significative en terme d'efficacité des APS entre le LECS par rapport au LECD (**Figure 14.A**) et au LEC tumidus (**Figure 14.B**) ni entre le LECD et le LEC tumidus (**Figure 14.C**).

Figure 7. Forest plots de l'efficacité des APS dans le LECA. 7.A : réponse aux APS totaux 7.B : réponse à l'HCQ

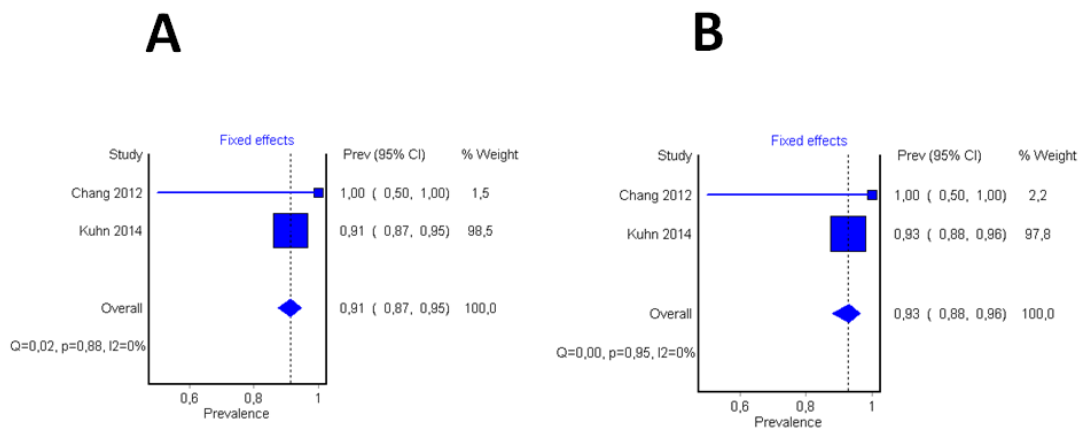


Figure 8. Forest plots de l'efficacité des APS dans le LECS. 8.A : réponse aux APS totaux 8.B : réponse à l'HCQ

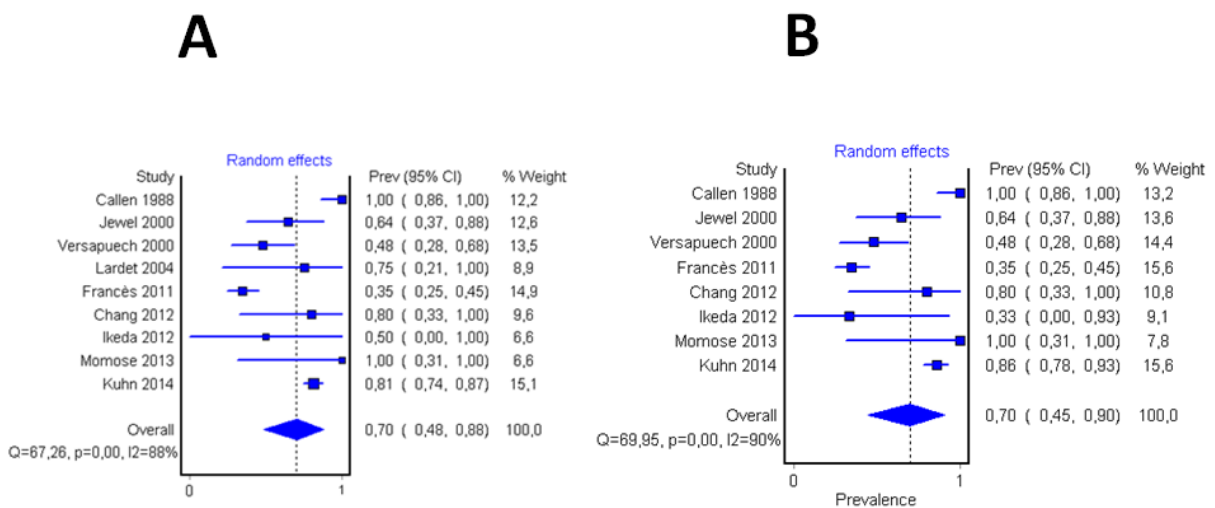


Figure 9. Forest plots de l'efficacité des APS dans le LECD. 9.A : réponse aux APS totaux 9.B : réponse à l'HCQ

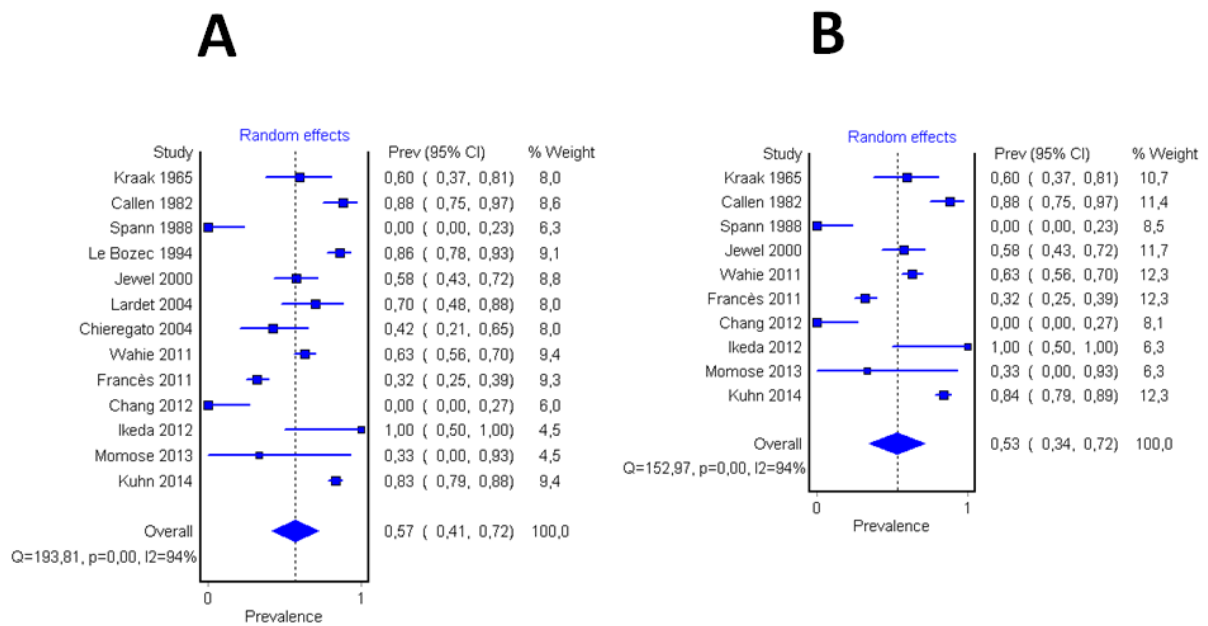


Figure 10. Forest plots de l'efficacité des APS dans le lupus à type d'engelure. 10.A : réponse aux APS totaux 10.B : réponse à l'HCQ

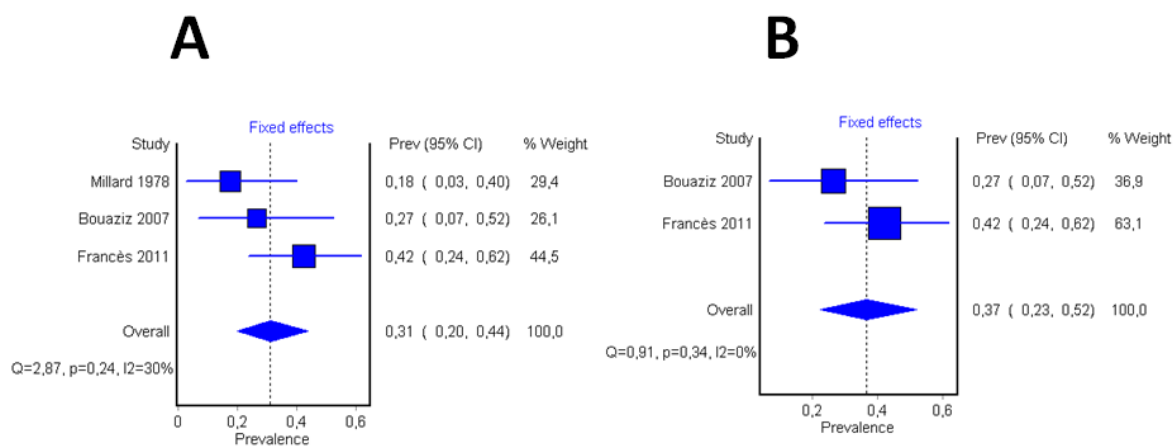


Figure 11. Forest plots de l'efficacité des APS dans le lupus à type de panniculite. 11.A : réponse aux APS totaux 11.B : réponse à l'HCQ

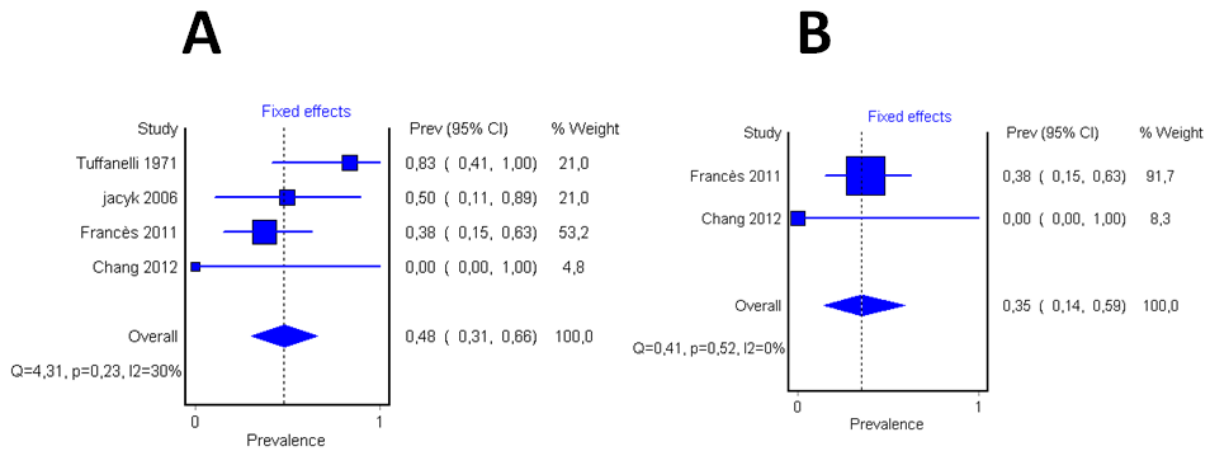


Figure 12. Forest plots de l'efficacité des APS dans le LECI/ lupus tumidus. 12.A : réponse aux APS totaux 12.B : réponse à l'HCQ

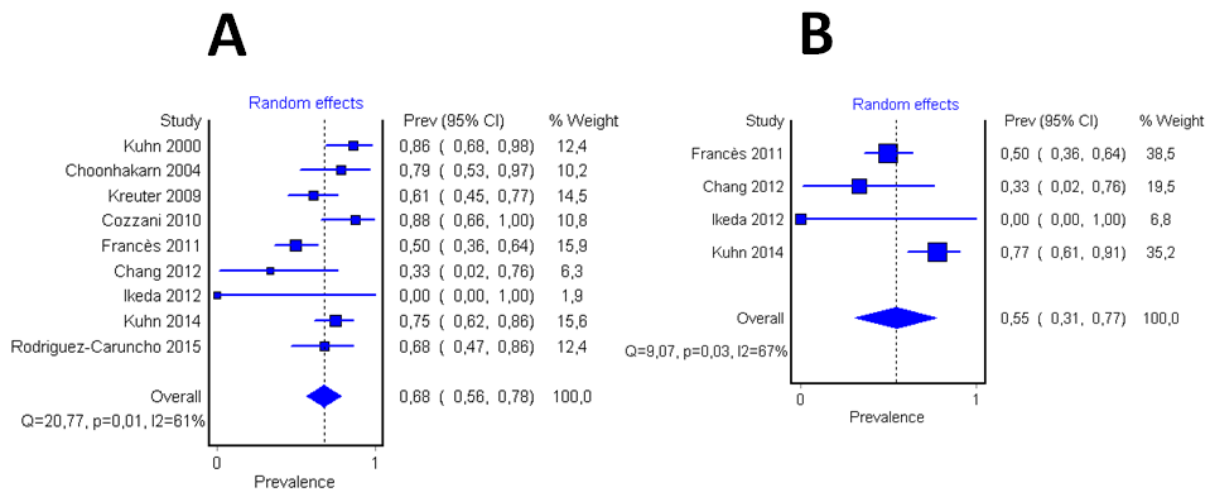
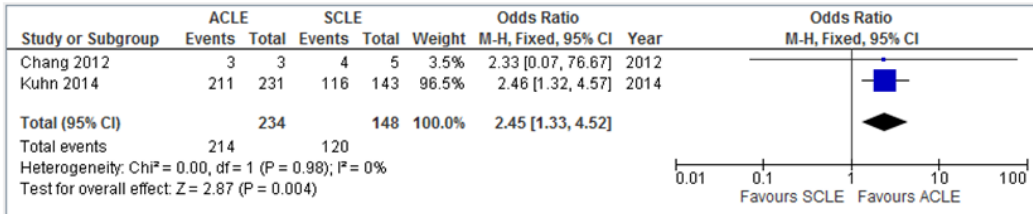
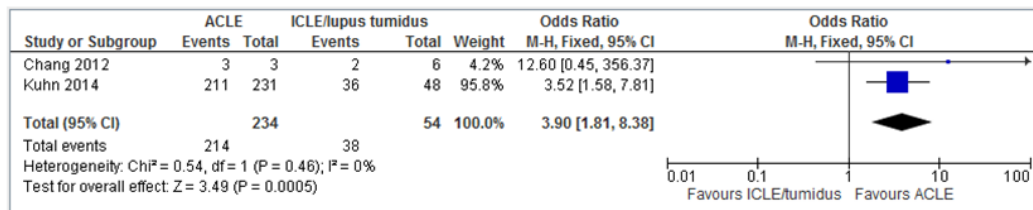


Figure 13. Forest Plots de l'efficacité des APS entre les LECA et les autres sous-types de LEC. 13.A : LECA versus LECS. 13.B : LECA versus lupus tumidus. 13.C : LECA versus LECD

A



B



C

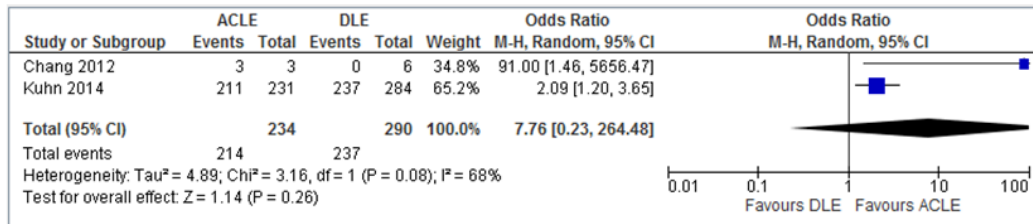
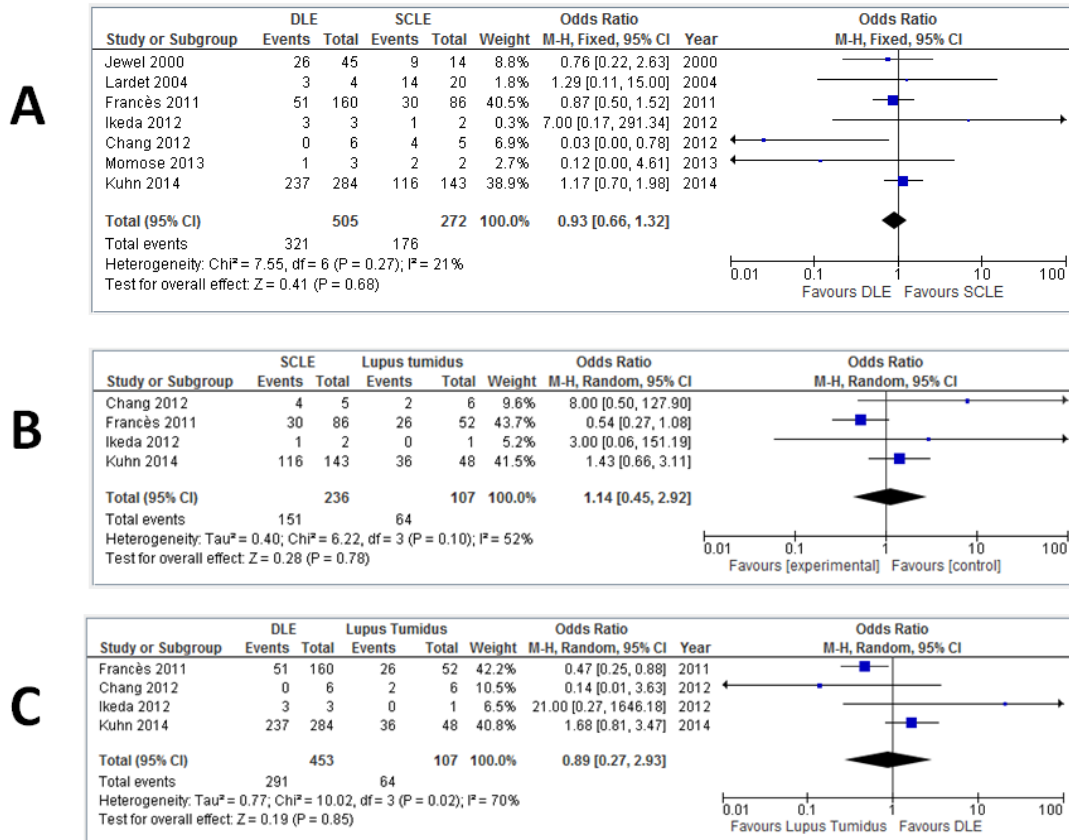


Figure 14. Forest Plots de l'efficacité des APS entre les LECD, LECS et Lupus tumidus. 14.A : LECS versus LECD . 14.B : LECS versus lupus tumidus. 14.C : LECD versus lupus tumidus



1.5. Changement d'APS ou Association d'APS en cas de lupus érythémateux cutané réfractaire

1.5.1. Changement d'APS

Nous n'avons pas trouvé d'étude dont le critère de jugement principal était l'évaluation du taux de réponse à la CQ en cas d'échec de l'HCQ et respectivement. Nous avons retrouvé deux études dans lesquelles la réponse à la CQ était connue après échec d'une première ligne par HCQ. Dans l'étude de Jewell et collègues²⁰³ 2 patients sur 61 ont été traités par CQ 250mg/j 5 jours sur 7 après échec d'un traitement par HCQ à la dose de 400mg. Les deux patients n'ont pas été répondeurs au changement d'APS. Dans l'étude de Chang et collègues²¹³ ayant évalué de façon prospective la réponse aux APS ; 3 patients non répondeurs à la dose de 200mg ou 400mg/j d'HCQ dose adaptée au poids idéal ont débuté un traitement

par CQ 250mg/j 5 jours sur 7 ou 7 jours sur 7 en fonction du poids idéal. A deux mois, les trois patients étaient répondeurs mais les données de suivis ont montré que tous les patients devenaient non répondeurs après une durée moyenne de traitement de 15 mois (extrêmes 6,1-30 mois). Nous avons retrouvé une seule étude dans laquelle l'efficacité du traitement par HCQ était évaluée en cas d'échec d'un traitement par CQ en première ligne. Dans cette étude sur le LEC tumidus¹³⁰, 3 patients ayant été non répondeurs (sur 22 patients) à une dose de 3 à 4 mg/kg de CQ ont été répondeurs à une dose d'HCQ de 6 à 6,5 mg/kg par jours.

1.5.2. Association d'APS

Nous avons retrouvé 4 études ayant évalué l'efficacité des associations d'APS dans le LEC réfractaire à une première ligne d'APS en monothérapie^{213,220-222}. Les caractéristiques des études sont résumées dans la **Table 5**. Il s'agissait de 2 études rétrospectives et 2 études prospectives. Deux de ces études évaluaient l'association CQ + Qn et les 2 autres l'association HCQ + Qn. Au total, nous avons analysé 92 utilisations d'association d'APS. Le taux global de l'efficacité de l'association était de 66% IC 95% (51-80) avec une hétérogénéité statistique $p=0,1$ $I^2=53\%$ (**Figure 15.A**). Nous avons pu comparer l'utilisation de l'association d'APS entre les sous types de lupus pour 51 LECD et 21 LECS. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en terme d'efficacité pour les deux sous-types $OR=0,81$ IC 95% [0,27-2,37] (**Figure 15.B**). Une seule étude a évalué l'efficacité de l'association de CQ + Qn après échec de l'association HCQ + Qn. Dans cette étude²¹³, 1/5 patient répondait favorablement au changement d'association d'APS. Les effets indésirables ophtalmologiques ont été évalués dans 3 études²²⁰⁻²²². Feldmann et collègues²²⁰ ont objectivé une rétinopathie après 3 mois de traitement tandis que Lipsker²²¹ et collègues ont retrouvé 3 rétinopathies après 1 mois 3 mois et 15 mois de traitement respectivement. Dans l'étude de Cavazzana²²² et collègues sur 42 patients avec une évaluation prospective, il n'a été objectivé de rétinopathies.

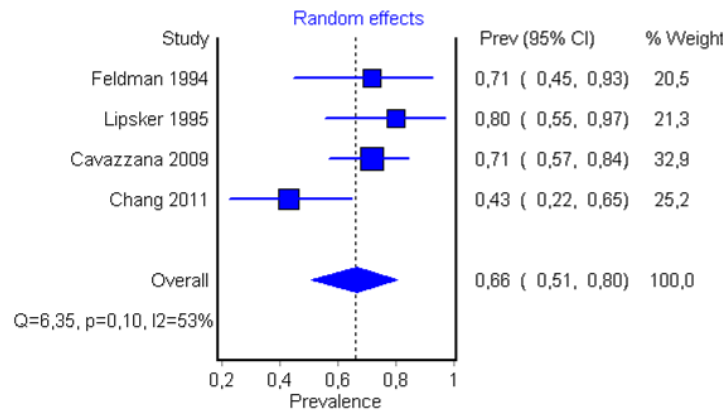
Table 6. Caractéristiques des études incluses évaluant l'efficacité d'une association d'APS dans le LEC

Nom/Année	Schéma	N utilisations	Age moyen (DS)	Femme (%)	Association d'APS (dose mg/j)	Durée moyenne de traitement (mois)	Commentaires
Feldman 1994	R	14	44 (24-71)	57	CQ (300) + Qn (65x3)	10.7	1 rétinopathie après 3 mois
Lipsker 1995	R	15	39 (25-58)	93	CQ (300) + Qn (100x2)	6.3	3 rétinopathies après 1, 5 and 15 mois
Cavazzana 2009	P	42	44 (+/-13)	76	HCQ (5mg/kg) + Qn (50/100)	5.5	Pas de rétinopathies 100mg/j plus efficace que 50mg/j mais plus d'E.I
Chang 2011	P	21	48 (+/-12)	66	HCQ (200/400) + Qn (100)	9	1/5 réponse à CQ + Qn après échec de HCQ + Qn

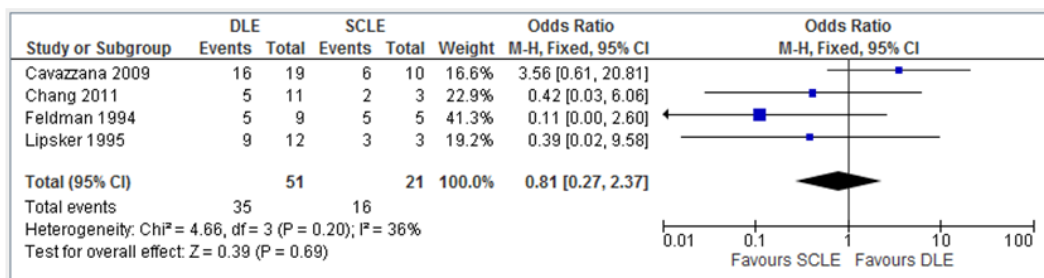
R : Rétrospective ; P : Prospective ; DS (déviatiion standard) E.I : effets indésirables

Figure 15. Forest plots de l'efficacité des associations d'APS. 15.A : Efficacité globale des associations d'APS 15.B : Comparaison de l'efficacité des APS entre LECS et LECD

A



B



1.6. Facteurs associés à l'efficacité ou à la résistance aux APS dans le lupus érythémateux cutané

1.6.1. Le tabagisme

Dans une revue systématique de la littérature avec méta-analyse sur 10 études ayant inclus 1398 utilisations d'APS il a été montré que le tabagisme diminuait d'un facteur 2 la proportion de patients ayant une réponse cutanée aux APS OR 0,53 IC 95% [0,29-0,98]¹⁹⁴. Plusieurs facteurs pourraient expliquer le rôle néfaste du tabac dans l'efficacité des APS. Premièrement, comme nous l'avons vu précédemment, le tabac aggrave les lésions cutanées de LEC^{193,214} ce qui pourrait expliquer une moins bonne réponse des APS. Cependant, Yokogawa et collègues ont montré qu'un CLASI initial supérieur à 9 était associé à une meilleure réponse aux APS. Il a été initialement suspecté que le mécanisme principal du tabagisme sur la diminution de l'efficacité des APS par le tabac était d'ordre pharmacocinétique ; lié à son rôle inducteur de cytochrome p450 entraînant une diminution de la concentration sanguine d'HCQ mais il n'a pas été constaté de différence significative de concentration entre les fumeurs et les non fumeurs²²³ ni de relation entre la réponse et le polymorphisme des cytochromes p450²¹². Par ailleurs, le tabac est responsable de dommage tissulaire en entraînant la production de dérivés réactifs de l'oxygène, l'augmentation de la synthèse de métallo-protéinases et l'augmentation de l'expression des molécules pro-apoptotiques comme FAS et FASL sur les LB et LT. De plus, le tabagisme augmente la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et la synthèse de chimiokines entraînant l'afflux d'un infiltrat pro-inflammatoire⁵¹. Nous avons vu précédemment qu'un des mécanismes d'action important des APS était l'inhibition de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et l'IL-6¹⁵³ ce qui pourrait expliquer l'effet néfaste du tabac sur l'efficacité des APS. Récemment, Kwatra a supposé que le tabac pourrait avoir un rôle négatif en entraînant une hyperactivation de TLR-7 ou TLR-9²²⁴. Il a en effet été montré que la nicotine pourrait augmenter la réponse de TLR-9 à la stimulation²²⁵. Il pourrait donc être supposé compte tenu de ces résultats que les pDC des patients LEC fumeurs soient plus réactives à la stimulation de TLR-9 et donc hyper réactives. Le mode d'action principal des APS étant l'inhibition de TLR-7 et TLR-9, ceci pourrait expliquer la résistance des fumeurs aux APS²²⁶ mais cette hypothèse n'a pas encore été confirmée à l'heure actuelle.

1.6.2. Autres facteurs associés à la réponse aux APS

Nous avons relevé dans les études évaluant l'efficacité des APS, les facteurs jugés importants retrouvés comme statistiquement associés ou non à la réponse ou à l'échec du traitement^{173,193,199,201,205,209,212,213,217}. Les paramètres évalués sont présentés dans la **Table 7**.

1.6.2.1. Les sous-types de LEC

Concernant les sous-types de LEC, dont nous avons précédemment discuté, les résultats ne permettent pas de conclure de façon précise mais ils semblent que le LECA soit associé à une meilleure réponse aux APS que les autres sous-types de LEC. Francès et collègues retrouvent dans leur étude prospective sur 300 patients que le LECD est associé à une moins bonne réponse aux APS que les autres sous-types de LEC¹⁷³ mais cela n'a pas été confirmé dans les autres études en particulier dans la série européenne de l'EUSCLE sur 1002 patients¹⁹³. Concernant le LECD, Spann et collègues montre que le LECD hypertrophique semble complètement résistant aux APS²¹². Wahie et collègues ont retrouvé que le LECD disséminé et l'alopecie cicatricielle était associés à un échec des APS²¹² mais ces résultats sont discutés^{201,205}. Au contraire, Yokogawa et collègues ont montré que les patients avec un CLASI plus élevés avaient une meilleure réponse aux APS même si ces résultats sont difficilement comparables car sur tout les sous-types de LEC²¹⁷. De même, Wahie et collègues ont retrouvé une association négative entre l'association avec un LES et la réponse aux APS mais trois autres études n'ont pas retrouvé d'association^{173,201,217}.

1.6.2.2. Le sexe

Concernant le sexe, Francès et collègues¹⁷³ ont retrouvé une association négative entre le sexe masculin et la réponse aux APS mais ceci n'a pas été confirmé dans les études de Wahie et Chang^{212,213}.

1.6.2.3. Les différents APS

Concernant les différences d'efficacité entre les différents APS, les études de Lardet²⁰⁵ et Kuhn¹⁹³ ont pu être analysées ensemble dans la méta-analyse et ne permettent pas de conclure à la supériorité nette d'un APS sur un autre. Des résultats similaires ont été observés dans

l'étude de Kreuter sur le lupus tumidus²⁰⁹ mais sans précision sur les taux de réponses exactes.

1.6.2.4. Les traitements associés

Deux études ont évalué l'impact des traitements associés sur la réponse aux APS. Lardet et collègues²⁰⁵ n'ont pas retrouvé d'association entre l'utilisation des dermocorticoïdes et la réponse aux APS. Par contre, Yokogawa²¹⁷ et collègues ont retrouvé une association positive entre la prise de corticoïdes par voie générale et la réponse aux APS.

1.6.2.5. La dose d'HCQ

Une seule étude a évalué la dose d'HCQ sur la réponse aux APS²¹². Dans cette étude il n'y avait pas de différence significative entre les patients qui prenaient 200mg par jours versus 400 mg/j 71% versus 59% p=0,09. Dans cette étude, 100% des 7 patients qui prenaient 600mg/j étaient répondeurs il n'y avait pas de différence significative avec les autres groupes.

Table 7. Paramètres associés à la réponse aux APS dans les études incluses dans la revue systématique

Nom/Année	Paramètres associés à la réponse aux APS	Paramètres non associés à la réponse aux APS
Spann 1988	LECD hypertrophique*	0
Le Bozec 1994	0	LECD disséminé et LECD associé à un LES
Lardet 2004	0	CQ vs HCQ, observance, photoprotection, sous-types de LEC, utilisation de DC, LECD disséminé
Kreuter 2009	0	CQ versus HCQ
Wahie 2011	Lésions cutanées en zone photodistribuée LECD disséminé*, alopecie cicatricielle*, LES associé*, patients des centres tertiaires*	dose d'APS, sexe, présence d'AAN
Francès 2012	Concentration sanguine d'HCQ élevée Sexe masculin*, LECD versus autres sous-types*	IMC, LES associé, alcool
Chang 2011	LECA > LECD	Age, sexe,
Yokogawa 2013	CLASI initial > 9, utilisation de corticoïdes systémiques	Sous-types de LEC, durée maladie, LES associé
Kuhn 2014	LECA > LECD et LECI, HCQ > CQ	LECD versus SCLE

* Association avec l'échec du traitement par APS ; IMC : indice de masse corporelle ; DC : dermocorticoïdes

2. Discussion et conclusion

Comparaison type d'APS entre eux. Notre analyse de la littérature montre sur 1790 cycles d'APS que le taux global de réponse est de 66% (IC 95% : 51-80). Ces résultats montrent globalement, qu'un tiers des patients LEC traités par APS ne sont pas répondeurs aux APS. De nombreuses variables influent probablement sur le taux de réponse à ces traitements. Tout d'abord, nous retrouvons entre les deux APS principaux, l'HCQ et la CQ une différence de taux de réponse allant de 64% [IC 95% : 53-74] pour l'HCQ et 79% [IC 95% : 75-83] pour la CQ. Cependant, en analysant les études permettant de comparer deux à deux l'HCQ et la CQ, l'HCQ semble avoir un taux de réponse supérieur (OR 1,48 [IC 95% : 0,98-2,23]), même si les résultats ne sont pas significatifs. Cette différence peut s'expliquer par le nombre beaucoup plus importants d'études ayant évaluées l'HCQ (1224 cycles pour l'HCQ et 393 cycles pour la CQ). Par ailleurs, la comparaison entre l'efficacité de l'HCQ et de la CQ repose uniquement sur deux études^{193,205} en particulier l'étude du groupe européens EUSCLE¹⁹³ ayant analysé un nombre très important de patient et influençant fortement les résultats de l'analyse. Enfin, l'HCQ est actuellement le plus souvent donné en première intention par rapport à la CQ compte tenu d'un coût inférieur, et d'une relative meilleure tolérance en particulier ophtalmologique¹⁷⁶. Par ailleurs, nos résultats montrent qu'il semble exister une disparité en termes de taux de réponse entre les différents sous-types de LEC. En effet, nous avons retrouvé un taux de réponse de 93% pour le LECA, 70% pour le LECS, 55% pour le lupus tumidus, 53% pour le LECD, 37% pour le lupus à type d'engelure et 35 % pour le lupus à type de panniculite. Notre analyse de comparaison a montré que le taux de réponse du LECA était statistiquement supérieur à celui du LECS et du LEC tumidus mais ne permet pas de conclure pour les autres sous-types de LEC possiblement en raison de du faible nombre d'étude comparative. En effet, même si le nombre de cas analysés est faible en raison de leur prévalence inférieure, il semble exister une certaine résistance aux APS pour le lupus à type d'engelure et le lupus à type de panniculite lupique. Il est difficile de conclure à une différence entre le LECS et le LECD dans notre analyse, d'autant qu'il n'a pas été possible de comparer le LECD localisé par rapport à disséminé qui a été montré comme un possible facteur de résistance aux APS²¹². Concernant les facteurs analysés pouvant influencer sur la réponse aux APS, la plupart des résultats sont contradictoires. Parmi les paramètres associés à une résistance aux APS de façon univoque, l'analyse de la littérature retrouve l'alopécie

cicatricielle du LECD²¹², un dosage sanguin d'HCQ bas¹⁷³ et le tabagisme qui avait fait l'objet d'une méta-analyse antérieurement¹⁹⁴.

En cas d'échec primaire à l'HCQ, nous n'avons pas retrouvé d'étude ayant évalué de façon spécifique l'effet d'un changement de classe d'APS et une étude semble nécessaire afin de pouvoir conclure à l'efficacité de cette stratégie. Néanmoins, les données disponibles sont décevantes avec des résultats globalement négatifs ou à l'effet transitoire^{203,213}.

Parmi les limites de l'étude, il existe une importante hétérogénéité statistique de nos résultats suggérant une hétérogénéité entre les études découlant de la grande diversité en termes de sous-type de LEC inclus, de dose d'APS et surtout des différences d'évaluation de la réponse thérapeutique. Compte tenu de cette hétérogénéité, nous avons analysés nos résultats avec un modèle à effet aléatoire diminuant la part de l'effet taille dans l'interprétation des résultats. Par ailleurs, il a été difficile de comparer l'efficacité de l'HCQ par rapport à la CQ ou des différents sous-types de LEC compte tenu du faible nombre d'études permettant les comparaisons.

Conclusion : nos résultats montrent qu'il existe globalement un tiers de patients ne répondant pas aux APS. Notre analyse ne permet pas d'identifier un APS supérieur à un autre en termes d'efficacité ; néanmoins, il semble logique de privilégier l'HCQ en première intention compte tenu de son coût inférieur et de son meilleur profil de tolérance en particulier ophtalmologique. Il semble exister des différences de réponse entre les différents sous-types de LEC en particulier une meilleure réponse pour le LECA et possiblement une certaine résistance pour le lupus engelure et le lupus à type de panniculite. Néanmoins ces résultats sont incertains et des études à grandes échelles semblent nécessaires pour identifier les facteurs de réponse ou de résistance afin d'optimiser le traitement des patients LEC traités par APS.

Troisième partie : étude clinique de l'augmentation de la dose d'hydroxychloroquine dans le lupus érythémateux cutané réfractaire

1. Rationnel de l'étude

Notre analyse de l'efficacité globale de l'HCQ dans le LEC montre, tous sous-types de LEC confondus que plus d'un tiers des patients sont réfractaires à ce traitement. Il est donc nécessaire de développer des traitements de deuxième ligne efficaces ou d'optimiser l'utilisation de l'HCQ. La CQ semble avoir un taux de réponse globalement similaire à l'HCQ, cependant, le changement d'APS après échec d'une première ligne n'a jamais fait l'objet principal d'une étude. Seuls Chang et al.²¹³ ont évalué de façon prospective sur 3 patients l'efficacité de la CQ après échec de l'HCQ. Si les 3 patients étaient répondeurs à 8 semaines, les auteurs ont noté l'échec du traitement chez les trois patients avec un délai moyen de suivi de 15 mois (extrêmes : 6,1-30 mois). L'ajout de quinacrine à l'HCQ ou la CQ montre des résultats très favorables avec un taux global d'efficacité de 66% (IC 95% : 51-80). Cependant la quinacrine n'est pas disponible en France et le risque de maculopathie n'a pas été évalué de façon appropriée pour les associations de deux APS. Parmi les autres traitements de deuxième ligne, l'acitrétine et le méthotrexate ont fait l'objet d'essais contrôlés contre l'HCQ et la CQ respectivement. Dans leur essai comparant l'acitrétine 50mg/jour à l'hydroxychloroquine 400 mg/jour Ruzicka et al.²⁰⁰ ont montré un taux d'efficacité comparable 46% versus 50% d'efficacité mais un taux d'effets indésirables supérieur dans le groupe acitrétine 27/28 patients contre 17/30 patients respectivement. De même Islam et al.²¹⁶ ont montré dans leur essai comparant 10mg/semaine de méthotrexate à 150mg/jour de CQ dans les manifestations cutanées et articulaires du LES un taux d'efficacité similaire mais un pourcentage d'effets indésirables supérieur de 69% (9/13) dans le groupe méthotrexate versus 16,7 (4/24) dans le groupe CQ. Le thalidomide a montré une excellente efficacité avec un taux de réponse de l'ordre de 80% dans le LEC réfractaire²²⁷. Cependant l'efficacité est contre balancée par le taux important de neuropathie périphérique survenant jusque dans 71,4% des séries^{227,228} et pouvant être seulement partiellement réversible à l'arrêt du thalidomide²²⁹. De même le lenalidomide semble être un traitement prometteur du LEC réfractaire²³⁰ mais des études à plus grandes échelles semblent nécessaires pour juger de sa place dans l'arsenal thérapeutique du LEC. L'HCQ est généralement prescrit à une dose fixe de 400mg/jour¹⁸². En

cas de poids extrêmes, dans la pratique courante, l'HCQ est prescrit à une dose n'excédant pas 6,5mg/kg de poids idéal¹⁸¹. Ces prescriptions sont basées sur les recommandations de l'association américaine d'ophtalmologie qui retenait en 2002 un risque augmenté de maculopathie en cas de dose supérieure à 6,5mg/kg de poids idéal. Dans la révision de ces recommandations, la dose de 400 mg/jour était jugée acceptable, de nouvelles études ayant montré l'absence de relation entre le risque de maculopathie et le poids idéal mais une augmentation du risque après une dose totale supérieure à 1000 grammes ou une durée de prise supérieure à 5 à 7 ans. La prescription d'HCQ en pratique courante repose donc sur une dose donnée dans le but de prévenir la survenue d'une toxicité oculaire plutôt que sur l'efficacité de l'HCQ dans le LEC. Cependant s'il n'existe aucune étude dose-efficacité de l'HCQ dans le LEC, une étude a montré dans la polyarthrite rhumatoïde qu'une dose initiale de 800 à 1200 mg/jour améliorait le taux de réponse à 6 semaines par rapport à une dose de 400 mg/jour²³¹. Par ailleurs, de façon notable, les propriétés pharmacocinétiques de l'HCQ sont extrêmement complexes ;il semble exister une grande variabilité interindividuelle en ce qui concerne la biodisponibilité, le métabolisme et la clairance de l'HCQ²³². En particulier, il a été montré que les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde ont une plus grande variabilité en terme de biodisponibilité que les patients sains²³². Cette variation interindividuelle dans la fraction de la dose à laquelle sont réellement exposés les patients joue probablement un rôle dans un certain nombre d'échec de l'HCQ. Le développement de techniques reproductibles permettant le dosage sanguin total de l'HCQ a permis de réelles avancées dans la prise en charge des patients sous HCQ¹⁴⁴. Une étude rétrospective multicentrique de 300 patients suivis pour des LEC a montré qu'un dosage sanguin d'HCQ > 755ng/ml était associé à la réponse cutanée¹⁷³. Une prescription d'HCQ ajustée au dosage sanguin total pour atteindre un seuil associé à la réponse cutanée pourrait être une alternative intéressante à une prescription fixe ou basée sur le poids du patient.

2. Objectif principal de l'étude

L'objectif de l'étude était d'étudier l'effet de l'augmentation de la dose d'HCQ jusqu'à atteindre un dosage sanguin supérieur à 750 ng/ml chez les patients suivis pour un LEC réfractaire avec un dosage sanguin inférieur à cette valeur seuil.

3. Matériels et méthodes

3.1. Type d'étude et déroulement

Nous avons mené une étude prospective, ouverte, entre janvier 2010 et décembre 2014 incluant des patients suivis pour des LEC dans deux centres hospitalo-universitaires français (Hôpital Tenon, Paris et Hôpital Saint-Eloi, CHRU de Montpellier).

3.2. Inclusions des participants

Les patients éligibles étaient consécutivement inclus si ils avaient un LECC, un LECI ou un LECS avec une confirmation histologique ; recevaient de l'HCQ depuis plus de 3 mois ; avaient un LEC actif défini par un score d'activité du CLASI¹⁹⁵ ou du RCLASI²³³ ≥ 2 ; une concentration sanguine d'HCQ $< 750\text{ng/ml}$ mais $> 100\text{ ng/ml}$ définissant les patients non observant²³⁴ ; l'absence de modification des autres traitements qui pourraient modifier l'activité du LEC incluant la photoprotection, les corticoïdes topiques ou le tacrolimus topiques, les corticoïdes par voie générale ou les immunosuppresseurs depuis au moins 3 mois. Les diagnostics de LECS, LECI (lupus tumidus), panniculite lupique et lupus engelure étaient basés sur des critères cliniques et histologiques validés⁴. Les critères d'exclusions étaient : les patients mineurs ; l'incapacité ou le refus de signer un consentement informé ; un antécédent de maculopathie ou un autre effet indésirable lié à l'HCQ (pigmentation cutanée, prurit aquagénique, ect.) pouvant empêcher d'augmenter la dose. Tous les patients ont signé un formulaire de consentement éclairé et notre comité d'éthique local (CPP Paris Ile-de-France VI) a approuvé le protocole de l'étude.

3.3. Intervention

Pour tous les participants, la dose d'HCQ était augmentée de 200 mg (1 comprimé de Plaquenil[®] Sanofi-Adventis, France). Après 3 mois de traitement la concentration sanguine d'HCQ était évaluée. En cas de persistance d'un taux inférieur à 750 ng/ml une nouvelle augmentation de 200mg de la dose quotidienne était réalisée et la concentration d'HCQ était à nouveau évaluée 3 mois plus tard.

3.4. Mesure de la concentration sanguine d'HCQ

Un prélèvement de sang de 10 ml était collecté dans un tube stérile contenant 125 unités d'héparine. (Vacutainer; Becton, Dickinson and Company). La concentration d'HCQ était mesurée en sang total en utilisant une technique de chromatographie liquide haute

performance avec une détection fluorométrique¹⁷². Une concentration d'HCQ < 50ng/ml ne pouvait pas être quantifiée.

3.5. Données recueillis et définitions

Nous avons recueillis dans les dossiers médicaux les données pouvant impacter sur l'efficacité de l'HCQ : le sous-type de LEC ; la localisation des lésions dermatologiques ; la sévérité du LEC défini par faible, modéré et sévère (Scores de l'activité CLASI variant entre 0-9, 10-20 et 21-70 respectivement¹⁹⁶) ; la durée de la maladie ; l'association à un LES basée sur les critères SLICC de 2012²³⁵ ; l'observance médicamenteuse évaluée par la concentration sanguine d'HCQ (une concentration < 100 ng/ml définissant les patients non observant) et le nombre de comprimés d'HCQ non pris durant les 4 dernières semaines avant et après l'augmentation de la dose d'HCQ ; le statut tabagique (défini par le nombre de cigarettes fumées par jours pour les fumeurs actifs et le nombre de paquets-années pour les fumeurs sevrés).

3.6. Critères de jugements principaux et secondaires

L'activité des scores d'activité CLASI et RCLASI a été évaluée par le même praticien au début de l'étude et 3 mois après la dernière augmentation dans le dose quotidienne d'HCQ.

Le critère de jugement principal était le nombre de répondeurs, défini par les critères validés comme une amélioration du score CLASI activité de 4 points ou 20%¹⁹⁶ chez les patients ayant atteints une concentration sanguine d'HCQ > 750 ng/ml.

Les critères de jugements secondaires étaient la variation en valeur absolue des scores CLASI et RCLASI sous traitement, la concentration sanguine d'HCQ entre les répondeurs et les non répondeurs, l'observance thérapeutique et la tolérance.

3.7. Données de suivi

Les patients ont été évalués tous les 6 mois avec une attention particulière sur le maintien de la réponse thérapeutique après une diminution de la dose quotidienne d'HCQ chez les patients initialement répondeurs, l'ajout de traitements supplémentaires, la tolérance de l'HCQ en particulier la toxicité maculaire. Un examen ophtalmologique annuel a été réalisé chez tous les patients avec au moins un champ visuel central automatisé 10-2 et 1 examens parmi les suivants : une tomographie par cohérence optique (OCT) spectral domain, une auto fluorescence du fond d'œil ou un électrorétinogramme multifocal basé sur les recommandations de l'association américaine d'ophtalmologie de 2011¹⁸².

3.8. Analyses statistiques

Les données sont présentées comme des médianes (extrêmes) et des nombres (pourcentages). Nous avons utilisé un test du Chi-2 ou un test exact de Fisher quand nécessaire pour comparer les variables qualitatives ; les tests de Wilcoxon et de Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer les variables non gaussiennes pairées et non pairées respectivement. La significativité a été définie par un $p < 0,05$ en tests bilatéraux. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel JMP 12.

4. Résultats

4.1. Caractéristiques des patients inclus

Dans notre cohorte de 74 patients avec un LEC réfractaire, 36 (49%) avaient une concentration sanguine d'HCQ < 750 ng/ml. Parmi ces patients 34 ont été inclus dans le protocole. Deux de ces 34 patients n'ont pu être analysés car ils ont dû arrêter le traitement en raison d'une observance faible non liée à des problèmes de tolérance. Les caractéristiques cliniques et démographiques des 32 patients analysés sont présentées dans la **Table 8**. L'âge médian était de 45 ans (28-72) ; 25 (78%) patients étaient de sexe féminin. Les sous types de LEC inclus étaient des LECD (n=17), des LECS (n=11), des lupus tumidus (n=6) des lupus engelures (n=1) et des panniculites lupiques (n=1). Quatre patients avaient plus d'un sous-type de LEC ; 17 (53%) présentaient 4 ou plus des critères SLICC 2012 définissant un LES. La sévérité de la maladie était considérée comme faible pour 20 patients, modérée pour 8 patients et sévère pour 4 patients. Dix-huit patients étaient fumeurs dont 15 fumeurs actifs et 3 fumeurs sevrés. En analysant les traitements associés tous les patients sauf 2 utilisaient une photoprotection, 10 utilisaient des dermocorticoïdes et 4 du tacrolimus topiques. Les corticoïdes par voie générale étaient utilisés chez 5 patients, le méthotrexate et le mycophénolate mofetil chez deux patients chacun. Tous les traitements systémiques étaient prescrits pour des manifestations systémiques du LES.

TABLE 8 . Caractéristiques à l'inclusion des 32 patients LEC analysés

Caractéristiques des patients	
Données démographiques	
Age médian en années (extrêmes)	45 (28-72)
Femme, nombre (%)	25 (78)
Durée médiane du LEC en mois (extrêmes)	44.9 (1.2-262)
Sous-types de LEC nombre ; (%)*	
LECC	17 (53)
LECD	17 (53)
Lupus engelure	1 (3)
Lupus à type de panniculite	1 (3)
LECI/Lupus tumidus	6 (19)
LECS	11 (34)
Annulaire	9 (28)
Psoriasiforme	4 (12)
≥ 1 sous-type de LEC, nombre (%)	4 (12)
LES (≥ 4 critères SLICC 2012), nombre (%)	17 (53)
Statut tabagique; nombre (%)	
Fumeurs actifs	15 (47)
Fumeurs sevrés	3 (10)
Sévérité de la maladie, nombre (%)	
Faible (CLASI : 0-9)	20 (62)
Modérée (CLASI : 10-20)	8 (25)
Sévère (CLASI : 21-70)	4 (12)
Traitements additionnels, nombre (%)	
Photoprotection	30 (94)
Dermocorticoïdes	10 (31)
Tacrolimus topique	4 (12)
Corticoïdes par voie systémique	5 (16)
Méthotrexate	2 (6)
Mycophenolate mofetil	2 (6)

* 4 patients avaient plus d'un sous-type de LEC,

4.2. Dose et durée de traitement par HCQ

L'HCQ était en moyenne prescrit depuis une durée médiane de 23 mois (2,4-262). Les doses quotidiennes initiales d'HCQ étaient de 400mg/jour chez 30 patients dose considérée comme la dose standard sans prendre en compte le poids corporel¹⁸². Un patient a reçu 200 mg/jour et un autre 400 mg/jour par choix du praticien pour un faible poids et une obésité respectivement. Les doses initiales prescrites correspondaient à une dose médiane de 5,88 (3,81-8) par kg de poids réel et 6,57 (3,42-12) par kg de poids idéal.

4.3. L'impact de l'augmentation de la dose d'HCQ sur les concentrations sanguines d'HCQ

Les données sont résumées dans la **Table 9**. Les concentrations sanguines médianes d'HCQ étaient de 638 ng/ml (100-749). Une concentration sanguine d'HCQ supérieure à 750ng/ml a été atteinte en 3 mois après une augmentation de 200mg/jour chez 29 patients et après 6 mois et une augmentation de la dose de 400mg/jour chez 3 patients. La dose maximale était de 800mg/jour. Après la dernière augmentation dans la dose d'HCQ, la concentration sanguine médiane d'HCQ était de 1187 ng/ml (760-2095) ng/ml. La dose quotidienne médiane pour atteindre une concentration sanguine > 750ng/ml était de 9,8 (6,8-13,8) mg/kg de poids réel et 9,2 (5,7-14,5) mg/kg de poids idéal. Tous les patients avaient une dose quotidienne d'HCQ supérieure à 6,5mg/kg de poids idéal ou 5mg/kg de poids réel.

Table 9. Impact de l'augmentation de la dose d'HCQ jusqu'à une concentration >750ng/ml chez les 32 LEC réfractaires analysés

Valeurs médianes (extrêmes)	Valeurs initiales	Après augmentation de la dose d'HCQ	p-value
CLASI	8 (2-30)	1.5 (0-30)	<0.001
RCLASI	9 (4-38)	1.5 (0-38)	<0.001
Concentration sanguine d'HCQ	638 (100-749)	1187 (760-2095)	<0.001

4.4. Impact de l'augmentation de la dose d'HCQ sur la réponse cutanée

Les médianes des CLASI et RCLASI activité étaient de 8 (2-30) et 9 (4-38) respectivement. Après l'augmentation de la dose d'HCQ jusqu'à atteindre une concentration supérieure à 750 ng/ml les médianes du CLASI et du RCLASI et significativement améliorées jusqu'à 1,5 (0-30) et 1,5 (0-38), $p < 0,001$ chacune (**Figure 16**). Le nombre de répondeurs qui ont atteint le critère de jugement principal était de 26 (81%). L'analyse des facteurs cliniques et biologiques pouvant influencer l'efficacité de la réponse cutanée est présentée dans la **Table 10**. Les LECS ont eu une amélioration supérieure de la médiane du CLASI par rapport aux autres sous-types de LEC incluant les LECC et les LECI (8 [0-20] versus 3 [0-9], $p=0,003$). La médiane du CLASI initial était inférieure chez les répondeurs par rapport aux non répondeurs.

Figure 16. Variation du score CLASI après avoir augmenté la dose d'HCQ pour atteindre une concentration d'HCQ > 750 ng/ml.

Les flèches noires indiquent les variations individuelles des CLASI entre le début du traitement et le troisième mois (M3). Les flèches bleues indiquent la variation des CLASI entre M3 et M6 pour les 3 patients ayant eu besoin de l'augmentation de 2 cp d'HCQ. Les flèches rouges représentent la variation des médianes des scores CLASI.

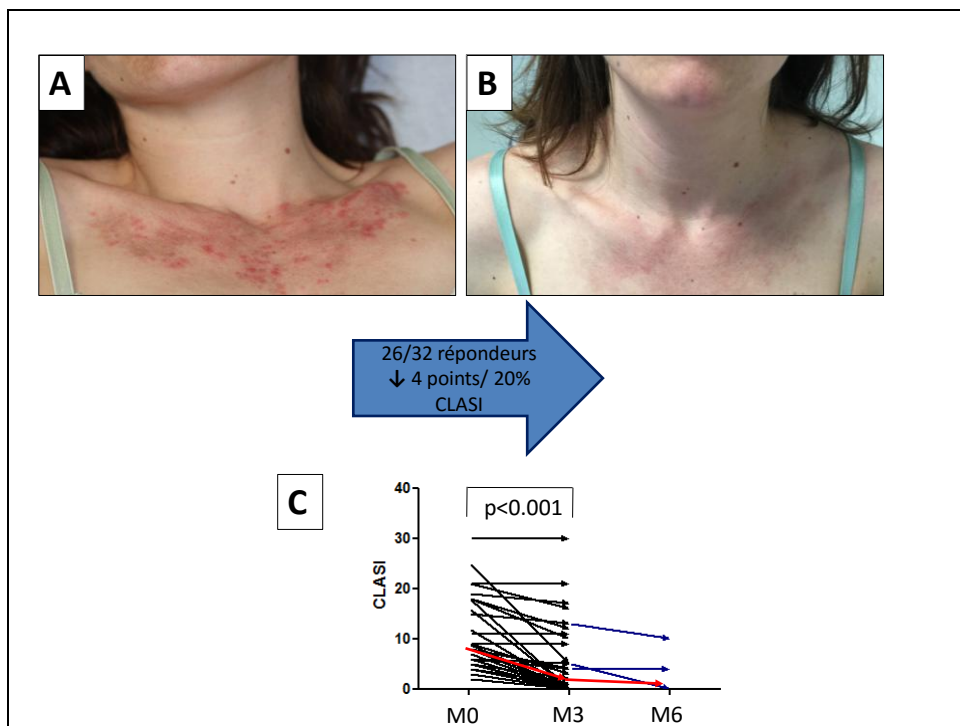


Table 10. Paramètres clinico-biologiques associés à la réponse cutanée

Variabes	Médiane** d'amélioration du CLASI (extrêmes)	p value	
LECS/non LECS	8 (0-20)/ 3 (0-9)	0.003*	
LES /LEC	6 (0-20) /3 (0-18)	0.25	
Fumeurs/non fumeurs	6 (0-20)/ 3.5 (0-18)	0.37	
Traitement immunosuppresseur / Pas de traitement immunosuppresseur	6 (1-8)/ 4 (8-20)	0.23	
Variabes	Valeurs médianes (extrêmes) associées à l'amélioration de 4 points ou 20% CLASI		P value
	Amélioration	Pas d'amélioration	
CLASI initial	7.5 (2-25)	15 (6-30)	0.04*
Augmentation de la concentration sanguine d'HCQ	547 (198-1386)	537.5 (106-920)	0.49

* statistiquement significatif

** médiane de la différence entre CLASI initial et CLASI finale

4.5. Analyse des données de suivi des 32 patients

Les données de suivi des 32 patients analysés sont résumées dans la **Figure 17**. La durée médiane de suivi était de 15,8 mois (3,06-77,4). Dix neuf (73%) des 26 répondeurs initiaux ont eu une réponse cutanée prolongée sans ajout d'un traitement systémique qui a été nécessaire pour les 7 autres patients. La dose quotidienne d'HCQ a pu être abaissée à la dose initiale de 400mg chez 18 des 26 répondeurs initiaux. Parmi eux, 7 ont eu la persistance d'une réponse cutanée malgré le retour à la dose initiale, les autres ont eu une rechute du LEC. Parmi les 11 rechutes, 5 ont été améliorés par une nouvelle augmentation transitoire de la dose d'HCQ, 3 ont eu besoin de l'ajout d'un traitement topique et 3 ont nécessité l'ajout d'un traitement systémique. Les paramètres cliniques associés aux rechutes sont résumés dans la **Table 11**. Les LECS ont eu moins de rechutes que les autres sous-types de LEC incluant les LECC et les lupus tumidus $p=0,04$. De plus, les patients ayant eu une rechute avaient une moins bonne amélioration du score d'activité CLASI médiane 4 (2-8) versus 8 (3-18) $p=0,01$. Il n'y avait pas de différences entre la sévérité initiale du LEC ($p=0,07$), la durée depuis la diminution de la dose ($p=0,78$), la présence d'un LES associé au LEC ($p=0,63$) et le statut tabagique ($p=0,37$) et la survenue de rechutes.

Figure 17. Données de suivi des 32 patients après augmentation de la dose d’HCQ pour atteinte une concentration > 750 ng/ml.

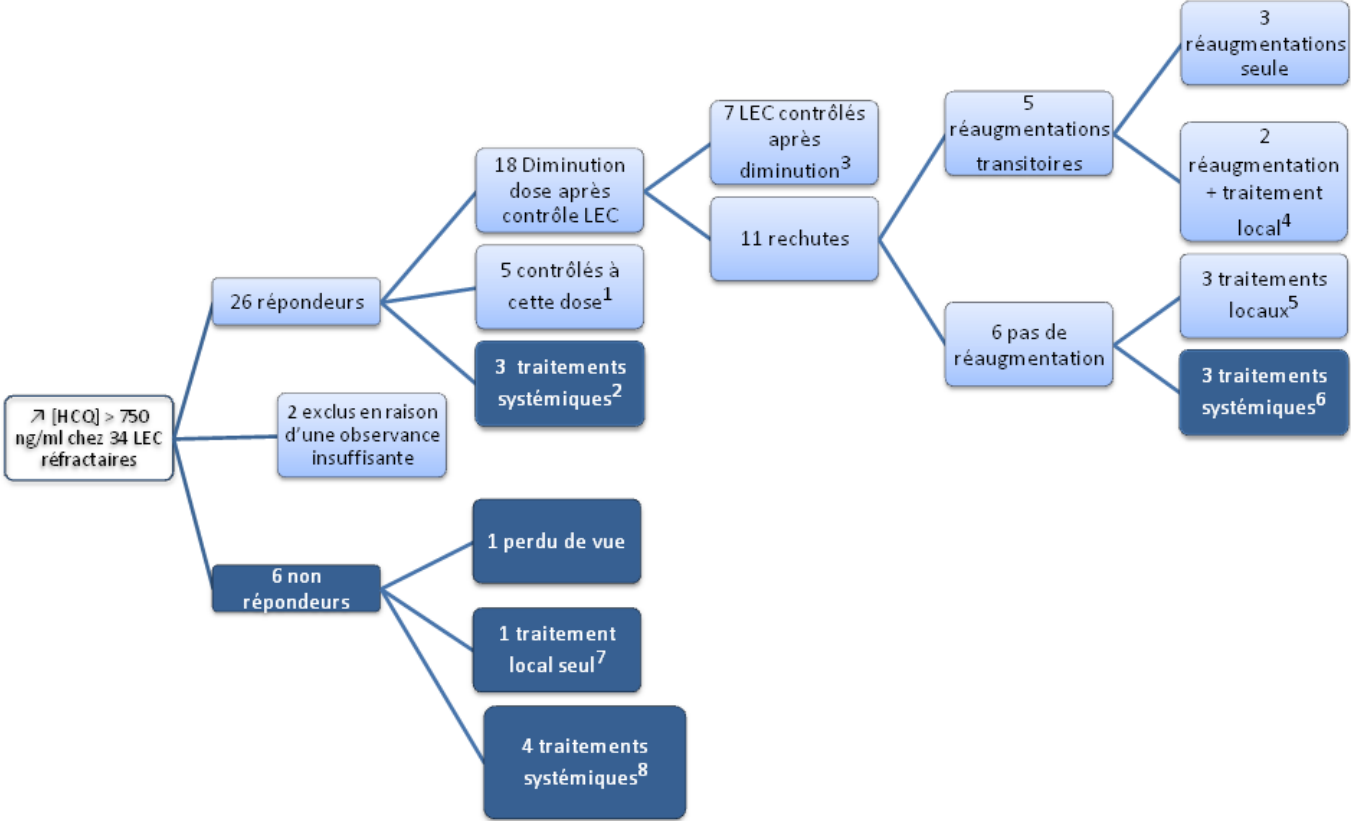


Table 11. Paramètres associés aux rechutes cutanées après diminution de la dose d’HCQ à la dose initiale en cas de réponse cutanée

Variables	Rechutes		P value
LECS/ non LECS	28.5%/ 82%		0.04*
LES/LEC	50%/ 70%		0.63
Fumeurs/non fumeurs	50%/75%		0.37
	Rechutes	Pas de rechutes	
Durée depuis la diminution de la dose (médiane, [extrêmes])	3.4 [3-18]	8.5 [3.1-9.6]	0.78
CLASI activité initial	5 [2-15]	9 [3-18]	0.07
Amélioration du CLASI après augmentation de la dose (médiane [extrêmes])	4 [2-8]	8 [3-18]	0.01*

5. Discussion

Dans cette étude nous avons montré qu’une concentration sanguine d’HCQ > 750 ng/ml était associée à une amélioration significative chez 26 (81%) de 32 patients suivis pour un LEC réfractaire. C’est un message important quand on sait que les LEC réfractaires aux doses usuelles d’HCQ représentent environ 33 % des cas et reçoivent classiquement des traitements de secondes lignes plus toxiques qui pourraient donc de fait être évités. Le fait de pouvoir monitorer le traitement par HCQ via le développement de la mesure de la concentration sanguine totale d’HCQ a mis en évidence une relation entre concentration et efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde²³⁶, le LES¹⁷² et le LEC¹⁷³. Compte tenu des résultats de ces études, une adaptation individuelle de la dose d’HCQ à partir de la concentration sanguine pourrait être envisagée. Cependant, l’augmentation de la dose d’HCQ chez des patients suivis pour un LES dans une étude contrôlée contre placebo chez des patients avec une concentration initiale entre 100ng/ml et 750 ng/ml n’a pas permis de montrer une diminution du nombre de poussées de la maladie. Néanmoins les résultats de cette étude doivent être interprétés avec une certaine caution en raison d’un nombre important de patients dans le bras augmentation de la dose d’HCQ n’ayant pas atteint leur concentration cible et une proportion notable de patients dans le bras placebo ayant eu une augmentation spontanée de leur concentration d’HCQ après la randomisation ce qui suggère une augmentation de l’observance

thérapeutique. La principale toxicité associée avec l'utilisation au long cours de l'HCQ est la maculopathie. Dans notre étude la dose médiane nécessaire pour atteindre une concentration supérieure à 750 ng/ml a été de 9,8 (6,8-13,8) mg/kg ; tous les patients avaient une dose supérieure à 5mg/kg de poids réel. Ces résultats sont similaires à ceux d'une étude hollandaise dans laquelle 88% des 136 patients suivis pour un LES avaient une dose d'HCQ > 6,5mg/kg de poids idéal²³⁷ ce qui correspondait à la dose maximale dans les recommandations de l'association américaine d'ophtalmologie de 2002. Par la suite, il a été montré que le risque de maculopathie dépendait principalement de la dose cumulée d'HCQ avec une prévalence de maculopathie de quelques cas pour 1000 patients dans les 5 premières années et que ce risque devenait proche de 1% après une durée de 5 à 7 ans ou une dose cumulée de 1000 grammes^{179,238,239}. Finalement une étude récente sur 2361 patients a montré qu'une dose absorbée d'HCQ > 5mg/kg de poids réel était associée à une augmentation de près de 6 fois du risque de rétinopathie¹⁸⁰. Ces résultats suggèrent qu'augmenter la dose d'HCQ pour améliorer l'atteinte cutanée du LEC réfractaire pourrait s'accompagner d'une augmentation du risque de rétinopathie ; il semble indispensable de surveiller attentivement le risque avec ce schéma thérapeutique. Ainsi, dans le but de diminuer à la fois la dose quotidienne par kg de poids réel et la dose cumulée totale, la possibilité de diminuer la dose d'HCQ à la dose initiale après avoir atteint une amélioration thérapeutique serait une alternative satisfaisante. De façon notable, nos données de suivi ont montré que la dose quotidienne pouvait être diminuée à la dose initiale après l'amélioration de l'atteinte cutanée dans 18 (73%) des 26 répondeurs initiaux et à la fin de notre suivi, 15 de ces patients avaient une persistance de l'amélioration cutanée sans avoir recours à l'ajout de traitement systémique.

Les analyses montrent que cette stratégie semble plus efficace dans les LECS que les autres sous types de LEC et pour les LEC avec une atteinte cutanée faible à modérée plutôt que pour les formes sévères.

Il y a plusieurs limites à notre étude. Tout d'abord le faible nombre de patients inclus, son caractère ouvert et la relativement faible durée de suivi qui est probablement insuffisante pour estimer de façon précise le risque de toxicité maculaire. Un seul patient a développé une maculopathie préclinique après une dose cumulée > 1000 grammes qui est un facteur de risque connu de toxicité oculaire. Chez ce patient l'HCQ a été arrêté sans rechute cutané du LEC. Une autre limite à la généralisation de cette étude en pratique courante pourrait être le coût lié au dosage sanguin de l'HCQ et l'accessibilité du test de dosage sanguin d'HCQ. Cependant la méthode de dosage sanguin d'HCQ est en train de se généraliser avec le développement de cette technique en Royaume unis, au Canada, au Brésil et aux Etats-

Unis¹⁷¹ ; de plus ce test n'est pas excessivement cher puisque son coût représente approximativement 40€ contre 26€ pour le dosage des anticorps anti-ADN natifs double brin¹⁷¹. Enfin le schéma de cette étude ne permet pas de déterminer si la stratégie d'augmenter la dose d'HCQ jusqu'à atteindre une dose d'HCQ équivalente à une concentration supérieure à 750ng/ml est meilleure que d'augmenter la dose chez les patients réfractaires sans doser la concentration sanguine d'HCQ. Le dosage de la concentration d'HCQ nous semble cependant nécessaire si elle est réalisable en cas de LEC réfractaire car elle permet de différencier les « vrais échecs de traitement » et les patients non observant au traitement ce qui est fréquent dans le LES²⁴⁰. De plus le monitoring de la concentration sanguine d'HCQ permet probablement d'identifier le sous-type de patients étant le plus à même de bénéficier d'une augmentation de la dose d'HCQ et de prévenir le risque de toxicité chez les autres patients. Par exemple dans notre étude, à 3 mois 9 patients n'étaient pas répondeurs. Une augmentation « à l'aveugle » de la dose d'HCQ risquerait d'augmenter le risque de toxicité rétinienne alors que seulement 3 patients avaient une concentration sanguine inférieure à 750ng/ml et bénéficieraient probablement de l'augmentation.

6. Conclusion

Augmenter la dose d'HCQ dans le but de dépasser une concentration sanguine seuil de 750ng/ml chez des patients suivis pour un LEC réfractaire est associée à une amélioration de la réponse cutanée dans plus de 80% des cas. Ainsi, nous suggérons, en pratique courante, d'initier la dose d'HCQ à la dose de 400mg, sans prendre en compte le poids sauf pour les poids extrêmes. En cas de LEC réfractaire, nous conseillons initialement d'évaluer l'observance via l'interrogatoire et le dosage sanguin d'HCQ. En cas de dosage bas (< 750 ng/ml) nous suggérons d'adapter individuellement la dose d'HCQ jusqu'à atteindre une concentration supérieure à 750ng/ml. La dose d'HCQ nécessaire pour atteindre cette concentrations seuil est souvent supérieure à celle associée à la toxicité maculaire ; aussi paraît-il nécessaire avant d'initier cette stratégie de mesurer la dose totale prise par chaque patient et de n'augmenter la dose que chez les patients ayant reçu une dose totale cumulée inférieure à 1000 grammes. De plus il est conseillé de limiter la durée pendant laquelle la dose d'HCQ est augmentée. De façon importante, nos résultats suggèrent qu'un retour à la dose initiale une fois l'amélioration cutanée obtenue est possible pour la majorité des patients sans avoir besoin d'ajouter un traitement systémique. En cas de rechute, les traitements locaux comme les dermocorticoïdes et le tacrolimus topique restent la base du traitement du LEC⁵ ; ils doivent être initiés avec les autres traitements systémiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929-939. doi:10.1056/NEJMra071297.
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72(2):113-124.
3. Jarukitsopa S, Hoganson DD, Crowson CS, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus in a predominantly white population in the United States. *Arthritis Care Res*. 2015;67(6):817-828. doi:10.1002/acr.22502.
4. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2014;48-49:14-19. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.021.
5. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(6):e179-193. doi:10.1016/j.jaad.2010.06.018.
6. Ezra N, Jorizzo J. Hydroxychloroquine and smoking in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(4):327-334. doi:10.1111/j.1365-2230.2011.04266.x.
7. Kraak JH, Van Ketel W, Prakken JR, Van Zwet W. THE VALUE OF HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL) FOR THE TREATMENT OF CHRONIC DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS; A DOUBLE BLIND TRIAL. *Dermatologica*. 1965;130:293-305.
8. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992;35(3):311-318.
9. Belot A, Cimaz R. Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10(1):21. doi:10.1186/1546-0096-10-21.
10. Bentham J, Vyse TJ. The development of genome-wide association studies and their application to complex diseases, including lupus. *Lupus*. 2013;22(12):1205-1213. doi:10.1177/0961203313492870.
11. Rai G, Rai R, Saeidian AH, Rai M. Microarray to deep sequencing: transcriptome and miRNA profiling to elucidate molecular pathways in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res*. 2016;64(1):14-24. doi:10.1007/s12026-015-8672-y.
12. Kim-Howard X, Maiti AK, Anaya J-M, et al. ITGAM coding variant (rs1143679) influences the risk of renal disease, discoid rash and immunological manifestations in patients with systemic lupus erythematosus with European ancestry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1329-1332. doi:10.1136/ard.2009.120543.

13. Ellyard JI, Jerjen R, Martin JL, et al. Identification of a pathogenic variant in TREX1 in early-onset cerebral systemic lupus erythematosus by Whole-exome sequencing. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014;66(12):3382-3386. doi:10.1002/art.38824.
14. Dai C, Deng Y, Quinlan A, Gaskin F, Tsao BP, Fu SM. Genetics of systemic lupus erythematosus: immune responses and end organ resistance to damage. *Curr Opin Immunol*. 2014;31:87-96. doi:10.1016/j.coi.2014.10.004.
15. Niewold TB, Kelly JA, Flesch MH, Espinoza LR, Harley JB, Crow MK. Association of the IRF5 risk haplotype with high serum interferon-alpha activity in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2481-2487. doi:10.1002/art.23613.
16. Wang S, Wen F, Wiley GB, Kinter MT, Gaffney PM. An enhancer element harboring variants associated with systemic lupus erythematosus engages the TNFAIP3 promoter to influence A20 expression. *PLoS Genet*. 2013;9(9):e1003750. doi:10.1371/journal.pgen.1003750.
17. Morris DL, Fernando MMA, Taylor KE, et al. MHC associations with clinical and autoantibody manifestations in European SLE. *Genes Immun*. 2014;15(4):210-217. doi:10.1038/gene.2014.6.
18. Bottini N, Peterson EJ. Tyrosine phosphatase PTPN22: multifunctional regulator of immune signaling, development, and disease. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:83-119. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120249.
19. Manjarrez-Orduño N, Marasco E, Chung SA, et al. CSK regulatory polymorphism is associated with systemic lupus erythematosus and influences B-cell signaling and activation. *Nat Genet*. 2012;44(11):1227-1230. doi:10.1038/ng.2439.
20. Freedman BI, Langefeld CD, Andringa KK, et al. End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014;66(2):390-396. doi:10.1002/art.38220.
21. Jeffries MA, Dozmorov M, Tang Y, Merrill JT, Wren JD, Sawalha AH. Genome-wide DNA methylation patterns in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Epigenetics*. 2011;6(5):593-601.
22. Coit P, Yalavarthi S, Ognenovski M, et al. Epigenome profiling reveals significant DNA demethylation of interferon signature genes in lupus neutrophils. *J Autoimmun*. 2015;58:59-66. doi:10.1016/j.jaut.2015.01.004.
23. Zhang Z, Song L, Maurer K, Petri MA, Sullivan KE. Global H4 acetylation analysis by ChIP-chip in systemic lupus erythematosus monocytes. *Genes Immun*. 2010;11(2):124-133. doi:10.1038/gene.2009.66.
24. Wu Z, Li X, Qin H, Zhu X, Xu J, Shi W. Ultraviolet B enhances DNA hypomethylation of CD4+ T cells in systemic lupus erythematosus via inhibiting DNMT1 catalytic activity. *J Dermatol Sci*. 2013;71(3):167-173. doi:10.1016/j.jdermsci.2013.04.022.
25. Nelson P, Rylance P, Roden D, Trela M, Tugnet N. Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(6):596-605. doi:10.1177/0961203314531637.

26. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1997;100(12):3019-3026. doi:10.1172/JCI119856.
27. Niewold TB, Clark DN, Salloum R, Poole BD. Interferon alpha in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:948364. doi:10.1155/2010/948364.
28. Münz C, Lünemann JD, Getts MT, Miller SD. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol.* 2009;9(4):246-258. doi:10.1038/nri2527.
29. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(1):99-105. doi:10.1007/s00403-008-0895-5.
30. Portanova JP, Arndt RE, Tan EM, Kotzin BL. Anti-histone antibodies in idiopathic and drug-induced lupus recognize distinct intrahistone regions. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1987;138(2):446-451.
31. Pretel M, Marquès L, España A. Drug-induced lupus erythematosus. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2014;105(1):18-30. doi:10.1016/j.ad.2012.09.007.
32. Jiang X, Khursigara G, Rubin RL. Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. *Science.* 1994;266(5186):810-813.
33. Yung RL, Johnson KJ, Richardson BC. New concepts in the pathogenesis of drug-induced lupus. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* 1995;73(6):746-759.
34. Mazari L, Ouarzane M, Zouali M. Subversion of B lymphocyte tolerance by hydralazine, a potential mechanism for drug-induced lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(15):6317-6322. doi:10.1073/pnas.0610434104.
35. Reed BR, Huff JC, Jones SK, Orton PW, Lee LA, Norris DA. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hydrochlorothiazide therapy. *Ann Intern Med.* 1985;103(1):49-51.
36. Lowe GC, Lowe G, Henderson CL, Grau RH, Hansen CB, Sontheimer RD. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):465-472. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10110.x.
37. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):342-351. doi:10.1111/bjd.12699.
38. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatol Oxf Engl.* 2009;48(7):716-720. doi:10.1093/rheumatology/kep080.
39. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. doi:10.1002/1529-0131(199709)40:9<1725::AID-ART29>3.0.CO;2-Y.

40. Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, et al. Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(1):86-95. doi:10.1067/mjd.2001.114589.
41. Robinson ES, Werth VP. The role of cytokines in the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Cytokine*. March 2015. doi:10.1016/j.cyto.2015.01.031.
42. Sáenz-Corral CI, Vega-Memíje ME, Martínez-Luna E, et al. Apoptosis in chronic cutaneous lupus erythematosus, discoid lupus, and lupus profundus. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):7260-7265.
43. Lin JH, Dutz JP, Sontheimer RD, Werth VP. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;33(1-2):85-106. doi:10.1007/s12016-007-0031-x.
44. Kuhn A, Herrmann M, Kleber S, et al. Accumulation of apoptotic cells in the epidermis of patients with cutaneous lupus erythematosus after ultraviolet irradiation. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):939-950. doi:10.1002/art.21658.
45. Yin Q, Xu X, Lin Y, Lv J, Zhao L, He R. Ultraviolet B irradiation induces skin accumulation of plasmacytoid dendritic cells: a possible role for chemerin. *Autoimmunity*. 2014;47(3):185-192. doi:10.3109/08916934.2013.866105.
46. Zahn S, Graef M, Patsinakidis N, et al. Ultraviolet light protection by a sunscreen prevents interferon-driven skin inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol*. 2014;23(7):516-518. doi:10.1111/exd.12428.
47. Dorgham K, Amoura Z, Parizot C, et al. Ultraviolet light converts propranolol, a nonselective β -blocker and potential lupus-inducing drug, into a proinflammatory AhR ligand. *Eur J Immunol*. 2015;45(11):3174-3187. doi:10.1002/eji.201445144.
48. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):953-962.
49. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2550-2558. doi:10.1056/NEJMoa051135.
50. Jiang F, Li S, Jia C. Smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and cumulative meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(11):1885-1892. doi:10.1007/s10067-015-3008-9.
51. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus*. 2006;15(11):737-745.
52. Kaisho T. Pathogen sensors and chemokine receptors in dendritic cell subsets. *Vaccine*. 2012;30(52):7652-7657. doi:10.1016/j.vaccine.2012.10.043.
53. Migita K, Miyashita T, Maeda Y, et al. Reduced blood BDCA-2⁺ (lymphoid) and CD11c⁺ (myeloid) dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2005;142(1):84-91. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02897.x.

54. Tucci M, Quatraro C, Lombardi L, Pellegrino C, Dammacco F, Silvestris F. Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: role of interleukin-18. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):251-262. doi:10.1002/art.23186.
55. Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, Brandtzaeg P, Jahnsen FL. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- alpha/beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. *Am J Pathol.* 2001;159(1):237-243.
56. Blomberg S, Eloranta ML, Cederblad B, Nordlin K, Alm GV, Rönnblom L. Presence of cutaneous interferon-alpha producing cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10(7):484-490.
57. Rowland SL, Riggs JM, Gilfillan S, et al. Early, transient depletion of plasmacytoid dendritic cells ameliorates autoimmunity in a lupus model. *J Exp Med.* 2014;211(10):1977-1991. doi:10.1084/jem.20132620.
58. Jin O, Kavikondala S, Mok M-Y, et al. Abnormalities in circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R137. doi:10.1186/ar3075.
59. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3(73):73ra19. doi:10.1126/scitranslmed.3001180.
60. Zahn S, Rehkämper C, Ferring-Schmitt S, Bieber T, Tüting T, Wenzel J. Interferon- α stimulates TRAIL expression in human keratinocytes and peripheral blood mononuclear cells: implications for the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1118-1123. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10479.x.
61. McGaha TL, Chen Y, Ravishankar B, van Rooijen N, Karlsson MCI. Marginal zone macrophages suppress innate and adaptive immunity to apoptotic cells in the spleen. *Blood.* 2011;117(20):5403-5412. doi:10.1182/blood-2010-11-320028.
62. Li H, Fu Y-X, Wu Q, et al. Interferon-induced mechanosensing defects impede apoptotic cell clearance in lupus. *J Clin Invest.* 2015;125(7):2877-2890. doi:10.1172/JCI81059.
63. Sjöstrand M, Johansson A, Aqrabi L, Olsson T, Wahren-Herlenius M, Espinosa A. The Expression of BAFF Is Controlled by IRF Transcription Factors. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2016;196(1):91-96. doi:10.4049/jimmunol.1501061.
64. Yasuda K, Richez C, Maciaszek JW, et al. Murine dendritic cell type I IFN production induced by human IgG-RNA immune complexes is IFN regulatory factor (IRF)5 and IRF7 dependent and is required for IL-6 production. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2007;178(11):6876-6885.
65. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1579-1588. doi:10.1002/art.22578.
66. Liu Z, Bethunaickan R, Huang W, et al. Interferon- α accelerates murine systemic lupus erythematosus in a T cell-dependent manner. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):219-229. doi:10.1002/art.30087.

67. Migliorini A, Angelotti ML, Mulay SR, et al. The antiviral cytokines IFN- α and IFN- β modulate parietal epithelial cells and promote podocyte loss: implications for IFN toxicity, viral glomerulonephritis, and glomerular regeneration. *Am J Pathol*. 2013;183(2):431-440. doi:10.1016/j.ajpath.2013.04.017.
68. Yu G, Boone T, Delaney J, et al. APRIL and TALL-I and receptors BCMA and TACI: system for regulating humoral immunity. *Nat Immunol*. 2000;1(3):252-256. doi:10.1038/79802.
69. Smith CK, Kaplan MJ. The role of neutrophils in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(5):448-453. doi:10.1097/BOR.000000000000197.
70. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):365-373. doi:10.1038/nrrheum.2014.33.
71. Lindau D, Mussard J, Rabsteyn A, et al. TLR9 independent interferon α production by neutrophils on NETosis in response to circulating chromatin, a key lupus autoantigen. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2199-2207. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203041.
72. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011;3(73):73ra20. doi:10.1126/scitranslmed.3001201.
73. Tian J, Avalos AM, Mao S-Y, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat Immunol*. 2007;8(5):487-496. doi:10.1038/ni1457.
74. Li Y, Lee PY, Reeves WH. Monocyte and macrophage abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2010;58(5):355-364. doi:10.1007/s00005-010-0093-y.
75. Spada R, Rojas JM, Barber DF. Recent findings on the role of natural killer cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Leukoc Biol*. 2015;98(4):479-487. doi:10.1189/jlb.4RU0315-081RR.
76. Dema B, Charles N. Advances in mechanisms of systemic lupus erythematosus. *Discov Med*. 2014;17(95):247-255.
77. Chan O, Shlomchik MJ. A new role for B cells in systemic autoimmunity: B cells promote spontaneous T cell activation in MRL-lpr/lpr mice. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1998;160(1):51-59.
78. Chan OT, Hannum LG, Haberman AM, Madaio MP, Shlomchik MJ. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus. *J Exp Med*. 1999;189(10):1639-1648.
79. Giltiay NV, Chappell CP, Clark EA. B-cell selection and the development of autoantibodies. *Arthritis Res Ther*. 2012;14 Suppl 4:S1. doi:10.1186/ar3918.
80. Mackay F, Schneider P. Cracking the BAFF code. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(7):491-502. doi:10.1038/nri2572.

81. Kil LP, de Bruijn MJW, van Nimwegen M, et al. Btk levels set the threshold for B-cell activation and negative selection of autoreactive B cells in mice. *Blood*. 2012;119(16):3744-3756. doi:10.1182/blood-2011-12-397919.
82. Groom JR, Fletcher CA, Walters SN, et al. BAFF and MyD88 signals promote a lupuslike disease independent of T cells. *J Exp Med*. 2007;204(8):1959-1971. doi:10.1084/jem.20062567.
83. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, Young JW, Meffre E, Nussenzweig MC. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science*. 2003;301(5638):1374-1377. doi:10.1126/science.1086907.
84. Ravirajan CT, Rahman MA, Papadaki L, et al. Genetic, structural and functional properties of an IgG DNA-binding monoclonal antibody from a lupus patient with nephritis. *Eur J Immunol*. 1998;28(1):339-350. doi:10.1002/(SICI)1521-4141(199801)28:01<339::AID-IMMU339>3.0.CO;2-C.
85. Vlahakos D, Foster MH, Ucci AA, Barrett KJ, Datta SK, Madaio MP. Murine monoclonal anti-DNA antibodies penetrate cells, bind to nuclei, and induce glomerular proliferation and proteinuria in vivo. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1992;2(8):1345-1354.
86. Kramers C, Hylkema MN, van Bruggen MC, et al. Anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosomal antigens show anti-DNA reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vivo. *J Clin Invest*. 1994;94(2):568-577. doi:10.1172/JCI117371.
87. van Bruggen MC, Walgreen B, Rijke TP, et al. Antigen specificity of anti-nuclear antibodies complexed to nucleosomes determines glomerular basement membrane binding in vivo. *Eur J Immunol*. 1997;27(6):1564-1569. doi:10.1002/eji.1830270636.
88. Mostoslavsky G, Fischel R, Yachimovich N, et al. Lupus anti-DNA autoantibodies cross-react with a glomerular structural protein: a case for tissue injury by molecular mimicry. *Eur J Immunol*. 2001;31(4):1221-1227. doi:10.1002/1521-4141(200104)31:4<1221::AID-IMMU1221>3.0.CO;2-P.
89. Deocharan B, Qing X, Lichauro J, Putterman C. Alpha-actinin is a cross-reactive renal target for pathogenic anti-DNA antibodies. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2002;168(6):3072-3078.
90. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res*. 2014;2014:419029. doi:10.1155/2014/419029.
91. Shah K, Lee W-W, Lee S-H, et al. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R53. doi:10.1186/ar2964.
92. Longhi MP, Trumpfheller C, Idoyaga J, et al. Dendritic cells require a systemic type I interferon response to mature and induce CD4+ Th1 immunity with poly IC as adjuvant. *J Exp Med*. 2009;206(7):1589-1602. doi:10.1084/jem.20090247.
93. Shin MS, Lee N, Kang I. Effector T-cell subsets in systemic lupus erythematosus: update focusing on Th17 cells. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):444-448. doi:10.1097/BOR.0b013e328349a255.

94. Zhang Z, Kyttaris VC, Tsokos GC. The role of IL-23/IL-17 axis in lupus nephritis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2009;183(5):3160-3169. doi:10.4049/jimmunol.0900385.
95. Ettinger R, Sims GP, Robbins R, et al. IL-21 and BAFF/BLyS synergize in stimulating plasma cell differentiation from a unique population of human splenic memory B cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2007;178(5):2872-2882.
96. Scheinecker C, Bonelli M, Smolen JS. Pathogenetic aspects of systemic lupus erythematosus with an emphasis on regulatory T cells. *J Autoimmun*. 2010;35(3):269-275. doi:10.1016/j.jaut.2010.06.018.
97. Weigert O, von Spee C, Undeutsch R, Kloke L, Humrich JY, Riemekasten G. CD4+Foxp3+ regulatory T cells prolong drug-induced disease remission in (NZBxNZW) F1 lupus mice. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R35. doi:10.1186/ar4188.
98. Matsuoka K, Koreth J, Kim HT, et al. Low-dose interleukin-2 therapy restores regulatory T cell homeostasis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Sci Transl Med*. 2013;5(179):179ra43. doi:10.1126/scitranslmed.3005265.
99. Humrich JY, von Spee-Mayer C, Siegert E, et al. Rapid induction of clinical remission by low-dose interleukin-2 in a patient with refractory SLE. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):791-792. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206506.
100. Thornton AM, Shevach EM. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J Exp Med*. 1998;188(2):287-296.
101. McNally A, Hill GR, Sparwasser T, Thomas R, Steptoe RJ. CD4+CD25+ regulatory T cells control CD8+ T-cell effector differentiation by modulating IL-2 homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(18):7529-7534. doi:10.1073/pnas.1103782108.
102. Lim HW, Hillsamer P, Banham AH, Kim CH. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2005;175(7):4180-4183.
103. Ohl K, Tenbrock K. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol*. 2015;45(2):344-355. doi:10.1002/eji.201344280.
104. Dolff S, Bijl M, Huitema MG, Limburg PC, Kallenberg CGM, Abdulahad WH. Disturbed Th1, Th2, Th17 and T(reg) balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2011;141(2):197-204. doi:10.1016/j.clim.2011.08.005.
105. Mathian A, Jouenne R, Chader D, et al. Regulatory T Cell Responses to High-Dose Methylprednisolone in Active Systemic Lupus Erythematosus. *PloS One*. 2015;10(12):e0143689. doi:10.1371/journal.pone.0143689.
106. Hejazi EZ, Werth VP. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(2):135-146. doi:10.1007/s40257-016-0173-9.

107. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev*. 2014;13(11):1082-1089. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.034.
108. Durosaro O, Davis MDP, Reed KB, Rohlinger AL. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):249-253. doi:10.1001/archdermatol.2009.21.
109. Deligny C, Clyti E, Sainte-Marie D, et al. Incidence of chronic cutaneous lupus erythematosus in French Guiana: a retrospective population-based study. *Arthritis Care Res*. 2010;62(2):279-282. doi:10.1002/acr.20079.
110. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1335-1341. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10272.x.
111. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4(4):471-475.
112. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, et al. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):444-454. doi:10.1016/j.autrev.2012.08.019.
113. Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol*. 1979;115(12):1409-1415.
114. Bangert JL, Freeman RG, Sontheimer RD, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. Comparative histopathologic findings. *Arch Dermatol*. 1984;120(3):332-337.
115. David-Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD, Golitz LE, Lee LA. Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 1992;99(3):251-257.
116. Vera-Recabarren MA, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):91-101. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09472.x.
117. Schmitt V, Meuth AM, Amler S, et al. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):64-73. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09401.x.
118. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Photosensitivity, phototesting, and photoprotection in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(9):1036-1046. doi:10.1177/0961203310370344.

119. Callen JP, Klein J. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical, serologic, immunogenetic, and therapeutic considerations in seventy-two patients. *Arthritis Rheum.* 1988;31(8):1007-1013.
120. Callen JP. Chronic cutaneous lupus erythematosus. Clinical, laboratory, therapeutic, and prognostic examination of 62 patients. *Arch Dermatol.* 1982;118(6):412-416.
121. Bouaziz JD, Barete S, Le Pelletier F, Amoura Z, Piette JC, Francès C. Cutaneous lesions of the digits in systemic lupus erythematosus: 50 cases. *Lupus.* 2007;16(3):163-167.
122. Franceschini F, Calzavara-Pinton P, Valsecchi L, et al. Chilblain lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro. *Adv Exp Med Biol.* 1999;455:167-171.
123. Millard LG, Rowell NR. Chilblain lupus erythematosus (Hutchinson). A clinical and laboratory study of 17 patients. *Br J Dermatol.* 1978;98(5):497-506.
124. Su WP, Perniciaro C, Rogers RS, White JW. Chilblain lupus erythematosus (lupus pernio): clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis.* 1994;54(6):395-399.
125. Viguier M, Pinquier L, Cavelier-Balloy B, et al. Clinical and histopathologic features and immunologic variables in patients with severe chilblains. A study of the relationship to lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(3):180-188.
126. Peters MS, Su WP. Lupus erythematosus panniculitis. *Med Clin North Am.* 1989;73(5):1113-1126.
127. Sánchez NP, Peters MS, Winkelmann RK. The histopathology of lupus erythematosus panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1981;5(6):673-680.
128. Tuffanelli DL. Lupus erythematosus panniculitis (profundus). *Arch Dermatol.* 1971;103(3):231-242.
129. Jacyk WK, Bhana KN. Lupus erythematosus profundus in black South Africans. *Int J Dermatol.* 2006;45(6):717-721. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02770.x.
130. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus--a neglected subset of cutaneous Lupus erythematosus: report of 40 cases. *Arch Dermatol.* 2000;136(8):1033-1041.
131. Rodriguez-Caruncho C, Bielsa I, Fernández-Figueras MT, Roca J, Carrascosa JM, Ferrándiz C. Lupus erythematosus tumidus: a clinical and histological study of 25 cases. *Lupus.* 2015;24(7):751-755. doi:10.1177/0961203314560204.
132. Díaz-Jouanen E, DeHoratius RJ, Alarcón-Segovia D, Messner RP. Systemic lupus erythematosus presenting as panniculitis (lupus profundus). *Ann Intern Med.* 1975;82(3):376-379.
133. Sánchez NP, Peters MS, Winkelmann RK. The histopathology of lupus erythematosus panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1981;5(6):673-680.

134. Watanabe T, Tsuchida T. Lupus erythematosus profundus: a cutaneous marker for a distinct clinical subset? *Br J Dermatol*. 1996;134(1):123-125.
135. Ng PP-L, Tan SH, Tan T. Lupus erythematosus panniculitis: a clinicopathologic study. *Int J Dermatol*. 2002;41(8):488-490.
136. Gougerot H, Burnier R. Lupus érythémateux “tumidus”. *Bull Soc Fr Dermatol syphiligr*.1930;37:1291-1292.
137. Wallace DJ. The history of antimalarials. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1:S2-3.
138. Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet Lond Engl*. 1951;2(6687):755-758.
139. Goldman L, Cole DP, Preston RH. Chloroquine diphosphate in treatment of discoid lupus erythematosus. *J Am Med Assoc*. 1953;152(15):1428-1429.
140. LEWIS HM, FRUMESS GM. Plaquenil in the treatment of discoid lupus erythematosus; a preliminary report. *AMA Arch Dermatol*. 1956;73(6):576-581.
141. Christiansen JV. Treatment of lupus erythematosus with chloroquine; therapeutic results and a comparison of the value of chloroquine and mepacrine. *Br J Dermatol*. 1957;69(5):157-168.
142. Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH, Venuturupalli SR. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(9):522-533. doi:10.1038/nrrheum.2012.106.
143. Tett SE. Clinical pharmacokinetics of slow-acting antirheumatic drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1993;25(5):392-407. doi:10.2165/00003088-199325050-00005.
144. Tett SE, Cutler DJ, Day RO, Brown KF. A dose-ranging study of the pharmacokinetics of hydroxy-chloroquine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;26(3):303-313.
145. Tett S, Day R, Cutler D. Hydroxychloroquine relative bioavailability: within subject reproducibility. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41(3):244-246.
146. McChesney EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med*. 1983;75(1A):11-18.
147. Shaffer B, Cahn MM, Levy EJ. Absorption of antimalarial drugs in human skin; spectroscopic and chemical analysis in epidermis and corium. *J Invest Dermatol*. 1958;30(6):341-345.
148. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324(3):150-154. doi:10.1056/NEJM199101173240303.
149. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US

- cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1168-1172. doi:10.1136/ard.2006.068676.
150. Akhavan PS, Su J, Lou W, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2013;40(6):831-841. doi:10.3899/jrheum.120572.
 151. Lamphier M, Zheng W, Latz E, et al. Novel small molecule inhibitors of TLR7 and TLR9: mechanism of action and efficacy in vivo. *Mol Pharmacol*. 2014;85(3):429-440. doi:10.1124/mol.113.089821.
 152. Kuznik A, Bencina M, Svajger U, Jeras M, Rozman B, Jerala R. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2011;186(8):4794-4804. doi:10.4049/jimmunol.1000702.
 153. Wozniacka A, Lesiak A, Boncela J, Smolarczyk K, McCauliffe DP, Sysa-Jedrzejowska A. The influence of antimalarial treatment on IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha mRNA expression on UVB-irradiated skin in systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2008;159(5):1124-1130. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08804.x.
 154. Lesiak A, Narbutt J, Kobos J, et al. Systematic administration of chloroquine in discoid lupus erythematosus reduces skin lesions via inhibition of angiogenesis. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(5):570-575. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.03006.x.
 155. Smith CK, Vivekanandan-Giri A, Tang C, et al. Neutrophil extracellular trap-derived enzymes oxidize high-density lipoprotein: an additional proatherogenic mechanism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014;66(9):2532-2544. doi:10.1002/art.38703.
 156. Cepika A-M, Soldo Jureša D, Morović Vergles J, et al. Decrease in circulating DNA, IL-10 and BAFF levels in newly-diagnosed SLE patients after corticosteroid and chloroquine treatment. *Cell Immunol*. 2012;276(1-2):196-203. doi:10.1016/j.cellimm.2012.05.009.
 157. Silva JC da, Mariz HA, Rocha LF da, et al. Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clin São Paulo Braz*. 2013;68(6):766-771. doi:10.6061/clinics/2013(06)07.
 158. Zhao L, Ma H, Jiang Z, Jiang Y, Ma N. Immunoregulation therapy changes the frequency of interleukin (IL)-22+ CD4+ T cells in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(1):212-218. doi:10.1111/cei.12330.
 159. Sailler L, Puissant B, Méliani P, et al. Blood concentrations of hydroxychloroquine and its desethyl derivative correlate negatively with the percentage of CD45RO+ cells among CD4+ lymphocytes in hydroxychloroquine-treated lupus patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:41-50.
 160. Nguyen TQ, Capra JD, Sontheimer RD. 4-Aminoquinoline antimalarials enhance UV-B induced c-jun transcriptional activation. *Lupus*. 1998;7(3):148-153.

161. Sjölin-Forsberg G, Berne B, Eggelte TA, Karlsson-Parra A. In situ localization of chloroquine and immunohistological studies in UVB-irradiated skin of photosensitive patients. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(3):228-231.
162. Wozniacka A, Carter A, McCauliffe DP. Antimalarials in cutaneous lupus erythematosus: mechanisms of therapeutic benefit. *Lupus.* 2002;11(2):71-81.
163. Wozniacka A, Lesiak A, Narbutt J, Kobos J, Pavel S, Sysa-Jedrzejowska A. Chloroquine treatment reduces the number of cutaneous HLA-DR+ and CD1a+ cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(2):89-94.
164. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;23(2 Suppl 1):82-91.
165. Humbert M, Bertolino P, Forquet F, et al. Major histocompatibility complex class II-restricted presentation of secreted and endoplasmic reticulum resident antigens requires the invariant chains and is sensitive to lysosomotropic agents. *Eur J Immunol.* 1993;23(12):3167-3172. doi:10.1002/eji.1830231219.
166. Bondeson J, Sundler R. Antimalarial drugs inhibit phospholipase A2 activation and induction of interleukin 1beta and tumor necrosis factor alpha in macrophages: implications for their mode of action in rheumatoid arthritis. *Gen Pharmacol.* 1998;30(3):357-366.
167. el Tahir KE. Influence of niridazole and chloroquine on arterial and myometrial prostacyclin synthesis. *Br J Pharmacol.* 1987;92(3):567-572.
168. Segal-Eiras A, Segura GM, Babini JC, Arturi AS, Fraguera JM, Marcos JC. Effect of antimalarial treatment on circulating immune complexes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1985;12(1):87-89.
169. Sacre K, Criswell LA, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R155. doi:10.1186/ar3895.
170. Zhao LD, Li Y, Smith MF, et al. Expressions of BAFF/BAFF receptors and their correlation with disease activity in Chinese SLE patients. *Lupus.* 2010;19(13):1534-1549. doi:10.1177/0961203310375268.
171. Costedoat-Chalumeau N, Le Guern V, Piette J-C. Determining adherence to therapeutic regimens in patients with chronic illness: comment on the article by Waimann et Al. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2014;66(3):770. doi:10.1002/art.38243.
172. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3284-3290. doi:10.1002/art.22156.
173. Francès C, Cosnes A, Duhaut P, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus: a French multicenter

- prospective study. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):479-484. doi:10.1001/archdermatol.2011.2558.
174. Townend BS, Sturm JW, Whyte S. Quinine associated blindness. *Aust Fam Physician*. 2004;33(8):627-628.
175. Costedoat-Chalumeau N, Dunogu e B, Leroux G, et al. A Critical Review of the Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine on the Eye. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(3):317-326. doi:10.1007/s12016-015-8469-8.
176. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20-28. doi:10.1136/ard.2008.101766.
177. Raines MF, Bhargava SK, Rosen ES. The blood-retinal barrier in chloroquine retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30(8):1726-1731.
178. Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology*. 2003;110(7):1321-1326. doi:10.1016/S0161-6420(03)00409-3.
179. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2010;62(6):775-784. doi:10.1002/acr.20133.
180. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1453-1460. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.3459.
181. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2002;109(7):1377-1382.
182. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Lyons JS, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(2):415-422. doi:10.1016/j.ophtha.2010.11.017.
183. Easterbrook M. Long-term course of antimalarial maculopathy after cessation of treatment. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol*. 1992;27(5):237-239.
184. Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(9):1105-1112. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.1099.
185. Jallouli M, Franc es C, Piette J-C, et al. Hydroxychloroquine-induced pigmentation in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(8):935-940. doi:10.1001/jamadermatol.2013.709.

186. Jiménez-Alonso J, Tercedor J, Jáimez L, García-Lora E. Antimalarial drug-induced aquagenic-type pruritus in patients with lupus. *Arthritis Rheum.* 1998;41(4):744-745. doi:10.1002/1529-0131(199804)41:4<744::AID-ART26>3.0.CO;2-F.
187. Costedoat-Chalumeau N, Hulot J-S, Amoura Z, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatol Oxf Engl.* 2007;46(5):808-810. doi:10.1093/rheumatology/kel402.
188. Tönnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy - a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2013;35(3):434-442. doi:10.3109/08923973.2013.780078.
189. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Médicale Paris Fr 1983.* 2014;43(6 Pt 2):e167-180. doi:10.1016/j.lpm.2014.03.007.
190. Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J Rheumatol.* 2000;27(12):2927-2931.
191. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA J Am Med Assoc.* 2000;283(15):2008-2012.
192. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603-605. doi:10.1007/s10654-010-9491-z.
193. Kuhn A, Sigges J, Biazar C, et al. Influence of Smoking on Disease Severity and Antimalarial Therapy in Cutaneous Lupus Erythematosus: Analysis of 1002 Patients from the EUSCLE Database. *Br J Dermatol.* March 2014. doi:10.1111/bjd.13006.
194. Chasset F, Francès C, Barete S, Amoura Z, Arnaud L. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(4):634-639. doi:10.1016/j.jaad.2014.12.025.
195. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 2005;125(5):889-894. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23889.x.
196. Klein R, Moghadam-Kia S, LoMonico J, et al. Development of the CLASI as a tool to measure disease severity and responsiveness to therapy in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2011;147(2):203-208. doi:10.1001/archdermatol.2010.435.
197. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67(11):974-978. doi:10.1136/jech-2013-203104.
198. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177-188.

199. Spann CR, Callen JP, Klein JB, Kulick KB. Clinical, serologic and immunogenetic studies in patients with chronic cutaneous (discoid) lupus erythematosus who have verrucous and/or hypertrophic skin lesions. *J Rheumatol*. 1988;15(2):256-261.
200. Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, Kind P, Mensing H. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol*. 1992;127(5):513-518.
201. Le Bozec P, La Guyadec T, Crickx B, Grossin M, Belaïch S. [Chronic lupus erythematosus in lupus disease. Retrospective study of 136 patients]. *Presse Médicale Paris Fr 1983*. 1994;23(35):1598-1602.
202. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol*. 1998;25(9):1716-1719.
203. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(6):983-987.
204. Versapuech J, Beylot-Barry M, Doutre MS, Beylot C. [Subacute cutaneous lupus. Evolutive and therapeutic features of a series of 24 cases]. *Presse Médicale Paris Fr 1983*. 2000;29(29):1596-1599.
205. Lardet D, Martin S, Truchetet F, Cuny JF, Virion JM, Schmutz JL. [Effect of smoking on the effectiveness of antimalarial drugs for cutaneous lesions of patients with lupus: assessment in a prospective study]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2004;25(11):786-791. doi:10.1016/j.revmed.2004.07.005.
206. Chierigato C, Barba A, Zini A, Peroni A, Magnanini M, Rosina P. Discoid lupus erythematosus: clinical and pathological study of 24 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2004;18(1):113.
207. Choonhakarn C, Poonsriaram A, Chaivoramukul J. Lupus erythematosus tumidus. *Int J Dermatol*. 2004;43(11):815-818. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02073.x.
208. Bezerra ELM, Vilar MJP, da Trindade Neto PB, Sato EI. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3073-3078. doi:10.1002/art.21358.
209. Kreuter A, Gaifullina R, Tigges C, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Lupus erythematosus tumidus: response to antimalarial treatment in 36 patients with emphasis on smoking. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):244-248. doi:10.1001/archdermatol.2008.592.
210. Cozzani E, Christana K, Rongioletti F, Rebora A, Parodi A. Lupus erythematosus tumidus: clinical, histopathological and serological aspects and therapy response of 21 patients. *Eur J Dermatol EJD*. 2010;20(6):797-801. doi:10.1684/ejd.2010.1098.
211. Mahfoudh A, Khaled A, Chtourou O, et al. [Chronic lupus erythematosus: 104 Tunisian cases]. *Tunis Médicale*. 2010;88(10):742-745.

212. Wahie S, Daly AK, Cordell HJ, et al. Clinical and pharmacogenetic influences on response to hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *J Invest Dermatol.* 2011;131(10):1981-1986. doi:10.1038/jid.2011.167.
213. Chang AY, Piette EW, Foering KP, Tenhave TR, Okawa J, Werth VP. Response to antimalarial agents in cutaneous lupus erythematosus: a prospective analysis. *Arch Dermatol.* 2011;147(11):1261-1267. doi:10.1001/archdermatol.2011.191.
214. Piette EW, Foering KP, Chang AY, et al. Impact of smoking in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2012;148(3):317-322. doi:10.1001/archdermatol.2011.342.
215. Ikeda T, Kanazawa N, Furukawa F. Hydroxychloroquine administration for Japanese lupus erythematosus in Wakayama: a pilot study. *J Dermatol.* 2012;39(6):531-535. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01448.x.
216. Islam MN, Hossain M, Haq SA, Alam MN, Ten Klooster PM, Rasker JJ. Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(1):62-68. doi:10.1111/j.1756-185X.2011.01665.x.
217. Yokogawa N, Tanikawa A, Amagai M, et al. Response to hydroxychloroquine in Japanese patients with lupus-related skin disease using the cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index (CLASI). *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* 2013;23(2):318-322. doi:10.1007/s10165-012-0656-3.
218. Momose Y, Arai S, Eto H, Kishimoto M, Okada M. Experience with the use of hydroxychloroquine for the treatment of lupus erythematosus. *J Dermatol.* 2013;40(2):94-97. doi:10.1111/1346-8138.12005.
219. Oremus M, Wolfson C, Perrault A, Demers L, Momoli F, Moride Y. Interrater reliability of the modified Jadad quality scale for systematic reviews of Alzheimer's disease drug trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2001;12(3):232-236. doi:51263.
220. Feldmann R, Salomon D, Saurat JH. The association of the two antimalarials chloroquine and quinacrine for treatment-resistant chronic and subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatol Basel Switz.* 1994;189(4):425-427.
221. Lipsker D, Piette JC, Cacoub P, Godeau P, Frances C. Chloroquine-quinacrine association in resistant cutaneous lupus. *Dermatol Basel Switz.* 1995;190(3):257-258.
222. Cavazzana I, Sala R, Bazzani C, et al. Treatment of lupus skin involvement with quinacrine and hydroxychloroquine. *Lupus.* 2009;18(8):735-739. doi:10.1177/0961203308101714.
223. Leroux G, Costedoat-Chalumeau N, Hulot J-S, et al. Relationship between blood hydroxychloroquine and desethylchloroquine concentrations and cigarette smoking in treated patients with connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1547-1548. doi:10.1136/ard.2007.072587.

224. Kwatra SG. Toll-like receptor-9 signaling and decreased efficacy of antimalarial drugs in smokers with cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):e79. doi:10.1016/j.jaad.2015.04.068.
225. Julian MW, Shao G, Schlesinger LS, et al. Nicotine treatment improves Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 9 responsiveness in active pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2013;143(2):461-470. doi:10.1378/chest.12-0383.
226. Chasset F, Francès C, Arnaud L. Smoking enhances Toll-like receptor-9 responsiveness and type I interferon production in plasmacytoid dendritic cells in patients with cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):e81. doi:10.1016/j.jaad.2015.05.023.
227. Cortés-Hernández J, Torres-Salido M, Castro-Marrero J, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J. Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: prognostic factors of clinical outcome. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):616-623. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10693.x.
228. Briani C, Zara G, Rondinone R, et al. Positive and negative effects of thalidomide on refractory cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005;38(7):549-555. doi:10.1080/08916930500285790.
229. Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, Vogelsang G. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology*. 2002;59(12):1872-1875.
230. Fennira F, Chasset F, Soubrier M, Cordel N, Petit A, Francès C. Lenalidomide for refractory chronic and subacute cutaneous lupus erythematosus: 16 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1248-1251. doi:10.1016/j.jaad.2016.01.054.
231. Munster T, Gibbs JP, Shen D, et al. Hydroxychloroquine concentration-response relationships in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1460-1469. doi:10.1002/art.10307.
232. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015;23(5):231-269. doi:10.1007/s10787-015-0239-y.
233. Kuhn A, Meuth AM, Bein D, et al. Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): a modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2010;163(1):83-92. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09799.x.
234. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot J-S, et al. Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):821-824. doi:10.1136/ard.2006.067835.
235. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. doi:10.1002/art.34473.

236. Tett SE, Day RO, Cutler DJ. Concentration-effect relationship of hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis--a cross sectional study. *J Rheumatol*. 1993;20(11):1874-1879.
237. Tsang-A-Sjoe MWP, Bultink IEM, Voskuyl AE. Long-term evaluation of antimalarials in a Dutch SLE cohort: intolerance and other reasons for non-use. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(1):95-100.
238. Lyons JS, Severns ML. Using multifocal ERG ring ratios to detect and follow Plaquenil retinal toxicity: a review : Review of mfERG ring ratios in Plaquenil toxicity. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 2009;118(1):29-36. doi:10.1007/s10633-008-9130-0.
239. Ingster-Moati I, Crochet M, Manchon E, et al. [Analysis of 925 patients on long-term hydroxychloroquine or chloroquine treatment: results of ophthalmological screening]. *J Fr Ophtalmol*. 2004;27(4):367-373.
240. Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G, et al. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(3):329-340. doi:10.1016/j.berh.2013.07.001.

Annexes 1

Equation de recherche MEDLINE :

((("Panniculitis, Lupus Erythematosus"[Mesh]) OR ("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR ("Lupus Erythematosus, Discoid"[Mesh]) OR ("Lupus Erythematosus, Cutaneous"[Mesh]) OR ("acute cutaneous lupus erythematosus"[All Fields]) OR ("chronic cutaneous lupus erythematosus"[All Fields]) OR ("cutaneous lupus erythematosus"[All Fields]) OR ("discoid cutaneous lupus erythematosus"[All Fields]) OR ("intermittent cutaneous lupus erythematosus"[All Fields]) OR ("subacute cutaneous lupus erythematosus "[All Fields]) OR ("Lupus Erythematosus panniculitis"[All Fields]) OR ("Lupus erythematosus profundus"[All Fields]) OR ("Lupus erythematosus tumidus"[All Fields]) OR ("Chilblain lupus erythematosus"[All Fields]) OR ("acute lupus"[All Fields]) OR ("discoid lupus"[All Fields]) OR ("chronic lupus"[All Fields]) OR "subacute lupus"[All Fields]) OR ("cutaneous lupus"[All Fields])) AND (("Treatment Outcome"[Mesh] OR "Therapeutics"[Mesh]) OR "Therapeutic Uses"[Mesh] OR "therapeutic efficacy"[All Fields] OR "efficacy" [All Fields])) AND (("Hydroxychloroquine"[Mesh]) OR ("Chloroquine"[Mesh]) OR ("antimalarials"[All Fields]))

Equation de recherché EMBASE:

'discoid lupus erythematosus'/exp OR 'discoid lupus erythematosus' OR 'skin lupus erythematosus'/exp OR 'skin lupus erythematosus' OR 'lupus erythematosus'/exp OR 'lupus erythematosus' OR 'systemic lupus erythematosus'/exp OR 'systemic lupus erythematosus' OR 'panniculitis skin lupus erythematosus' OR 'acute cutaneous lupus erythematosus' OR 'discoid cutaneous lupus erythematosus' OR 'chronic cutaneous lupus erythematosus' OR 'cutaneous lupus erythematosus'/exp OR 'cutaneous lupus erythematosus' OR 'intermittent cutaneous lupus erythematosus' OR 'subacute cutaneous lupus erythematosus'/exp OR 'subacute cutaneous lupus erythematosus' OR 'lupus erythematosus profundus' OR 'lupus erythematosus tumidus' OR 'chilblain lupus erythematosus' OR 'acute lupus' OR 'discoid lupus'/exp OR 'discoid lupus' OR 'chronic lupus' OR 'subacute lupus' OR 'cutaneous lupus' AND ('efficacy' OR 'therapeutics' OR 'therapeutic effect' OR 'therapeutic efficacy') AND ('hydroxychloroquine sulfate'/exp OR 'hydroxychloroquine sulfate' OR 'hydroxychloroquine'/exp OR 'hydroxychloroquine' OR 'chloroquine'/exp OR 'chloroquine' OR 'antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent')

Intérêt de l'augmentation du taux sanguin d'hydroxychloroquine dans le lupus cutané réfractaire à ce traitement : essai prospectif en ouvert sur 34 patients

Introduction : Nous avons montré en introduction de ce travail, que près d'un tiers des patients suivis pour un lupus cutané érythémateux (LEC) sont résistants à l'hydroxychloroquine (HCQ). Il semble exister des disparités en termes de réponse en fonction des différents sous-types de LEC même si des études à plus grandes échelles sont nécessaires pour valider cette observation.

Objectif : évaluer l'efficacité de l'augmentation de la dose quotidienne d'HCQ sur la réponse cutanée dans le LEC réfractaire.

Matériel et méthodes : nous avons réalisé une étude prospective, ouverte, incluant entre 2010 et 2014 des patients avec un LEC résistant à l'HCQ et une concentration sanguine d'HCQ < 750ng/ml. La dose quotidienne a été augmentée jusqu'à une concentration > à 750 ng/ml. Le critère de jugement principal était le nombre de répondeurs défini par une amélioration du score CLE Disease Area and Severity Index Score (CLASI) de 4 points ou 20% une fois atteint une concentration supérieure à 750 ng/ml.

Résultats : Nous avons inclus 34 patients dont 26 femmes avec un âge médian de 45 ans (extrêmes 28-72). Deux patients non observant ont été exclus. Le CLASI médian a été significativement amélioré après traitement 8 [2-30] versus 1,5 [0-30], $p < 0,001$. Le critère de jugement principal a été atteint par 26 (81%) des 32 patients finalement analysés. Un retour à la dose initiale sans poussée de LEC avec une durée médiane de suivi de 15,8 mois a été possible sur 15 sur 26 des répondeurs initiaux.

Conclusion : Augmenter la dose d'HCQ jusqu'à atteindre une concentration seuil supérieure à 750 ng/ml devrait être envisagé avant l'addition d'autres traitements systémiques dans le LEC réfractaire.

Mots clés : Antipaludéens de synthèse, lupus cutané érythémateux, hydroxychloroquine

The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): An open-label prospective pilot study

Background: Up to 30% of patients with cutaneous lupus erythematosus (CLE) fail to respond to hydroxychloroquine (HCQ).

Objectives: We sought to evaluate the efficacy of increased daily doses of HCQ on cutaneous response in refractory CLE.

Methods: We conducted an open-label prospective study between 2010 and 2014. Patients with CLE and HCQ blood level less than or equal to 750 ng/mL were included. The daily dose of HCQ was increased to reach blood concentrations greater than 750 ng/mL. The primary end point was the number of responders defined by an improvement of CLE Disease Area and Severity Index score (4 points or 20% decrease) in patients with HCQ blood concentration greater than 750 ng/mL.

Results: We included 34 patients (26 women; median age 45 [range 28-72] years). Two nonadherent patients were excluded. The median CLE Disease Area and Severity Index score before treatment was significantly improved after treatment (8 [range 2-30] vs 1.5 [range 0-30]), $P \leq .001$). The primary response criterion was reached in 26 (81%) of the 32 patients analyzed. A decrease in HCQ doses without further CLE flare (median follow-up 15.8 [range 3.06-77.4] months) was achieved in 15 of the 26 responders.

Conclusions: Increasing HCQ doses to reach blood concentrations greater than 750 ng/mL should be considered before addition of other treatments in refractory CLE.

Keyword: antimalarials; cutaneous lupus erythematosus; hydroxychloroquine; hydroxychloroquine blood concentration; increasing dose; retinal toxicity.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06