



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

**Elaboration d'un E-Learning sur les manifestations cutanées
du lupus érythémateux.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 5 Novembre 2020

Par Madame Mathilde BARRÉ

Née le 12 mai 1992 à Maisons-Laffitte (78)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de DERMATOLOGIE et VÉNÉROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur DELAPORTE Emmanuel

Président

Monsieur le Professeur BERBIS Philippe

Assesseur

Monsieur le Professeur EBBO Mikaël

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) MACAGNO Nicolas

Assesseur

Madame le Docteur KOEPPPEL Marie-Christine

Assesseur



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

**Elaboration d'un E-Learning sur les manifestations cutanées
du lupus érythémateux.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 5 Novembre 2020

Par Madame Mathilde BARRÉ

Née le 12 mai 1992 à Maisons-Laffitte (78)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de DERMATOLOGIE et VÉNÉROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur DELAPORTE Emmanuel

Président

Monsieur le Professeur BERBIS Philippe

Assesseur

Monsieur le Professeur EBBO Mikaël

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) MACAGNO Nicolas

Assesseur

Madame le Docteur KOEPPPEL Marie-Christine

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen
Vice-Doyen aux affaires générales
Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller

1 - Pr. Georges LEONETTI
2 - Pr. Patrick DESSI
3 - Pr. Philippe BERBIS
4 - Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

aux études à	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur : **Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : Madame Carole ZAKARIAN

Chargés de mission

1er cycle : Madame Estelle
2ème cycle : BOISSIER Madame
Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : Monsieur Philippe SAUVAGEON

Chargés de mission

Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : Monsieur Sébastien COLSON

Chargés de mission

Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCES Yves
	ASSADOURIAN Robert		FRANCOIS Georges
	AUFFRAY Jean-Pierre		FUENTES Pierre
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GABRIEL Bernard
	AZORIN Jean-Michel		GALINIER Louis
	BAILLE Yves		GALLAIS Hervé
	BARDOT Jacques		GAMERRE Marc
	BARDOT André		GARCIN Michel
	BERARD Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BERGOIN Maurice		GAUTHIER André
	BERLAND Yvon		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARPIN Denis		LOUCHET Edmond
	CHARREL Michel		LOUIS René
	CHAUVEL Patrick		LUCIANI Jean-Marie
	CHOUX Maurice		MAGALON Guy
	CIANFARANI François		MAGNAN Jacques
	CLAVERIE Jean-Michel		MALLAN- MANCINI Josette
	CLEMENT Robert		MALMEJAC Claude
	COMBALBERT André		MARANINCHI Dominique
	CONTE-DEVOLX Bernard		MARTIN Claude
	CORRIOL Jacques		MATTEI Jean-François
	COULANGE Christian		MERCIER Claude
	DALMAS Henri		METGE Paul
	DE MICO Philippe		MICHOTÉY Georges
	DESSEIN Alain		MILLET Yves
	DELARQUE Alain		MIRANDA François
	DEVIN Robert		MONFORT Gérard
	DEVRED Philippe		MONGES André
	DJIANE Pierre		MONGIN Maurice
	DONNET Vincent		MONTIES Jean-Raoul
	DUCASSOU Jacques		NAZARIAN Serge
	DUFOUR Michel		NICOLI René
	DUMON Henri		
	ENJALBERT Alain		

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
 ALBANESE Jacques
 ALIMI Yves
 AMABILE Philippe
 AMBROSI Pierre
 ANDRE Nicolas
 ARGENSON Jean-Noël
 ASTOUL Philippe
 ATTARIAN Shahram
 AUDOUIN Bertrand
 AUQUIER Pascal
 AVIERINOS Jean-François
 AZULAY Jean-Philippe
 BAILLY Daniel
 BARLESI Fabrice
 BARLIER-SETTI Anne
 BARTHET Marc
 BARTOLI Christophe
 BARTOLI Jean-Michel
 BARTOLI Michel
 BARTOLOMEI Fabrice
 BASTIDE Cyrille
 BENSOUSSAN Laurent
 BERBIS Philippe
 BERDAH Stéphane
BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019
 BEROUD Christophe
 BERTUCCI François
 BLAISE Didier
 BLIN Olivier
 BLONDEL Benjamin
 BONIN/GUILLAUME Sylvie
 BONELLO Laurent
 BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre
BOUBLI Léon Surnombre
 BOUFI Mourad
 BOYER Laurent
 BREGEON Fabienne
 BRETTELLE Florence
 BROUQUI Philippe
 BRUDER Nicolas
 BRUE Thierry
 BRUNET Philippe
 BURTEY Stéphane
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier
 CASANOVA Dominique
 CASTINETTI Frédéric
 CECCALDI Mathieu
 CHAGNAUD Christophe
 CHAMBOST Hervé
 CHAMPSAUR Pierre
 CHANEZ Pascal
 CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
 CHARREL Rémi
 CHAUMOITRE Kathia
 CHIARONI Jacques
 CHINOT Olivier

CHOSSEGROS Cyrille
 COLLART Frédéric
 COSTELLO Régis
 COURBIERE Blandine
 COWEN Didier
 CRAVELLO Ludovic
 CUISSET Thomas
CURVALE Georges Surnombre
 DA FONSECA David
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia
 DANIEL Laurent
 DARMON Patrice
 D'ERCOLE Claude
 D'JOURNO Xavier
 DEHARO Jean-Claude
 DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert Surnombre
 DENIS Danièle
 DISDIER Patrick
 DODDOLI Christophe
 DRANCOURT Michel
 DUBUS Jean-Christophe
 DUFFAUD Florence
 DUFOUR Henry
 DURAND Jean-Marc
 DUSSOL Bertrand
 EBBO Mikaël
 EUSEBIO Alexandre
 FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
 FELICIAN Olivier
 FENOLLAR Florence
 FIGARELLA/BRANGER Dominique
 FLECHER Xavier
 FOURNIER Pierre-Edouard
 FRANCESCHI Frédéric
 FUENTES Stéphane
 GABERT Jean
 GABORIT Bénédicte
 GAINNIER Marc
 GARCIA Stéphane
 GARIBOLDI Vlad
 GAUDART Jean
 GAUDY-MARQUESTE Caroline
 GENTILE Stéphanie
 GERBEAUX Patrick
 GEROLAMI/SANTANDREA René
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine
 GIORGI Roch
 GIOVANNI Antoine
 GIRARD Nadine
 GIRAUD/CHABROL Brigitte
 GONCALVES Anthony
 GRANEL/REY Brigitte
 GRANVAL Philippe
 GREILLIER Laurent
 GRIMAUD Jean-Charles
 GROB Jean-Jacques

GUEDJ Eric
 GUIEU Régis
 GUIS Sandrine
 GUYE Maxime
 GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
 HABIB Gilbert
 HARDWIGSEN Jean
 HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
 HOUVENAEGHEL Gilles
 JACQUIER Alexis
 JOURDE-CHICHE Noémie
 JOUVE Jean-Luc
 KAPLANSKI Gilles
 KARSENTY Gilles
KERBAUL François Détachement
 KRAHN Martin
 LAFFORGUE Pierre
 LAGIER Jean-Christophe
 LAMBAUDIE Eric
 LANÇON Christophe
 LA SCOLA Bernard
 LAUNAY Franck
 LAVIEILLE Jean-Pierre
 LE CORROLLER Thomas
 LECHEVALLIER Eric
 LEGRE Régis
 LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
 LEONE Marc
 LEONETTI Georges
 LEPIDI Hubert
 LEVY Nicolas
 MACE Loïc
 MAGNAN Pierre-Edouard
 MANCINI Julien
MATONTI Frédéric Disponibilité
 MEGE Jean-Louis
 MERROT Thierry
 METZLER/GUILLEMAIN Catherine
 MEYER/DUTOIR Anne
 MICCALEF/ROLL Joëlle
 MICHEL Fabrice
 MICHEL Gérard
 MICHEL Justin
 MICHELET Pierre
 MILH Mathieu
 MILLION Matthieu
 MOAL Valérie
 MORANGE Pierre-Emmanuel
 MOULIN Guy
 MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
 NAUDIN Jean
 NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
 NICOLLAS Richard
 OLIVE Daniel
 OUAFIK L'Houcine
 OVAERT-REGGIO Caroline

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TRIGLIA Jean-Michel
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TROPIANO Patrick
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TSIMARATOS Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	TURRINI Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VALERO René
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VELLY Lionel
PETIT Philippe	SARLES Jacques	VEY Norbert
PHAM Thao	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIQUET Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIRRO Nicolas	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
POINSO François	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
RACCAH Denis	SEITZ Jean-François	VIEHWEGGER Heide Elke
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RAOULT Didier	SIMON Nicolas	XERRI Luc
REGIS Jean	STEIN Andréas	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TAIEB David	
REYNAUD Rachel	THIRION Xavier	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THOMAS Pascal	
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

AHERFI Sarah	DEVILLIER Raynier	LOOSVELD Marie
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)	DUBOURG Grégory	MAAROUF Adil
ATLAN Catherine (disponibilité)	DUCONSEIL Pauline	MACAGNO Nicolas
BARTHELEMY Pierre	DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André
BEGE Thierry	ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna
BELIARD Sophie	FABRE Alexandre	NGUYEN PHONG Karine
BENYAMINE Audrey	FAURE Alice	NINOVE Laetitia
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	FOLETTI Jean-Marc	NOUGAIREDE Antoine
BERTRAND Baptiste	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BEYER-BERJOT Laura	FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile
BIRNBAUM David	FROMNOT Julien	PESENTI Sébastien
BONINI Francesca	GASTALDI Marguerite	RADULESCO Thomas
BOUCRAUT Joseph	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BOULAMERY Audrey	GIUSIANO Bernard	ROBERT Philippe
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROMANET Pauline
BOUSSEN Salah Michel	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BUFFAT Christophe	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
CAMILLERI Serge	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
CARRON Romain	GUERIN Carole	SECQ Véronique (disponibilité)
CASSAGNE Carole	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
CERMOLACCE Michel	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
CHAUDET Hervé	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
CHRETIEN Anne-Sophie	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
COZE Carole	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CUNY Thomas	KASPI-PEZZOLI Elise	TOMASINI Pascale
DADOUN Frédéric (disponibilité)	L'OLLIVIER Coralie	TOSELLO Barthélémy
DALES Jean-Philippe	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
DAUMAS Aurélie	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LAGIER Aude (disponibilité)	VELY Frédéric
DELLIAUX Stéphane	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DESPLAT/JEGO Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
 LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
 PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
 DANIEL Laurent (PU-PH)
 FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
 GARCIA Stéphane (PU-PH)
 XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
 GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
 LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
 MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
 SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
 BRUDER Nicolas (PU-PH)
 LEONE Marc (PU-PH)
 MICHEL Fabrice (PU-PH)
 VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
 GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
 PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
 POUGET Benoît (MCF)
 VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
 DRANCOURT Michel (PU-PH)
 FENOLLAR Florence (PU-PH)
 FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
 NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
 LA SCOLA Bernard (PU-PH)
 RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
 DUBOURG Grégory (MCU-PH)
 GOURIET Frédérique (MCU-PH)
 NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
 NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
 DESNUES Benoît (MCF) (65ème section)
 MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
 GABERT Jean (PU-PH)
 GUIEU Régis (PU-PH)
 OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
 FROMONOT Julien (MCU-PH)
 MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
 ROMANET Pauline (MCU-PH)
 SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
 GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
 KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
 LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002	CHIRURGIE INFANTILE 5402
ARGENSON Jean-Noël (PU-PH) BLONDEL Benjamin (PU-PH) <i>CURVALE Georges (PU-PH) Surnombre</i> FLECHER Xavier (PU PH) <i>PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité</i> ROCHWERGER Richard (PU-PH) TROPIANO Patrick (PU-PH)	<i>GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre</i> JOUVE Jean-Luc (PU-PH) LAUNAY Franck (PU-PH) MERROT Thierry (PU-PH) VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) FAURE Alice (MCU PH) PESENTI Sébastien (MCU-PH)
OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)	LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)
CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503
BERTUCCI François (PU-PH) CHINOT Olivier (PU-PH) COWEN Didier (PU-PH) DUFFAUD Florence (PU-PH) GONCALVES Anthony PU-PH) HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH) LAMBAUDIE Eric (PU-PH) SALAS Sébastien (PU-PH) VIENS Patrice (PU-PH)	CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH) GUYOT Laurent (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH) TABOURET Emeline (MCU-PH)	FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004
COLLART Frédéric (PU-PH) D'JOURNO Xavier (PU-PH) DODDOLI Christophe (PU-PH) GARIBOLDI Vlad (PU-PH) MACE Loïc (PU-PH) THOMAS Pascal (PU-PH)	CASANOVA Dominique (PU-PH) LEGRE Régis (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (MCU-PH) TROUSSE Delphine (MCU-PH)	BERTRAND Baptiste (MCU-PH) HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)
CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601
ALIMI Yves (PU-PH) AMABILE Philippe (PU-PH) BARTOLI Michel (PU-PH) BOUFI Mourad (PU-PH) MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH) PIQUET Philippe (PU-PH) SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)	AUQUIER Pascal (PU-PH) BERBIS Julie (PU-PH) BOYER Laurent (PU-PH) GENTILE Stéphanie (PU-PH) <i>SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre</i> THIRION Xavier (PU-PH)
	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH) RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)
	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section) TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)
HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201
LEPIDI Hubert (PU-PH) PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)	BARTHET Marc (PU-PH) <i>BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019</i> <i>BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre</i> DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH) GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH) GRANDVAL Philippe (PU-PH) GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH) SEITZ Jean-François (PU-PH) VITTON Véronique (PU-PH)
DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003	GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)
DUSI	GENETIQUE 4704
COLSON Sébastien (MCF) BOURRIQUEN Maryline (MAST) EVANS-VIALLAT Catherine (MAST) LUCAS Guillaume (MAST) MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST) MELLINAS Marie (MAST) ROMAN Christophe (MAST) TRINQUET Laure (MAST)	BEROUD Christophe (PU-PH) KRAHN Martin (PU-PH) LEVY Nicolas (PU-PH) SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404	NGYUEN Karine (MCU-PH) TOGA Caroline (MCU-PH) ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)
BRUE Thierry (PU-PH) CASTINETTI Frédéric (PU-PH) CUNY Thomas (MCU PH)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403
	AGOSTINI Aubert (PU-PH) <i>BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre</i> BRETELLE Florence (PU-PH) CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH) COURBIERE Blandine (PU-PH) CRAVELLO Ludovic (PU-PH) D'ERCOLE Claude (PU-PH)

MAJ 01.09.2019

OPHTALMOLOGIE 5502		PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904	
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité		DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH) GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)	
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501		PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803	
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) MICHEL Justin (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) RADULESCO Thomas (MCU-PH) REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)		BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH)	
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502		PHILOSOPHIE 17	
RANQUE Stéphane (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)		LE COZ Pierre (PR) (17ème section) MATHIEU Marion (MAST)	
PEDIATRIE 5401		PHYSIOLOGIE 4402	
ANDRE Nicolas (PU-PH) CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) OVAERT Caroline (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) COZE Carole (MCU-PH) FABRE Alexandre (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)		BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGON Fabienne (PU-PH) GABORIT Bénédicte (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BONINI Francesca (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)	
PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903		RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)	
BAILLY Daniel (PU-PH) LANÇON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH) CERMOLACCE Michel (MCU-PH)			
PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16			
AGHABABIAN Valérie (PR)			
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302		PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101	
BARTOLI Jean-Michel (PU-PH) CHAGNAUD Christophe (PU-PH) CHAUMOITRE Kathia (PU-PH) GIRARD Nadine (PU-PH) JACQUIER Alexis (PU-PH) MOULIN Guy (PU-PH) PANUEL Michel (PU-PH) PETIT Philippe (PU-PH) VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH) VIDAL Vincent (PU-PH) STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)		ASTOUL Philippe (PU-PH) BARLESI Fabrice (PU-PH) CHANEZ Pascal (PU-PH) GREILLIER Laurent (PU PH) REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH) TOMASINI Pascale (MCU-PH)	
REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802		THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804	
GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH) HRAIECH Sami (MCU-PH)		AMBROSI Pierre (PU-PH) VILLANI Patrick (PU-PH) DAUMAS Aurélie (MCU-PH)	
RHUMATOLOGIE 5001		UROLOGIE 5204	
GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM Thao (PU-PH) ROUDIER Jean (PU-PH)		BASTIDE Cyrille (PU-PH) KARSENTY Gilles (PU-PH) LECHEVALLIER Eric (PU-PH) ROSSI Dominique (PU-PH)	

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Emmanuel DELAPORTE,
Président du jury,

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse. Je vous remercie pour votre bienveillance, votre disponibilité, pour la rigueur que vous avez su m'apprendre et pour avoir su transmettre si bien votre savoir et votre passion.

À Monsieur le Professeur Philippe BERBIS,
Directeur de thèse,

Je voudrais vous remercier sincèrement pour la qualité de votre enseignement et pour votre passion de la dermatologie que vous savez si bien partager. Un immense merci pour vos corrections minutieuses sur ce travail, et pour votre soutien depuis le début de mon internat.

À Monsieur le Professeur Mikael EBBO,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre pédagogie et votre bonne humeur tout au long de ce semestre que j'ai eu le plaisir de partager avec vous tous au 7^{ème}.

À Monsieur le Docteur Nicolas MACAGNO,

Merci infiniment de m'avoir si bien accueillie ce semestre. Un immense merci également pour votre contribution au travers de cette belle iconographie histologique et pour vos corrections sur ce travail.

À Madame le Docteur Marie-Christine KOEPPPEL,

J'ai l'honneur et le plaisir de vous compter parmi mon jury de thèse. Merci pour la qualité et la précision de vos enseignements, pour votre gentillesse et votre soutien.

REMERCIEMENTS

Un grand merci au Professeur Marie-Aleth Richard, pour cette belle source d'inspiration que vous représentez, et votre encadrement au sein de ce DES.

Merci également à tous les médecins qui m'ont beaucoup appris depuis le début de mon internat : Professeur Jean-Jacques Grob, Professeur Caroline Gaudy, Docteur Sylvie Hesse, Docteur Sandrine Monestier, Docteur Stéphanie Mallet, Docteur Nathalie Bonnet.

Je tiens à remercier également le Professeur Nicolas Schleinitz et le Docteur Emmanuelle Bernit, pour votre accueil dans l'univers de la médecine interne et pour votre pédagogie.

Michael, mon premier chef et un ami en or, la dream-team (l'hospit, une pépète), reviens vite, on t'attend.

À Nicolas, pour n'avoir jamais réussi à me faire assimiler votre violet-bleu anapath malgré tous les efforts possibles, et pour cette collaboration un peu zébrée qui j'espère durera longtemps.

Merci à Céline, Audrey, Jessica, Emmanuelle, Marie, pour m'avoir encadrée avec rigueur, patience et gentillesse.

Florent, pour m'avoir vraiment aidée de la Timone jusqu'à l'IPC, travailler à tes côtés est un honneur (et un bonheur). Merci sincèrement pour ta disponibilité.

À toute l'équipe de Sainte-Anne qui m'a tellement appris : Professeur Jean-Jacques Morand, Docteur Aude Valois, Docteur Safia Abed, Docteur Thierry Boyé, sans oublier Amandine (mes yeux et mes oreilles), Frédérique (meilleure team au bloc), Marie-Claudine, Pascal, Delphine, Aurélie, Elizabeth et les autres.

À toute l'équipe de Nord, avec qui travailler est un plaisir : Orlane, Camille x2, Nora et Norah, Audrey, Christiane x2, Christine, Chrystelle, Hélène, Annie-Claude, Anne-Sophie, Christine, Séverine, Nathalie, Angèle et tous les autres.

Un immense merci à Madame Anne-Marie Catella qui m'a beaucoup aidée avec la plateforme AMeTICE, pour sa patience, ses indications et ses conseils clairs et précis.

À ma famille,

À ma maman qui m'a accompagnée depuis le début ; depuis les textes de sciences humaines le dimanche matin (et même bien, bien avant), qui a traversé et affronté sans ciller tous les petits moments de panique d'à peu près toutes mes années d'étude (et c'est pas fini... !). Tu as toujours su trouver les mots pour me soutenir et m'encourager. Rien de tout cela n'aurait été possible sans toi. Merci du fond du cœur.

À mon papa, qui a réussi à me transmettre son amour de la médecine, qui a toujours cru en moi, qui m'a donné envie de faire de mon mieux et de le rendre fier.

À ma grande sœur N°1 Sandrine, merci de m'avoir laissée te copier pour à peu près tout ; rien ne dit que j'aurais atterri en fac de médecine sans ça. Merci du modèle que tu représentes, et de ta bienveillance tous les jours.

À ma grande sœur N°2 Clarisse, parce qu'on peut difficilement rêver d'une meilleure grande sœur, merci pour ta douceur, ta présence, tes conseils et ton soutien même à beaucoup (trop) de kilomètres.

Au Big Bro. Baby sis' becoming Baby doc', finally! Merci de savoir m'encourager comme tu le fais, de rester si présent malgré la distance, et d'être ce grand frère vraiment (vraiment) génial.

À Clément et Florent, pour avoir agrandi la famille de la meilleure des façons.

À mes petites merveilles : Charly et Lauréane (mes minidoc'), Oscar, Margot et Basile.

À mes grands-parents,

À Granny, notre exemple et notre pilier à tous,

À Daddy, qui aurait été fier d'être parmi nous,

À Grand-Papa qui se réjouit de me voir manier la pipette.

À Élise et Luc, qui auraient aimé être là mais qui savent quand même tous les jours m'apporter leur soutien et leur sagesse.

À Denise, Yves, Olivette, Laurence & Simon, et Martine ma petite étoile.

À Paul,

Mon rayon de soleil. Pour ta présence, tous les jours, ton soutien sans faille et ta patience assez incroyable.

Et à la Schmitt family, pour m'avoir accueillie comme vous l'avez fait.

À Oriane et Clothilde,

Parce qu'une amitié comme ça c'est quelque chose. Merci pour ce parcours qu'on a fait ensemble, et pour toutes les aventures qu'il nous reste encore à traverser (ça passera toujours, c'est Ray qui l'a dit).

À Margaux,

Pour cette précieuse amitié après toutes ces années.

À Barth,

Mon coach et mon pilier depuis le début. ECN 2017: « Show must go on » t'avais dit. Well, here we are. Je sais pas comment tu fais pour avoir toujours le mot juste, mais merci pour tout, vraiment.

À Laurent,

Sans qui je n'en serais clairement pas là aujourd'hui.

À Mireille, Alessandra, Sylvie, Pierrette, avec qui j'ai grandi et grâce à qui j'ai su trouver cet équilibre. Mrs Staines qui a su m'aider à trouver ma place, et tous ces professeurs qui m'ont tant appris.

À tous mes co internes,

Bérangère, Laurie et Shannon (la promo du love), Marvin, Antoine F, Emily, Émilie, Jessica, Jessica N°2, Anastasia, Floriane, Salomé, Antoine C (un séminaire c'est pas pareil sans toi), Madeleine, Maxime (pour ces consult en duo ou tu m'as appris tout ce que tu pouvais), Olympe, Maud, Dorian et Julie (Sainte-Anne n'aurait pas été pareil sans vous).

Mention spéciale également pour Paola, merci pour ces débuts à l'hospit, best première co-interne qu'on puisse imaginer.

À mes co-internes de médecine interne : Anaëlle, Anne, Aude, Romain et Loukianos, pour m'avoir aidée à chaque fois que vous le pouviez.

À mes co internes d'anapath qui ont été parfaits : Morgane, Alex, Grégoire, Hussam, Anaïs, Alice.

Merci 1000 fois à Hugo qui m'a énormément aidée pour la partie anapath, et à Hussam qui a sauvé ma thèse et mon fichier de 1Go qu'aucun ordi ne pouvait digérer.

Merci à Rémi, qui a largement contribué à motiver la team des internes de Montpellier, et à Adrien pour avoir motivé celle de Nice.

Le remerciement final est pour Sandrine de Copp Repro', qui manie les fichiers de thèse comme personne, et qui a permis que tout prenne forme. Merci sincèrement pour votre aide.

Enfin, merci à tous ceux que j'ai pu oublier.

Table des matières

ABRÉVIATIONS.....	3
INTRODUCTION.....	4
MATÉRIEL ET MÉTHODES	6
1. Le e-Learning : généralités.....	6
1.1 Définition.....	6
1.2 Histoire et origine du e-Learning	6
1.3 Les différentes formes de e-Learning	8
1.4 Évolution du E-learning	8
1.5 Avantages et inconvénients des e-learning.....	10
1.6 Aspects Juridiques	11
1.7 Comparaison E-Learning et autres méthodes d'apprentissage	12
2. Élaboration d'un e-learning sur les manifestations cutanées du lupus érythémateux	13
2.1 Phase d'analyse.....	13
2.2 Phase de développement.....	14
2.3 Phase d'implantation	22
2.4 Phase d'évaluation	23
RESULTATS.....	25
1. Participation.....	25
2. Résultats du questionnaire de satisfaction.....	25
2.1 Temps nécessaire la réalisation du e-Learning	25
2.2 Appréciation et satisfaction globale.....	26
2.3 Appréciation des compétences acquises	27
2.4 Appréciation de la méthode d'autoévaluation par QCM	28
2.5 Obstacles à la réalisation du e-learning	30
2.6 Appréciation des bénéfices du e-learning.....	31
2.7 Appréciation des inconvénients du e-learning.....	32
2.8 Préférences des participants.....	32
DISCUSSION	34
CONCLUSION.....	38
BIBLIOGRAPHIE	39
ANNEXES.....	59
1. ANNEXE I : Support de e-Learning sur les manifestations cutanées du lupus érythémateux ...	59
1.1 Généralités	59
1.2 Manifestations cutanées du lupus érythémateux aigu	66
1.3 Manifestations cutanées du lupus érythémateux subaigu	71
1.4 Manifestations cutanées du lupus érythémateux chronique	80
1.5 Manifestations cutanées du SAPL	107
1.6 Formes rares	118
1.7 Manifestations cutanées associées au LE	153
1.8 Lupus médicamenteux	162
1.9 Lupus & cancer.....	165
1.10 Lupus et grossesse	169
1.11 Lupus néonatal.....	174
1.12 Biologie : La synthèse	179
1.13 Histologie : La synthèse.....	183
1.14 Thérapeutiques	196

2.	ANNEXE II : QCM d'auto-évaluation	222
2.1	QCM Lupus érythémateux cutané aigu	222
2.2	QCM Lupus érythémateux cutané subaigu	222
2.3	QCM Lupus érythémateux cutané chronique	222
2.4	QCM Manifestations cutanées du SAPL	224
2.5	QCM Formes rares	224
2.6	QCM Manifestations cutanées associées au lupus érythémateux.....	226
2.7	QCM Lupus néonatal.....	226
2.8	QCM Thérapeutique.....	227
3.	ANNEXE III : Questionnaire de satisfaction	229

ABRÉVIATIONS

AAP:	antiagrégant plaquettaire
ACC:	Anticoagulant circulant de type lupique
aCL:	Anticorps anti-cardiolipine
AMeTICE :	Aix-Marseille eTICE
AMU :	Aix-Marseille Université
aPE:	Anticorps anti-phosphatidyléthanolamine
aPL:	Anticorps anti-phospholipide
APS:	Antipaludéens de Synthèse
CNG :	Centre National de Gestion
CQ:	Chloroquine
DD:	Diagnostics différentiels
DES :	Diplôme d'études spécialisées
DES :	Diplôme d'Études Spécialisées
DIU :	Diplôme Inter Universitaire
DPN:	Dermatose ParaNéoplasique
ECN :	Examen Classant National
ECNi :	Examen Classant National informatisé
ENT :	Environnement Numérique de Travail
FFFOD :	Forum Français de la formation ouverte et à distance
FOAD :	Formation Ouverte et à Distance
HAS :	Haute Autorité de Santé
HCQ:	Hydroxychloroquine
ILCB:	Infiltrat Lymphocytaire Cutané Bénin (Jessner Kanof)
INPI :	Institut national de la propriété intellectuelle
LE:	Lupus Erythémateux
LECA:	Lupus Erythémateux Cutané Aigu
LECD:	Lupus Erythémateux Cutané Discoïde
LECP:	Lupus Erythémateux Cutané Profond (panniculite lupique)
LES:	Lupus Erythémateux Systémique
MMF:	Mycophénolate Mofétil
MOOC :	Massive Open Online Course
Moodle-UCA:	Moodle-Université Côte d'Azur
Moodle-UM:	Moodle- Université de Montpellier
PLATO :	Programmed Logic for Automated Teaching
PNDS :	Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins
QCM :	Questions à choix multiples
SAM:	Syndrome d'Activation Macrophagique
SAPL:	Syndrome des anti-phospholipides
SIDES :	Système Inter-universitaire Dématérialisé d'Évaluation en Santé
VUH:	Vascularite urticarienne hypocomplémentémique
VUN:	Vascularite urticarienne normocomplémentémique

INTRODUCTION

Le développement rapide de l'informatique et du format numérique a, depuis plusieurs années, largement modifié la quantité d'informations disponibles et la facilité d'accès à cette information. Si la plupart des enseignements du 2^{ème} cycle en faculté de médecine se présentent encore sous forme de cours magistraux donnés en présentiel, ceux-ci se font plus rares à partir du 3^{ème} cycle, alors que l'étudiant doit plus que jamais se former aux différents domaines de sa spécialité, en tenant compte de l'évolution rapide des connaissances et de l'actualisation régulière des recommandations professionnelles.

Cette formation passe notamment, outre la pratique clinique régulière et le principe de compagnonnage, par l'utilisation de grands traités de spécialités. Ces manuels sont disponibles sous forme de livres mais le plus souvent également sous forme d'e-book ou livre électronique, pouvant être consulté facilement sous la forme d'un fichier numérique.

Le « e-Learning » est un type de formation en ligne et à distance, utilisant Internet et les nouvelles technologies digitales, dans le but d'améliorer les processus d'apprentissage. Ce type d'enseignement permet aux apprenants de pouvoir se former à distance, quand ils le souhaitent et d'avoir accès à différents contenus pédagogiques à tout moment et peu importe le lieu où ils se trouvent.

C'est dans cette dynamique que s'est développée la mise à disposition de cours en ligne sur des Environnements Numériques de Travail (ENT) au sein de plusieurs universités, de cas cliniques sur le Système Inter-universitaire Dématérialisé d'Évaluation en Santé (SIDES) ou encore le développement de Diplômes Inter-Universitaires (DIU) avec cours en ligne, comme c'est le cas en dermatologie pour le DIU de « Manifestations dermatologiques des maladies systémiques » ou le DIU de « Dermatologie Pédiatrique ».

Par ailleurs, la situation sanitaire actuelle incite de plus en plus à développer un système de formation numérique et d'échanges virtuels de façon à respecter les mesures de distanciation sociale. C'est ainsi que l'on a vu au cours de ces derniers mois se développer un grand nombre de webinar (ou en français webinaires), provenant de la contraction des termes web et seminar (séminaire), désignant une réunion collective directe via Internet, et permettant la poursuite d'une formation continue indispensable aux professionnels de santé.

Les objectifs de notre travail sont d'élaborer dans un premier temps un e-Learning sur les manifestations cutanées du lupus érythémateux, puis d'évaluer l'acceptation et la

satisfaction des internes inscrits en Diplôme d'Études Spécialisées (DES) de dermatologie et vénérologie des Universités d'Aix-Marseille, Montpellier et Nice vis-à-vis de cet enseignement.

Ce travail fait suite à 7 e-learning déjà élaborés et s'intègre dans la continuité d'un projet de création d'enseignement en ligne sur l'ENT sur des thématiques variées pour les internes de notre spécialité :

- Les hypodermes par le Docteur Combes
- Les manifestations dermatologiques associées à la polyarthrite rhumatoïde et aux spondylarthropathies par le Docteur Devey
- Les dermatoses granulomateuses par le Docteur Berniolles
- Les dermatoses bulleuses par le Docteur Brue
- Les manifestations dermatologiques associées aux pathologies digestives par le Docteur De Daruvar
- Les manifestations dermatologiques associées aux vascularites par le Docteur Coulon
- Les manifestations dermatologiques de la sclérodermie par le Docteur Brutsaert

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Le e-Learning : généralités

1.1 Définition

Le « e » de e-Learning est l'abréviation de « électronique ». Adossé à learning (traduction : apprentissage), le e-Learning peut être traduit par « apprentissage électronique » ou « apprentissage en ligne », permettant ainsi à un auditeur de suivre sa formation en direct ou en différé grâce à une simple connexion internet et un espace numérique de formation.

Un groupe de travail, initié par la Communauté européenne sur les nouveaux dispositifs de formation, a donné la définition suivante du e-Learning en 2001 : « C'est l'utilisation des nouvelles technologies multimédias de l'Internet pour améliorer la qualité de l'apprentissage en facilitant d'une part l'accès à des ressources et à des services, et d'autre part les échanges et la collaboration à distance. » (1).

La HAS définit le e-Learning en 2015 comme : « un apprentissage ouvert, favorisant l'accessibilité du contenu, des lieux, du temps, des modes d'enseignement et des médias, c'est un apprentissage à distance favorisant l'autonomie de l'apprenant. La nécessité du tutorat fait que l'on passe d'un enseignement collectif à un enseignement individuel dont il ne faut pas négliger le temps à y consacrer » (2)

Ce type d'enseignement repose sur la motivation et l'autonomie de l'apprenant qui est au cœur de son apprentissage mais aussi sur la disponibilité des personnes enseignantes.

1.2 Histoire et origine du e-Learning

Bien avant l'avènement d'internet, les cours particuliers à distance étaient proposés aux étudiants pour renforcer leur formation et leurs compétences.

C'est par exemple le cas, dans les années 1840, lorsqu'Isaac Pitman enseignait la sténographie par correspondance à ses élèves. Il recevait alors par courrier les devoirs complétés de ses étudiants et utilisait cette méthode pour leur confier du travail à exécuter.

Le premier programme de formation sur ordinateur a été introduit vers les années 60. On parlait alors de programme CBT ou Computer Based Training, connu également sous le nom de PLATO ou Programmed Logic for Automated Teaching Operations. Il a été

initié par les étudiants de l'université de l'Illinois pour ensuite se propager dans toutes les écoles de la région.

Avec le développement de l'informatique, les programmes et les pratiques d'enseignement assisté par ordinateur (EAO) se sont développés. L'arrivée des CD-Rom a facilité la diffusion des programmes éducatifs numériques et a modifié les pratiques enseignantes. Ces développements ont été considérés comme un moyen de transformer le système éducatif, de diminuer les coûts en améliorant la qualité et la diffusion au plus grand nombre.

La création et l'extension d'Internet a définitivement été le déclencheur du développement fulgurant de l'e-learning. CALCampus, en 1994, constitue la première école supérieure à proposer un cursus en ligne. Quelque temps après, l'Université de Virginia Beach s'y met aussi en délivrant des PhD à partir de cours dispensés par courrier électronique.

En 1995, en France, le Forum français de la formation ouverte et à distance (FFFOD) qui regroupe les principaux acteurs publics mais aussi privés de la formation ouverte et à distance s'est donné pour mission d'élaborer des propositions pour une politique de développement de la formation ouverte et à distance (FOAD).

En effet, la plate-forme numérique d'apprentissage étant disponible à la convenance de l'apprenant dans le temps (choix du moment et de la durée) et dans l'espace (choix du lieu), on parle de Formation Ouverte (dans le temps) et à Distance (FOAD).

Dans les années 2000, grâce à la baisse du coût des équipements informatiques et au développement des logiciels libres, l'e-learning a pu se démocratiser. L'apprentissage virtuel s'installe alors petit à petit dans les mœurs des universités et des grandes entreprises.

La FAOD est officialisée par la circulaire du 20 juillet 2001 en France (3) permettant le financement de programmes et l'évolution progressive des pratiques de formation.

La HAS a par la suite publié en 2015 un guide de conception de FOAD plus spécifiquement pour les professionnels de santé (incluant le e-Learning mais aussi les formations à distance via des supports d'apprentissage papiers, des médias audiovisuels ou autres supports) (2).

1.3 Les différentes formes de e-Learning

Il existe actuellement plusieurs formes de e-Learning :

Ces différentes formes sont définies par le programme COMPETICE (4) :

- **Cours « présentiel enrichi »** : il s'agit d'un cours classique en présentiel au cours duquel les enseignants enrichissent leur cours par la projection de ressources textuelles, graphiques, audios et vidéos au moyen d'un rétro-projecteur ou d'un vidéo-projecteur, ou encore de quizz interactifs.
- **Cours en « présentiel amélioré »** : il s'agit d'un cours classique en présentiel mais pour lequel l'étudiant a à sa disposition des documents, des iconographies ou des vidéos qu'il peut consulter avant ou après le cours.
- **Cours en « présentiel allégé »** : l'enseignant s'aide d'outils numériques pour former l'étudiant à distance mais le cours reste présentiel au moins 50% du temps.
- **Cours en « présentiel réduit »** : l'essentiel du cours se fait essentiellement sous forme de e-Learning avec quelques séances de regroupement en présentiel pour expliquer, orienter et évaluer les étudiants (ce qui peut aussi se faire à distance).
- **Cours en « présentiel quasi inexistant »** : le cours se fait à distance avec un tutorat synchrone ou asynchrone.

On parle de « **blended learning** » ou formation mixte, formation hybride ou formation multimodale lorsque la formation combine cours en présentiel et à distance comme c'est le cas des cours en « présentiel allégé » et en « présentiel réduit ».

1.4 Évolution du E-learning

Depuis le développement du e-Learning classique dans les années 2000, de multiples moyens éducatifs basés sur le concept de formation numérique ont été créés.

- **Le mobile Learning :**

Le mobile learning permet un accès continu au processus d'apprentissage, sur son téléphone, ordinateur portable ou tablette, afin de suivre les programmes de formation partout et à toute heure, avec ou sans connexion internet (5).

- **On the job training et Embedded e-learning :**

Le « on the job training » traduit par « formation sur le lieu de travail » est l'opportunité et la capacité pour un individu de pouvoir apprendre de son poste de travail sans avoir besoin de le quitter.

Le Embedded e-learning, traduit par « formation en ligne intégrée », s'oriente vers l'aide à la situation de travail par le biais d'Internet et des technologies de l'information. Il contribue à l'intégration des connaissances avec l'aide du numérique, via des mises en situation.

L'exemple le plus souvent évoqué dans l'embedded learning est le suivant : un professionnel se trouve dans une situation de travail critique et il ne connaît pas la procédure pour agir avec compétence au moment opportun. Il est en mesure de se connecter par Internet et d'obtenir la procédure adaptée (6).

- **Le digital learning :**

Ce procédé comprend notamment un e-Learning et, par conséquent, des vidéos de formation et la classe virtuelle, mais prend également en compte d'autres outils de formations en ligne comme des quizz et des *serious game*. Les *serious games*, ou jeux sérieux en français, peuvent se définir comme des applications informatiques dont l'objet est de combiner à la fois des aspects sérieux tels l'enseignement avec des ressorts ludiques issus du jeu vidéo. Le digital learning permet d'améliorer la qualité de l'enseignement et les procédés de mémorisation en accentuant le côté ludique et interactif.

- **Les formations informelles :**

Les formations informelles sont des groupes d'étude et d'entraide que l'on peut trouver sur les réseaux sociaux notamment.

- **Les MOOCs :**

Les MOOC ou Massive Open Online Courses ou «cours en ligne ouverts à tous» reposent sur la mise à profit d'une plateforme internet sur laquelle on retrouve des cours sous forme de vidéos, de powerpoints, de cours rédigés, ainsi que des exercices et des espaces d'échanges interactifs. Les étudiants peuvent participer à l'élaboration des cours. Les MOOC leur permettent d'être connectés les uns aux

autres et de partager des savoirs dans un domaine précis, sur tous les supports possibles. Avec le MOOC, les apprenants ont l'opportunité d'accéder à un énorme catalogue de cours qui n'est d'ailleurs pas toujours disponible en présentiel. Ils profitent aussi de l'interactivité que ce système propose.

Le MOOC s'est d'ailleurs développé dans les entreprises, sous forme de COOC (acronyme de Corporate Open Online Course). Les COOC sont des dérivés des MOOC, mais créés pour s'adapter aux entreprises et aux professionnels. Le professeur est ici remplacé par un expert qui traite de sujets touchant à son domaine de spécialisation. Cette forme de e-Learning a pour objectif de faire connaître une culture d'entreprise ou de permettre aux salariés d'acquérir de nouvelles compétences. De ce fait, le COOC propose un mélange de théorie et de pratique à aspect ludique ainsi qu'une communauté de partage regroupant apprenants et animateurs.

1.5 Avantages et inconvénients du e-learning

Un e-Learning comprend, comme tout support d'apprentissage, des avantages et des inconvénients.

Parmi les avantages pour les enseignants, on peut citer :

- L'actualisation possible du contenu. Il s'agit d'un argument fort notamment dans le milieu médical au vu de l'évolution rapide des connaissances et l'actualisation régulière des recommandations professionnelles
- L'archivage de la formation au sein d'un support concret
- Le moindre coût et l'économie de temps, les déplacements de l'enseignant étant limités
- La diffusion large de l'apprentissage, le e-Learning pouvant être accessible à tous sous réserve d'un support numérique

Parmi les avantages pour les étudiants, on peut citer :

- L'économie de temps au vu de l'absence de déplacement et l'accessibilité depuis son domicile ou son lieu de travail
- Le gain économique représenté par l'absence de contrainte d'achat de manuels. Ces manuels sont renouvelés régulièrement, imposant souvent à l'étudiant d'acquérir la version la plus récente

- La flexibilité permettant l'adaptation du rythme de travail
- L'intégration d'une iconographie voire de vidéo permettant, tout particulièrement en dermatologie, d'associer une image à une description clinique
- L'auto-évaluation sous forme de questionnaires en ligne, permettant une meilleure mémorisation des informations et plus particulièrement des points clés

Les inconvénients à la fois pour l'enseignant et l'étudiant sont :

- La nécessité d'apprendre à utiliser les outils pour la conception et la pratique du e-learning
- La nécessité d'avoir une structure adéquate et de qualité : ligne d'accès internet, ordinateur, appareils mobiles connectés

Les inconvénients éventuels pour l'étudiant sont :

- Le manque de temps ou de motivation au travail en autonomie
- L'absence d'encadrement pouvant aboutir à un manque de rigueur
- L'absence d'interaction en présentiel ou de contact direct entre l'enseignant et l'étudiant, pouvant entraver le concept de mémoire épisodique, qui désigne le processus par lequel l'humain se souvient des événements vécus avec leur contexte.

L'importance d'un e-tutorat, caractérisé par un échange interactif personnalisé entre un tuteur et un apprenant peut permettre de pallier aux deux derniers points.

Le tutorat et le soutien en ligne sont donc nécessaires, notamment pour maintenir la motivation des participants.

1.6 Aspects Juridiques

Les notions juridiques concernant la diffusion des informations en ligne, plus particulièrement le secret médical (7) et le droit à l'image (8), sont à maîtriser et à contrôler par les organisateurs des formations en ligne.

Les e-Learning sont protégés par les droits d'auteur qui couvrent les créations intellectuelles « quels qu'en soient le genre, la forme d'expression, le mérite ou la destination », selon l'article L. 112-1 du Code de la propriété intellectuelle (9).

Pour être considérée comme une création intellectuelle, une œuvre doit être originale c'est-à-dire porter l'empreinte de la personnalité de son auteur, et doit être formalisée (9).

Aucune formalité administrative de dépôt ou d'enregistrement préalable n'est nécessaire pour revendiquer la protection de l'œuvre. Néanmoins, il est recommandé de prévoir les moyens d'établir la preuve d'une création en cas de litige.

À cette fin, l'auteur peut, par exemple, dater la création de son œuvre et s'identifier comme auteur en déposant une « enveloppe Soleau » auprès de l'un des 19 centres de l'Institut national de la propriété intellectuelle (INPI) (10).

Un auteur peut également déposer sa création auprès d'un officier ministériel (notaire ou huissier de justice) (11)

1.7 Comparaison E-Learning et autres méthodes d'apprentissage

Les bénéfices d'un e-Learning sont bien documentés en ce qui concerne l'amélioration de l'accès à l'éducation, le moindre coût, et la flexibilité d'apprentissage (12).

La majorité des études évaluant l'impact d'un e-Learning est basée sur l'expérience du participant et l'acquisition de connaissances théoriques, correspondant aux 2 premiers niveaux du modèle de Kirkpatrick (13), modèle le plus connu d'analyse et d'évaluation des résultats des programmes de formation et d'éducation.

La formation par e-Learning a montré son efficacité dans le domaine de la chirurgie, seule ou en association avec des séances de travaux pratiques en comparaison avec l'entraînement pratique seul (14).

Une revue de la littérature par Du et al (15) en 2013 a synthétisé l'efficacité d'une formation en ligne à distance chez les infirmières diplômées et les étudiants infirmiers. Sur 5 études basées sur l'évaluation d'acquisition de compétences pratiques, 4 ont montré une supériorité ou au moins une amélioration équivalente après une formation par e-Learning par rapport au groupe contrôle ayant reçu une formation conventionnelle.

Des conclusions similaires ont été portées par Al-Jewair et al en 2009 (16) et 2010 (17), en montrant qu'une formation en ligne était au moins aussi efficace que les méthodes d'enseignement traditionnel chez les orthodontistes diplômés ou étudiants.

D'autres études ont étudié dans le domaine médical l'impact d'un e-Learning en comparaison avec un groupe n'ayant reçu ni enseignement en ligne ni enseignement magistral. Il a été mis en évidence une amélioration des connaissances théoriques et un niveau de satisfaction supérieur quant à l'enseignement reçu chez les internes en médecine aux urgences (18), une capacité supérieure pour le dépistage des cancers cutanés (19) ou encore une pratique clinique plus proche des recommandations officielles (20).

D'autres études ont retrouvé une efficacité similaire, sans différence significative entre les groupes recevant une formation par e-learning ou une formation conventionnelle, chez les

infirmiers diplômés et les étudiants infirmiers en ce qui concerne la satisfaction quant à l'enseignement reçu, l'acquisition de connaissances théoriques ou les compétences pratiques (21). Des conclusions similaires étaient portées chez les internes en médecine (22).

2. Élaboration d'un e-learning sur les manifestations cutanées du lupus érythémateux

2.1 Phase d'analyse

2.1.1 Choix du sujet

Après les e-Learning précédemment réalisés sur les hypodermes, les manifestations dermatologiques des pathologies digestives, les manifestations dermatologiques des pathologies rhumatologiques, les dermatoses bulleuses auto-immunes, les dermatoses granulomateuses, les manifestations dermatologiques associées aux vascularites et les manifestations dermatologiques de la sclérodermie, nous nous sommes intéressés aux manifestations cutanées du lupus érythémateux.

Le lupus érythémateux est une maladie chronique inflammatoire, d'étiologie auto-immune dont les manifestations cutanées sont multiples. C'est une pathologie multisystémique que de nombreux spécialistes, plus particulièrement internistes, rhumatologues ou encore néphrologues sont amenés à suivre sur le long terme, et pour laquelle le dermatologue sera souvent sollicité.

Les formes cutanées classiques ne sont pas rares et nécessitent d'être connues parfaitement du clinicien. Les formes rares illustrées dans ce e-Learning, quant à elles, sont rarement observées en pratique clinique au cours de l'internat de DES de dermatologie et parfois même dans la pratique future.

Il semblait donc particulièrement utile pour la formation d'un interne de DES de dermatologie d'avoir une vision globale de l'ensemble des manifestations cutanées possibles du lupus ainsi que des entités nosologiques apparentées au lupus, d'en apprendre les spécificités cliniques, biologiques, histologiques et les subtilités de chaque diagnostic différentiel.

2.1.2 Public cible

Les personnes concernées par cet enseignement sont les internes en DES de Dermatologie et Vénérologie de l'université Aix Marseille, de l'université de Montpellier et de l'université de Nice, toutes années confondues.

2.2 Phase de développement

2.2.1 Objectifs pédagogiques

Les objectifs de cet e-Learning sont :

- Avoir une vision claire sur les différentes classifications du lupus érythémateux, avec une approche à la fois clinique et histologique
- Connaître la description sémiologique des lésions de chaque forme de lupus érythémateux, illustrées à chaque fois par une iconographie adaptée
- Connaître les spécificités biologiques et particulièrement immunologiques des différentes formes de lupus érythémateux pour encadrer la démarche diagnostique
- Maîtriser les caractéristiques histologiques communes aux différentes formes de lupus érythémateux cutané et connaître les spécificités histologiques pour chaque forme distincte
- Avoir une idée du pronostic de chaque lésion, plus particulièrement le risque cicatriciel, pour apprécier l'urgence thérapeutique et informer le patient de façon adaptée
- Connaître la thérapeutique adaptée à chaque forme de lupus érythémateux cutané à partir des recommandations officielles et d'une revue récente de la littérature

À noter que les manifestations systémiques du lupus érythémateux n'ont pas été abordées pour ne pas surcharger le e-Learning et pour orienter l'étudiant en DES de dermatologie sur les manifestations cutanées spécifiquement.

2.2.2 Recueil du matériel pédagogique

Les connaissances théoriques nécessaires pour l'élaboration de ces cours ont été recueillies à partir des grands traités de spécialités (manuels de référence en dermatologie et anatomopathologie) et revues de spécialité (23-31), d'une revue de la littérature scientifique à partir du moteur de recherche Pubmed (32-290) et par la lecture des recommandations des Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) (291).

Les photographies cliniques ont été fournies par le Professeur Berbis (service de Dermatologie du CHU Nord), le Professeur Delaporte (chef du service de dermatologie du CHU Nord) et le Professeur Meunier (chef du service de dermatologie du CHU de Montpellier).

Les images histologiques ont été fournies par le Docteur Macagno (service d'anatomopathologie de l'hôpital de la Timone) ainsi que par le Professeur Berbis.

2.2.3 Structure du e-learning

On retrouve dans cet e-learning :

- Les cours qui ont été conçus initialement sous forme de Power point puis convertis au format PDF pour garder un caractère didactique
- Des QCMs corrigés pour évaluer les étudiants sur chaque sous-partie du cours
- Un questionnaire de satisfaction pour évaluer le ressenti des étudiants vis-à-vis de cet apprentissage

La bibliographie détaillée en fin de chaque PowerPoint permet aux étudiants de retrouver l'origine de chaque information avancée et d'approfondir le sujet traité s'ils le souhaitent.

Un forum était également disponible pour faciliter l'interaction entre étudiants ou entre les étudiants et les tuteurs.

Les sections du e-learning sont les suivantes :

- **Généralités**
- **Manifestations cutanées du lupus érythémateux aigu**
- **Manifestations cutanées du lupus érythémateux subaigu**
- **Manifestations cutanées du lupus érythémateux chronique:**
 - Lupus érythémateux cutané discoïde (LECD)
 - Lupus à type de panniculite ou lupus profond (LECP)
 - Lupus tumidus
 - Lupus à type d'engelure
- **Manifestations cutanées du SAPL**
- **Formes rares**
 - Lupus bulleux
 - Syndrome de Rowell
 - Lupus-Lyell
 - Lupus et SAM
 - Pustulose amicrobienne des plis
 - Infiltrat lymphocytaire bénin de Jessner et Kanof

Manifestations cutanées associées au LE

- Acrosyndrome
- Alopécie
- Calcinose
- Urticaire
- **Lupus médicamenteux**
- **Lupus & cancer**

- **Lupus et grossesse**
- **Lupus néonatal**
- **Biologie : La synthèse**
- **Histologie : La synthèse**
- **Thérapeutiques**
 - Généralités et arbre décisionnel
 - APS
 - Rétinoïdes : acitrétine
 - Disulone
 - Méthotrexate
 - Thalidomide

Les sous-parties cliniques sont détaillées selon le plan suivant :

- Épidémiologie
- Clinique
- Association avec un lupus érythémateux systémique
- Biologique
- Histologie
- Évolution
- Traitement
- Diagnostic différentiel

La partie thérapeutique est organisée sous forme, d'une part, de généralités communes aux différentes formes de lupus avec un arbre décisionnel résumant la démarche thérapeutique, et d'autre part, sous forme de chapitres dédiés à chaque molécule en fonction du plan suivant :

- Indication
- Prescription
- Mode d'action
- Effets indésirables
- Contre-indications
- Bilan pré-thérapeutique
- Surveillance

Nous détaillons dans des chapitres spécifiques les manifestations biologiques et les manifestations histologiques (en traitant d'une part les caractéristiques communes aux différentes formes, puis les particularités histologiques de chaque entité, illustrées à chaque fois d'une iconographie histologique).

Nous traitons également dans des chapitres à part les modalités de surveillance et de traitement chez la femme enceinte, les spécificité et modalités de prise en charge en cas de lupus néonatal et les spécificités du lupus médicamenteux.

Enfin, nous détaillons au sein du chapitre « lupus en cancer » les néoplasies associées au lupus érythémateux à ne pas méconnaître et le cas particulier du lupus paranéoplasique.

Nous avons décidé d'orienter plus spécifiquement les QCM sur les manifestations cliniques cutanées ainsi que sur la thérapeutique.

L'ensemble des cours est disponible en annexe I, les QCMs en annexe II et le questionnaire de satisfaction en annexe III.

La page d'accueil du e-Learning sur la plateforme AMeTICE se présentait de la manière suivante :

The screenshot shows the AMeTICE e-Learning platform interface. At the top, there is a header with the logo of the Faculty of Medical and Paramedical Sciences of Aix-Marseille University and the course title "[19-20]-Manifestations cutanées du lupus érythémateux ...". Below the header is a navigation bar with links: Accueil, Tableau de bord, Mes cours, Cours actuel, efoliAM, Étudiants, and Enseignants. The main content area shows the course path: Mes cours > [19-20]-Lupus érythémateux. The course content is organized into sections: Introduction, Glossaire, and Généralités. Each section has a corresponding icon and a checkbox indicating completion status.

[19-20]-Manifestations cutanées du lupus érythémateux ...

Accueil Tableau de bord Mes cours Cours actuel efoliAM Étudiants Enseignants

Mes cours > [19-20]-Lupus érythémateux

Introduction

Bonjour à tous,

Ce e-learning traite des différentes manifestations cutanées du lupus érythémateux, selon le plan que vous trouverez ci-dessous et disponible en pièce-jointe pour un aperçu global.

Après avoir lu chaque cours, vous pourrez vous auto-évaluer avec des QCM.

Un questionnaire de satisfaction globale sera réalisé après avoir lu les cours et réalisé les QCM de chaque sous-partie.

Un forum interactif est à votre disposition en bas de page, sur lequel vous pouvez poser des questions à tout moment au cours de la réalisation de ce e-learning.

Un glossaire est également disponible en haut de page reprenant l'ensemble des abréviations utilisées.

Bon courage et bon e-learning!

 **Plan** ☒

Glossaire

 **Glossaire** ☒

Généralités

 **Généralités** ☒

Lupus érythémateux aigu	
 Lupus érythémateux cutané aigu	☒
 QCM lupus érythémateux cutané aigu	☒
Lupus érythémateux subaigu	
 Lupus érythémateux cutané subaigu	☒
 QCM lupus érythémateux cutané subaigu	☒
Lupus érythémateux chronique	
 Lupus discoïde	☒
 Lupus à type de panniculite	☒
 Lupus tumidus	☒
 Lupus engelure	☒
 QCM lupus érythémateux chronique	☒
SAPL	
 Manifestations cutanées du SAPL	☒
 QCM SAPL	☒
Formes rares	
 Lupus bulleux	☒
 Syndrome de Rowell	☒
 Lupus-Lyell	☒
 Lupus & SAM	☒
 Pustulose amicrobienne des plis	☒
 Jessner-Kanof	☒
 QCM formes rares	☒
Manifestations cutanées associées au lupus érythémateux	
 Manifestations cutanées associées au lupus érythémateux	☒
 QCM manifestations cutanées associées au lupus érythémateux	☒
Lupus médicamenteux	
 Lupus médicamenteux	☒
Lupus & cancer	
 Lupus & cancer	☒

Lupus & grossesse	
 Lupus & grossesse	☒
Lupus néonatal	
 Lupus néonatal	☒
 QCM lupus néonatal	☒
Biologie: la synthèse	
 Biologie	☒
Histologie: la synthèse	
 Histologie	☒
Thérapeutique	
 Généralités et arbre décisionnel	☒
 Antipaludéens de synthèse	☒
 Rétinoïdes	☒
 Disulone	☒
 Méthotrexate	☒
 Thalidomide	☒
 QCM thérapeutique	☒
Questionnaire final	
 Questionnaire de satisfaction	
Forum	
 Forum de discussion	

La page d'accueil du e-Learning sur la plateforme Moodle-UM (Université de Montpellier) se présentait de la manière suivante :

Moodle UM
ENT Vidéo Aide

Dermatologie - Manifestations cutanées du lupus érythémateux

Accueil / Mes cours / Faculté de Médecine / DES / Lupus érythémateux

Navigation

Accueil

Tableau de bord

Mes cours

Lupus érythémateux

Participants

Badges

Compétences

Notes

Généralités

Introduction

Glossaire

Généralités

Lupus érythémateux aigu

Lupus érythémateux subaigu

Lupus érythémateux chronique

SAPL

Formes rares

Manifestations cutanées associées au lupus érythém...

Lupus médicamenteux

Lupus & cancer

Lupus & grossesse

Lupus néonatal

Biologie: la synthèse

Histologie: la synthèse

Thérapeutique

Questionnaire final

Forum interactif

Introduction

Bonjour à tous,

Ce e-learning traite des différentes manifestations cutanées du lupus érythémateux, selon le plan que vous trouverez ci-dessous et disponible en pièce-jointe pour un aperçu global.

Après avoir lu chaque cours, vous pourrez vous auto-évaluer avec des QCM.

Un questionnaire de satisfaction globale sera réalisé après avoir lu les cours et réalisé les QCM de chaque sous-partie.

Un forum interactif est à votre disposition, sur lequel vous pouvez poser des questions à tout moment au cours de la réalisation de ce e-learning.

Un glossaire est également disponible en haut de page reprenant l'ensemble des abréviations utilisées.

Bon courage et bon e-learning!

Plan

Glossaire

Glossaire

Généralités

Généralités

Lupus érythémateux aigu

Lupus érythémateux cutané aigu

QCM lupus érythémateux cutané aigu

La page d'accueil du e-Learning sur la plateforme Moodle-UCA (Université Côte d'Azur) se présentait de la manière suivante :

The image displays two screenshots of the Moodle-UCA e-Learning platform interface, showing the course structure and content for 'Dermatologie - Manifestations cutanées du lupus érythémateux'.

Top Screenshot: The course page shows the title 'Dermatologie - Manifestations cutanées du lupus érythémateux' and a breadcrumb trail: 'Tableau de bord > Mes cours > Lupus érythémateux > Lupus érythémateux aigu'. The left sidebar lists the course structure, with 'Lupus érythémateux aigu' selected. The main content area features a 'Forum interactif' and a list of resources, including 'Lupus érythémateux cutané aigu' and 'QCM lupus érythémateux cutané aigu', both marked with checkmarks.

Bottom Screenshot: This screenshot shows the 'Thérapeutique' section selected in the sidebar. The main content area displays a list of resources, including 'Généralités & arbre décisionnel', 'Antipaludéens de synthèse', 'Rétinoïdes', 'Disulone', 'Méthotrexate', 'Thalidomide', and 'QCM thérapeutique', all marked with checkmarks. The bottom navigation bar includes links for 'Histologie: la synthèse' and 'Questionnaire final'.

2.3 Phase d'implantation

L'ensemble des cours du e-learning a été publié sur l'ENT du site d'Aix-Marseille Université (AMU) sur la plateforme AMeTICE (Aix Marseille eTice) pour les étudiants de Marseille, sur la plateforme Moodle-UM (Université de Montpellier) pour les étudiants de Montpellier et sur la plateforme Moodle-UCA (Université Côte d'Azur) pour les étudiants de Nice. Nous avons ensuite sélectionné les étudiants qui auront accès aux cours.

L'accès à la plateforme se faisait en se connectant avec les identifiants remis aux étudiants lors de l'inscription à la faculté.

Le logiciel utilisé par les 3 plateformes est le logiciel Moodle, adapté à la publication des cours sous la forme de e-learning par les enseignants.

La formation pour l'apprentissage de l'utilisation du logiciel a été dispensée le 19 février 2020 par Madame Anne-Marie Catella, ingénieur pédagogique de la section CIPE (Centre d'Innovation pédagogique et d'Évaluation) de l'Université, sur le campus Saint-Charles de l'université Aix-Marseille. Madame Catella s'est rendue par la suite disponible par e-mail et par téléphone tout le long de l'implantation du e-Learning sur la plateforme AMeTICE en cas de nécessité et questions techniques, ainsi que pour l'exportation du e-Learning sur les plateformes de Montpellier et Nice.

Une aide technique a également été apportée par le Service des Usages du Numérique du groupe MOODLE ASSISTANCE de l'université de Montpellier ainsi que par Monsieur Christophe Bordonado, responsable des plateformes d'enseignements numériques de l'université Côte d'Azur

La mise en ligne des cours s'est faite le 12 septembre 2020 sur la plateforme AMeTICE et Moodle-UM et l'accès a été donné à tous les internes du DES de Dermatologie et Vénérologie de Marseille et Montpellier. Un mail a été envoyé aux étudiants pour les prévenir de l'accessibilité du e-learning et pour les prévenir qu'ils avaient 3 semaines pour réaliser l'enseignement et répondre au questionnaire de satisfaction, mais que celui-ci resterait disponible par la suite sur la plateforme sans limite de temps.

La mise en ligne des cours sur la plateforme Moodle-UCA s'est faite le 29 septembre, le temps d'obtenir les accès à la plateforme après accord de l'AMU. L'accès a été donné à tous les internes du DES de Dermatologie et Vénérologie de Nice. Les étudiants disposaient alors de 15 jours pour réaliser l'enseignement avec la possibilité toutefois de re-consulter cet e-Learning à tout moment.

2.4 Phase d'évaluation

2.4.1 Méthode d'évaluation

Le modèle Kirkpatrick est le modèle le plus connu d'analyse et d'évaluation des résultats des programmes de formation et d'éducation. Il prend en compte tous les styles de formation, à la fois informels et formels, pour déterminer les aptitudes en fonction de quatre critères. L'un des aspects le plus intéressant du modèle Kirkpatrick est que chaque niveau offre une mesure de plus en plus précise de l'efficacité de la formation.

- Niveau 1 : **Réactions**

L'objectif de ce niveau est d'évaluer le degré de satisfaction des participants à un programme de formation. Cela se fait généralement par l'intermédiaire d'un questionnaire d'évaluation.

Les questions permettront de déterminer si les participants ont apprécié leur expérience et s'ils ont trouvé les différents aspects du programme utiles pour leur travail.

- Niveau 2 : **Apprentissage**

On mesure, à ce niveau, les compétences, les connaissances acquises suite à l'apprentissage. L'évaluation doit idéalement être réalisée avant et après la formation.

- Niveau 3 : **Comportements**

Cette étape permet d'évaluer des changements d'ordre comportemental de l'apprenant suite à la formation, la mise en œuvre des compétences nouvellement acquises. Cette évaluation s'effectue en respectant les conditions de travail du collaborateur lors du retour à son poste.

- Niveau 4 : **Résultats**

Cette partie est généralement considérée comme l'objectif principal d'une formation. Il repose sur une estimation du succès global de la formation en fonction d'éléments concrets comme, en pratique clinique, l'impact sur la prise en charge des patients.

2.4.2 Évaluation théorique des étudiants

L'évaluation des apprenants s'est faite sous la forme de QCMs élaborés par mes soins, relus et corrigés par le Professeur Berbis, portant sur chaque sous-partie clinique et thérapeutique abordée.

Une correction détaillée était disponible pour les étudiants sur la plateforme, immédiatement après la validation du QCM.

L'intégralité des QCMs est disponible en annexe II.

2.4.3 Évaluation globale du e-learning

Les apprenants devaient répondre à un questionnaire de satisfaction une fois le e-learning terminé afin d'évaluer la formation et d'apporter des améliorations si besoin.

Ce questionnaire est disponible intégralement en annexe III.

RESULTATS

1. Participation

Tous les internes inscrits en DES de Dermatologie et Vénérologie à l'Université Aix-Marseille et invités à participer à cet e-Learning ont répondu au questionnaire de satisfaction dans les délais impartis (soit 14 étudiants).

11 internes inscrits en DES de Dermatologie et Vénérologie à l'Université de Montpellier ont répondu au questionnaire de satisfaction sur 16 étudiants invités à participer à cet e-Learning.

4 internes inscrits en DES de Dermatologie et Vénérologie à l'Université de Nice sur les 5 invités à participer à cet e-Learning ont répondu au questionnaire de satisfaction dans les délais impartis.

Au total, 29 étudiants ont donc répondu au questionnaire.

2. Résultats du questionnaire de satisfaction

2.1 Temps nécessaire la réalisation du e-Learning

41% des étudiants ont eu besoin d'au moins 4h pour réaliser cet e-Learning et 31% ont eu besoin de 3 à 4h. En somme, 72% des internes ont eu besoin d'au moins 3h et 28% des étudiants ont mis moins de 3h.

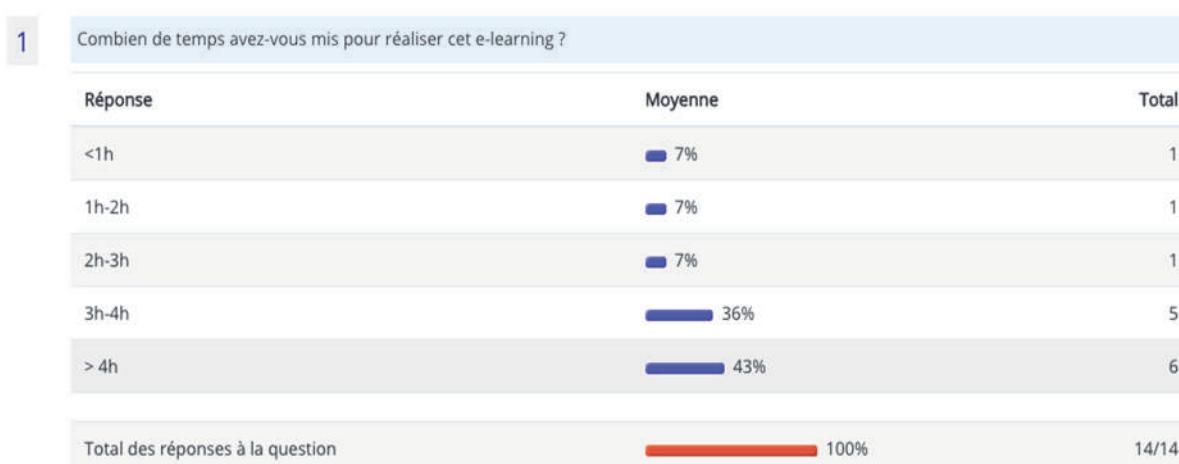


Figure 1. Temps nécessaire à la réalisation du e-Learning pour les étudiants de l'Université Aix-Marseille

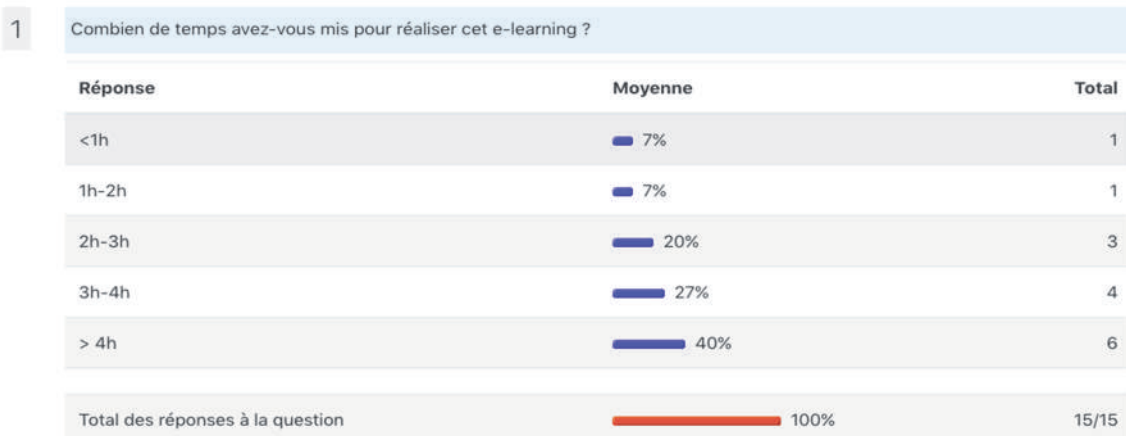


Figure 2. Temps nécessaire à la réalisation du e-Learning pour les étudiants de l'Université de Montpellier et Nice

2.2 Appréciation et satisfaction globale

La totalité des étudiants a jugé utile d'avoir accès à cette banque de données et la très grande majorité (97%) envisage de reconsulter ce cours au cours de son cursus.



Figure 3. Appréciation et satisfaction globale des étudiants de l'Université Aix-Marseille

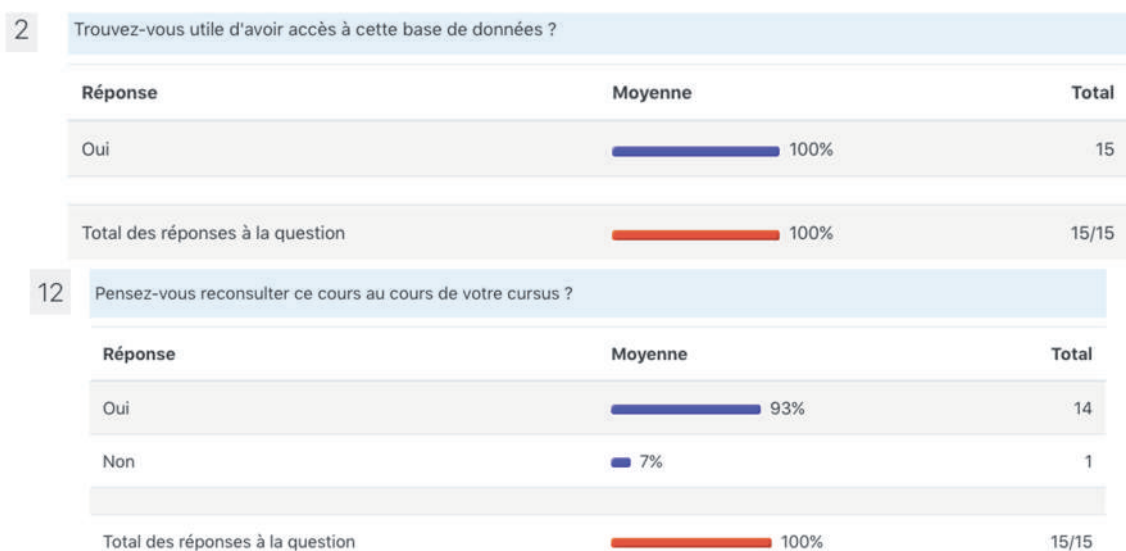


Figure 4. Appréciation et satisfaction globale des étudiants de l'Université de Montpellier et Nice

2.3 Appréciation des compétences acquises

Tous les étudiants ont estimé avoir progressé concernant la démarche diagnostique, la prise en charge thérapeutique comme sur la partie histologie.

La progression semblait plus nette pour la démarche diagnostique (76% ont estimé avoir beaucoup progressé sur la démarche diagnostique contre 24% estimant avoir un peu progressé seulement).

52% des étudiants ont estimé avoir beaucoup progressé sur la prise en charge thérapeutique.

52% pensent avoir beaucoup progressé sur le plan histologique.

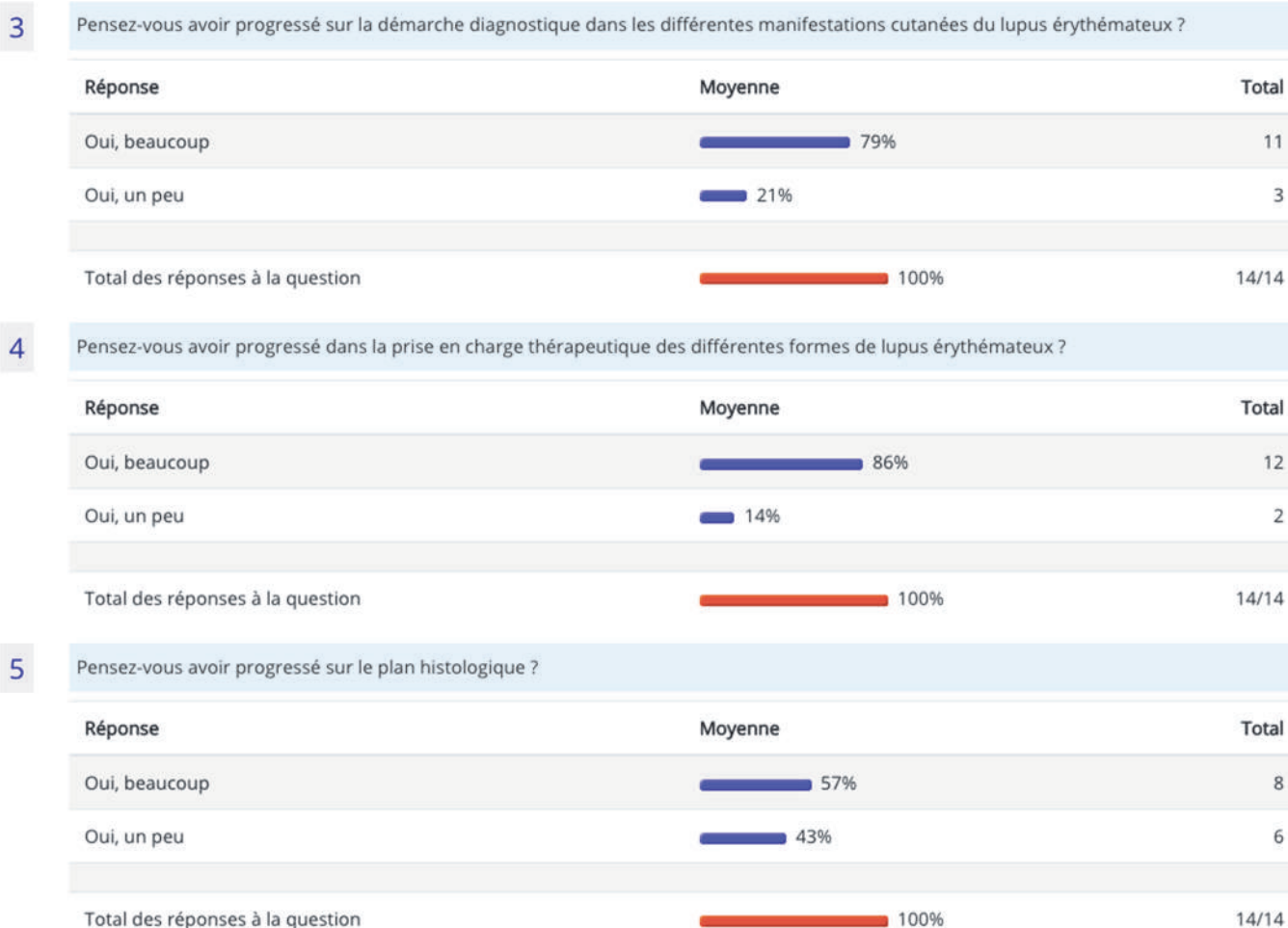


Figure 5. Appréciation des compétences acquises pour les étudiants de l'Université Aix-Marseille

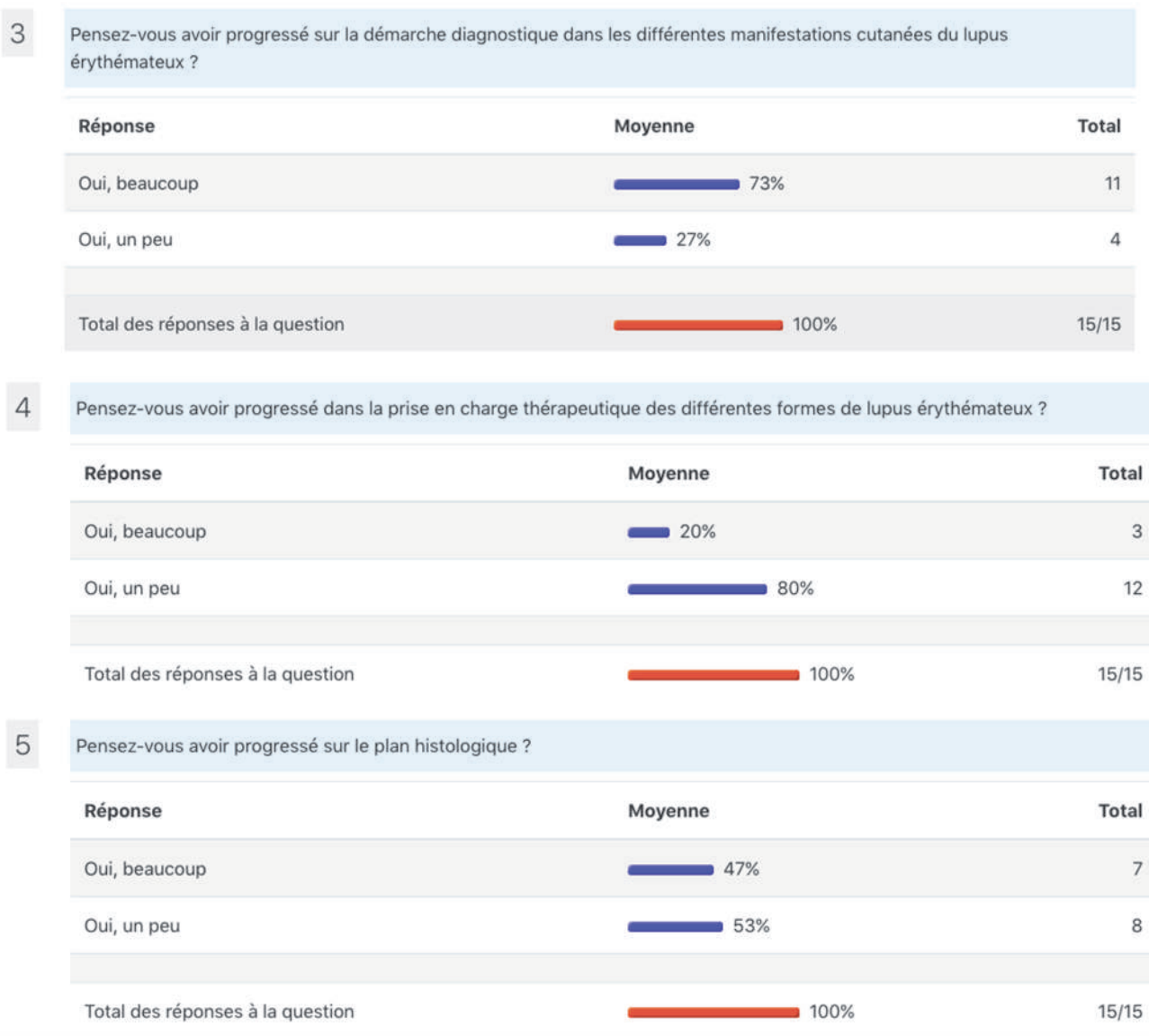


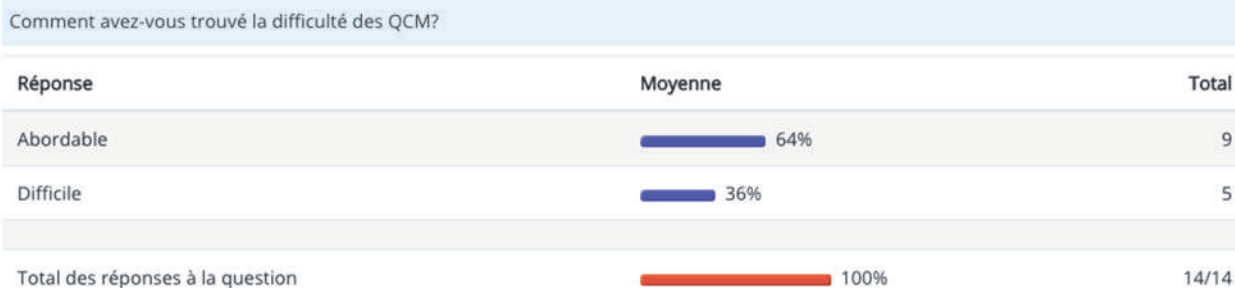
Figure 6. Appréciation des compétences acquises pour les étudiants de l'Université de Montpellier et Nice

2.4 Appréciation de la méthode d'autoévaluation par QCM

La majorité des étudiants a estimé la difficulté des QCMs abordable (69%). 10% ont trouvé les QCMs faciles et 21% difficiles. Aucun étudiant n'a jugé les QCMs trop difficiles.

La plupart des étudiants (69%) auraient été capables de répondre à certaines questions seulement sans avoir lu au préalable le e-Learning. 10% considèrent qu'ils auraient été capables de répondre à la majorité des questions sans avoir lu le cours, et 21% pensent n'avoir pas pu répondre à la majorité des questions. Aucun étudiant ne pense avoir été capable de ne répondre à aucune question sans avoir lu le cours.

6



7

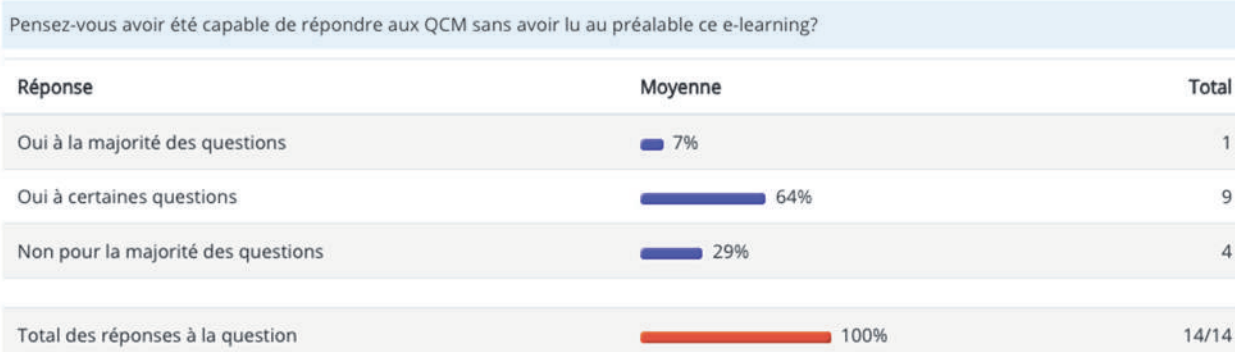
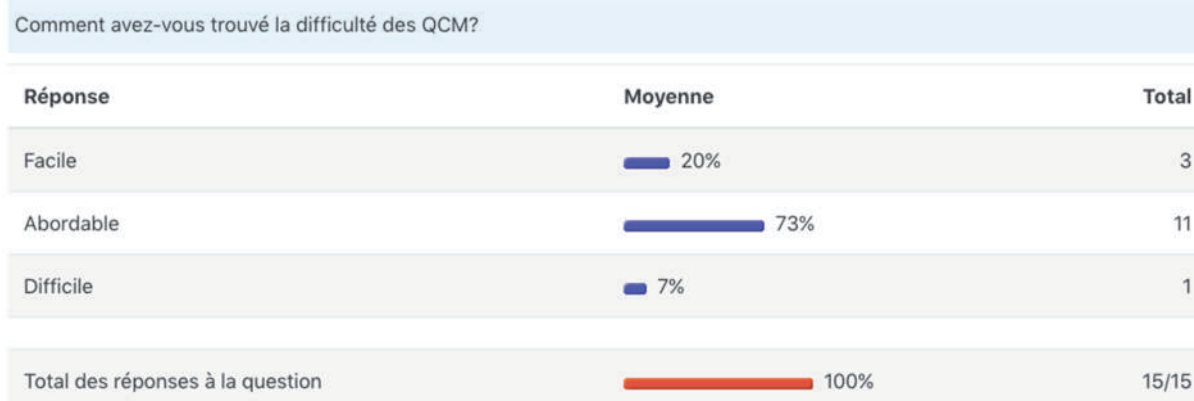


Figure 7. Appréciation de la méthode d'autoévaluation par QCM par les étudiants de l'Université Aix-Marseille

6



7

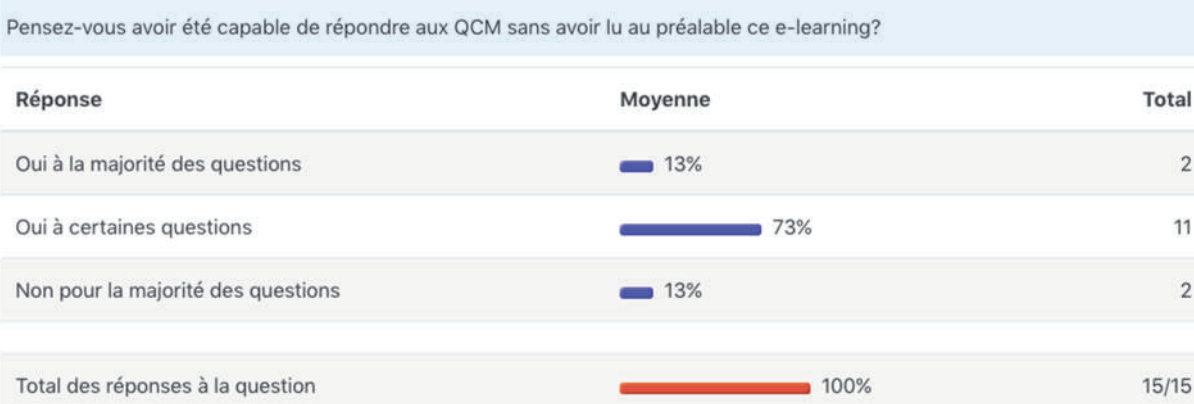


Figure 8. Appréciation de la méthode d'autoévaluation par QCM par les étudiants de l'Université de Montpellier et Nice

2.5 Obstacles à la réalisation du e-learning

Le manque de temps était le premier obstacle à la réalisation de cet e-Learning (76% des étudiants), le manque de motivation étant le second (14%). Seulement 1 étudiant a rencontré des difficultés d'accès à un réseau internet et d'utilisation de la plateforme du logiciel. 14% des étudiants considèrent n'avoir rencontré aucun obstacle.

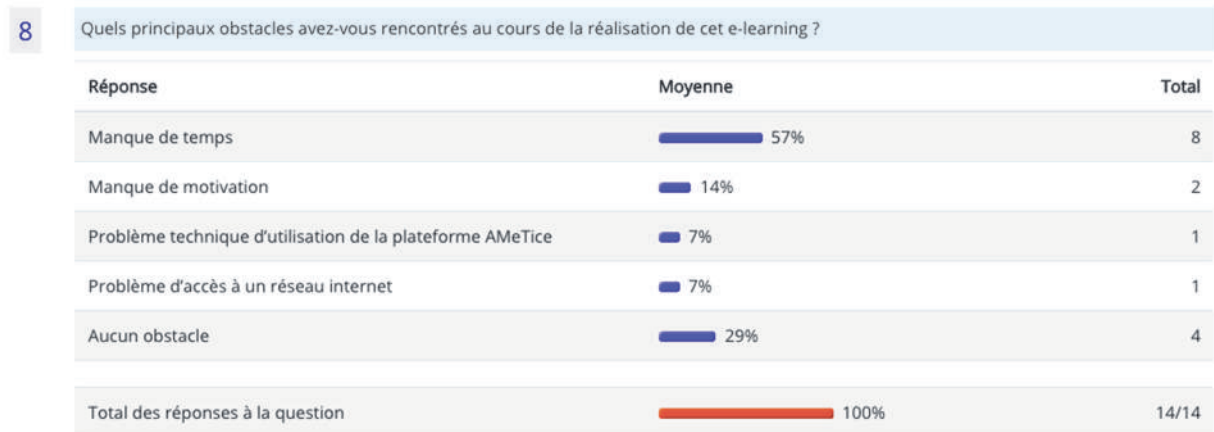


Figure 9. Obstacles à la réalisation du e-Learning pour les étudiants de l'Université Aix-Marseille



Figure 10. Obstacles à la réalisation du e-Learning pour les étudiants de l'Université de Montpellier et Nice

2.6 Appréciation des bénéfices du e-learning

La flexibilité d'utilisation permettant l'adaptation au rythme de travail (90%) et la possibilité de reconsulter cet e-Learning à tout moment (93%) étaient les principaux avantages qui ressortaient après interrogatoire des étudiants, suivis par l'économie de temps au vu de l'absence de déplacement et l'accessibilité depuis son domicile ou son lieu de travail (69%). 38% des étudiants ont apprécié le caractère ludique du support numérique et 34% ont approuvé l'autoévaluation sous forme de QCMs en ligne.

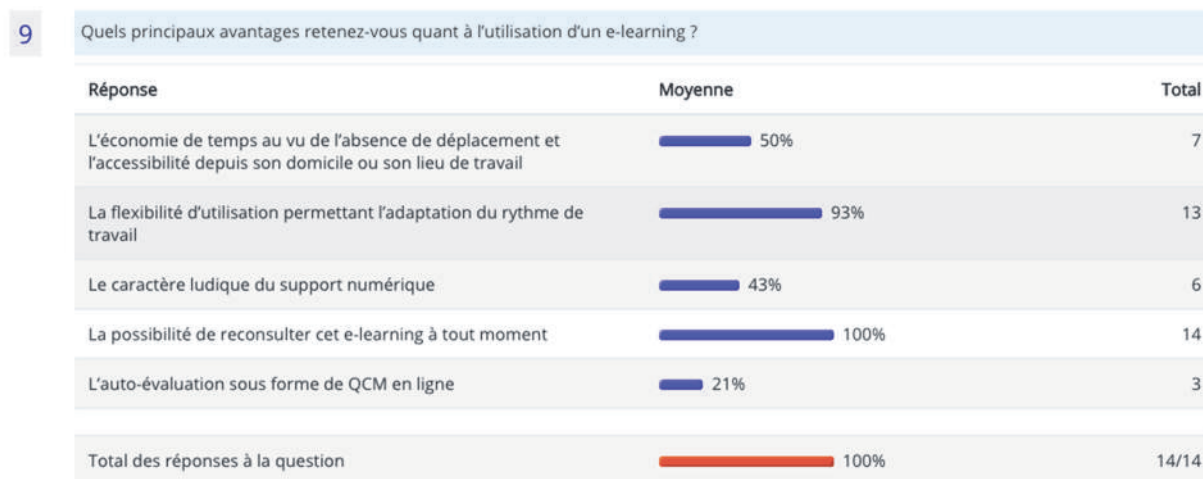


Figure 11. Appréciation des bénéfices du e-learning pour les étudiants de l'Université Aix-Marseille

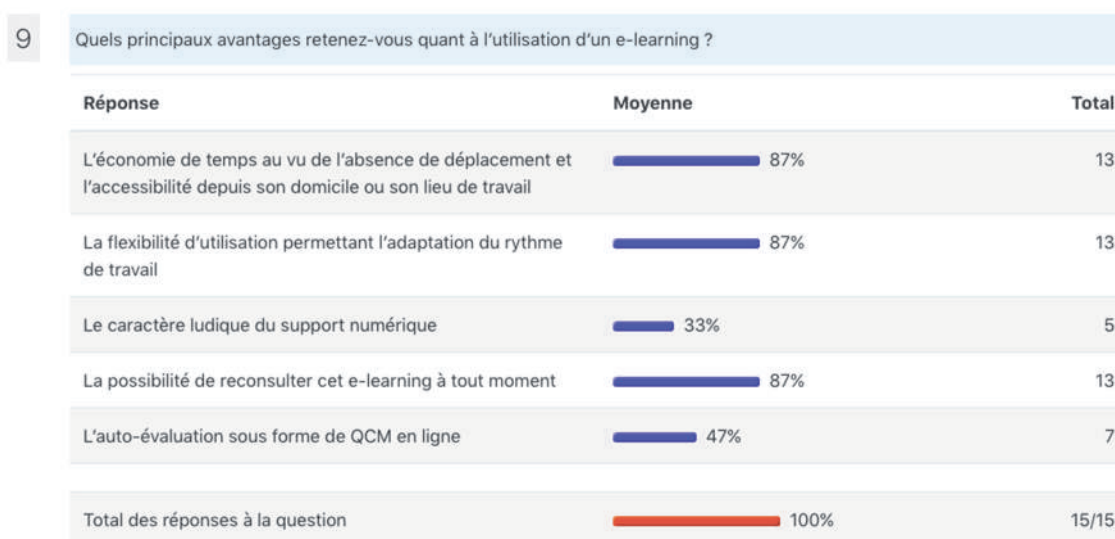


Figure 12. Appréciation des bénéfices du e-learning pour les étudiants de l'Université de Montpellier et Nice

2.7 Appréciation des inconvénients du e-learning

L'absence d'interaction en présentiel (79%) et l'absence d'encadrement (49%) étaient les principaux inconvénients retenus. Les obstacles techniques éventuels ne représentent un inconvénient que pour 17% des étudiants (5 étudiants sur les 29 interrogés).

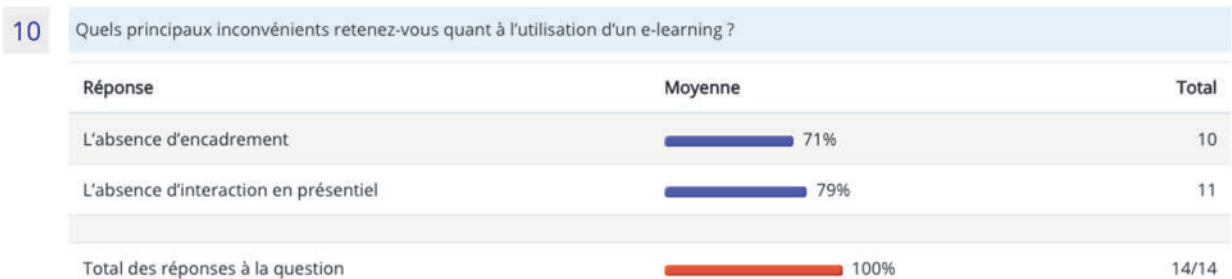


Figure 13. Appréciation des inconvénients du e-learning pour les étudiants de l'Université Aix-Marseille



Figure 14. Appréciation des inconvénients du e-learning pour les étudiants de l'Université de Montpellier et Nice

2.8 Préférences des participants

La préférence entre un cours magistral et cet e-Learning n'est pas nette. Une minorité d'étudiants (45%) aurait préféré un cours magistral ; la majorité (55%) préfère donc un e-Learning.

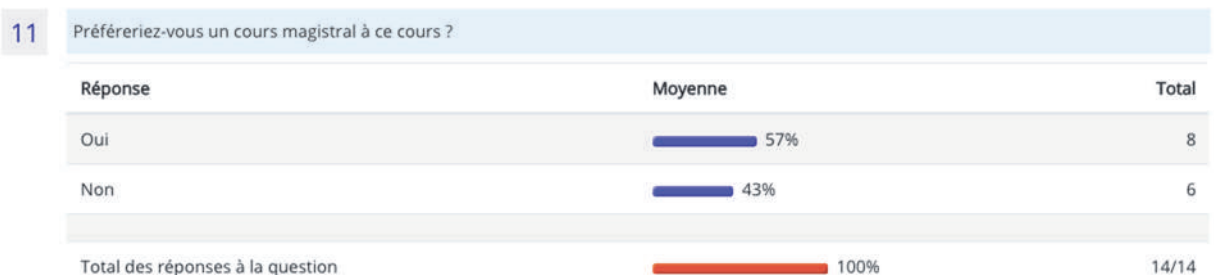


Figure 15 : Préférences des étudiants de l'Université Aix-Marseille

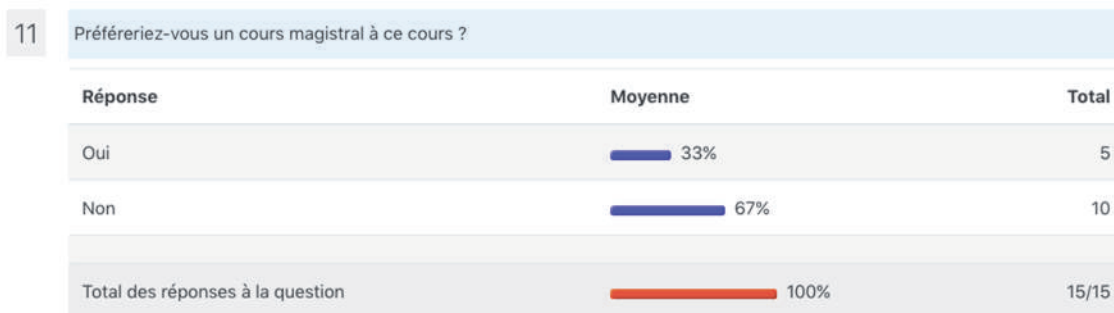


Figure 16 : Préférences des étudiants de l'Université de Montpellier et Nice

DISCUSSION

Le e-Learning s'intègre de plus en plus dans les méthodes d'enseignement modernes et notamment dans le domaine médical.

Le support numérique est particulièrement adapté aux jeunes générations qui utilisent désormais smartphone, tablettes ou ordinateurs portables tant pour leurs études, leurs activités professionnelles qu'au quotidien.

Dans les études de médecine, si les cours magistraux sont encore réalisés en présentiel dans les amphithéâtres, avec tout de même, dans la majorité des cas, des supports de cours sous formes de Power-Point, l'entraînement des étudiants aux cas cliniques se fait de plus en plus au moyen de banques de questions numériques, notamment via la plateforme SIDES.

La plateforme SIDES est d'ailleurs aujourd'hui, notamment à la Faculté de Médecine Aix-Marseille presque exclusivement utilisée pour les épreuves de contrôle de connaissances : examens locaux, concours blancs et nationaux. Depuis 2016, les épreuves de l'Examen Classant National (ECN) sont d'ailleurs devenues informatisées, donnant lieu aux Épreuves Classantes Nationales informatisées ou ECNi. Organisées par le Centre national de Gestion (CNG), elles remplacent les épreuves classantes nationales (ECN) par dématérialisation au moyen de tablettes tactiles.

Les formations en e-Learning présentent de nombreux avantages en permettant l'accès à une large base de données sous forme d'un support numérique consultable et reconsultable à tout moment sans contrainte de temps ou de lieu d'apprentissage. En effet, dans notre étude, la possibilité de reconsulte cet e-Learning à tout moment était le principal avantage mis en évidence par les étudiants, suivi de près par la flexibilité d'utilisation permettant l'adaptation au rythme de travail.

Ces formations en ligne permettent également de réduire les coûts de formation, autant par les économies de déplacement des étudiants et de l'enseignant que par les économies d'impression d'un support de cours papier ou encore l'économie d'achat dudit support pour les étudiants. Chez les étudiants interrogés au décours de ce travail, l'économie de temps au vu de l'absence de déplacement et l'accessibilité depuis son domicile ou son lieu de travail était soulignée par 69% des internes.

Cet aspect économique est d'ailleurs aussi valable pour les épreuves de contrôle de connaissances et surtout pour les concours nationaux (ECNi) sous forme numérique. En effet l'organisation des ECN impliquait jusqu'alors des moyens logistiques considérables, de

l'impression des dossiers au format papier à la mobilisation pendant trois semaines d'un jury constitué de près de 400 membres du personnel enseignant et hospitalier.

En médecine, une formation sous forme de e-learning permet une actualisation constante des données scientifiques en perpétuelle évolution. En dermatologie plus spécifiquement, il permet également d'avoir accès à une iconographie clinique numérique de bonne qualité, avec possibilité d'adapter le contraste ou la taille des images, focaliser l'œil du clinicien sur une partie spécifique et ainsi permettre une meilleure identification des lésions élémentaires. Chez les internes interrogés au décours de la réalisation de cet e-Learning, s'ils considèrent avoir progressé dans tous les domaines (clinique, thérapeutique et histologie), la progression semblait plus nette pour la démarche diagnostique, du fait probablement de la vaste iconographie proposée dans ce travail, y compris pour les diagnostics différentiels illustrés pour la grande majorité.

La crise COVID19 a entraîné dernièrement, outre l'interruption partielle de l'activité hospitalière classique, une regrettable interruption prolongée de l'enseignement médical du fait de mesures imposées de distanciation sociale. La technologie numérique actuelle a permis la réalisation de téléconsultations, permettant une certaine continuité de soins et l'on a vu au cours de ces derniers mois se développer également nombreux webinar, désignant une réunion collective directe via Internet, permettant la poursuite d'une formation continue indispensable aux professionnels de santé. En revanche, les étudiants en faculté n'ont pu bénéficier des enseignements magistraux prévus sans que l'on ait pu développer en temps voulu la mise en place d'une plateforme de cours en ligne adaptée. Le développement des e-Learning paraît donc particulièrement adapté aux contraintes sanitaires parfois imprévisibles et mérite que l'on envisage cette option sur le long terme.

Le e-Learning apparaît donc théoriquement comme la modalité de formation la plus simple à mettre en œuvre et la plus rentable, le tout en restant totalement adapté à une formation médicale.

Cependant, les inconvénients de cette méthode ne sont pas nuls. En effet on peut citer notamment les contraintes techniques qui peuvent constituer un obstacle pour l'apprenant, que ce soit par le biais d'un problème technique d'utilisation de la plateforme numérique concernée, un problème d'accès à un ordinateur ou à un réseau internet. Dans notre étude, seulement 5 étudiants sur les 29 interrogés (soit 17% des étudiants) ont considéré les obstacles techniques éventuels comme un inconvénient au e-Learning et 1 seul étudiant

a rencontré des difficultés d'accès à un réseau internet. Aucun étudiant n'a eu de difficulté d'accès à un support numérique.

Ces contraintes techniques peuvent concerner également l'enseignant en charge de rendre accessible en ligne ledit e-Learning. En effet, apprendre à utiliser ces plateformes numériques, y intégrer le support de formation ou les questionnaires d'autoévaluation ou de satisfaction peut s'avérer parfois fastidieux et nécessiter une formation technique au préalable. Cependant, l'utilisation de ces plateformes numériques devient souvent rapidement intuitive avec une certaine habitude d'utilisation.

Comme seconde contrainte pour l'apprenant, on peut citer l'absence de contact humain et le manque d'interactivité. C'est ce qui ressortait de notre étude puisque près de 80% des étudiants ont estimé l'absence d'interaction en présentiel comme le principal inconvénient au e-Learning.

Par ailleurs, le manque d'accompagnement de l'étudiant peut être responsable, en fonction du caractère de ce dernier et de sa méthode de travail, d'un manque de motivation voire d'un abandon de la formation. Si l'absence d'encadrement était, dans notre étude, citée comme le deuxième principal inconvénient retenu, le manque de motivation n'a été souligné que pour une minorité d'internes (14%).

C'est principalement le manque de temps qui a été mis en évidence, et il est vrai que la majorité des étudiants (41%) a eu besoin d'au moins 4h, et au total 72% des internes ont eu besoin d'au moins 3h pour réaliser cet e-Learning. Cependant un cours magistral de cette densité n'aurait pu être enseigné en moins de 4h. Les étudiants ont donc probablement mis moins de temps à réaliser cette formation en ligne que s'ils avaient bénéficié de cet enseignement en présentiel. Les étudiants n'auraient en effet pas forcément préféré un cours magistral à ce cours numérique puisque la majorité (55%) a considéré préférer effectivement un e-Learning.

La formation e-Learning a montré son efficacité principalement en comparaison à l'absence d'intervention. En effet, les données de la littérature suggèrent que les programmes de e-Learning dans la formation médicale améliorent à la fois les connaissances théoriques et les compétences cliniques comparativement à un groupe contrôle neutre ne recevant pas d'enseignement (19, 292-294).

La supériorité des programmes e-learning en comparaison aux cours magistraux est moins évidente. En effet, le mode d'enseignement présentiel comparé au mode d'enseignement en ligne semble équivalent en ce qui concerne l'amélioration des connaissances et les

compétences cliniques (292).

Deux études réalisées évaluant l'amélioration des connaissances des médecins après un programme de formation continue sur l'Evidence Based Medicine (EBM), soit en présentiel soit en format numérique (diaporama) n'ont pas retrouvé de différence significative entre les groupes (22, 295). De la même façon, une revue de la littérature évaluant l'impact d'une formation en ligne chez les étudiants infirmiers a montré que celle-ci n'était pas moins efficace qu'une formation en présentielle (296).

Il semblerait que de meilleurs résultats d'apprentissage soient obtenus au décours de programmes de e-Learning mixte ou blended learning, associant enseignement en ligne et en présentiel. En effet, l'analyse de la littérature montre que le mode d'enseignement présentiel associé à une formation en ligne, comparé au mode d'enseignement traditionnel seul ou à une formation en ligne seule, est supérieur au niveau de l'amélioration des connaissances, des compétences et des résultats cliniques (297-301).

En dermatologie plus spécifiquement, Dolev et al. (302) ont montré que l'association d'un stage présentiel et d'un e-learning permettant une amélioration de la détection des mélanomes par les internes de dermatologie. En effet, 252 étudiants ont reçu une formation en ligne (eDerm) associée à un stage clinique pour la détection des cancers cutanés (tumeurs pigmentées ou non). Les étudiants étaient évalués à 3 reprises (y compris initialement avant toute formation, après une des 2 formations puis après les 2 formations). Ils étaient randomisés en 2 bras, selon s'ils recevaient la formation eDerm avant ou après le stage clinique. Le diagnostic précoce des cancers cutanés était significativement amélioré dans les 2 bras ($p < 0.001$; $p < 0.001$) ; le meilleur résultat était obtenu en cas de formation en ligne réalisée après le stage clinique ($p = 0.005$). Enfin, la formation eDerm permettait une amélioration dans la détection du mélanome plus importante que le stage clinique ($p < 0.001$).

En ce qui concerne notre e-learning, nous pourrions imaginer incrémenter la formation en ligne de séances en présentiel sous forme par exemple de quizz photos complémentaires ou encore de séances commentées de correction des QCM.

De plus, il serait intéressant de réaliser une évaluation pré-test sous forme de QCM, puis une évaluation post-test après la lecture du e-Learning. Cette méthode d'évaluation plus difficile à mettre en œuvre techniquement permettrait d'évaluer plus précisément l'impact pédagogique des cours.

CONCLUSION

L'utilisation de plateformes numériques pour l'enseignement des étudiants en santé s'est développée de manière considérable ces dernières années. C'est dans cette dynamique que nous avons élaboré un e-Learning sur les manifestations cutanées du lupus érythémateux à l'attention des internes inscrits en DES de Dermatologie et Vénérologie de l'Université Aix-Marseille, de Montpellier et de Nice, sous formes de cours illustrés en format PowerPoint et de QCM d'autoévaluation corrigés. Nous avons ensuite évalué l'acceptation et la satisfaction des étudiants vis-à-vis de cet enseignement.

Ce travail fait suite à 7 e-learning déjà élaborés et s'intègre dans la continuité d'un projet de création d'enseignement en ligne sur des thématiques variées pour les internes de notre spécialité.

La totalité des étudiants a jugé utile d'avoir accès à cette banque de données et la très grande majorité envisage de reconsulter ce cours pendant son cursus.

Les contraintes techniques n'ont pas été considérées comme des obstacles pour la majorité des étudiants. Le manque de temps l'a été davantage mais le temps moyen passé à réaliser cet e-learning est très probablement plus court que l'équivalent réalisé en présentiel. Ce type d'enseignement représente donc une modalité de formation simple à mettre en œuvre et adaptée au domaine médical, permettant une actualisation constante des données scientifiques en perpétuelle évolution. Elle offre une possibilité de formation souple en temps et en lieu d'apprentissage, appropriée aux emplois du temps souvent chargés des enseignants et des étudiants.

En revanche l'absence d'interaction sociale et d'encadrement, considérés par les étudiants comme des freins à ce type d'enseignement, justifieraient que l'on développe la méthode de blended learning ou formation mixte, en incrémentant la formation en ligne de séances en présentiel.

BIBLIOGRAPHIE

1. Commission des Communautés européennes. Communication de la Commission au Conseil et au Parlement européen. Plan d'action e-learning. Penser l'éducation de demain. Bruxelles: Commission européenne; 2001
2. HAS. Guide e-learning rapport complet : Guide de conception de formation ouverte et à distance (FOAD) dans le monde de la santé. Avril 2015
3. Circulaire DGEFP n° 2001-22 du 20 juillet 2001 relative aux formations ouvertes et/ou à distance « FOAD » : définition, obligations des prestataires, imputabilité des dépenses sur l'obligation de participation des employeurs.<https://travail-emploi.gouv.fr/publications/picts/bo/05092001/A0160004.htm>
4. Groupe de travail réuni à l'initiative de la Direction de la Technologie (MR) piloté par Frédéric Haeuw (ALGORA). COMPETICE Outil de pilotage par les compétences des projets TICE dans l'enseignement dans l'enseignement supérieur. Sept 2001. <https://www.centre-inffo.fr/IMG/pdf/competice9.pdf>
5. Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture. Principes directeurs pour l'apprentissage mobile. Paris: Unesco; 2013. <http://unesdoc.unesco.org/images/0021/002196/219661f.pdf>
6. Littlejohn M. Embedded learning: is it 'learning' or is it 'work'? Dev Learn Organiz 2006;20(5)
7. Code Civil. Articles 7 à 15 <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006070721>
8. Code de la Santé Publique. Article L110 <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000036515027&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180119>
9. Code De La Propriété Intellectuelle. Article L-111-1 à L112-<https://www.legifrance.gouv.fr/AffichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006278868&cidTexte=LEGITEXT000006069414&dateTexte=20060803>
10. <https://www.inpi.fr/fr/protéger-vos-creations/l'enveloppe-soleau/enveloppe-soleau>
11. <https://www.culture.gouv.fr/Sites-thematiques/Propriete-litteraire-et-artistique/Fiches-techniques>
12. Ehlers U-D, Pawlowski JM, editors. Handbook on Quality and Standardisation in E-learning. Berlin: Springer; 2006
13. Kirkpatrick DL, Kirkpatrick JD: Evaluating training programs: the four levels. Berrett-Koehler Publishers 1998
14. Pape-Koehler C, Immenroth M, Sauerland S, Lefering R, Lindlohr C, Toasperm J, et al. Multimedia-based training on Internet platforms improves surgical performance: a randomized controlled trial. Surg Endosc. 2013; 27:1737-47

15. Du S, Liu Z, Liu S, Yin H, Xu G, Zhang H, et al. Web-based distance learning for nurse education: a systematic review. *Int Nurs Rev.* 2013;60:167-77
16. Al-Jewair TS, Azarpazhooh A, Suri S, Shah PS. Computer-assisted learning in orthodontic education: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Educ.* 2009;73:730-9
17. Al-Jewair TS, Qutub AF, Malkhassian G, Dempster LJ. A systematic review of computer-assisted learning in endodontics education. *J Dent Educ.* 2010;74:601-11
18. Branzetti JB, Aldeen AZ, Foster AW, Courtney DM : A novel online didactic curriculum helps improve knowledge acquisition among non-emergency medicine rotating residents. *Acad Emerg Med* 2011 ; 18 : 53-9
19. Gerbert B, Bronstone A, Maurer T, et al : The effectiveness of an Internet-based tutorial in improving primary care physicians' skin cancer triage skills. *J Cancer Educ* 2002; 17: 7-11
20. Christine M. Weston, Christopher N. Sciamanna, David B. Nash : Evaluating Online Continuing Medical Education Seminars : Evidence for Improving Clinical Practices. *American Journal of Medical Quality* 2008 ; 23 : 475-483
21. Lahti M, Hätönen H, Välimäki M. Impact of e-learning on nurses' and student nurses knowledge, skills, and satisfaction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2014;51:136-49
22. Davis J, Chrysafidou E, Zamora J, et al : Computer-based teaching is as good as face to face lecture-based teaching of evidence based medicine: a randomised controlled trial. *BMC Med Educ.* 2007; 7:23
23. Barete S. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* #225. Septembre 2013
24. Berbis P. *Dermatologie pratique, cas cliniques*, 2018
25. Brian J. Hall. *Diagnostic Pathology: Nonneoplastic Dermatopathology*. Elsevier-Masson - 2nd ed. 2016. 768p
26. Calonje JE. *McKee's Pathology of the skin*. Elsevier-Masson- 4^{ème} ed. 2019. 1906p
27. Collège des enseignants de médecine Interne (CEMI), Luc Mouthon, Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). *Référentiel collège de Médecine interne*. Med-Line, 2019, 434p
28. Delaporte E. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*. Janvier 2014. # 229
29. Frances C. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* # 225. Septembre 2013
30. Lipsker Dan, Sibilia Jean. *Lupus érythémateux*. Elsevier Masson, 2013. 1702p
31. Saurat JH, *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Elsevier-Masson – 6^{ème} éd. 2017. 1330p
32. A.S. Chehad, S. Baghou, C. Laroum. Pustulose amicrobienne des plis : cinq nouveaux cas. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2012; 139: 168

33. A.V. Marzano, S. Tavecchio, E. Berti et al. Cytokine and chemokine profile in amicrobial pustulosis of the folds: evidence for Autoinflammation Medicine (Baltimore), 94 (2015), p. e2301
34. Abdelmoultalib A, Sialiti S, Benzekri L. Calcinose cutanée universelle sur maladie lupique. *Ann Dermatol Venereol.* 2017 ; 144: S303
35. Abensour M. Maladie de Jessner-Kanof. *Ann Dermatol Venereol.* 1998; 125 : 739-742
36. Adamski H, Labrousse AL, Sparsa A. Positive photobiological investigation in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Ann Dermatol Venereol.* 2002;129:1370-3
37. Al-Mutairi N, Rijhwani M, Nour-Eldin O. Hypertrophic lupus erythematosus treated successfully with acitretin as monotherapy. *J Dermatol.* 2005; 32: 482–486
38. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 1989;68:353-365
39. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument. *Autoimmun Rev.* 2014;13:1082–9
40. Amazan E, Ezzedine K, Mossalayi MD. Expression of interleukin-1 alpha in amicrobial pustulosis of the skin folds with complete response to anakinra. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:e53-6
41. Amerio P, Innocente C, Feliciani C, Angelucci D, Gambi D, Tulli A. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus after 5 years of treatment with carbamazepine. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 281–283
42. Ammouri W, Khibri H, Bourkia M et al. Le syndrome d'activation macrophagique au cours du lupus érythémateux systémique : étude monocentrique de 20 cas. *Rev Med Int.* 2018; 39: A110
43. Antille C, Frei M, Sorg O *et al.* Amicrobial pustulosis of the folds associated with autoimmune disorders. A case report with an analysis of cytokine expression profile in skin lesions of cutaneous neutrophilic lupus. *Dermatology.* 2008; 216: 324-32
44. 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;13:1082–9
45. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev.* 2015;14:192-200
46. Aydogan K, Karadogan S, Balaban Adim S, Tunali S. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: Report of two cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:621–7
47. Bachmeyer C, Aractingi S, Blanc F, Verola O, Dubertret L. Lupus érythémateux profond chez l'enfant. *Ann Dermatol Venereol.* 1992; 119: 535-41

48. Baker MG, Cresce ND, Ameri M Baker et al. Systemic lupus erythematosus presenting as Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J. Clin Rheumatol.* 2014;20(3):167-71
49. Baret I, De Haes P. Thalidomide: still an important second-line treatment in refractory cutaneous lupus erythematosus? *J Dermatolog Treat.* 2015; 26: 173–177
50. Bénétou N, Wolkenstein P, Bagot M et al. Amicrobial pustulosis associated with autoimmune diseases: healing with zinc supplementation. *Br J Dermatol.* 2000;143:1306-10.
51. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1481–1490
52. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, et al. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev.* 2013;12:444-454
53. Blanc D, Kienzler JL. Lupus erythematosus gyratus repens. Report of a case associated with a lung carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 1982;7:129—34
54. Blumenfeld Z, Lorber M, Yoffe N et al. Systemic lupus erythematosus: predisposition for uterine cervical dysplasia. *Lupus.* 1994; 3: 59–61
55. Boehm I. Chilblain lupus erythematosus Hutchinson: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol.* 2001; 137:235–236
56. Bohm I, Bruns A, Schupp G, Bauer R. ANCA-positive lupus erythema- todes profundus. Successful therapy with low dosage dapsone. *Hautarzt.* 1998; 49: 403–407
57. Böhm M, Gaubitz M, Luger TA, Metze D, Bonsmann G. Topical tacrolimus as a therapeutic adjunct in patients with cutaneous lupus erythematosus. A report of three cases. *Dermatol Basel Switz.* 2003;207(4):381–5
58. Boms S, Gambichler T. Review of literature on amicrobial pustulosis of the folds associated with autoimmune disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7:369-74
59. Bonsmann G, Schiller M, Luger TA, Stander S. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 925–93
60. Borges Da Costa J, Boixeda P, Moreno C. Pulse dye laser treatment of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23 : 595-596
61. Brenner S, Golan H, Gat A, Bialy-Golan A. Paraneoplastic subacute cutaneous lupus erythematosus: report of a case associated with cancer of the lung. *Dermatology* 1997;194:172—4
62. Briani C, Zara G, Rondinone R et al. Thalidomide neurotoxicity: prospective study in patients with lupus erythematosus. *Neurology.* 2004; 62: 2288–2290
63. Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol,* 1989, 121 : 727-741

64. Burrows NP, Walport MJ, Hammond AH, Davey N, Russel Jones R. Lupus erythematosus profundus with partial C4 deficiency responding to thalidomide. *Br J Dermatol*. 1991; 125: 62-7
65. Buyon J.P. Autoantibodies reactive with Ro(SSA) and La(SSB) and pregnancy J *Rheumatol* 1997 ; 24 : 12-16
66. Camisa C, Grimwood RE. Indirect immunofluorescence in vesiculobullous eruption of systemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 1986;86(5):606
67. Camisa C, Sharma HM. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. Report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9:924-33
68. Caproni M, Palleschi GM, Papi C, Fabbri P. Discoid lupus erythematosus lesions developed on lupus erythematosus profundus nodules. *Int J Dermatol* 1995; 34: 357-9
69. Castanet J, Taillan B, Lacour JP, Garnier G, Perrin C, Ortonne JP. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with Hodgkin's disease. *Clin Rheumatol* 1995;14:692—4
70. Cernea SS, Kihara SM, Sotto MN, Vilela MAC. Lupus mastitis. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 29 : 343-6
71. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, 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;72:113–24
72. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1019-27
73. Chamli A, Souissi A, Chelly M et al. La panniculite lupique : un diagnostic difficile et une évolution disgracieuse : à propos de 8 cas. *Rev Med Interne*. 2019; 40: A134
74. Champion RH, Rook A. Livedo reticularis. *Proc R Soc Med*. 1960; 53 : 961-962
75. 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; 147:1261-1267
76. Chang AY, Werth VP. Treatment of cutaneous lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2011; 13: 300–307
77. Chanprapaph K, Sawatwarakul S, Vachiramon V. A 12-year retrospective review of bullous systemic lupus erythematosus in cutaneous and systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017;26(12):1278-1284
78. Chasset F, Laurent Arnaud L, Jachiet M et al. Changing antimalarial agents after inefficacy or intolerance in patients with cutaneous lupus erythematosus: A multicenter observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78: 107-114

79. Chaudhry SI, Murphy LA, White IR. Subacute lupus erythematosus: a paraneoplastic dermatosis? *Clin Exp Dermatol* 2005;30:655—8
80. Chen SJT, Tse JY, Harms PW, Hristov AC, Chan MP. Utility of CD123 immunohistochemistry in differentiating lupus erythematosus from cutaneous T cell lymphoma. *Histopathology*. 2019;74:908–16
81. Choonhakarn C, Poonsriaram A, Chaivoramukul J. Lupus erythematosus tumidus. *Int J Dermatol*. 2004 Nov;43:815-8
82. Cieza-Diaz DE, Aviles-Izquierdo JA, Ceballos-Rodriguez C, Suarez-Fernandez R. Refractory subacute cutaneous lupus erythematosus treated with rituximab. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103: 555–557
83. Cohen MR, Crosby D. Systemic disease in subacute cutaneous lupus erythematosus: a controlled comparison with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994 ;21:1665–9
84. Contestable JJ, Edhegard KD, Meyerle JH. Bullous systemic lupus erythematosus: a review and update to diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(6):517-24
85. Costedoat-Chalumeau N, Dunogu   B, Leroux G, et al. A critical review of the effects of hydroxychloroquine and chloroquine on the eye. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015; 49:317–26
86. Cribier B. Panniculite lupique. *Presse M  dicale*. 2005 ;34:243–8
87. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003 ;349:1133–8
88. Cuadrado MJ, Karim Y, Sanna G, Smith E, Khamashta MA, Hughes GR. Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens *Am J Med* . 2005 Mar;118(3):246-5
89. Dawn G, Wainwright NJ. Association between subacute cutaneous lupus erythematosus and epidermoid carcinoma of the lung: a paraneoplastic phenomenon? *Clin Exp Dermatol* 2002;27:717—8
90. De Pita O, Bellucci AM, Ruffelli M, Girardelli CR, Puddu P. Intravenous immunoglobulin therapy is not able to efficiently control cutaneous manifestations in patients with lupus erythematosus. *Lupus*. 1997; 6: 415–417
91. Doutre MS, Beylot C, Beylot J et al (1992) Chilblain lupus erythematosus: report of 15 cases. *Dermatology*. 184:26–28
92. Dragin N, Bismuth J, Cizeron-Clairac G. et al. Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. *J Clin Invest*. 2016;126:1525-37
93. Dutz J, Werth VP. Cigarette smoking and response to antimalarials in cutaneous lupus erythematosus patients : evolution of a dogma. *J Invest Dermatol*. 2011, 131 : 1968-1970.

94. El Alami J, Ouafa H, Akhdari N, Amal S. Pustulose amicrobienne et hypocalcémie, quelle relation ? *Annales d'endocrinologies*. 2018; 79: 418
95. Elman SA, Joyce C, Braudis K et al. Creation and Validation of Classification Criteria for Discoid Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):901-906
96. Elman, Scott A. Development of classification criteria for discoid lupus erythematosus: Results of a Delphi exercise. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77: 261 – 267
97. Elqatni M, Fatihi J, Sekkach Y, et al. Des lésions bulleuses. *La Revue de médecine interne* 2010;31:863-4
98. Erkan D, Willis R, Murphy VL et al. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1176-80
99. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:736–745
100. Fanto M, Salemi S, Socciarelli F et al. A case of subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient with mixed connective tissue disease: successful treatment with plasmapheresis and rituximab. *Case Rep Rheumatol*. 2013; 2013: 857694
101. Faurschau A, Wulf HC et al. Kuhn A, Gensch K, Haust M et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus : a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64 : 37-48
102. Fedrigo A, Dos Santos T a. FG, Nisihara R, Skare T. The lupus patient with positive rheumatoid factor. *Lupus*. 2018 ;27:1368–73
103. Fenton DA, Black MM. Low-dose dapsone in the treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 1986; 11: 102–103
104. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost JTH*. 2005 ;3:848–53.
105. Frances C, Niang S, Laffitte E et al. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: Two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum*, 2005;52:1785- 1793
106. Frances C, Pao T, Wechsler B et al. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies: a comparative study in 46 patients. *Medicine*. 1999;78:209-219
107. Franceschini F, Calvara-Pinton P, Quinzanini M et al. Chilblain lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro. *Lupus*. 1999; 8:215–219
108. Frankel HC, Sharon VR, Vleugels RA, Merola JF, Qureshi AA. Lower- dose thalidomide therapy effectively treats cutaneous lupus erythemato- sus but is limited by neuropathic toxicity. *Int J Dermatol*. 2013; 52: 1407–1409

109. Furner BB. Subacute cutaneous lupus erythematosus response to isotretinoin. *Int J Dermatol*. 1990; 29: 587–590
110. Gammon B, Hansen C, Costner MI. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 717–721
111. Gantzer A, Regnier S, Cosnes A, Ortonne N, Wolkenstein P, Bagot M, et al. Lupus cutané subaigu et cancer : deux cas et revue de la littérature. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2011 ; 138(5):409–17
112. Garcia-Doval I, Roson E, Abalde M, Feal C, Cruces MJ. Coexistence of acquired localized hypertrichosis and lipoatrophy after lupus panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50: 799-800
113. Garza-Mayers AC, McClurkin M, Smith GP. Review of treatment for discoid lupus erythematosus. *Dermatol Ther*. 2016 ;29:274–83
114. Gayed M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A, Gordon C. Lupus and cancer. *Lupus*. 2009 ;18(6):479–85
115. Genereau T, Chosidow O, Danel C, Cherin P, Herson S. High-dose intravenous immunoglobulin in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 1124–1125
116. Gensburger D, Kawashima M, Marotte H, Kanitakis J, Miossec P. Lupus erythematosus with leflunomide: induction or reactivation? *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 153–155
117. Ghariani Fetoui N, Boussofara L, Gammoudi R. Difficulté diagnostique du lupus érythémateux bulleux : a propos d'un cas. *Rev Med. Int*. 2017; 38 (2): A175
118. Goldberg JW, Lidsky MD. Pulse methylprednisolone therapy for persistent subacute cutaneous lupus. *Arthritis Rheum*. 1984; 27: 837–838.
119. Goodfield M, Davison K, Bowden K. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus (LE). *J Dermatolog Treat*. 2004; 15: 46–50
120. Gougerot H, Burnier R. Lupus érythémateux “tumidus”. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1930; 37: 1291–1292
121. Goyal S, Nousari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 142–144
122. Granata G, Didona D, Stifano G et al. Macrophage Activation Syndrome as Onset of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and a Review of the Literature. *Case Rep Med*. 2015; 294041
123. Green PJ, Pasternak S. Hypertrophic and ulcerated discoid lupus erythematosus. *J Cutan Med Surg*. 2012 ;16:453–7
124. Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Morel N, Vauthier D, Tsatsaris V, Pannier E, et al. [Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: How to manage pregnancy?]. *Rev Med Interne*. 2015;36:173–81

125. Guillaume JC, Moulin G, Dieng MT et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Arch Dermatol*. 1995; 131 : 1032-1035
126. Gusdorf L, Bessis D, Lipsker D. Lupus Erythematosus and Neutrophilic Urticarial Dermatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93: e351
127. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: A review. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2018 ;145:735–40
128. H. Aubert, J. Graveleau, M. Hamidou et al. Pustulose aseptique des plis associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren traitée par anakinra *Ann Dermatol Venereol*, 141 (2014), p. 47
129. Hairstone BR, Davis MDP, Pittelkow MR et al. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol*, 2006;142:1413-1418
130. Hall RP, Lawley TJ, Smith HR et al. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. Dramatic response to dapsone therapy. *Ann Intern Med*. 1982;97:165- 70
131. Hayfa D, Fatima J, Ghribi M et al. Syndrome d'activation macrophagique et lupus érythémateux systémique. *Rev Med Int*. 2017; 38: 177-178
132. Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH et al. Chilblain lupus erythematosus – a review of literature. *Clin Rheumatol*. 2008;27:949–54
133. Henter JI, Horne A, Aricó M, HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48:124-31
134. Ho C, Shumack SP, Morris D. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hepatocellular carcinoma. *Australas J Dermatol* 2001;42:110—3
135. Hofmann SC, Leandro MJ, Morris SD, Isenberg DA. Effects of rituximab-based B-cell depletion therapy on skin manifestations of lupus erythematosus—report of 17 cases and review of the literature. *Lupus*. 2013; 22: 932–939
136. Holtman JH, Neustadt DH, Klein J, Callen JP. Dapsone is an effective therapy for the skin lesions of subacute cutaneous lupus erythematosus and urticarial vasculitis in a patient with C2 deficiency. *J Rheumatol*. 1990; 17: 1222–1225
137. Housman TS, Jorizzo JL, McCarty MA, Grummer SE, Fleischer AB Jr, Sutej PG. Low-dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 50–54
138. Hutchinson J. Harveian lectures on lupus. The varieties of common lupus. *Br Med J*. 1888; 1: 58-63
139. Tazi, S. Fehri, K. Elghrari et al. Systemic lupus erythematosus and Epstein-Barr virus. *East Mediterr Health J*. 2009;15:701-8
140. Izmirly P.M., Saxena A., Kim M.Y., Wang D., Sahl S.K., Llanos C., et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation*. 2011 ; 124 : 1927-1935

141. Jachiet M, Flageul B, Bouaziz J-D, Bagot M, Terrier B, Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV). Hypocomplementemic urticarial vasculitis. *Rev Med Interne*. 2018 ; 39:90–8
142. Jatwani K, Chugh K, Osholowu OS, Jatwani S. Tumid Lupus Erythematosus and Systemic Lupus Erythematosus: A Report on Their Rare Coexistence. *Cureus*. 2020 ;12(4):e7545
143. Jessner M and Kanof B. Lymphocytic infiltration of the skin. *Arch. Dermatol.*, 1953; 68 : 447-449
144. Jessop S, Whitelaw DA, Grainge MJ, Jayasekera P. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD002954
145. Jones SK. Ultraviolet radiation (UVR) induces cell surface Ro/SSA antigen expression by human keratinocytes in vitro : a possible mechanism for the UVR induction of cutaneous lupus lesions. *BJD*. 1992; 126: 546-553
146. Kamar N, Oufroukhi L, Faure P, et al. Questionnaire-based evaluation of gastrointestinal disorders in de novo renal-transplant patients receiving either mycophenolate mofetil or enteric-coated mycophenolate sodium. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:2231-6
147. Kerl K, Masouyé I, Lesavre P et al. A case of amicrobial pustulosis of the folds associated with neutrophilic gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus. *Dermatology*. 2005; 211 : 356-359
148. Khandpur S, Das S, Singh MK. Rowell's syndrome revisited: Report of two cases from India. *Int J Dermatol*. 2005;44:545–9
149. Kind P, Lehmann P, Plewig G. Phototesting in lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1993; 100:53S–57S
150. Klebes M, Wutte N, Aberer E. Dapsone as second-line treatment for cutaneous lupus erythematosus? A retrospective analysis of 34 patients and a review of the literature. *Dermatology*. 2016; 232: 91–96
151. Knop J, Bonsmann G, Happle R et al. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1983; 108: 461–466
152. Kolm I, Pawlik E, Eggmann N, Kamarachev J, Kerl K, French LE, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus triggered by radiotherapy. *Case Rep Dermatol*. 2013;5:232–6.
153. Kossard S. Lupus panniculitis clinically simulating alopecia areata. *Australas J Dermatol*. 2002; 43: 221-3
154. Krause I, Leibovici L, Blank M et al. Clusters of disease manifestations in patients with antiphospholipid syndrome demonstrated by factor analysis. *Lupus*. 2007;16:176-180
155. Kreuter A, Hyun J, Altmeyer P, Gambichler T. Intravenous immunoglobulin for recalcitrant subacute cutaneous lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol*. 2005; 85: 545–547
156. Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM, Huger M, Altmeyer P, Gambichler T. Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy. *Br J Dermatol*. 2007; 156: 1321– 1327

157. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csorgo Z et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *JEADV*. 2017; 31, 389–404
158. Kuhn A, Gensch K, Haust M et al. Efficacy of tacrolimus 0. 1% ointment in cutaneous lupus erythematosus : a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65 : 54-64
159. Kuhn A, Kaufmann I. Subacute cutaneous lupus erythematosus as paraneoplastic syndrome. *Z Hautkr*. 1986;61:581—3
160. 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*. ;163:83-92
161. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C et al. Lupus erythematosus tumidus: a neglected subset of cutaneous lupus erythematosus: report of 40 cases. *Arch Dermatol* 136:1033-2000
162. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(6):e179-e193
163. Kuhn A, Sonntag M, Richter□Hintz D, et al. Phototesting in lupus erythematosus tumidus: a review of 60 patients. *Photochem Photobiol* 2001; 73: 532–536
164. Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2297-307
165. Lambotte O, Mechai F. Syndrome d’activation macrophagique. *La Lettre de l’Infectiologue*. 2007. Tome XXII - n° 3
166. Lampropoulos CE, Hughes GR, Cruz D.P.D. Intravenous immunoglobulin in the treatment of resistant subacute cutaneous lupus erythematosus: a possible alternative. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 981–983
167. Laurinaviciene R, Clemmensen O, Bygum A. Successful treatment of Jessner’s lymphocytic infiltration of the skin with methotrexate. *Acta Derm Venereol*, 2009, 89 : 542-543
168. Lee LA. Neonatal lupus: clinical features and management. *Paediatr Drugs*. 2004;6:71–8
169. Lee S, Schloss E, Kowichi J. Rowell's syndrome: A case report with subacute cutaneous lupus erythematosus and erythema multiforme. *Can J Dermatol*. 1995;7:807–10
170. Leisenring NH, Rogers JL, Telloni S, Mansoori P, Al-Rohil RN, Marano AL. Successful Treatment of Painful Cutaneous Vasculopathy With Rivaroxaban in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *J Drugs Dermatol JDD*. 2020 ;19:544–6.
171. Lindskov R, Reymann F. Dapsone in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologica*. 1986; 172: 214–217
172. Lipsker D, Mitschler A, Grosshans E, Cribier B. Could Jessner’s lymphocytic infiltrate of the skin be a dermal variant of lupus erythematosus? An analysis of 210 cases. *Dermatology*. 2006; 213: 15–22

173. Little AJ, Vesely MD. Cutaneous Lupus Erythematosus: Current and Future Pathogenesis-Directed Therapies. *YJBM*. 2020; 93:81-95
174. Longobardi P, Hoxha K, Bennett MH. Is there a role for hyperbaric oxygen therapy in the treatment of refractory wounds of rare etiology? *Diving Hyperb Med*. 2019 ;49:216–24.
175. Ludgate MW, Greig DE. Bullous systemic lupus erythematosus responding to dapsone. *Australas J Dermatol*. 2008; 49: 91–93
176. Madan V, August PJ, Chalmers RJ. Efficacy of topical tacrolimus 0. 3% in clobetasol propionate 0.05% ointment in therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus : a cohort study. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35 : 27-30
177. Magee KL, Kymes SR, Rapini RM, Yeakley JW, Jordon RE. Lupus erythematosus profundus with periorbital swelling and proptosis. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24: 288-90
178. Maggio MC, Corsello G, Prinzi E et al. Systemic lupus erythematosus and bullous pemphigoid with dramatic response to dapsone. *Am J Case Rep*. 2017;18:317- 9
179. Malcangi G, Brandozzi G, Giangiacomi M, Zampetti M, Danieli MG. Bullous SLE: response to methotrexate and relationship with disease activity. *Lupus*. 2003;12(1):63- 6
180. Marzano AV, Capsoni F, Berti E et al. Amicrobial pustular dermatosis of cutaneous folds associated with autoimmune disorders: a new entity? *Dermatology*, 193 (1996), pp. 88-93
181. Marzano AV, Ramoni S, Caputo R et al. Amicrobial pustulosis of the folds. Report of 6 cases and a literature review. *Dermatology*. 2008;216(4):305-11
182. Marzano AV, Ramoni S, Del Papa N, Barbareschi M, Alessi E. Leflunomide-induced subacute cutaneous lupus erythematosus with erythema multiforme-like lesions. *Lupus* 2008; 17: 329–331
183. Marzano AV, Tavecchio S, Berti E et al. Paradoxical Autoinflammatory Skin Reaction to Tumor Necrosis Factor Alpha Blockers Manifesting as Amicrobial Pustulosis of the Folds in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2015 ;94:e1818
184. Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus*. 2009;18:935-40
185. McCormack LS, Elgart ML, Turner ML. Annular subacute cutaneous lupus erythematosus responsive to dapsone. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 11: 397–401
186. McKenna KE, Hayes D, McMillan JC. Subacute cutaneous lupus erythematosus-like gyrate erythema and hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with uterine carcinoma. *Br J Dermatol* 1992;127:443—4
187. Mebazaa A, El Euch D, Sellami M, et al. Lupus érythémateux systémique vésiculo-bulleux. Communications affichées. *La Revue de Médecine Interne* 2009;30:S77-S15
188. Meinao I, Sato E, Andrade L, et al. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5:237–41

189. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 222–233
190. Meyer O., Kahn M.F. *Lupus érythémateux systémique Maladies et syndromes systémiques : Médecine-Sciences Flammarion* (2000). 131-368
191. Michael A, Radwan AA, Ali AK, Abd-Elkariem AY, Shazly SA. Use of antenatal fluorinated corticosteroids in management of congenital heart block: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 4: 100072
192. Michel JL, Perrin D. Pulsed dye laser treatment for Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Ann Dermatol Venereol.* 2010; 137 : 803-807
193. Millard LG, Rowell NR. Chilblain lupus erythematosus (Hutchinson). A clinical and laboratory study of 17 patients. *Br J Dermatol.* 1978; 98:497–506
194. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH.* 2006 ;4:295–306
195. Mok CC, Tang SSK, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2774–82
196. Morel N, Georgin-Lavialle S, Levesque K et al. Neonatal lupus syndrome: Literature review. *Rev Med Int.* 2015; 36: 159-166
197. Moreno-Suarez F, Pulpillo-Ruiz A. Rituximab for the treatment of lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol. Ther.* 2013; 26: 415–8
198. Morgan KW, Calen JP. Calcifying lupus panniculitis in a patient with subacute cutaneous lupus erythematosus: response to diltiazem and chloroquine. *J Rheumatol* 2001; 2129-32
199. Müller CS, Hinterberger LR, Vogt T. Successful treatment of Rowell syndrome using oral cyclosporine A. *Int J Dermatol.* 2011;50:1020–2
200. Neumann R, Schmidt JB, Niebauer G. Subacute lupus erythematosus-like gyrate erythema. Report of a case associated with a breast cancer. *Dermatologica* 1986;173:146—9
201. Newton RC, Jorizzo JL, Solomon AR Jr et al. Mechanism-oriented assessment of isotretinoin in chronic or subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1986; 122: 170–176
202. Nitta Y. Lupus erythematosus profundus associated with neonatal lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1997;136:112–4
203. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Provost TT. Generalized lupus erythematosus profundus in a patient with genetic partial deficiency of C4. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 362-4.
204. Olivier-Abbal P, Teisseyre AC, Montastruc JL. Comparison of serious adverse reactions between thalidomide and lenalidomide: analysis in the French Pharmacovigilance database. *Med Oncol.* 2013; 30: 733

205. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2006 ;33:2214–21
206. Osugi Y, Hara J, Tagawa S et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1997; 89:4100-3
207. Oztas M, Ugurlu S, Aydin O. Atorvastatin-induced dermatomyositis. *Rheumatol Int*. 2017;37:1217–9
208. P.Breillat, A.Mathian, M.Hie et al. La réplication du virus Epstein-Barr est fréquente lors des poussées de lupus systémique. *La revue de médecine interne*. 2019; 40: A85-A86
209. Padoa EMH, Teixeira LF, Maruta CW et al. Bullous systemic lupus erythematosus - a case report. *Autops Case Rep*. 2019;9(1):e2018069
210. Palazzo E, Bourgeois P, Meyer O, De Bandt M, Kazatchkine M, Kahn MF. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, Jaccoud's syndrome, valvulopathy: a new syndromic combination. *J Rheumatol*. 1993 ;20:1236–40
211. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353: 2550–8
212. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000 ; 15: 145-51
213. Pharaon M, Passeron T, Leduff F et al. Pustulose amicrobienne des plis sévère : réponse à la ciclosporine *Ann Dermatol Venereol*. 2012 ; 139: 168-169
214. Piette J, Frances C, Roy S, Papo T, Godeau P. High-dose immunoglobulins in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus. Open trial in 5 cases. *Arthritis Rheum*. 1995; 38: S304
215. Poenitz N, Dippel E, Klemke CD et al. Jessner's lymphocytic infiltration of the skin : a CD8+ polyclonal reactive skin condition. *Dermatology*. 2003; 207 : 276-284
216. 216.Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2017 ;76:10–2
217. R. Gammoudi, N.Ghariani Fetoui, L. Boussofara et al. Le lupus-Lyell : un diagnostic à ne pas méconnaître. *La revue de Médecine Interne*!. 2017; 38: 176-177
218. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*. 1997;314:253-7
219. Rakotoson JL, Randriamanana D, Rakotomizao JR, Andrianasolo R, Rakotoarivelo R, Andrianarisoa AC. Severe systemic lupus erythematosus induced by isoniazide. *Rev Pneumol Clin*. 2009;65(6):361–4
220. 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

221. Reichlin M., Brucato A., Frank M.B., Maddison P.J., McCubbin V.R., Wolfson-Reichlin M., et al. Concentration of autoantibodies to native 60-kd Ro/SS-A and denatured 52-kd Ro/SS-A in eluates from the heart of a child who died with congenital complete heart block *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1698-1703
222. Remy-Leroux V, Leonard F, Lambert D et al. Comparison of histopathologic-clinical characteristics of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and lupus erythematosus tumidus : Multicenter study of 46 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58 : 217–225
223. Rivarola de Gutierrez E, Abaca H. Photodistributed lichenoid drug eruption with rhabdomyolysis occurring during leflunomide therapy. *Dermatology* 2004;208:232-3
224. Rongioletti F, Rebora A. Mucinoses. In: *Dermatology* (Bolognia J, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds), 3rd edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012; 687–98
225. Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 1215–122
226. Rowell NR, Beck S, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. *Arch Dermatol* 1963; 88:176±80
227. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2010 ;376:1498–509
228. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Hydroxychloroquine : the cornerstone of lupus therapy. *Lupus*. 2008; 17 : 271-273
229. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20–8
230. Rustin MHA, Newton JA, Smith NP et al. The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double blind placebo controlled randomized study and a long term open trial. *Br J Dermatol*. 1989; 120:267–274
231. Ruzicka T, Meurer M, Bieber T. Efficiency of acitretin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1988; 124: 897–902
232. Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, Kind P, Mensing H. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol*. 1992; 127: 513–518
233. Sadlier M, Kirby B, Lally A. Mycophenolate mofetil and hydroxychloroquine: an effective treatment for recalcitrant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66: 160–161
234. Saeki Y, Oshima S, Kurimoto I, Miura H, Suemura M. Maintaining remission of lupus erythematosus profundus with cyclosporin A. *Lupus* 2000; 9: 390-2
235. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus*. 2014;23:225–35

236. Schanz S, Ulmer A, Rassner G, Fierlbeck G. Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 2002; 147: 174–178
237. Schewach-Millet M, Shpiro D, Ziv R, Trau H. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:406—8
238. Schissler C, Velter C, Lipsker D. Amicrobial pustulosis of the folds: Where have we gone 25 years after its original description? *Ann Dermatol Venereol*. 2017 ; 144: 169-175
239. Schmitt V, Meuth AM, Amler S. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *British journal of dermatology*. 1951; 162: 64 – 73
240. Schmutz J-L, Barbaud A, Trechot P. Eruption lichénoïde et médicaments. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2006 ;133 :409
241. Schneider SW, Staender S, Schluter B, Luger TA, Bonsmann G. Infliximab-induced lupus erythematosus tumidus in a patient with rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 2006; 142: 115–116.
242. Scholtz M. Lupus erythematosus acutus disseminatus haemorrhagicus. *Arch Dermatol Syphiligr* 1922; 6: 466±75
243. Shah A, Albrecht J, Bonilla-Martinez Z et al. Lenalidomide for the treatment of Resistant Discoid Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):303-306
244. Shornick JK, Formica N, Parke AL. Isotretinoin for refractory lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24: 49–52
245. Sigges J, Biazar C, Landmann A et al. Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2013; 12: 694–702
246. Sneddon IB. Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol*. 1965; 77 : 180-185
247. Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018 ;20(1):270
248. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, Jordon RE, Stastny P, Gilliam JN. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1982;97:664–71
249. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade's perspective. *Med Clin North Am* 1989;73:1073- 90
250. Sparsa L, Afif N, Goetz J, Sordet C et al. Jessner-Kanof disease induced by leflunomide: a dermal variant of cutaneous lupus? *Rheumatol Int*. 2011;31:255-8
251. Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 ;14:481-487

252. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, et al. Drug-induced, Ro/SSApositive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 45–49
253. Stege H, Budde MA, Grether-Beck S et al. Evaluation of the capacity of sunscreens to photoprotect lupus erythematosus patients by employing the photoprovocation test. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000; 16 : 256-259
254. Steigleder GK, Gartmann H, Linker U. REM syndrome: reticular erythematous mucinosis (round-cell erythematosus), a new entity? *Br J Dermatol*. 1974; 91:191–9
255. Stork J, Vosmik F. Lupus erythematosus panniculitis with morphea-like lesions. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19: 79-82
256. Su WPD, Perniciario C, Rogers RS et al. Chilblain lupus erythematosus (lupus pernio): clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis*. 1994; 54:395–399
257. Tabka M, Litaïem N, Jones M, Zeglaoui F. Panniculite lupique: une série de 4 cas. *Rev Med Interne*. 2019; 40: A174
258. Taïeb A, Hehunstre JP, Goetz J, Surleve Bazeille JE, Fizet D, Hauptmann G et al. Lupus erythematosus panniculitis with partial genetic deficiency of C2 and C4 in a child. *Arch Dermatol*. 1986; 122: 576-82
259. Tankunakorn J, Sawatwarakul S, Vachiramon V et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis-Like Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2019;25:224-231
260. Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, Auer-Grumbach P, Licht-Mbalyohere A, Arensmeier M, et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients. *Acta Derm Venereol*. 1997;77:305–8
261. Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, Auer-Grumbach P, Licht-Mbalyohere A, Arensmeier M, et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients. *Acta Derm Venereol*. 1997;77:305–8
262. Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, Auer-Grumbach P, Licht-Mbalyohere A, Arensmeier M, et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients. *Acta Derm Venereol*. 1997;77:305–8
263. Teraki Y, Shiohara T. Spontaneous tolerance to terbinafine-induced lichenoid drug eruption. *Dermatology* 2004;208:81-2
264. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulphate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150–4
265. Torchia D. Rowell syndrome categorized as cutaneous lupus erythematosus subtype. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:417–21
266. Toth C, Trotter M, Clark A et al. Mononeuropathy multiplex in association with livedoid vasculitis. *Muscle Nerve*. 2003;28:634-639.

267. Trüeb RF, Trüeb RM. Cutaneous paraneoplastic syndrome as an immunologic phenomenon exemplified by paraneoplastic subacute cutaneous lupus erythematosus. *Praxis*. 1999;88:1803—10
268. Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus : a randomized, double-blind, bilateral comparison study. *Br J Dermatol*. 2007; 156 : 191-192
269. Tzung TY, Wu JC. Topical calcineurin inhibitors in treating Jessner's lymphocytic infiltration of the skin : report of a case. *Br J Dermatol*. 2005; 152 : 383-384
270. Ujiie H, Shimizu T, Ito M, Arita K, Shimizu H. Lupus erythematosus profundus successfully treated with dapsone: review of the literature. *Arch Dermatol*. 2006; 142: 399—401
271. Uter W, Proksh E, Schauder S et al. Chilblain lupus erythematoses. *Hautarzt*. 1988; 39:602—605
272. Uthman IW, Khamashta MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 2006;33:2379-2382
273. Van Beek MJ, Piette WW. Antimalarials. *Dermatol Clin*. 2001; 19 : 147-160
274. Vanoni F, Lava S, Fossali E et al. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53:469-476
275. Vena GA CC, Angelini G. Use of oral isotretinoin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *G Ital Dermatol Venereol*. 1989; 124: 311—315
276. Vilaiyuk S, Sirachainan N, Wanitkun S, Pirojsakul K, Vaewpanich J. Recurrent macrophage activation syndrome as the primary manifestation in systemic lupus erythematosus and the benefit of serial ferritin measurements: a case-based review. *Clin Rheumatol*. 2013; 3:899-904
277. Volc-Platzer B, Wolff K. Treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus
278. Wahie S, Daly AK, Cordell HJ et al. Clinical and pharmacogenetic influences on response to hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus : a retrospective cohort study. *Invest Dermatol*. 2011, 131 : 1981-1986.
279. Wang ML, Chan MP. Comparative Analysis of Chilblain Lupus Erythematosus and Idiopathic Perniosis: Histopathologic Features and Immunohistochemistry for CD123 and CD30. *Am J Dermatopathol*. 2018 ;40:265—71
280. Wenzel J, Brahler S, Bauer R, et al. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol*. 2005;153 : 157—62
281. Williams H, Egger M, Singer J, et al. Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:1457—62
282. X-Lee HY, Tey HL, Pang SM et al. Systemic lupus erythematosus presenting as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a report of three cases. *Lupus* 2011 ; 20: 647-652

283. Yamada Y, Dekio S, Jidio J, Ozaka S. Lupus erythematosus profundus- report of a case treated with dapsone. *J Dermatol* 1989; 16: 379-82
284. Yell JA, Burge SM. Lupus erythematosus profundus treated with clobetasol propionate under a hydrocolloid dressing. *Br J Dermatol* 1993; 128: 103
285. Yoshimasu T, Hiroi A, Uede K, Furukawa F. Discoid lupus erythematosus (DLE)-like lesion induced by uracil-tegafur (UFT). *Eur J Dermatol* 2001; 11: 54–57
286. Yoshioka K, Tateishi C, Kato H, Chen K-R. Systemic lupus erythematosus with refractory ulcerated livedoid vasculopathy: Successful treatment with intravenous immunoglobulin and warfarin. *Clin Case Rep.* 2018 ;6:2045–7
287. Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA et al. Redefining Rowell's syndrome *Br J Dermatol.* 2000; 142(2):343-6
288. Zhang S, Li S, Wang T et al. Jessner-Kanof lymphocyte infiltration responded well to impulse intralesional corticosteroid. *Dermatol Ther.* 2018;31:e12730
289. Ziemer M, Kardaun SH, Liss Y et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with lupus erythematosus: a descriptive study of 17 cases from a national registry and review of the literature. *Br J Dermatol* 2012; 166: 575–600
290. Zoubeydi H, Kaouachi Z, Kechaou I et al. Lupus bulleux : une nouvelle observation. *Rev. Med. Int.* 2015; 36: 95-A96
291. PNDS Lupus Janvier 2017 (mise à jour Février 2020)
292. Vaona A, Banzi R, Kwag KH, Rigon G, Cereda D, Pecoraro V, et al. E-learning for health professionals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1:CD011736
293. Kim S, Willett LR, Murphy DJ, O'Rourke K, Sharma R, Shea JA. Impact of an evidence-based medicine curriculum on resident use of electronic resources: a randomized controlled study. *J Gen Intern Med.* 2008 (11):1804–8
294. Weston CM, Sciamanna CN, Nash DB. Evaluating online continuing medical education seminars: evidence for improving clinical practices. *Am J Med Qual Off J Am Coll Med Qual.* 2008;23(6):475–83.
295. Hadley J, Kulier R, Zamora J, Coppus SFPJ, Weinbrenner S, Meyerrose B, et al. Effectiveness of an e-learning course in evidence-based medicine for foundation (internship) training. *J R Soc Med.* 2010;103(7):288–94
296. McCutcheon K, Lohan M, Traynor M, Martin D. A systematic review evaluating the impact of online or blended learning vs. face-to-face learning of clinical skills in undergraduate nurse education. *J Adv Nurs.* 2015;71(2):255–70
297. Stewart A, Inglis G, Jardine L, Koorts P, Davies MW. A randomised controlled trial of blended learning to improve the newborn examination skills of medical students. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(2):F141-144
298. Jowsey T, Foster G, Cooper-Ioelu P, Jacobs S. Blended learning via distance in pre-registration nursing education: A scoping review. *Nurse Educ Pract.* 2020;44:102775

299. McCutcheon K, O'Halloran P, Lohan M. Online learning versus blended learning of clinical supervisee skills with pre-registration nursing students: A randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2018;82:30–9
300. Shang F, Liu C-Y. Blended learning in medical physiology improves nursing students' study efficiency. *Adv Physiol Educ*. 2018 ;42(4):711–7
301. Coyne E, Rands H, Frommolt V, Kain V, Plugge M, Mitchell M. Investigation of blended learning video resources to teach health students clinical skills: An integrative review. *Nurse Educ Today*. 2018;63:101–7
302. Dolev JC, O'Sullivan P, Berger T. The eDerm online curriculum: a randomized study of effective skin cancer teaching to medical students. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(6):e165-171

ANNEXES

1. ANNEXE I : Support de e-Learning sur les manifestations cutanées du lupus érythémateux

1.1 Généralités

Lupus érythémateux (LE)

Généralités

Définition

- Maladie **auto-immune**
- De cause inconnue
- **Multifactorielle**: Facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux
- 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**
 - une **inflammation chronique non spécifique d'organe**
- Peut toucher presque tous les organes

Atteinte cutanée du LE

- Fréquente: environ 75 à 80 % des patients développeront une atteinte cutanée spécifique ⁽¹⁾
- Symptôme initial du LE dans 20 % des cas environ
- Peut être isolée
- Caractérisée par une **atteinte de l'interface de la jonction dermo-épidermique**
 - *Non spécifique* → observée dans d'autres maladies telle que la dermatomyosite
 - *Inconstante* car absente dans certains lupus tumidus ou profonds

Atteinte cutanée du LE

- Le diagnostic de lésion lupique repose sur un faisceau d'arguments

Cliniques
Biologiques
Histologiques

- Prenant en compte
 - l'**aspect clinique** des lésions dermatologiques
 - leur **topographie**
 - leur **évolution**
 - une **histologie compatible**
 - le **contexte clinique et immunologique**



Un peu d'histoire...

- Lupus → signifie « loup » en latin
- Doit son nom au symptôme typique de l'érythème facial
→ rappelant le port du **loup**, petit masque porté lors des carnivals
- **Reconnu par Biett et Cazenave au XIXème siècle**
→ Cazenave est à l'origine du terme « *lupus érythémateux* » en 1851, tiré des descriptions symptomatiques de la maladie son maître Biett
- A ne pas confondre avec le lupus tuberculeux
 - Loup en latin médiéval = **ulcère**
 - Utilisé pour décrire les **lésions ulcérales du visage, semblables à une morsure de loup**



- **Incidence annuelle en France**: 3,32 cas pour 100 000 habitants
- **Prévalence** : 47 cas pour 100 000 habitants
- **Prévalence féminine dans 85% des cas**
- Généralement en période d'activité génitale (**15 à 45 ans**)
- Augmentation progressive du sex ratio avec l'âge:
 - SR proche de 1 dans les formes pédiatriques
 - SR maximum de 13 chez les jeunes adultes
 - SR = 3 chez les patients âgés de 70 à 79 ans
- Souligne l'influence hormonale sur cette pathologie++

Selon Arnaud et al. 2014 ⁽²⁾



Survient sur des **terrasins génétiques particuliers**
Après **exposition à certains facteurs environnementaux**



Anomalies génétiques

- Association forte entre la prédisposition génétique et la survenue de LE comme le démontrent les **formes familiales**
- Taux de concordance de 25 à 69 % chez les jumeaux monozygotes
- 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
- **Quelques formes rares de LE monogénique** dans le cadre de:
 - déficit en protéines du complément (C1Q)
 - anomalie de l'apoptose (FAS/FASL)
 - hyperproduction d'interféron de type I (TREX1)
- **Maladie multigénique**
 - Plus d'une centaine de gènes décrits
 - Plusieurs familles de gènes impliqués
 - Le LE repose sur l'accumulation de nombreux facteurs génétiques

Anomalies génétiques

Immunité innée

- 1) Anomalie de la clairance des cellules apoptotiques et des complexes immuns
→ **Augmentation de la quantité d'autoantigènes** impliqués dans la formation d'autoanticorps pathogènes du LE
- 2) Dérégulation de la voie de l'interféron de type I (IFN de type I)
▣ Une des voies physiopathologique centrale du LE
→ Responsable d'une **production excessive d'IFN de type I**
- 3) Suractivation de la voie NF κ B
→ **Augmentation de la synthèse des TLR et de cytokines pro-inflammatoires** comme le TNF α ou l'IL-1 β

Anomalies génétiques

Immunité adaptative

- **Dérégulation des LT**
 - **Polymorphismes d'HLA de type II** en particulier HLA DRII et DRIII
→ production par les LB (dépendante des LT) d'auto-anticorps pathogènes
- **Dérégulation des LB**
 - **Variations dans le promoteur du gène de l'IL-10** (cytokine agissant en diminuant la réponse immunitaire)
→ diminution de la production d'IL10
→ augmentation de l'activation des LB

Dérégulation + activation du système immunitaire

- Production d'auto-anticorps
- Activation de lymphocytes T auto-réactifs
- Etat inflammatoire chronique

Rôle de l'épigénétique:

2 Facteurs épigénétiques primordiaux dans la survenue des LE

1) Méthylation de l'ADN:

L'addition d'un groupement méthyle sur les cytosines des dinucléotides CpG dans les promoteurs des gènes
→ **inhibe leur transcription**

Dans le LE:

- **Hypométhylation** globale des gènes des LT associés à l'activation du système immunitaire et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6
- **Hypométhylation** globale des gènes de la voie de l'IFN de type I dans les polynucléaires neutrophiles (PNN)

Exposition aux UVB: contribue à la diminution de la méthylation de l'ADN dans les LT

→ **Surexpression des gènes impliqués dans la réponse immunitaire et la réponse pro-inflammatoire**

Rôle de l'épigénétique:

2 Facteurs épigénétiques primordiaux dans la survenue des LE

2) Acétylation des histones:

L'ajout d'un groupement acétyle de résidus lysines à l'extrémité N terminale des histones
 → neutralise leurs charges positives
 → diminue l'interaction avec l'ADN chargé négativement
 → **augmentation de la transcription du gène**

Dans le LE:

- **Augmentation de l'acétylation** des histones concernant des gènes associés à:
 - la réponse pro- inflammatoire
 - l'activation des macrophages
 - la prolifération cellulaire

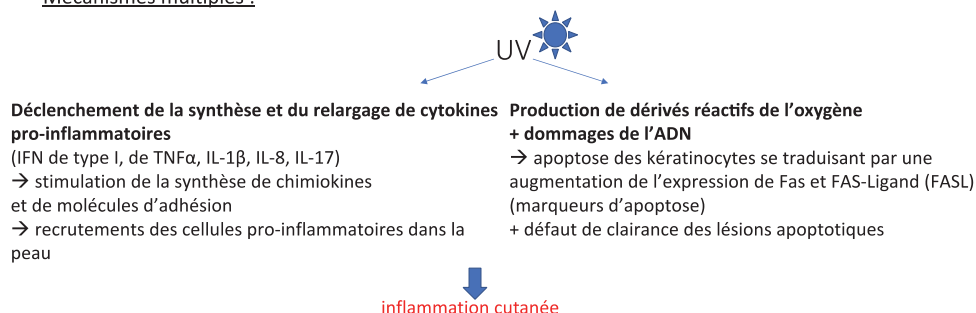
→ **Surexpression des gènes impliqués dans la réponse immunitaire et la réponse pro-inflammatoire**

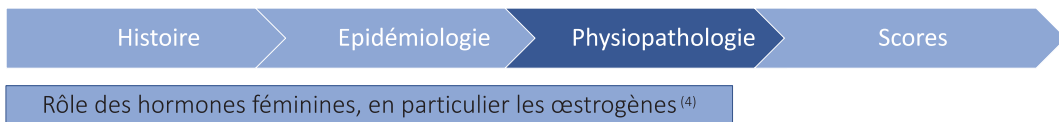
Facteurs environnementaux

1. Ultra-violets (UV)
2. Hormones (en particulier œstrogènes)
3. Tabac
4. Médicaments (cf. chapitre dédié)
5. Causes infectieuses

Rôle des UV ⁽³⁾

- Les lésions de LEC surviennent souvent en **territoire photo-exposées**
 → la photosensibilité fait partie des critères de l'ACR 1997
- Les rayonnements UV en particulier les UVB (290-320 nm) peuvent induire des lésions cutanées de LE ou aggraver des lésions de LE existantes
- Mécanismes multiples :





- La forte prédominance des LE chez la femme a fait discuter le rôle délétère des hormones féminines en particulier des œstrogènes

Rappel:

*Dans le thymus les lymphocytes T apprennent à reconnaître les autoantigènes en étant exposés aux antigènes spécifiques des tissus (TSA)
La protéine AIRE (pour AutoImmune REgulator) joue un rôle clé dans l'éducation des lymphocytes puisqu'elle module le taux de TSA exprimé dans le thymus*

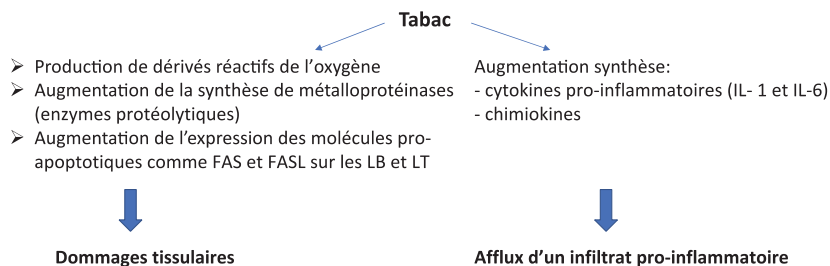
- Or l'analyse moléculaire et cellulaire thymique a révélé qu'à partir de l'adolescence, les jeunes filles et les femmes expriment moins AIRE que les hommes



- Puberté: synthèse œstrogènes**
 - **augmentation du taux de méthylation du promoteur du gène AIRE**
 - **baisse de l'expression d'AIRE dans des cellules thymiques**
 - diminution de l'exposition aux TSA
 - diminution de la reconnaissance du soi
 - augmentation de la susceptibilité aux maladies auto-immunes



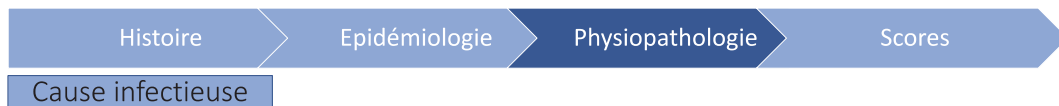
- Augmentation de l'incidence du LE cutané et systémique **chez les patients fumeurs**
- Pour l'atteinte cutanée: corrélation encore plus forte chez les hommes atteints de **lupus discoïde**



Traitements du LE cutané & tabac

Tabac: Facteur de résistance au traitement ^(6, 7)
→ en particulier à l'hydroxychloroquine

- Pas d'explication scientifique encore démontrée
- Taux sanguins d'hydroxychloroquine similaires chez les patients fumeurs et non-fumeurs
→ exclut une cause métabolique liée au tabac
- Effet de l'arrêt du tabac sur le lupus cutané très variable d'un malade à l'autre
 - nette amélioration des lésions à l'arrêt de l'intoxication tabagique pour certains avec même récurrence du lupus cutané lors de la reprise du tabac
 - aucune amélioration du lupus cutané pour d'autres



- Un antécédent d'infection virale, précédant la maladie lupique ou survenant concomitamment au début de la maladie, a suggéré le rôle des infections comme facteur déclenchant de la maladie
- Absence de preuve

• Rôle de l'EBV? ^(8, 9)

- L'EBV présente un tropisme cellulaire pour les lymphocytes B
- Son génome comprend une séquence codant pour l'IL10 pouvant inhiber l'apoptose, provoquant ainsi une prolifération polyclonale B
- Plusieurs études mettant en évidence une association entre la présence et la sévérité d'une activité clinique au cours du LES et une réplication périphérique de l'EBV
- Sans que l'on puisse définir actuellement s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de l'activité du système immunitaire



Rôle d'un facteur viral?

- Plusieurs hypothèses 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
- Hypothèses non clairement démontrées, littérature contradictoire sur le sujet
- **Mimétisme moléculaire** supposant une réaction croisée et la reconnaissance d'antigènes (Ag) similaires entre les protéines virales et les protéines du soi
- **Production de cytokines pro-inflammatoire en réponse à l'infection virale**
 - responsable de dommages tissulaires entraînant la libération d'Ag du soi normalement non accessibles au système immunitaire
 - activation de LT auto-réactifs dirigés contre des Ag du soi
- **Mécanisme de superantigène du virus** entraînant l'activation de LT auto-réactifs



Score spécifique de l'atteinte cutanée: CLASI

- **CLASI** = *cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index* (CLASI) ⁽¹⁰⁾
- Créé en 2005
- Version révisée (**RCLASI**) en 2010 ⁽¹¹⁾
 - Adapté à la localisation anatomique et l'aspect sémiologique
- Evaluation de tous les différents sous-types de LE cutané
 - y compris les **atteintes muqueuses** et l'**alopécie**
 - + leur **étendue** et leur **localisation**

Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI)*

[*CLASI modified after Albrecht et al. J Invest Dermatol 126:889-94, 2005]

Center No. Date Name of Physician

PATIENT

Patient No. Date of birth Sex ☐ male ☐ female Initials

SKIN LESIONS

Select the score in each site of involvement that describes the most severely affected LE-specific lesion.

SITE OF INVOLVEMENT	ACTIVITY			DAMAGE		
	Erythema	Scaling / Hyperkeratosis	Edema / Infiltration	Subcutaneous Nodule / Plaque	Dyspigmentation	Scarring / Atrophy
Scalp	0 absent 1 pink, faint 2 red 3 dark red, purple / violaceous / crusted / hemorrhagic	0 absent 1a circumscribed annular / papulosquamous / psoriasiform scaling 1b circumscribed adherent scaling / follicular plugging 2 verrucous hyperkeratosis	0 absent 1 slight, just palpable 2 palpable & visible	0 absent 1 subcutaneous induration 2 ulceration of subcutaneous nodule / plaque	0 absent 1a hypopigmentation 1b hyperpigmentation 2 hypo- & hyperpigmentation	0 absent 1 initial scarring 2a severe firm / atrophic / vermicular scarring 2b Epitrophy
Ears						
Nose &/or malar area						
Lips						
Rest of face						
Vuvs of the neck (frontal)						
Post. neck &/or shoulders						
Chest						
Abdomen						
Back, buttocks						
Arms						
Hands						
Legs						
Feet						
SUM OF EACH LESION						
ACTIVITY SCORE				DAMAGE SCORE		

MUCOUS MEMBRANE LESIONS

Select the score in each mucous membrane location that describes the most severely affected LE-specific lesion.

SITE OF INVOLVEMENT	ACTIVITY		
	Erythematous Lesion	Keratotic Lesion	Erosion / Ulceration
Oral mucosa	0 absent 1 erythematous lesion	0 absent 1 white, lichen planus-like keratotic lesion	0 absent 1 erosion 2 ulceration
Hard and soft palate			
Other mucous membranes			
SUM OF EACH LESION			
ACTIVITY SCORE			

ALOPECIA

[**Alopecia Score modified after Olsen et al. J Am Acad Dermatol 51:440-447, 2004]

DAMAGE

Left side: Right side:
Top: Back:

Scarring Alopecia Please estimate the percentage (0-100%) of scarring alopecia in each of the four areas (a, b, c, d) using the above diagram**:

a) Left side: %
b) Right side: %
c) Top: %
d) Back: %

Calculate the scarring alopecia score (using the estimated percentages from above)**:

a) Left side: 'estimated percentage' x .18 = %
b) Right side: 'estimated percentage' x .18 = %
c) Top: 'estimated percentage' x .40 = %
d) Back: 'estimated percentage' x .24 = %
Please add a + b + c + d: %

Choose the adequate category for the total sum of a, b, c, & d:

0 absent
1 < 5%
2 5-9%
3 10-24%
4 25-49%
5 50-74%
6 75-100%

ACTIVITY

Diffuse Alopecia (clinically not scarred)

0 absent
1 slight diffuse effluvium
2 marked diffuse effluvium with partly visible scalp
3 severe diffuse effluvium affecting the whole scalp

'Lupus Hair' = 'Wooly Hair' (clinically not scarred)

0 absent
1 thin, weakened hairs that easily fragment above the surface of the scalp (especially at the anterior hairline &/or at the periphery of the scalp)

ACTIVITY SCORE

TOTAL ACTIVITY SCORE

For the total Activity Score please add up the scores of the left side i.e. for Skin lesions, Mucous membrane lesions, and Alopecia (non-scarring).

TOTAL DAMAGE SCORE

For the total Damage Score please add up the scores of the right side i.e. for Skin lesions and Alopecia (scarring).

Bibliographie

- (1) Lipsker Dan, Sibilia Jean. Lupus érythémateux. Elsevier Masson, 2013. 1702p
- (2) 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;13:1082-9.
- (3) Jones SK. Ultraviolet radiation (UVR) induces cell-surface Ro/SSA antigen expression by human keratinocytes *in vitro* : a possible mechanism for the UVR induction of cutaneous lupus lesions. BJD. 1992; 126: 546-553
- (4) Dragin N, Bismuth J, Cizeron-Clairac G. et al. Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. J Clin Invest. 2016;126:1525-37
- (5) Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Expert Rev Clin Immunol. 2018 ;14:481-487
- (6) Wahie S, Daly AK, Cordell HJ et al. Clinical and pharmacogenetic influences on response to hydroxychloroquine in discoid lupus erythematosus : a retrospective cohort study. Invest Dermatol. 2011, 131 : 1981-1986.
- (7) Dutz J, Werth VP. Cigarette smoking and response to antimalarials in cutaneous lupus erythematosus patients : evolution of a dogma. J Invest Dermatol. 2011, 131 : 1968-1970.
- (8) P.Breillat, A.Mathian, M.Hie et al. La réplication du virus Epstein-Barr est fréquente lors des poussées de lupus systémique. La revue de médecine interne. 2019; 40: A85-A86
- (9) I. Tazi, S. Fehri, K. Elghrari et al. Systemic lupus erythematosus and Epstein-Barr virus. East Mediterr Health J. 2009;15:701-8
- (10) Albrecht J, Taylor L, Berlin JA et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument. Autoimmun Rev. 2014;13:1082-9
- (11) 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. ;163:83-92

1.2 Manifestations cutanées du lupus érythémateux aigu

Lupus Erythémateux Cutané Aigu (LECA)



- Signes cutanés de LECA
 - Présents dans 40% des cas *lors du diagnostic de LES*
 - Survenant chez 60-70% des cas *lors de l'évolution d'un LES*
- **Prédominance féminine**: Sex Ratio environ 6/1 ⁽¹⁾
- Augmentation de la prévalence du LECA chez les **femmes jeunes entre 20 et 30 ans** ⁽¹⁾
- Photosensibilité estimée à 60 % sur tests de photoprovocation ⁽¹⁾

Considéré comme la **principale manifestation dermatologique au cours du LES** ⁽³⁾



Forme typique

- **Erythème localisé œdémateux et mal limité** du visage
- **Maculo-papuleux finement squameux**
- Sans atrophie ni hyperkératose folliculaire
- Prédominance des lésions sur les **zones photo-exposées**
→ partie centrale du visage: **arrête et ailes du nez et pommettes**
- Respectant les sillons nasogéniens
- Lésions souvent cuisantes mais **classiquement non prurigineuses**
- Parfois:
Lésions de **lupus suraigu** avec décollements en zones érythémateuses lupiques

Erythème ou rash malaire ou vespertilio
= érythème vespertilio
= éruption en aile de papillon
= masque lupique



Erythème vespertilio

Service de Dermatologie
CHU Nord



Forme généralisée

- Extension possible sur
 - régions périorbitaires
 - front
 - **décolleté**
 - **face dorsale des mains**
- Atteinte possible
 - palmoplantaire (pulpes digitales)
 - face interne des coudes
 - genoux

Atteinte du **dos des mains respectant les zones articulaires**
→ à la différence de la dermatomyosite



Atteinte muqueuse

➤ **Erosions buccales++** ou nasales

➤ **Erosions génitales** (très rares)



- > 90-95 % des cas⁽²⁾

- **Evolution parallèle** du LECA et des autres manifestations de LES ^(1, 3)



- **Anticorps antinucléaires** positifs dans 95% des des cas ⁽²⁾

- **Anticorps anti ADN natifs et anti Sm** fréquemment retrouvés ⁽¹⁾



Cf chapitre dédié (« Caractéristiques communes »)



- Evolution **rythmée par les poussées de la maladie** ⁽³⁾
- **Pas (ou peu) de cicatrices** ⁽³⁾
→ parfois: zones de dépigmentation ou télangiectasies



Traitement centré sur les **manifestations systémiques associées ++**

+ cf chapitre dédié (« Traitement des lupus érythémateux cutanés »)



- Dermatomyosite
- Rosacée
- Dermite séborrhéique
- Lucite estivale bénigne



Dermatomyosite

Eléments pour le diagnostic différentiel

➤ Clinique:

- **Eruption héliotrope du visage** = érythème violacé des paupières avec ou sans oedème
- **Erythème en bande du dos des mains** associé souvent à des **papules érythématosquameuses de Gottron**
- Anomalies douloureuses (« **signe de la manucure** ») péri-unguéales associant
 - Erythème péri-unguéal
 - Télangiectasies
 - Hypertrophie de la cuticule
- Plus rarement: plaques érythémateuses du tronc et des membres
 - Signe du châle: Lésions érythémateuses, violacées du cou, impliquant la nuque, le haut du dos et l'arrière des épaules
 - Signe de l'étui de pistolet: Lésions érythémateuses violacées des faces latérales des cuisses
- Associé à une **faiblesse musculaire proximale**

➤ **Biologie:** Elévation des enzymes musculaires (CPK, aldolase, LDH)

➤ **Histologie:** Pattern lichenoïde similaire au lupus peu discriminatif



Dermatomyosite

Service de Dermatologie
CHU Nord



Dermatomyosite

Service de Dermatologie
CHU Nord



Rosacée

Éléments pour le diagnostic différentiel

Plus particulièrement dans la **forme couperosique (érythème permanent)**

➤ Clinique:

Zones convexes du visage ++

- nez
- joues
- milieu du front
- menton

→ Epargne classiquement pourtour de la bouche et des lèvres

→ Associé à des **télangiectasies faciales (couperose)**

→ Plus rarement: œdème prédominant au front +/- net et joues = **rosacée oedémateuse** ⁽²⁾

- A différencier de la **forme papulopustuleuse**: papules inflammatoires et/ou **pustules** sur fond érythrocouperosique

➤ Biologie: Bilan autoimmun négatif

➤ Histologie: Non spécifique

→ infiltrat lympho-plasmocytaire du derme superficiel et moyen périvasculaire et périannexiel

Parfois associé à des **granulomes épithéloïdes**

Fréquemment: mise en évidence de **Demodex folliculorum** dans les infundibulums pilaires



Dermite séborrhéique

Eléments pour le diagnostic différentiel

➤ Clinique:

- Plaques légèrement érythémateuses recouvertes de **petites squames grasses non adhérentes**
- Topographie:
 - Sillons nasogéniens +/- extension symétrique sur les joues
 - Glabelle des sourcils
 - Lisière antérieure du cuir chevelu + souvent associé à un état pelliculaire diffus du cuir chevelu
 - Parties concaves de l'oreille externe
 - Barbe et moustache
- +/- extension au tronc → au niveau inter mammaire++ + interscapulaire
- Touche le plus souvent les hommes adultes après l'adolescence
- **Amélioration après exposition solaire**



Lucite polymorphe

Eléments pour le diagnostic différentiel

➤ Clinique:

- Papules érythémateuses isolées ou groupées en plaques urticariennes
- Souvent très **polymorphes**
- Précédées d'une sensation de cuisson
- Très souvent accompagnées d'un prurit
- Survenant sur les zones photoexposées: décolleté, bras ++
→ épargne généralement le visage
- Après une exposition solaire brève de quelques heures
- Rechutes pouvant survenir chaque année aux premiers soleils

➤ Histologie:

- Spongiose, acanthose, parakératose

Bibliographie

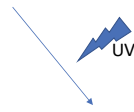
- (1) Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore). 1993;72:113–24
- (2) Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, Auer-Grumbach P, Licht-Mbalyohere A, Arensmeier M, et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients. Acta Derm Venereol. 1997;77:305–8
- (3) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6^{ème} éd. 2017. 1330p

1. 3. Manifestations cutanées du lupus érythémateux subaigu

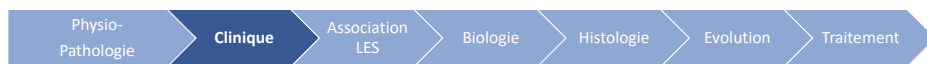
Lupus érythémateux cutané subaigu



- Dû probablement à l'action directe de l'**anticorps anti Ro-SSA** sur les **kératinocytes** ⁽¹⁾



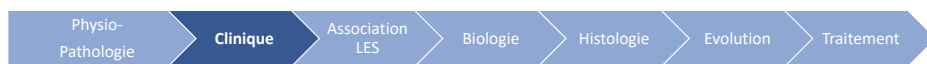
Expriment à leur surface les antigènes Ro-SSA sous l'action des UV



- Lésions érythémato-squameuses **psoriasiformes**
- **Disposition parfois annulaire polycyclique**
 - bordure érythémato-squameuse ou vésiculo-croûteuse
 - centre souvent hypopigmenté avec des zones télangiectasiques

➤ Pas d'hyperkératose folliculaire ni d'atrophie ⁽²⁾

➤ Photosensibilité marquée



Topographie:

➤ Lésions globalement **symétriques**

➤ Prédominance sur les **zones photoexposées de la moitié supérieure du corps**

- Face antérieure thorax, « V » du décolleté, haut du dos, face d'extension des membres supérieurs
- Visage possible
- Respect de la face interne des membres supérieurs, des flancs et des aisselles
- Atteinte des membres inférieurs rare



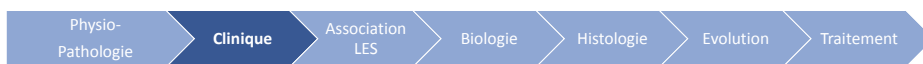
Lupus subaigu

*Service de Dermatologie
CHU Nord*



Lupus subaigu

*Service de Dermatologie
CHU Nord*



Formes induites:

➤ **Médicamenteuses:** *cf chapitre dédié*

- Nombreuses
- En particulier avec
 - Hydrochlorothiazide
 - Antifongiques (terbinafine)

➤ **Induites par une radiothérapie** ⁽³⁾

➤ **Paranéoplasiques:** *cf chapitre dédié*



- **Plus de 50% des malades** avec des lésions de LE subaigu ont un lupus systémique selon les critères de l'ACR ⁽⁴⁾
- La large majorité des malades avec LE subaigu n'ont **pas d'atteinte systémique justifiant une corticothérapie générale** (atteinte articulaire ou musculaire seule)
→ Atteintes viscérales graves, en particulier rénales ou neurologiques < 10% des cas ⁽⁵⁾



- 70 à 90% des cas : **anticorps anti-noyaux de type anti-Ro ou anti-SSA**
→ Taux plus élevés si on ne considère que les **formes annulaires**, associées plus fortement aux anticorps anti-Ro/SSA
- 70 à 80% des cas: **anticorps antinucléaires** à des taux significatifs ⁽⁶⁾
- 5 % des cas: **anticorps anti ADN natif** ⁽⁶⁾
- Association forte avec l'**HLA de type II HLA DR2 et DR3** ⁽⁷⁾



Formes associées liée à la présence d'anticorps anti Ro-SSA:

➤ Co existence d'un LES et d'un **syndrome de Gougerot-Sjögren**

Dans le cadre d'un **syndrome de Sharp ou connectivite mixte**
= association simultanée ou successive d'au moins 2 connectivites
(→ exemple: LES + syndrome de Gougerot-Sjögren)

Pouvant associer :

- **Syndrome de Raynaud**
- **Signes musculaires**
- **Signes articulaires**
- Titre élevé d'anticorps antinucléaires
- fluorescence de type moucheté, dirigés contre l'U1 RNP

➤ **Lupus néonatal**

→ Cf chapitre dédié



Cf chapitre dédié (« Caractéristiques communes »)



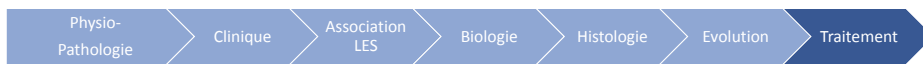
➤ **Pas d'atrophie cicatricielle**

➤ Parfois **troubles pigmentaires séquellaires** habituellement transitoires

- Hypopigmentation sur les peaux foncées
- Hyperpigmentation sur les peaux claires

➤ Parfois **télangiectasies séquellaires**

➡ Evolution dissociée des autres manifestations systémiques



• Traitement des **manifestations systémiques associées le cas échéant**

+ cf chapitre dédié (« Traitement des lupus érythémateux cutanés »)



- Psoriasis
- Erythème annulaire du syndrome de Goujerot-Sjogren
- Erythème annulaire centrifuge de Darier
- Dermatophytie
- Erythème polymorphe
- Pityriasis rosé de Gibert
- Erythème chronique migrateur des borrélioses
- Erythema gyratum repens paranéoplasique

Éléments pour le diagnostic différentiel

Psoriasis

Papule ou plaque erythématosquameuse bien limitée

Zones bastions:

- Coudes + bord cubital de l'avant bras
- Genoux + jambes
- Région lombosacrée
- Cuir chevelu
- Ongles : dépressions ponctuées cupuliformes (en dé à coudre), onycholyse distale

- Signes de la bougie
- Signe de la rosée sanglante

Histologie:

Hyperkératose parakératosique
Microabcès à polynucléaires neutrophiles dermiques
Agranulose
Acanthose
Allongement des papilles dermiques dans l'épiderme





Éléments pour le diagnostic différentiel

Erythème annulaire du syndrome de Goujerot-Sjogren

- S'accompagne d'un **syndrome sec oculo-buccal**
→ Attention parfois association LES et syndrome de Goujerot-Sjogren
- Associé à la présence d'anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB
- Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA): aspect de **sialadénite chronique** avec un score de Chisholm et Mason grade 3 ou 4
- Syndrome sec oculaire objectivé par test de Schirmer



Éléments pour le diagnostic différentiel

Erythème annulaire centrifuge de Darier

- Affection bénigne d'étiologie inconnue
- Lésions annulaires dont la bordure érythémateuse progresse lentement de façon centrifuge laissant une partie centrale qui guérit progressivement
- Histologie peu spécifique



Erythème annulaire centrifuge de Darier

Service de Dermatologie
CHU Nord



Dermatophytie

= Herpes circiné

- Lésions circulaires et bien délimitées
- Généralement prurigineuses et d'extension centrifuge
- Prélèvements mycologiques (culture, PCR dermatophyte) positifs



Dermatophytie

Service de Dermatologie
CHU Nord



Erythème polymorphe

Eléments pour le diagnostic différentiel

- Lésions en cocardes prédominant sur les extrémités des membres
- Atteinte muqueuse souvent associée
- Contexte médicamenteux ou viral (HSV1++)

➤ Histologie:

- Nécroses kératinocytaires
- Œdème dermique



Erythème polymorphe



Service de Dermatologie
CHU Nord



Erythème polymorphe

Atteinte muqueuse associée

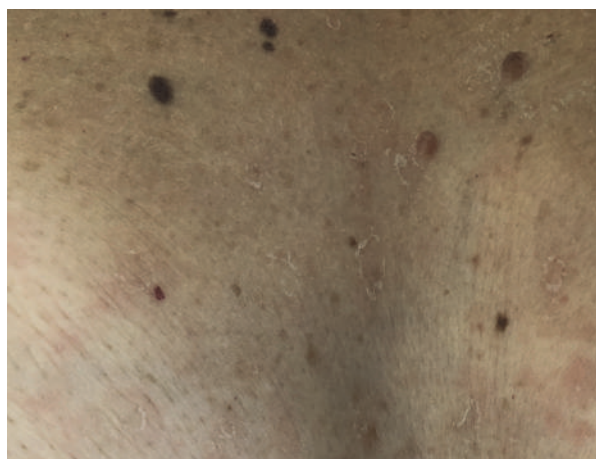
Service de Dermatologie
CHU Nord



Pityriasis rosé de Gibert

Éléments pour le diagnostic différentiel

- Eruption paravirale
- Parfois contexte familial ou épidémique
- Caractère saisonnier printanier et automnal classique
- **Médaille annulaire principal initial** bien limité
 - Bordure rose vif
 - Centre clair brunâtre et fripé
 - Evolution centrifuge
 - Le plus souvent sur le tronc (> cou > racine membres)
- Puis **éruption secondaire** 2 à 20 jours après avec:
 - Petits médaillons identiques au médaillon primaire avec disposition en « sapin de Noël »
 - Lésions multiples maculeuses ou légèrement papuleuses érythémateuses peu squameuses de petites taille



Pityriasis rosé de Gibert

Service de Dermatologie
CHU Nord



Eléments pour le diagnostic différentiel

Erythème chronique migrateur des borrélioses

- Lésion érythémateuse **centrée** par une piqure de tique
→ bordure annulaire érythémateuse **centrifuge**
Indolore, non prurigineuse
Membres inférieurs dans ½ cas
- Contexte: ballade en forêt, séjour en **zones boisées** de l'Est et du centre de la France
- Sérologie de Lyme généralement négative au stade d'érythème migrant



**Erythème chronique
migrateur**

Service de Dermatologie
CHU Nord



Eléments pour le diagnostic différentiel

Erythema gyratum repens paranéoplasique

- Lésions érythémateuses **arciformes**, annulaires, **serpigineuses**
- Extension rapide
- Contexte de **néoplasie sous jacente**

Bibliographie

- (1) Jones SK. Ultraviolet radiation (UVR) induces cell-surface Ro/SSA antigen expression by human keratinocytes *in vitro* : a possible mechanism for the UVR induction of cutaneous lupus lesions. *BJD*. 1992; 126: 546-553
- (2) Saurat JH. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6^{ème} éd. 2017. 1330p
- (3) Kolm I, Pawlik E, Eggmann N, Kamarachev J, Kerl K, French LE, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus triggered by radiotherapy. *Case Rep Dermatol*. 2013;5:232–6.
- (4) Cohen MR, Crosby D. Systemic disease in subacute cutaneous lupus erythematosus: a controlled comparison with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994 ;21:1665–9.
- (5) Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade's perspective. *Med Clin North Am* 1989;73:1073-90
- (6) Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, Auer-Grumbach P, Licht-Mbalyohere A, Arensmeier M, et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients. *Acta Derm Venereol*. 1997;77:305–8
- (7) Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, Jordon RE, Stastny P, Gilliam JN. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1982;97:664–71

1.4 Manifestations cutanées du lupus érythémateux chronique

1.4.1 *Lupus érythémateux cutané discoïde (LECD)*

Lupus érythémateux cutané discoïde : LECD



- **Le plus fréquent des LE cutané chronique** ⁽¹⁾
- **Proportion d'homme plus importante** que dans le LE cutané aigu
→ sexe ratio 2F/1H ⁽²⁾
- **Photosensibilité un peu moins importante** que dans LE cutané aigu et le LE subaigu



Plaques bien limitées associant trois lésions élémentaires :

- **Erythème**, surtout net en bordure, parcouru de fines **télangiectasies**
- **Squames** épaisses s'enfonçant en clou dans les orifices folliculaires
- **Atrophie** cicatricielle



Topographie:

➤ **Visage** 90 % des cas

Zones photoexposées++:

- Arête du nez
- Pommettes avec parfois une disposition en aile de papillon
- Régions temporales

➤ **Cuir chevelu** : Environ 60 % des cas

→ atteinte exclusive du cuir chevelu dans 10 % des cas

- Evolution vers une **alopécie cicatricielle définitive avec un aspect de pseudo-pelade**

➤ **Oreilles** 50 % des cas

Conque de l'oreille++ et ourlet (hélix)



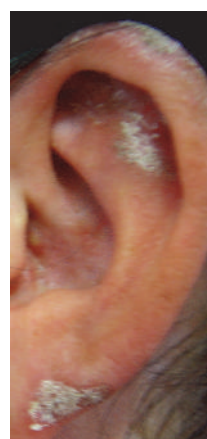
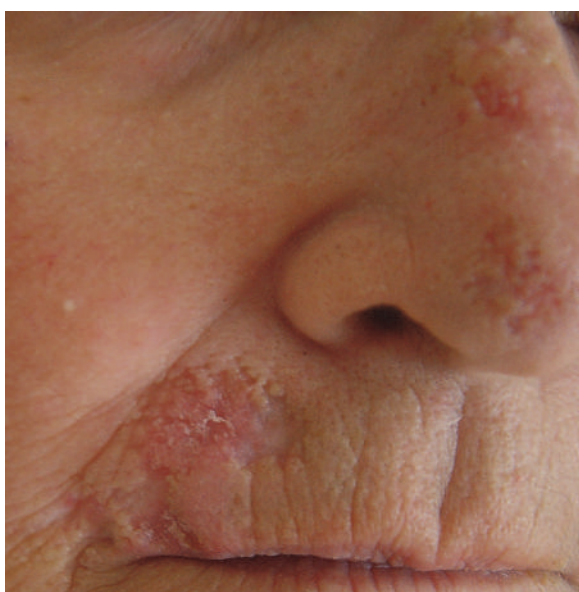
Lupus discoïde

*Service de Dermatologie
CHU Nord*



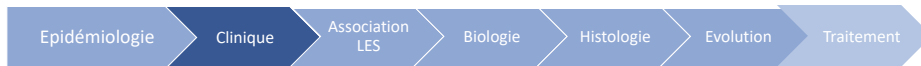
Lupus discoïde

*Service de Dermatologie
CHU Nord*



Lupus discoïde

*Service de Dermatologie
CHU Nord*



➤ **LECD localisé** (au dessus du cou) *60 % des cas*
 → limité au **visage** et au **cou**

➤ **LECD disséminé** (au dessus et en dessous du cou) *40 % des cas*
 → Associe une atteinte du **tronc** et des **membres**
 → photosensibilité plus marquée
 → davantage associé à un LES

- Sur les membres: lésions préférentiellement sur les zones traumatisées (coudes et extrémités)
- Atteinte **palmoplantaire**: souvent érosive et invalidante
- Atteinte **matricielle unguéale** → onychodystrophie pseudo-lichénienne



Lésions muqueuses (buccales+) *environ 25% des cas* ⁽³⁾

- Demi-muqueuses des lèvres
- Face interne des joues
- Palais
- Atteinte linguale plus rare
- Atteinte des autres muqueuses (conjonctivale, nasale ou génitale) exceptionnelle
- Sous forme de **lésions érythémateuses évoluant vers un aspect lichénien**
 → zones blanches isolées
 ou entourant des zones érythémateuses
 ou érosives en rayons de miel



- Forme généralement **exclusivement cutanée** de la maladie lupique
- 5-10% des patients présentant un LES associé selon certaines sources ⁽⁴⁾
- En cas d'association de lésions cutanées de LECD et de LES:
 → Evolutivité du LECD **totalement indépendante** de celle du LES dans la large majorité des cas



- Anticorps anti-nucléaires positifs dans 53 % des cas ⁽⁵⁾
- Anticorps anti ADN chez 4-18 % des patients



Prototype histologique du LE cutané (*cf caractéristiques communes*)

- **Hyperkératose** marquée avec **dilatation folliculaire et bouchons de kératine**
- Sur un épiderme aminci ou atrophique



- Lésions cicatricielles **atrophiques dyschromiques définitives**
→ dépigmentées >> hyperpigmentées
- Sur le cuir chevelu: **alopécie cicatricielle définitive**
- Evolution vers un **carcinome épidermoïde** sur les lésions cutanées et muqueuses possible (rare)



Critères diagnostiques proposées par Elman et al ⁽⁶⁾

Morphologie:

- Lésions érythémateuses violacées
- Atrophie cicatricielle
- Dyschromie
- Hyperkératose folliculaire / bouchons cornés folliculaires
- Alopécie cicatricielle

Histologie:

- Dermite de l'interface
- Infiltrat lymphocytaire périvasculaire et périannexiel
- Bouchons de kératine folliculaires
- Dépôts de mucine
- Epaissement de la membrane basale

Localisation:

- Conque de l'oreille
- Tête (visage et cuir chevelu) et cou



Cf chapitre dédié

➤ En 1ère ligne:

- Photoprotection++
- Dermocorticoïdes / Inhibiteurs de la calcineurine + **APS**

NB: **Attention au risque de majoration de l'atrophie cutanée sous dermocorticoïdes**

➤ En 2ème ligne:

- **Rétinoïdes**++: Particulièrement efficaces en cas de **lésions hyperkératosiques et/ou verruqueuses de LECD** des extrémités des membres (mains, pieds, jambes) ⁽⁷⁾
- **MMF** particulièrement efficace dans le **LECD palmoplantaire** ⁽⁸⁾



- Dermatomyosite
- Lichen plan



Dermatomyosite

➤ **Clinique:**

- **Eruption héliotrope du visage** = érythème violacé des paupières avec ou sans oedème
- **Erythème en bande du dos des mains** associé souvent à des **papules érythématosquameuses de Gottron**
- Anomalies douloureuses (« **signe de la manucure** ») péri-unguéales associant
 - Erythème péri-unguéal
 - Télangiectasies
 - Hypertrophie de la cuticule
- Plus rarement: plaques érythémateuses du tronc et des membres
 - Signe du châle: Lésions érythémateuses, violacées du cou, impliquant la nuque, le haut du dos et l'arrière des épaules
 - Signe de l'étui de pistolet: Lésions érythémateuses violacées des faces latérales des cuisses
- Associé à une **faiblesse musculaire proximale**

➤ **Biologie:** Elévation des enzymes musculaires (CPK, aldolase, LDH)

➤ **Histologie:** Pattern lichenoïde similaire au lupus peu discriminatif



Dermatomyosite



Service de Dermatologie
CHU Nord



Dermatomyosite



Service de Dermatologie
CHU Nord

Epidémiologie

Clinique

Histologie

Traitement

Diagnostic différentiel

Eléments pour le diagnostic différentiel

Lichen plan

➤ Clinique:

- **Papules violacées, brillantes, polygonales**, pouvant confluer en plaques
- Prurigineux
- **Fréquemment**: phénomène de Köbner à l'origine de lésions de disposition linéaire secondaire au prurit
- **Topographie préférentielle**:
 - Face antérieure des poignets et des avant-bras
 - Membres inférieurs
 - Région lombaire
- **Atteinte unguéale**:
Ptérygion dorsal acquis = signe spécifique d'atteinte unguéale de lichen
- **Atteinte du cuir chevelu**: **alopécie cicatricielle** avec parfois hyperkératose folliculaire

➤ **Histologie**: Pattern lichenoïde similaire au lupus peu discriminatif



Lichen plan



**Service de Dermatologie
CHU Nord**

Bibliographie

- (1) Elman, Scott A. Development of classification criteria for discoid lupus erythematosus: Results of a Delphi exercise. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77: 261 – 267
- (2) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6^{ème} éd. 2017. 1330p
- (3) Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*, 1989, 121 : 727-741
- (4) Brian J. Hall. Diagnostic Pathology: Nonneoplastic Dermatopathology. ELSEVIER-MASSON - 2nd ed. 2016. 768p
- (5) 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
- (6) Elman SA, Joyce C, Braudis K et al. Creation and Validation of Classification Criteria for Discoid Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):901-906
- (7) Al-Mutairi N, Rijhwani M, Nour-Eldin O. Hypertrophic lupus erythematosus treated successfully with acitretin as monotherapy. *J Dermatol.* 2005; 32: 482–486
- (8) Goyal S, Noursari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 142–144

1.4.2 Lupus à type de panniculite ou lupus profond (LECP)

Lupus à type de panniculite ou lupus profond



- Rare: 1 à 3% des patients lupiques ^(1,2)
- Touche surtout la femme d'âge moyen
- Plus fréquent chez les femmes que chez les hommes
→ sex ratio estimé à 3 F/1 H ⁽³⁾
- Exceptionnellement: cas décrits au cours du lupus néonatal ⁽⁴⁾



- Atteinte **derme profond et hypoderme**
- **Nodules sous cutanés ou nouures**, fermes, infiltrés, mesurant entre 1 et 5cm ^(3, 5)
- **Peau en regard normale ou inflammatoire ou présentant des signes de LE discoïde**
- **Déclenchement de douleurs à la palpation** (caractéristiques++) ou lésions spontanément douloureuses
- Parfois: apparition de nodules de panniculite **après un traumatisme ou une injection**
→ particulièrement dans la région deltoïdienne (après une vaccination)
→ 🚩 **Risque de récurrence ou d'augmentation de taille de la lésion après biopsie cutanée** ⁽³⁾



Topographie:

➤ **Enfant:**

- **Visage ++** → joue et front ⁽⁶⁾
- Aspect clinique parfois très inquiétant, avec une augmentation de volume unilatérale de la joue
→ formant une masse mal limitée voire une infiltration de la totalité d'une hémiface ⁽³⁾
- Signes fonctionnels peu fréquents
- Pas d'altération de l'état général

➤ **Adulte:**

- **Tiers supérieur des bras (deltoïde)** ⁽³⁾
- **Epaules et haut du dos** (zones en regard de l'omoplate ++)
- Autres localisations (plus rares) : celles des panniculites générales
→ zones les plus grasses du tégument (fesses, cuisses et jambes)

Panniculite lupique



2 formes particulières:

➤ Mastite lupique ⁽⁷⁾

- Nodules mal limités d'un ou des deux seins
- Sensibles à la palpation
- Pouvant être pris cliniquement pour des tumeurs
- Peau en regard très légèrement inflammatoire, sans aspect de peau d'orange

➤ Panniculite péri-orbitaire ⁽⁸⁾

- œdème infiltré permanent de la région péri-orbitaire avec parfois une discrète réaction inflammatoire
- Parfois unilatéral → entraînant une asymétrie faciale et oculaire



3 cas possibles ⁽³⁾

➤ Associé à un LES

- Rare: moins de 1/3 des cas
- Précède les signes de LES dans 20% des cas
- Survient dans des cas de LES connus dans 80% des cas ⁽⁶⁾

➤ Associé à un autres sous types de LE cutané

- En particulier LE chronique, principalement LE discoïde ++
- Cas le plus fréquent

Diagnostic plus facile en cas de LE déjà connu
→ avec survenue secondaire de nodules profonds

➤ Panniculite lupique apparemment isolé: *diagnostic plus difficile*

- LES ou LE cutané pouvant se développer (ou non) plusieurs mois à plusieurs années après l'apparition de la panniculite
- Diagnostic de panniculite lupique rarement posé de façon définitive
→ en raison des rapports étroits avec les lymphomes profonds++



- **Anticorps anti-nucléaire** positifs dans 1/3 à 2/3 des cas selon les séries ⁽³⁾
- Parfois associé à un déficit partiel ou total de la fraction **C4 du complément** (C4A ou C4B) ⁽⁹⁾ ou en **C2** ^(9, 10)



*Recherche d'un déficit en complément en cas de suspicion de panniculite lupique
→ plus particulièrement chez l'enfant*



Hypodermite lymphocytaire lobulaire++ ou mixte (lobulaire et septale)

- Initialement: Concerne primitivement les lobules adipeux ⁽³⁾
- Sans atteinte des septums interlobulaires qui les séparent
- Infiltrat lymphocytaire en petits éléments nodulaires situés à la périphérie des lobules
→ semblant être accrochés aux septums
→ comparé à des « boules de gui »
- Parfois: infiltrat lymphocytaire plus diffus
→ débordant du lobule lui-même
→ avec une tendance à remplacer progressivement la graisse
- +/- dépôts mucineux
- Evolution: Disparition progressive de l'infiltrat lymphocytaire
- Evolution vers des **foyers de nécrose hyaline du tissu adipeux** (caractéristique++)
- Puis sclérose progressive → Remplacement du pannicule adipeux par la fibrose



IFD:

- Bande lupique à la jonction dermo-épidermique évocatrice mais inconstante



Un nodule isolé de panniculite lupique ne peut être reconnu cliniquement à sa phase active
→ C'est l'évolution qui peut être évocatrice++

Lente régression atrophiante sur plusieurs mois = Lipoatrophie secondaire

- Involution des lésions avec affaissement du nodule
- Diminution de l'inflammation en regard
- Evolution vers un aspect très scléreux, avec une peau épaissie et lisse

Evolution atrophique
caractéristique

- Parfois: **calcifications sous cutanées**

- Lésion stable = **Cicatrices dystrophiques déprimées inesthétiques définitives**
→ Aspect cicatriciel parfois confondu avec une sclérodermie en plaques ou morphee ⁽¹¹⁾

Autres modifications de surface plus rares possibles:

- Hypertrichose ⁽¹²⁾
- Zone alopecique de cuir chevelu, simulant une pelade ⁽¹³⁾

Justifie de porter le diagnostic précocément
+ d'instaurer un traitement rapidement
avant l'installation de la fibrose et la
rétraction cutanée



➤ Traitement local:

- **Dermocorticoïdes très fort**, éventuellement sous occlusion ⁽¹⁴⁾
- Attention au **risque d'aggravation de l'atrophie**
- **Corticoides injectables**: à utiliser avec parcimonie
→ peuvent être efficaces dans la mastite lupique ⁽⁷⁾
- Idéalement associés
- Aux **APS**: traitement de référence ⁽³⁾
- Efficacité moins probante que dans les autres formes de LE chronique ou LE subaigu
→ ne permettent pas toujours d'éviter la constitution de zones atrophiques
- En cas d'échec des APS: **corticothérapie orale** 0,5 mg/kg ⁽¹⁵⁾
- En cas de lésion calcifiée: Association chloroquine + **inhibiteur calcique** (diltiazem) ⁽¹⁶⁾
- **Autres options thérapeutiques**: reposent surtout sur des cas anecdotiques:
→ Dapsone ⁽¹⁷⁾, Thalidomide ⁽⁹⁾, Azathioprine ⁽¹⁸⁾, Ciclosporine ⁽¹⁹⁾



Eléments pour le diagnostic différentiel

Lymphome T à type de panniculite ++ →

Histologie souvent non spécifique
IFD +/- négative



*Diagnostic de panniculite lupique plus facile en cas d'association
Panniculite + LE systémique
ou
Panniculite + LE discoïde*

Principal diagnostic différentiel

- Existence de lymphocytes atypiques
- Survenue d'un SAM
- Monoclonalité tissulaire



Orientent vers un lymphome
à type de panniculite ⁽²⁾



Lymphome T à type de panniculite

Service de Dermatologie
CHU Nord



• Autres causes d'hypodermite lobulaire et/ou septales

→ C'est l'évolution atrophique des lésions et l'aspect cicatriciel qui permettra de faire la distinction

• Aspect cicatriciel parfois confondu avec une sclérodermie en plaques ou une morphée⁽¹¹⁾

→ C'est la chronologie sémiologique des lésions qui permettra de faire la distinction

Bibliographie

- (1) Chamli A, Souissi A, Chelly M et al. La panniculite lupique : un diagnostic difficile et une évolution disgracieuse : à propos de 8 cas. Rev Med Interne. 2019; 40: A134
- (2) Tabka M, Litaïem N, Jones M, Zeglaoui F. Panniculite lupique: une série de 4 cas. Rev Med Interne. 2019; 40: A174
- (3) Cribier B. Panniculite lupique. Presse Médicale. 2005 ;34:243-8
- (4) Nitta Y. Lupus erythematosus profundus associated with neonatal lupus erythematosus. Br J Dermatol. 1997;136:112-4
- (5) Saurat JH. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6^{ème} éd. 2017. 1330p
- (6) Bachmeyer C, Aractingi S, Blanc F, Verola O, Dubertret L. Lupus érythémateux profond chez l'enfant. Ann Dermatol Vénereol. 1992; 119: 535-41
- (7) Cernea SS, Kihara SM, Sotto MN, Vilela MAC. Lupus mastitis. J Am Acad Dermatol. 1993; 29 : 343-6
- (8) Magee KL, Kymes SR, Rapini RM, Yeakley JW, Jordon RE. Lupus erythematosus profundus with periorbital swelling and proptosis. J Am Acad Dermatol. 1991; 24: 288-90
- (9) Burrows NP, Walport MJ, Hammond AH, Davey N, Russel Jones R. Lupus erythematosus profundus with partial C4 deficiency responding to thalidomide. Br J Dermatol. 1991; 125: 62-7

Bibliographie

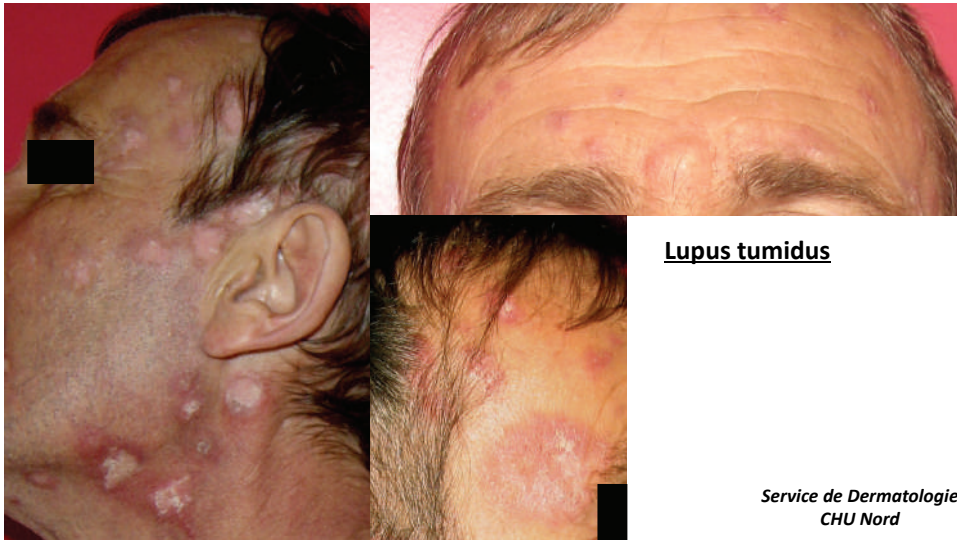
- (11) Stork J, Vosmik F. Lupus erythematosus panniculitis with morphea-like lesions. Clin Exp Dermatol. 1994; 19: 79-82
- (12) Garcia-Doval I, Roson E, Abalde M, Feal C, Cruces MJ. Coexistence of acquired localized hypertrichosis and lipoatrophy after lupus panniculitis. J Am Acad Dermatol. 2004; 50: 799-800
- (13) Kossard S. Lupus panniculitis clinically simulating alopecia areata. Australas J Dermatol. 2002; 43: 221-3
- (14) Yell JA, Burge SM. Lupus erythematosus profundus treated with clobetasol propionate under a hydrocolloid dressing. Br J Dermatol 1993; 128: 103
- (15) Caproni M, Palleschi GM, Papi C, Fabbri P. Discoid lupus erythematosus lesions developed on lupus erythematosus profundus nodules. Int J Dermatol 1995; 34: 357-9
- (16) Morgan KW, Calen JP. Calcifying lupus panniculitis in a patient with subacute cutaneous lupus erythematosus: response to diltiazem and chloroquine. J Rheumatol 2001; 2129-32
- (17) Yamada Y, Dekio S, Jidio J, Ozaka S. Lupus erythematosus profundus- report of a case treated with dapsone. J Dermatol 1989; 16: 379-82
- (18) Noursari HC, Kimyai-Asadi A, Provost TT. Generalized lupus erythematosus profundus in a patient with genetic partial deficiency of C4. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 362-4.
- (19) Saeki Y, Oshima S, Kurimoto I, Miura H, Suemura M. Maintaining remission of lupus erythematosus profundus with cyclosporin A. Lupus 2000; 9: 390-2

Lupus tumidus



Tumidus en latin = « bosselé » ou « tuméfié »

- Décrit pour la première fois par Gougerot et Burnier en 1930 ⁽¹⁾
- **Papules ou de plaques œdémateuses**
- **Dites « urticariformes », fixes et persistantes** ⁽²⁾
- Confluent en placards nettement saillants, arrondis ou ovalaires
- **A bords nets**
- Parfois déprimés en leur centre, donnant un **aspect annulaire**
- Sans composante épidermique → **surface lisse**, pas d'hyperkératose folliculaire
- Teinte rouge-violacé ^(2, 3)
- **Topographie:**
 - Zones photoexposées du visage
 - Membres supérieurs
 - Tronc
- **Photosensibilité majeure** ⁽⁴⁾
 - Considéré comme le plus photosensible des LE



Lupus tumidus

Service de Dermatologie
CHU Nord



Lupus tumidus

Service de Dermatologie
CHU Nord



- Très rare
- Considéré comme la forme de LE chronique la moins associée à une forme systémique ⁽⁵⁾



- Moins associé que les autres types de LE cutanés à la présence d'anticorps anti-nucléaires ⁽⁶⁾
 - Anticorps anti-nucléaires positifs dans environ 1/3 des cas
 - Anticorps anti ADN natifs dans seulement 3 % des cas



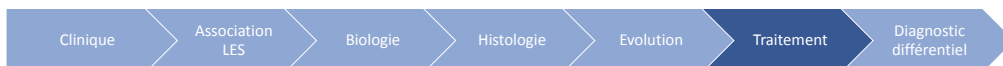
cf caractéristiques histologiques communes

- **Mucine dermique marquée**
 - visible parfois sans coloration spéciale ⁽⁷⁾
- Epiderme souvent normal
- Dermite de l'interface moins marquée



- **Pas de cicatrice ou de pigmentation séquellaire**

→ Considérée comme une des formes de LE avec le meilleur pronostic ^(2, 5)



➤ **Traitement topique**

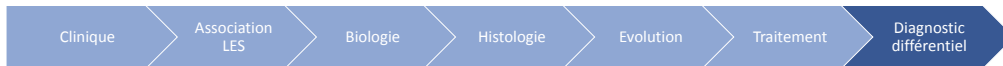
Suffisant dans près de la moitié des cas

- Dermocorticoïdes
- Anti-calcineurine topiques (*Tacrolimus 0,1% 2 fois par jour*)
 - Plus efficace que dans les autres formes de LE cutané ⁽⁸⁾
 - Efficacité par ordre décroissant: Lupus tumidus > Lupus subaigu >> Lupus discoïde

➤ **APS:**

Généralement suffisant pour contrôler les lésions ⁽⁹⁾

- Corticothérapie générale et/ou immunosuppresseurs: rarement nécessaires



- Sarcoidose cutanée
- ILCB de Jessner Kanof
- REM syndrome
- Granulome facial de Lever
- Lymphomes cutanés



Sarcoidose cutanée

Eléments pour le diagnostic différentiel

➤ Sarcoides en plaques

- Plaques érythémato-violacées, infiltrantes, de plusieurs centimètres de diamètre, parfois légèrement squameuses en surface ou surmontées de lésions nodulaires
- Fréquemment localisées sur les membres ou les fesses, parfois au visage
- Guérison centrale et évolution périphérique pouvant donner un aspect annulaire

➤ Sarcoides à gros nodules

- Vrais nodules de 5 à 10 mm de diamètre, mais parfois plus gros
- Concernant principalement le visage et les membres supérieurs



Histologie: granulome gigantocellulaire sans nécrose caséuse





ILCB de Jessner Kanof

- Photosensibilité beaucoup moins marquée
- Pas de dépôts de mucine en histologie





REM syndrome

- = Mucinoase érythémateuse réticulée
- = érythème réticulé avec mucinoase
- = mucinoase cutanée en plaques
- = midline mucinosis

- Classée parmi les mucinoses cutanées primaires par certains auteurs ⁽¹⁰⁾
- Forme liée ou associée au LE cutané chronique, en particulier LE tumidus ^(11, 12, 13) pour d'autres auteurs
→ aux confins nosologiques du lupus



REM syndrome

- Eruption persistante et photo-aggravée
- Aspect de papules érythémateuses confluentes en plaques ou d'allure réticulaire
- Sans l'aspect oedémateux du lupus tumidus
- Siégeant dans la zone médio-dorsale ou médio-thoracique
- Histologie:
Epiderme normal
Dépôts de mucine abondants du derme superficiel
IFD habituellement négative



REM syndrome

Service de Dermatologie
CHU Nord



Granulome facial de Lever

- Une ou de plusieurs papules, plaques ou nodules ou plaques de quelques millimètres à plusieurs centimètres
- Bien limités
- Couleur rouge-brun ou violacée
- Surface lisse avec accentuation des follicules pileux en peau d'orange et souvent quelques télangiectasies
- Topographie préférentielle: moitié supérieure du visage
- **Biologie**: parfois éosinophilie sanguine modérée
- **Histologie**:
 - Granulome éosinophilique dermique
 - Pas d'altération épidermique



Granulome facial de Lever



Lymphomes cutanés T

→ Principalement mycosis fongoïde stade 2 (sous formes de **plaques infiltrées**)

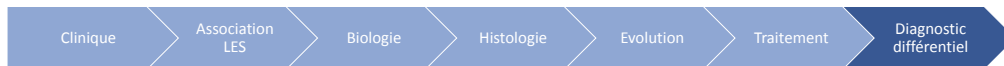
➤ **Histologie**

- Infiltrat lymphocytaire T dermique superficiel dense
- Epidermotropisme (=migration épidermique de lymphocytes atypiques, sans spongiose ni nécrose kératinocytaire)
- Atypies cellulaires = Plus grands que des petits lymphocytes, noyaux hyperchromatiques et convolutés, halo clair péri-nucléaire
- IHC: Classiquement CD3+, CD4+, CD8-
- Clone lymphocytaire T dominant



Mycosis fongioïde
stade 2

*Service de Dermatologie
CHU Nord*



Lymphomes cutanés B

Éléments pour le diagnostic différentiel

Lymphome de la zone marginale	Lymphome centrofolliculaire
Clinique: Papules ou nodules violacés Rarement ulcérés Tronc et extrémités ++	Lésions arciformes du tronc d'évolution chronique Extrémité céphalique caractéristique ++
Histologie: Infiltrat dermique fait de petits lymphocytes B peu atypiques parfois différenciés en plasmocytes	Infiltrat dermique fait de centrocytes et centroblastes en proportions variables
IHC: BCL2+ BCL6-	IHC: BCL2- BCL6+
Monoclonalité B	Monoclonalité B



Lymphome cutané B

*Service de Dermatologie
CHU Nord*

Bibliographie

- (1) Gougerot H, Burnier R. Lupus erythémateux "tumidus". Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1930; 37: 1291–1292
- (2) Choonhakarn C, Poonsriaram A, Chaivoramukul J. Lupus erythematosus tumidus. Int J Dermatol. 2004 Nov;43:815-8
- (3) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6^{ème} éd. 2017. 1330p
- (4) Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, et al. Phototesting in lupus erythematosus tumidus: a review of 60 patients. Photochem Photobiol 2001; 73: 532–536
- (5) Jatwani K, Chugh K, Osholowu OS, Jatwani S. Tumid Lupus Erythematosus and Systemic Lupus Erythematosus: A Report on Their Rare Coexistence. Cureus. 2020 ;12(4):e7545
- (6) Schmitt V, Meuth AM, Amler S. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. British journal of dermatology. 1951; 162: 64 – 73
- (7) Brian J. Hall. Diagnostic Pathology: Nonneoplastic Dermatopathology. ELSEVIER-MASSON - 2nd ed. 2016. 768p
- (8) Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus : a randomized, double-blind, bilateral comparison study. Br J Dermatol. 2007; 156 : 191-192
- (9) Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C et al. Lupus erythematosus tumidus: a neglected subset of cutaneous lupus erythematosus: report of 40 cases. Arch Dermatol 136:1033-2000

Bibliographie

- (10) Steigleder GK, Gartmann H, Linker U. REM syndrome: reticular erythematous mucinosis (round-cell erythematosus), a new entity? Br J Dermatol. 1974; 91:191–9
- (11) Rongioletti F, Rebora A. Mucinoses. In: Dermatology (Bologna J, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds), 3rd edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012; 687–98
- (12) Kind P, Lehmann P, Plewig G. Phototesting in lupus erythematosus. J Invest Dermatol 1993; 100:535–575

Lupus à type d'engelure

Définition

Engelure: lésion inflammatoire localisée provoquée par une exposition continue à un froid supérieur au point de congélation



- Décrit par Hutchinson en 1888 ⁽¹⁾
- Lésions similaires à des engelures : papulonodules parfois violacés
- Souvent **ulcérées**
- Aggravées au froid mais **chronicité des lésions au delà de la saison froide**
- Evolution **hyperkératosique** voire **verruqueuse**
- Prurigineuses initialement puis douloureuses ⁽²⁾
- Topographie:
 - Extrémité dorsale des mains (auriculaire++) ++
 - Pieds ++ ⁽³⁾
 - Nez et oreille : plus rare ⁽⁴⁾
 - Genoux et coudes



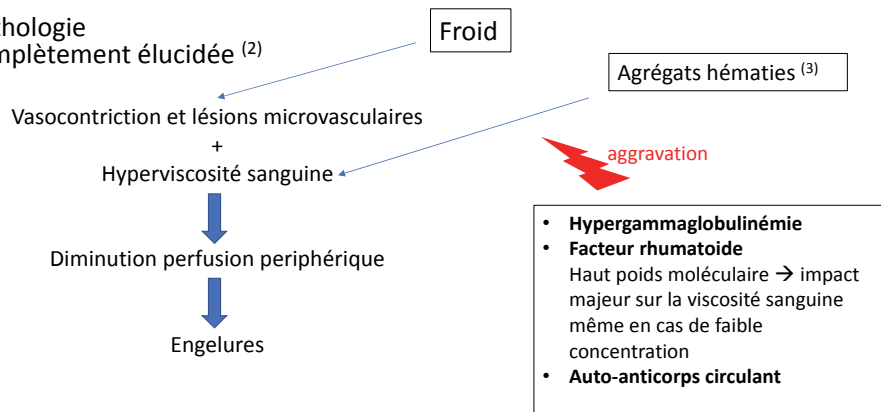
- Association à un LE cutané discoïde dans 50 % des cas ^(4, 5)
- Parfois associé à un syndrome de Raynaud ⁽²⁾
- Parfois associé à une photosensibilité ⁽³⁾

Lupus engelure



• Physiopathologie

→ Pas complètement élucidée ⁽²⁾



- angiIRM: Mise en évidence d'une diminution de la perfusion des phalanges, améliorée par les inhibiteurs calciques ⁽²⁾



Proposés par Su et al. ⁽⁶⁾

Diagnostic posé si présence de 2 critères majeurs et 1 critère mineur

➤ **2 critères majeurs :**

- Présence de lésions acrales induites par une exposition au froid ou une baisse importante de la température
- Histologie ou IFD compatible avec un LE chronique

➤ **3 critères mineurs :**

- Coexistence d'un LES ou d'un autre sous-type de LE cutané en particulier de LE cutané discoïde
- Réponse au traitement du LE cutané
- Négativité de la cryoglobuline ou des agglutinines froides



- Variable
- Environ **20% des cas** ⁽²⁾
- Plus fréquent en cas d'association du lupus engelure avec un LE discoïde ⁽²⁾
- Peut précéder l'apparition du LES ⁽³⁾



- **Anticorps anti-nucléaires** positifs dans environ 50 % des cas ⁽²⁾
→ **Anticorps anti Ro/SSA++** ⁽⁷⁾
- **Hypergammaglobulinémie** chez >2/3 des patients ⁽²⁾
- **Facteur rhumatoïde** positifs dans environ 50 % des cas ⁽²⁾
- Pas de lien démontré avec une association éventuelle avec le syndrome des antiphospholipides ou la présence d'anticoagulant circulant lupique ⁽⁷⁾



- *Cf caractéristiques communes*
- Avec **oedème marqué du derme papillaire**, donnant un aspect histologique pâle au derme ⁽⁸⁾
- **IFD +/- positive**



- Pas de cicatrice
 - Pas de dystrophie unguéale
- Contrairement au LE cutané discoïde

- Evolution parfois nécrotique en cas de lésions plantaires⁽³⁾



1. Traitement symptomatique ++

→ permet une amélioration des lésions chez la majorité des patients⁽²⁾

- Mesures physiques de protection au froid ++⁽⁹⁾
- Antibiothérapie en cas de lésions nécrotiques surinfectées

↓ Efficace
50% des patients

2. Si insuffisant:

➤ Corticothérapie locale⁽²⁾

➤ Corticothérapie générale efficace, à discuter au cas par cas⁽⁴⁾

➤ Inhibiteurs calciques⁽¹⁰⁾

→ Améliore la perfusion périphérique, démontré sur angioIRM⁽²⁾
70 % des patients traitées par nifedipine 20 mg LP, trois fois par jour,; amélioration des symptômes en 3 à 5 jours et régression des engelures en moyenne en 8 jours

↓ Efficace

3. Mycophenolate mofetil proposé en 2nd intention⁽¹¹⁾

NB: Antipaludéens de synthèses: effet sur les engelures à proprement parler controversé⁽⁴⁾



Diagnostic différentiel

- Engelures idiopathiques
- Lupus pernio sarcoidosique
- Maladie de Buerger
- Emboles de cristaux de cholestérol
- Cryoglobulinémie
- Engelures secondaires à une hémopathie: LMMC, SMP
- Nécrose digitale dans le cadre d'une sclérodémie systémique



Diagnostic différentiel

Eléments pour le diagnostic différentiel

Engelures idiopathiques

- Aspect clinique similaire
- Induites par le froid sans chronicité au delà de la saison froide
- Pas de coexistence d'un LES ou d'un autre sous-type de LE cutané
- Pas d'histologie ou d'IFD compatible avec un LE chronique

Lupus pernio sarcoidosique

Forme particulière de sarcoïdose

- Caractérisée par une infiltration violacée
- Nez → avec extension possible aux joues et aux lobes des oreilles
- **Doigts et orteils**: aspect renflé et boudiné avec atteinte unguéale parfois destructrice
- Non douloureux
- Chronique : persistance en été
- +/- apparition d'ulcérations parfois mutilantes ⁽¹²⁾
- **Histologie**: Pattern granulomateux, pas de dermite de l'interface



Lupus pernio sarcoidosique



Lupus pernio sarcoidosique



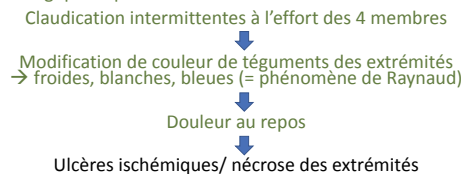
Diagnostic différentiel

Eléments pour le diagnostic différentiel

Maladie de Buerger de l'homme jeune tabagique

= thromboangéite oblitérante

- Manifestations artérielles:
Artériopathie inflammatoire distale rare qui affecte des patients jeunes (< 45 ans)
Contexte d'intoxication tabagique importante



- Manifestations veineuses: présence de **thromboses veineuses superficielles migratrices** associées dans 1/3 des cas
- Obstruction des artères distales objectivées en imagerie: artériographie, angioscanner, échodoppler



Diagnostic différentiel

Eléments pour le diagnostic différentiel

Emboles de cristaux de cholestérol

- Survient sur **terrain athéromateux évolué**
- Rupture de plaques ulcérées et vieillies de l'aorte et de ses gros troncs, et **libération dans la microcirculation**
- Spontanément ou au **décours de circonstances iatrogènes**
→ artériographie, cathétérisme artériel, chirurgie des gros vaisseaux, thrombolyse, anticoagulation
- Touche principalement les membres inférieurs
- Aspect de **livedo** avec **orteils pourpres** à pouls distaux conservés
- Parfois associé à d'autres manifestations cutanées: nodules dermo-hypodermiques, purpura, cyanose, nécroses superficielles, ulcérations
- Associé à des atteintes rénales (insuffisance rénale) et digestives (ischémies, pancréatites)
→ mais l'atteinte cutanée est souvent la première manifestation
- Confirmation du diagnostic: **mise en évidence de cristaux de cholestérol**
→ Fond d'œil++ >> biopsies de peau (large et profonde, comprenant le derme et l'hypoderme)



Diagnostic différentiel

Eléments pour le diagnostic différentiel

Vascularite cutanée par cryoglobulinémie

Manifestation cutanée: **purpura vasculaire parfois ulcéro-nécrotique**

Evoluant par poussées successives intermittentes

Parfois associé à un syndrome de Raynaud, une acrocyanose ou un livedo

Diagnostic:

Dosage cryoglobuline, cryofibrinogène

Biopsie cutanée: aspect de vascularite leucocytoclasique

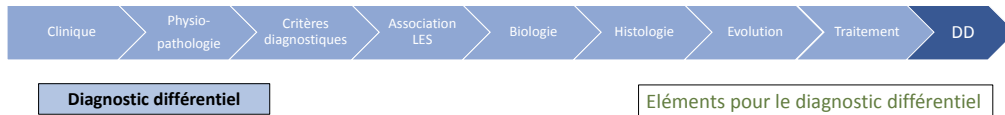


Diagnostic différentiel

Eléments pour le diagnostic différentiel

Engelures secondaires à une hémopathie

- Principalement:
 - Leucémie myéomonocytaire (LMMC)
 - Syndrome myéloprolifératif par hyperviscosité sanguine
- Contexte++
→ Age, altération de l'état général
- Manifestations biologiques de l'hémopathie associée



Nécroses digitales dans le cadre d'une sclérodémie systémique

- Atteinte cutanée des mains souvent au premier plan
- Souvent associé à d'autres signes cutanés:
 - Sclérodactylie voire sclérose diffuse de l'ensemble du tégument
 - Télangiectasies
 - Phénomène de Raynaud
 - Calcinose
 - Onychodystrophie + mégacapillaires en capillaroscopie



Nécroses digitales dans le cadre d'une sclérodémie systémique

*Service de Dermatologie
CHU Nord*

Bibliographie

- (1) Hutchinson J. Harveian lectures on lupus. The varieties of common lupus. Br Med J. 1888; 1: 58 ± 63.
- (2) Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH et al. Chilblain lupus erythematosus – a review of literature. Clin Rheumatol. 2008;27:949–54
- (3) Doutre MS, Beylot C, Beylot J et al (1992) Chilblain lupus erythematosus: report of 15 cases. Dermatology. 184:26–28
- (4) Millard LG, Rowell NR. Chilblain lupus erythematosus (Hutchinson). A clinical and laboratory study of 17 patients. Br J Dermatol. 1978; 98:497–506
- (5) Saurat JH. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6^{ème} éd. 2017. 1330p
- (6) Su WPD, Pernicario C, Rogers RS et al. Chilblain lupus erythematosus (lupus pernio): clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. Cutis. 1994; 54:395–399
- (7) Franceschini F, Calvara-Pinton P, Quinzanini M et al. Chilblain lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro. Lupus. 1999; 8:215–219
- (8) Brian J. Hall. Diagnostic Pathology: Nonneoplastic Dermatopathology. ELSEVIER-MASSON – 2nd ed. 2016. 768p
- (9) Uter W, Proksh E, Schauder S et al. Chilblain lupus erythematoses. Hautarzt. 1988; 39:602–605
- (10) Rustin MHA, Newton JA, Smith NP et al. The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double blind placebo controlled randomized study and a long term open trial. Br J Dermatol. 1989; 120:267–274
- (11) Boehm I. Chilblain lupus erythematosus Hutchinson: successful treatment with mycophenolate mofetil. Arch Dermatol. 2001; 137:235–236
- (12) Delaporte E. Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie. Janvier 2014. # 229

Manifestations cutanées du SAPL

Consensus international sur les critères de classification du SAPL

Dits « critères de Sydney »

SAPL: 1 critère clinique + 1 critère biologique

→ Critère biologique présent sur 2 examens au moins à 12 semaines d'intervalle
Entre 12 semaines et 5 ans après l'évènement clinique

➤ Critères cliniques

- **Thrombose vasculaire** (artérielle, veineuse, ou microcirculatoire)
1 épisode clinique confirmé par l'imagerie ou l'histologie
A l'exception des phlébites superficielles
- **Morbidité obstétricale**
 - **1 mort inexpliquée** d'un fœtus morphologiquement normal
A partir de la 10^e semaine de grossesse
OU
 - **1 naissance prématurée** d'un nouveau né morphologiquement normal
Avant la 34^e semaine de grossesse
En rapport avec la survenue d'une éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire
OU
 - **3 fausses couches consécutives inexpliquées**
Avant la 10^e semaine de grossesse
Après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques

➤ Critères biologiques

- **Anticorps anticardiolipine IgG et/ou M**
A un titre intermédiaire ou élevé (> 40 UGPL ou MPL ou > 99^e percentile)
Selon une technique ELISA standardisée
- **Anticoagulant circulant de type lupique (ACC)**
Détection selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH)
- **Anticorps anti-béta2 glycoprotéine 1 (anti B2GP1) IgG et/ou M**
A un titre > au 99^e percentile
Selon une technique ELISA standardisée

Selon Miyakis S et al. 2006 ⁽¹⁾

Epidémiologie SAPL

- Prévalence des aPL chez les sujets sains: entre 1 et 5 % ⁽²⁾
→ Augmentation de la prévalence des aPL avec l'âge et les maladies chroniques
- Environ 30% des patients atteints de LES sont porteurs d'aPL
et 30% porteurs d'anticoagulant circulant ^(3, 4)
- 50 à 70% des patients lupiques porteurs d'aPL développeront un SAPL dans les 20 ans ⁽⁵⁾

Les APL doivent systématiquement être recherchés chez toute patiente lupique puisque les femmes ayant une telle biologie sont exposées à une morbidité obstétricale augmentée

Situations cliniques avec aPL souvent non pathogènes en dehors des maladies auto-immunes

- Sujets sains surtout si **âgés** ou **parents d'un individu avec SAPL**
- **Médicaments**: bêtabloquants, Interféron- α , phénytoïne
- **Infections** : Endocardites bactériennes, Lyme, Syphilis, Parvovirus B19, VIH, EBV, Hépatites virales

Principales manifestations cutanées

1. Livédo
2. Ulcérations cutanées
3. Gangrènes digitales
4. Phlébites superficielles
5. Nécrose cutanée extensive superficielle
6. Anétodermie
7. Hémorragies en flammèches sous-unguéales



Epidémiologie

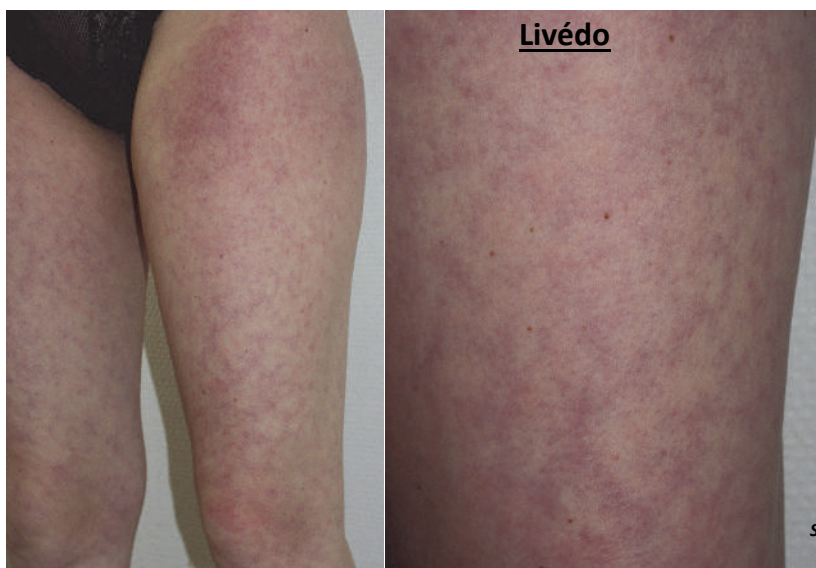
Prévalence du livedo au cours du SAPL: varie de 16 à 25 %⁽⁶⁾



Clinique

Livédo ramifié (racemosa)

- Mailles irrégulières, ouvertes et asymétriques
- Suspendu ou diffus
- Localisé aux 4 membres + sur le tronc et/ou les fesses
→ Parfois associé à un livedo physiologique des membres
- Erythémateux, parfois purpurique
- Non douloureux
- Non infiltré
→ à la différence du livedo des vasculites
- Associé à un acrocyanose dans moins d'un tiers des cas⁽⁶⁾



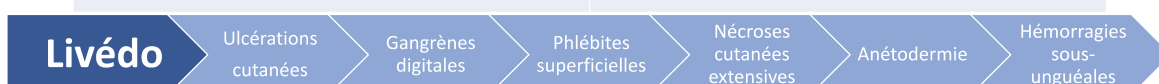
Service de Dermatologie
CHU Nord



Le Livedo du SAPL est un **livedo ramifié** ⁽⁶⁾

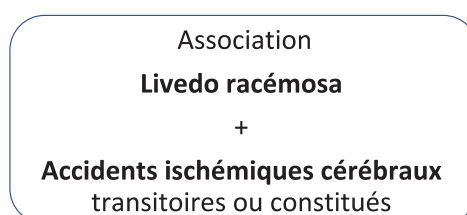
A ne pas confondre avec le Livedo réticularis

Livedo réticularis	Livedo racémosa
Souvent secondaire à un trouble vasomoteur	Non secondaire à un trouble vasomoteur
Petites mailles, fines, fermées et symétriques	Mailles irrégulières et ouvertes, asymétriques



Syndrome de Sneddon

Décrit initialement par Rook et Champion en 1960 ⁽⁷⁾
Authentifié par Sneddon en 1965 ⁽⁸⁾



- Associé ou non aux antiphospholipides
- Mailles plus larges ⁽⁹⁾



Histologie

- Le plus souvent non contributive ⁽⁶⁾
- **Hyperplasie vasculaire non spécifique**
- *Rarement*: endartérite oblitérante cellulaire ou fibrosante
→ Signe de thrombose préalable ancienne
- *Exceptionnellement*: thrombose d'une artériole de moyen calibre
→ Rare en l'absence de lésion nécrotique



Pronostic

Le Livédo est un **marqueur cutané du phénotype artériel du SAPL** ^(6, 10-12)

Associé à

- Valvulopathies cardiaques
- Thromboses de la microcirculation rénale
- Thromboses artérielles cérébrales et extracérébrales + migraines
- HTA (> 160-90 mmHg)

Moins souvent observé chez les sujets ayant un phénotype uniquement veineux du SAPL ⁽¹⁰⁾



Epidémiologie

- En cas de LES
→ Anticorps anti-cardiolipine présents chez 87 % des malades présentant des ulcérations cutanées ⁽¹³⁾



Clinique

- **Ulcères post-phlébitiques**
→ Rarement inauguraux
→ Observés à la suite de TVP, plus ou moins extensives ou récidivantes
→ Associé à un syndrome post phlébitique (œdème, dermite ocre, lipodermatosclérose)
- **Ulcérations secondaires à des nécroses cutanées**
→ Dans le cadre d'une **vasculite livédoïde** (ou atrophie blanche)



Vasculite livédoïde

- **Pseudovasculite thrombosante de la microvascularisation dermique**
- **Expression clinique d'un processus thrombotique** de causes multiples
→ Dont le SAPL
- Essentielle (primitif, idiopathique)
ou
- Secondaire à des connectivites ou autres anomalies thrombogènes



Vasculite livédoïde

Clinique

- Lésions purpuriques rapidement nécrotiques de petite taille
- Evoluant vers un aspect de **cicatrices stellaires atrophiques porcelainées**
= **atrophie blanche**
→ entourées de **télangiectasies**
- **Evolution par poussées**, surtout estivales
- Prédominant aux membres inférieurs (1/3 inférieur, malléoles++)
- Atteinte médioplaire fréquente
- Parfois associé à un livédo ramifié sus- jacent



Vasculite livédoïde

Clinique

- Lésions **douloureuses** ++
→ Douleur à double composante ⁽¹⁴⁾
- **Nociceptive**: par nécrose cutanée secondaire à la **thrombose vasculaire dermique**
- **Neuropathique**: si névrite associée
→ Névrite secondaire à une ischémie neurologique par **thrombose des vasa nervorum**

Vasculite livédoïde



Service de Dermatologie
CHU Nord



Vasculite livédoïde

Histologie

📌 *Biopsie à réaliser en bordure d'ulcération récente* ⁽¹⁵⁾

- Occlusion des vaisseaux du derme moyen ou superficiel par des **thrombus intravasculaires et des dépôts fibrinoïdes**
- Hyalinisation segmentaire de la paroi des vaisseaux
- Infiltrat périvasculaire lymphocytaire minime **sans vascularite**
- **Pas de leucocytoclasie**: Pseudovasculite thrombosante
- **IFD**: Dépôts non spécifiques d'immunoglobulines (IgM > IgA > IgG), C3, fibrine
- Répartition uniforme sur la paroi vasculaire des vaisseaux hyalinisés



- Rare, observées dans 3 % à 7 % des séries de malades ⁽¹⁰⁾
- Parfois précédée:
 - d'un érythème distal
 - de macules cyanotiques
 - ou
 - d'aspect pseudocellulitique
- Imagerie → Mise en évidence de **sténoses ou occlusions vasculaires** des vaisseaux de gros ou moyen calibre



- Retrouvées chez environ 10% des patients atteints de SAPL ⁽¹⁶⁾
- Manifestation **peu spécifique**
 - exclue des critères de classification du SAPL
- Diagnostic clinique, parfois mis en évidence par échodoppler
- Topographie prédominante: membres inférieurs

📌 **Phlébites superficielles récidivantes du tronc**
 → Parfois révélateur d'une néoplasie occulte
 +/- associée à la présence d'aPL



- Rapportées dans environ 2 % des cas de SAPL primaire ou secondaire ^(10, 16)
- Appartient aux manifestations du **syndrome catastrophique des antiphospholipides**

- Début brutal
- Purpura nécrotique évoluant vers une plaque escharrotique noirâtre bordée d'un liseré purpurique
- Aspect rétifforme suggestif du processus thrombotique
- Topographie: membres, visage (joues, nez, oreilles), fesses



Histologie

Biopsies de la bordure purpurique ++

- Thromboses diffuses des vaisseaux dermiques et hypodermiques

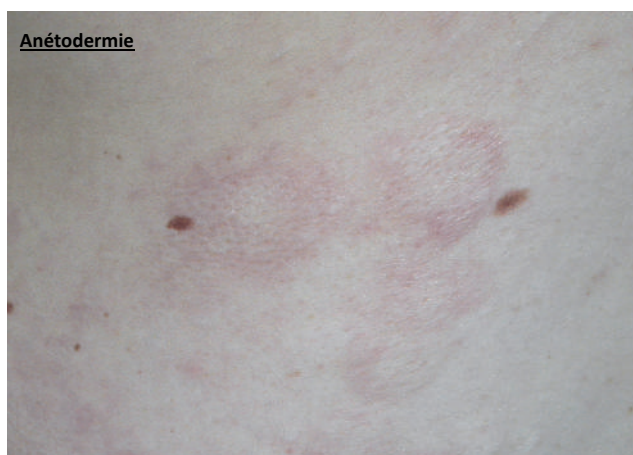


- **Pertes localisées du tissu élastique**
- En lien avec une **thrombose vasculaire**



Phénomène hypoxique
 → Libération de métalloprotéinases
 → Destruction du tissu élastique

- Histologie: Biopsie cutanée trop tardive pour objectiver la thrombose vasculaire



Service de Dermatologie
CHU Nord



= Hémorragies en flammèche

- Lésions purpuriques, linéaires
- Situées au tiers externe de l'ongle
- Dans l'axe des rainures du lit unguéal
- Survenant sur dystrophie unguéale ou sur ongle sain

• Secondaires à différents processus thrombotiques ou emboliques

■ Apparition brutale sur plusieurs ongles
= associée à des thromboses profondes concomitantes ⁽¹⁰⁾

Traitement

Curatif

Thromboses artérielles et veineuses : **Anticoagulation efficace**

Traitement

Prévention secondaire

Après un 1^{er} épisode de thrombose ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾



Anticoagulation au long cours par **AVK**

Type de thrombose	Traitement antithrombotique
Veineuse	AVK avec INR cible 2-3
Artérielle	AVK avec INR cible 2-3 avec ou sans aspirine ou AVK avec INR cible 3-4
Récidive sous anticoagulation	AVK avec INR cible 3-4 (si événement survenu avec un INR entre 2 et 3) +/- Ajout de l'aspirine Ou Relais pour une HBPM
Récidive sous anticoagulation avec INR cible 3-4	Association AVK- aspirine possible

- NB: Pas encore de données suffisantes pour recommander la prescription des NACO au cours du SAPL

Traitement

Prévention secondaire

Après un 1^{er} épisode de thrombose ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Chez la femme enceinte:

- AVK contre-indiqués à partir de 6 SA
→ relais par HBPM à dose efficace + aspirine à dose antiagrégante (AAP)
dès le diagnostic de la grossesse
- Arrêt de l'aspirine à 35-36 SA (8^{ème} mois)
→ Poursuite HBPM avec une fenêtre d'anticoagulation la plus courte possible lors de l'accouchement

Traitement

Prévention secondaire

Après un 1^{er} épisode de thrombose ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

- **Correction de tous les facteurs de risque vasculaires modifiables**
 - arrêt du tabac
 - traitement HTA, hyperlipidémie
 - contention veineuse
- **Contre indication œstroprogestatifs**
- Risque de récurrence d'accident thrombotique environ **30%**
- Récurrence le plus souvent **dans le même territoire**
 - Définit des phénotypes :
 - SAPL veineux
 - SAPL artériel
 - SAPL microcirculatoire
 - SAPL obstétrical
- Association possible des différents phénotypes

Traitement

Traitement préventif du SAPL obstétrical

- Arrêt aspirine au 8^{ème} mois pour permettre la péridurale
- Hydroxychloroquine de plus en plus utilisée, même en l'absence de lupus
 - diminue les pertes fœtales

Pas de consensus: Aspirine proposée par la plupart des auteurs +/- association HBPM ⁽¹⁷⁾

- **SAPL uniquement obstétrical :**
Intérêt de l'aspirine (75 à 160 mg) associée à l'héparine à dose préventive démontrée dans plusieurs travaux :
 - Grossesses menées à terme
 - Dans 42 à 44 % des cas sous aspirine seule
 - Dans 71 à 80 % des cas sous aspirine en association à l'héparine ⁽²⁰⁾
- **SAPL obstétrical associé à un SAPL artériel et/ou veineux: Héparine dose curative**
- **Femmes primipares, sans antécédent de perte fœtale, avec découverte systématique d'aPL:**
Pas de consensus
 - au cas par cas en fonction de l'âge et des antécédents

Traitement

Prévention primaire des thromboses en cas d'aPL asymptomatiques

- Sujet à controverses
- **Pas de consensus**
- **Options thérapeutiques:**
 - Effet protecteur de l'**aspirine à dose AAP** contre les événements vasculaires ⁽²¹⁾
 - Adjonction d'HBPM discutée dans certains cas ⁽¹⁷⁾
 - notamment en présence d'un ACC
 - Effet in vitro des **statines** sur la réduction de plusieurs paramètres pro-inflammatoires et pro- thrombotiques ⁽²²⁾
 - Effet antiagrégant de l'**hydroxychloroquine**

Traitement des manifestations dermatologiques du SAPL

Dépend:

- Du type de manifestations cutanées
- Des autres manifestations du SAPL



- **Aucun traitement efficace**
- Pas d'effet des antiagrégant/ anticoagulant sur l'évolution du livedo ⁽¹⁶⁾
- Moins visible sur peau bronzée
→ Mais exposition solaire non recommandée en cas de lupus ou chez les sujets à peau très claire
→ Alternative par auto-bronzants en cas de gêne esthétique
- Traitement dépendant principalement de la présence ou non d'**autres manifestations du SAPL**, en particulier artérielles ou veineuses
- **Échographie cardiaque recommandée**
→ recherche d'anomalies valvulaires associées au aPL: épaissement valvulaire, végétations
- Symptomatologie neurologique (AIT ou migraines) ou anomalies cardiaques
→ **IRM cérébrale (syndrome de Sneddon)**



Vasculite livédoïde

- **Traitement curatif:** *Pas d'étude contrôlée évaluant les différents traitements*
→ *Traitement empirique++*

Classiquement:

1. 1^{ère} intention: **AAP**
 2. En cas d'échec: anticoagulant → **HBPM ou AVK**
→ **NACO** de plus en plus utilisés ⁽²⁴⁾
 3. En cas d'échec des AAP et anticoagulants:
Autres classes thérapeutiques essayées avec des réponses thérapeutiques variable
- Oxygénothérapie hyperbare ⁽²⁵⁾
 - Immunoglobulines polyvalentes ⁽²⁶⁾
 - Vasodilatateurs : pentoxifylline, prostaglandines, sildenafil



Traitement curatif:

Anticoagulation efficace par héparino- thérapie
+ Parage chirurgical des tissus nécrosés++

➤ Si échec héparinothérapie: plusieurs alternatives thérapeutiques +/- associés

- Echanges plasmatiques
- Corticothérapie systémique
- Immunoglobuline IV
- Rituximab

Prévention secondaire:

Anticoagulation au long cours avec une cible élevée d'INR > 3

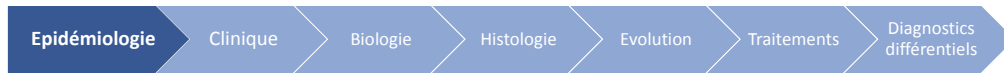
Bibliographie

- (1) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost JTH. 2006 ;4:295–306
- (2) Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. J Autoimmun 2000 ; 15 : 145-51
- (3) Mok CC, Tang SSK, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. Arthritis Rheum. 2005;52:2774–82
- (4) Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzl F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. J Autoimmun. 2017 ;76:10–2
- (5) Opatrný L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rev E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. J Rheumatol. 2006 ;33:2214–21
- (6) Frances C. Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie # 225. Septembre 2013
- (7) Champion RH, Rook A. Livedo reticularis. Proc R Soc Med. 1960; 53 : 961-962
- (8) Sneddon IB. Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. Br J Dermatol. 1965; 77 : 180-185
- (9) Frances C, Pao T, Wechsler B et al. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies: a comparative study in 46 patients. Medicine. 1999;78:209-219
- (10) Frances C, Niang S, Laffitte E et al. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: Two hundred
- (11) Krause I, Leibovici L, Blank M et al. Clusters of disease manifestations in patients with antiphospholipid syndrome demonstrated by factor analysis. Lupus. 2007;16:176-180
- (12) Uthman IW, Khamashta MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. J Rheumatol, 2006;33:2379-2382
- (13) Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. Medicine (Baltimore). 1989;68:353-365
- (14) Toth C, Trotter M, Clark A et al. Mononeuropathy multiplex in association with livedoid vasculitis. Muscle Nerve. 2003;28:634-639.
- (15) Barette S. Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie #225. Septembre 2013
- (16) Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum. 2002;46:1019-27
- (17) PNDS Lupus Janvier 2017 (mise à jour Février 2020)
- (18) Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med. 2003 ;349:1133–8
- (19) Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). J Thromb Haemost JTH. 2005 ;3:848–53.
- (20) Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). BMJ. 1997;314:253–7
- (21) Arnaud L, Mathian A, Devilliers H et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. Autoimmun Rev. 2015;14:192-200
- (22) Erkan D, Willis R, Murphy VL et al. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients. Ann Rheum Dis. 2014;73:1176-80
- (23) Hairstone BR, Davis MDP, Pittelkow MR et al. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. Arch Dermatol, 2006;142:1413-1418
- (24) Leisenring NH, Rogers JL, Telloni S, Mansoori P, Al-Rohil RN, Marano AL. Successful Treatment of Painful Cutaneous Vasculopathy With Rivaroxaban in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. J Drugs Dermatol JDD. 2020 ;19:544–6.
- (25) Longobardi P, Hoxha K, Bennett MH. Is there a role for hyperbaric oxygen therapy in the treatment of refractory wounds of rare etiology? Diving Hyperb Med. 2019 ;49:216–24.
- (26) Yoshioka K, Tateishi C, Kato H, Chen K-R. Systemic lupus erythematosus with refractory ulcerated livedoid vasculopathy: Successful treatment with intravenous immunoglobulin and warfarin. Clin Case Rep. 2018 ;6:2045–7
- (27) Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. Lancet Lond Engl. 2010 ;376:1498–509

1.6 Formes rares

1.6.1 *Lupus bulleux*

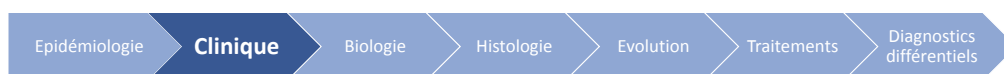
Lupus bulleux



- **Manifestation rare du LES**
→ moins de 5 % des lupus ⁽¹⁾
- Eruption bulleuse pouvant correspondre à une **poussée du LE systémique** ⁽²⁾
- Touche essentiellement la femme jeune ⁽¹⁾
- Très rarement inaugurale de la maladie lupique ⁽²⁾



- Aspect clinique voisin de celui de la **dermatite herpétiforme** ⁽¹⁻⁷⁾
- **Bulles ou vésiculo-bulles**, à toit tendu, parfois regroupées en bouquets
- Apparaissant plus fréquemment sur **peau saine photoexposée**
→ Mais la peau non exposée peut également être atteinte (notamment zone palmoplantaire)
- Atteinte muqueuse possible (orale, génitale, pharyngée ou laryngée)



- Topographie préférentielle:
 - Partie supérieure du tronc: Décolleté, la nuque, régions sus-claviculaires
 - Racine proximale des membres supérieurs: creux axillaires++
 - Visage → sur les zones du rash malar++
- Distribution symétrique



Lupus bulleux



Service de Dermatologie
CHU Nord



Lupus bulleux

Service de Dermatologie
CHU Nord

Epidémiologie

Clinique

Biologie

Histologie

Evolution

Traitements

Diagnostics différentiels

➤ **Anticorps anticollagène de type VII**

→ pas toujours présents

→ Représentent un argument diagnostique fort ++

- Mis en évidence par test ELISA ou Western blot (ou immunoblot) ou immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules transfectées (exprimant la portion NC1 du collagène VII) ou en IFI sur peau normale

➤ Généralement associés à la présence d'**anticorps anti-nucléaires**
+/- **anticorps anti ADN**



Cf chapitre dédié « Histologie »

- Aspect histologique voisin de celui de la dermatite herpétiforme
- **Bulles sous-épidermiques** avec
 - Infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles
 - Souvent une vascularite leucocytoclasique dermique

IFD:

- Dépôts d'IgG, IgM, C3 (plus rarement IgA) à la jonction dermo-épidermique ⁽⁸⁾
→ souvent granulaires et linéaires



- Disparaissant **sans cicatrice, ni grain de milium**
- Hyper ou hypoigmentation séquellaire possible

🚩 **Peut être le premier signe d'un LE systémique avec atteintes viscérales graves en particulier rénales++**
→ Pourrait être un **marqueur d'activité et de mauvais pronostic** de la maladie ⁽¹⁾

Critères diagnostiques

Proposés par Camisa et Sharma, 1983 ⁽⁹⁾

- Lupus érythémateux systémique (critères de l'*American Rheumatism Association*)
- Eruption vésiculo-bulleuse des zones photo-exposées ou non
- Présence d'une bulle sous-épidermique associée à un infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles
- Présence d'un dépôt linéaire ou granuleux d'IgG et/ou d'IgM, IgA au niveau de la jonction dermo-épidermique
- Absence d'anticorps circulants anti-membrane basale

Aujourd'hui, la présence d'anticorps anti collagène VII +/- associés à la présence d'anticorps anti-nucléaires est un argument fort pour le diagnostic++



▲ Réponse spectaculaire à la disulone ⁽¹⁰⁾

Souvent en association aux APS

- Peu de réponse aux corticoïdes systémiques ⁽⁹⁾
- Autres traitements possibles: ⁽⁴⁾
 - Mycophenolate mofetil
 - Méthotrexate ⁽¹²⁾
 - Rituximab
 - Hydroxychloroquine
 - Immunoglobulines intraveineuses



Eléments pour le diagnostic différentiel

➤ Autres maladies bulleuses auto-immunes

→ En particulier:

❑ Epidermolyse bulleuse acquise++ (EBA)

- Mêmes critères immuno-pathologiques avec une **similitude de cible pour les auto-anticorps** (collagène VII)
- Difficulté diagnostique surtout en l'absence d'histoire antérieure de LES
 - Diagnostic de lupus bulleux d'autant plus difficile qu'il est inaugural
- Pour l'EBA:
 - lésions bulleuses majoritairement de nature mécanique, survenant typiquement aux zones exposées aux traumatismes telles que les genoux, les coudes, les poignets et le dos des mains
 - lésions plus résistantes à la corticothérapie et aux autres agents immunomodulateurs
 - contrairement au lupus bulleux qui présente une réponse spectaculaire à la disulone

❑ Dermate herpétiforme

- Clinique et histologie proches
- Anticorps antitransglutaminase et anti endomysium positifs

NB: Association possible d'une maladie bulleuse auto-immune avec un LE systémique



Epidermolyse bulleuse acquise



Epidermolyse bulleuse acquise



*Service de Dermatologie
CHU Nord*



Epidermolyse bulleuse acquise

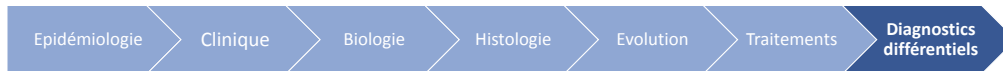
*Service de Dermatologie
CHU Nord*



Dermatite herpétiforme



*Service de Dermatologie
CHU Nord*



➤ Lésions cutanées de **lupus suraigu** avec nécrose des kératinocytes basaux
→ à l'origine d'un décollement épidermique

➤ **Toxidermies bulleuses: nécrolyse épidermique toxique**

➤ **Syndrome de Rowell**
cf chapitre dédié

Bibliographie

- (1) Zoubeidi H, Kaouachi Z, Kechaou I et al. Lupus bulleux : une nouvelle observation. Rev. Med. Int. 2015; 36: 95-A96
- (2) Chanprapaph K, Sawatwarakul S, Vachiramon V. A 12-year retrospective review of bullous systemic lupus erythematosus in cutaneous and systemic lupus erythematosus patients. Lupus. 2017;26(12):1278-1284
- (3) Elqatni M, Fatihi J, Sekkach Y, et al. Des lésions bulleuses. La Revue de médecine interne 2010;31:863-4
- (4) Contestable JJ, Edhegard KD, Meyerle JH. Bullous systemic lupus erythematosus: a review and update to diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol. 2014;15(6):517-24
- (5) Padoa EMH, Teixeira LF, Maruta CW et al. Bullous systemic lupus erythematosus - a case report. Autops Case Rep. 2019;9(1):e2018069
- (6) Ghariani Fetoui N, Boussofara L, Gammoudi R. Difficulté diagnostique du lupus érythémateux bulleux : a propos d'un cas. Rev Med. Int. 2017; 38 (2): A175
- (7) Mebazaa A, El Euch D, Sellami M, et al. Lupus érythémateux systémique vésiculo-bulleux. Communications affichées. La Revue de Médecine Interne 2009;30:S77-S15

Syndrome de Rowell

Définition

- 1^{ère} observation en 1922 par Scholtz (1)
- Décrit pour la première fois en 1963 par Rowell (2)
- Associe un lupus érythémateux avec des **lésions mimant un érythème polymorphe**
 - Décrit avec tous les sous-types de lupus
 - Description initiale en association avec des cas de LE discoïde (2)

Entité débattue

→ Syndrome de chevauchement? Association vraie? Coïncidence?



Aspect clinique mimant un **érythème polymorphe**:

- **Signes cutanés**: Lésions en **cocardes**
 - élément arrondi constitué de 3 cercles concentriques, centre parfois bulleux

Topographie:

- Disposition globalement symétrique
- Prédominance **acrale**: dos des mains, paumes et plantes, avant-bras
- Visage

➤ **Atteinte muqueuse** ⁽³⁾

- Principalement **buccale**, également génitale et oculaire
- Sous forme de lésions vésiculobulleuses évoluant rapidement en érosions douloureuses et se recouvrant de **fausses membranes** (pour la langue, face interne des joues, palais, gland, vulve) et de **croûtes** (sur les lèvres)
- Oculaires: érosions conjonctivopalpebrales voire cornéennes nécessitant un avis ophtalmologique spécialisé



Syndrome de Rowell

Service de Dermatologie
CHU Nord



- AAN de type moucheté
- Anticorps anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB
- Facteur rhumatoïde positif



- Similaire à l'histologie de l'érythème polymorphe
- **Nécrolyse épidermique**
- **Spongiose**
- **Décollement bulleux** intra et/ou sous-épidermique par nécrose kératinocytaire

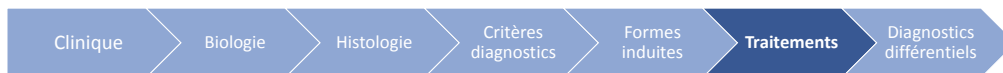
- **IFD positive**
 - Dépôts IgG, IgM, IgA, C3 le long de la membrane basale



- 3 critères majeurs + au moins 1 critère mineur
Proposé par Zeitouni et al (4)
- Critères majeurs
 - Lupus érythémateux: systémique et/ou cutané (tout type)
 - Lésions érythème polymorphe-like avec ou sans atteinte muqueuse
 - AAN type moucheté
- Critères mineurs
 - Engelures → *critère ajouté par Lee et al. en 1995 (5)*
 - Anticorps anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB
 - Facteur rhumatoïde positif

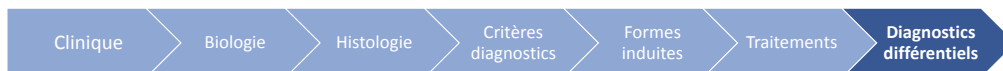


- Imputabilité médicamenteuse non systématique (4)
- Le plus souvent: antifongiques systémiques, antibiotiques, antiepileptiques, IPP



➤ Répond classiquement aux traitements de LES (6-9)

- APS
- Corticothérapie générale
- Disulone
- Ciclosporine



Eléments pour le diagnostic différentiel

➤ **Erythème polymorphe vrai**

- Clinique similaire
- Causes essentiellement virales, médicamenteuses, idiopathiques
- Pas de lupus associé

➤ **Syndrome de Stevens-Johnson**

- Lésions cutanées en pseudococardes
- Atteinte muqueuse prédominante
- Imputabilité médicamenteuse plus fréquente



Erythème polymorphe



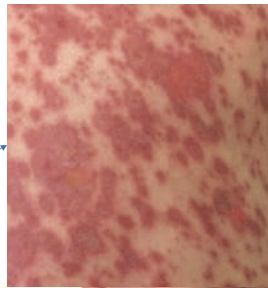
Service de Dermatologie
CHU Nord



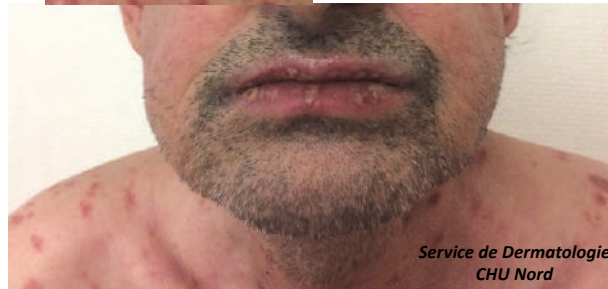
Erythème polymorphe

Atteinte muqueuse associée

Service de Dermatologie
CHU Nord



Syndrome de Stevens-Johnson



Service de Dermatologie
CHU Nord

Bibliographie

- (1) Scholtz M. Lupus erythematosus acutus disseminatus haemorrhagicus. Arch Dermatol Syphilogr 1922; 6: 466±75
- (2) Rowell NR, Beck S, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. Arch Dermatol 1963; 88:176±80
- (3) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6^{ème} éd. 2017. 1330p
- (4) Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA et al. Redefining Rowell's syndrome Br J Dermatol. 2000; 142(2):343-6
- (5) Lee S, Schloss E, Kowichi J. Rowell's syndrome: A case report with subacute cutaneous lupus erythematosus and erythema multiforme. Can J Dermatol. 1995;7:807–10
- (6) Khandpur S, Das S, Singh MK. Rowell's syndrome revisited: Report of two cases from India. Int J Dermatol. 2005;44:545–9
- (7) Aydoğan K, Karadogan S, Balaban Adim S, Tunali S. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: Report of two cases and review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19:621–7
- (8) Torchia D. Rowell syndrome categorized as cutaneous lupus erythematosus subtype. J Am Acad Dermatol. 2012;67:417–21
- (9) Müller CS, Hinterberger LR, Vogt T. Successful treatment of Rowell syndrome using oral cyclosporine A. Int J Dermatol. 2011;50:1020–2

Lupus-Lyell

Définition

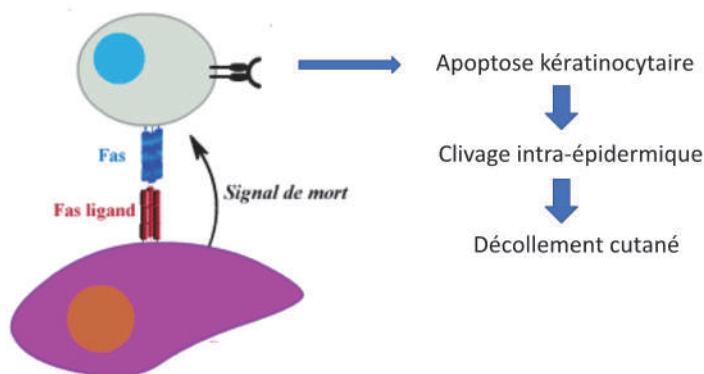
- Le lupus-Lyell ou nécrolyse épidermique toxique lupique est une entité exceptionnelle pouvant **mimer en tout point un authentique syndrome de Lyell médicamenteux** ⁽¹⁾
- **Enquête de pharmacovigilance négative** (aucun médicament imputable)
- Concomitance avec une **poussée de la maladie lupique**



Cause peu claire

- Souvent déclenché par une **exposition excessive aux ultraviolets** ⁽²⁾
- Certains auteurs incriminent l'**arrêt d'une corticothérapie** ⁽²⁾
- Les auteurs évoquent un concept nommé « **syndrome aigu d'apoptose pan-épidermolytique** » ⁽¹⁾
 - Clivage intra-épidermique résultant d'une apoptose kératinocytaire due à l'interaction du récepteur membranaire de mort cellulaire programmé Fas (CD95) et à son ligand, Fas-L (CD95L)

Syndrome aigu d'apoptose pan-épidermolytique





- Mime en tout point un authentique **syndrome de Lyell médicamenteux**
→ bulles, décollement cutané
- Prédominance initiale des lésions en **zones photo-exposées** ^(2,3)
- **Atteinte muqueuse relativement peu sévère ou absente** ^(2, 3)
- Début plus ou moins progressif



Service de Dermatologie
CHU Nord



En rapport avec une poussée lupique

- **Pancytopénie**
- **Consommation du complément**



- Nécrose totale et étendue de l'épiderme
- IFD en générale négative ⁽³⁾



Urgence thérapeutique absolue nécessitant une **prise en charge rapide**
 du fait de son **évolution souvent fatale**
 → Défaillance multiviscérale



- **Corticoides systémiques** ^(4, 5)
- Seuls ou combinés avec ^(4, 5)
 - Hydroxychloroquine
 - Immunoglobulines intraveineuses
 - Mycophenolate mofetil
- Echanges plasmatiques ^(4, 5)



Diagnostic différentiel

Eléments pour le diagnostic différentiel

➤ Syndrome de Stevens Johnson/Lyell toxique

→ Le lupus étant considéré comme un terrain de survenue de cette toxidermie ⁽¹⁾

Nécessité d'une enquête de pharmacovigilance exhaustive ++

➤ Lupus bulleux

- Aspect clinique et histologique voisins de ceux de la dermatite herpétiforme
- IFD positive
- Anticorps anticollagène de type VII

➤ Dermatose bulleuses auto-immunes

- Histologie: clivage sous ou intra épidermique
- IFD positive
- Anticorps circulant liés à la dermatose bulleuse auto-immune



Bibliographie

- (1) R. Gammoudi, N.Ghariani Fetoui, L. Boussofara et al. Le lupus-Lyell : un diagnostic à ne pas méconnaître . La revue de Médecine Interne!. 2017; 38: 176-177
- (2) X-Lee HY, Tey HL, Pang SM et al. Systemic lupus erythematosus presenting as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a report of three cases. Lupus 2011 ; 20 : 647-652
- (3) Ziemer M, Kardaun SH, Liss Y et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with lupus erythematosus: a descriptive study of 17 cases from a national registry and review of the literature. Br J Dermatol 2012; 166: 575–600
- (4) Baker MG, Cresce ND, Ameri M Baker et al. Systemic lupus erythematosus presenting as Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. J. Clin Rheumatol . 2014;20(3):167-71
- (5) Tankunakorn J, Sawatwarakul S, Vachiramon V et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis-Like Lupus Erythematosus. J Clin Rheumatol. 2019;25:224-231

Lupus et SAM

Définition

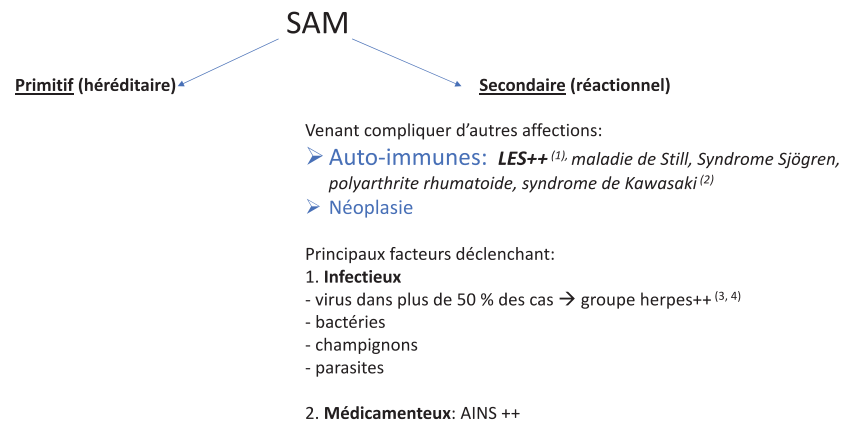
☒ Potentiellement fatal en l'absence de prise en charge urgente

- Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une entité anatomoclinique résultant d'une **prolifération et d'une activation inappropriée de cellules macrophagiques**
- Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et cytohistologiques

Critères diagnostiques du SAM

- Fièvre > 38,5°C pendant plusieurs jours
- Splénomégalie
- Cytopénie sur au moins 2 lignées
 - Anémie: Hémoglobine < 9g/dL
 - Neutrophiles < 1000/mm³
 - Plaquettes < 100 000/mm³
- Elévation du taux sérique du récepteur à l'IL2 (CD25)
- Cytolyse hépatique
- Hyperferritinémie > 500µg/l
- Hypofibrinogénémie < 1,5 g/l
- Hypertriglycéridémie > 3 mmol/l
- Hémophagocytose au myélogramme

Définition



Définition

On distingue:

- Le **SAM inaugural de LES** → *difficulté diagnostique++*
- Le **SAM secondaire à une poussée lupique**
- Le **SAM réactionnel à une autre cause** au cours du LES:
 - Secondaire à une *infection* (le plus souvent virale)
→ « infection-associated hemophagocytic syndrome » (IAHS)
 - Secondaire à une *néoplasie*
 - Secondaire à l'*immunodépression induite par le traitement*



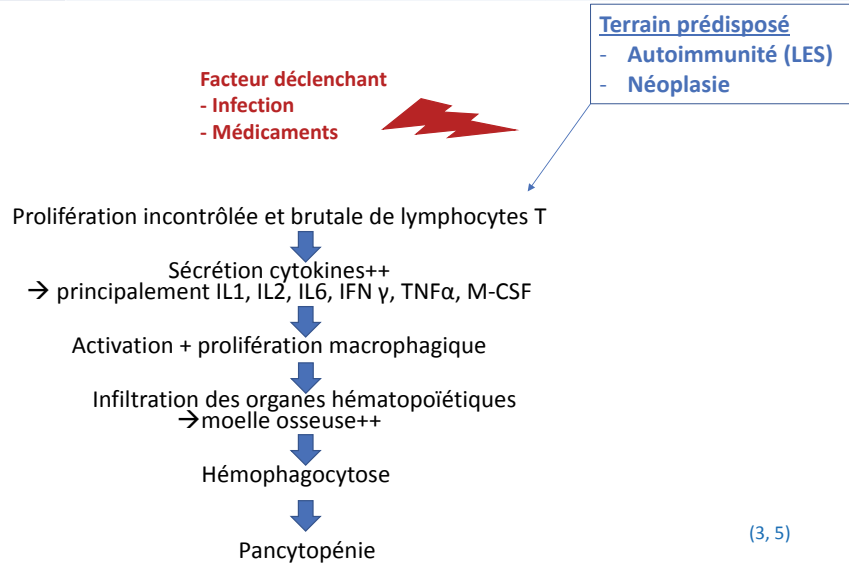
- **Rare**

→ fréquence du SAM réactionnel au cours du LES évaluée entre 0,9 et 5%⁽⁶⁾

- **Probablement sous évalué**

→ cytopénies fréquentes et multifactorielles au cours du LES

→ myélogramme rarement réalisé devant une cytopénie fébrile



Prolifération lympho-histiocytaire

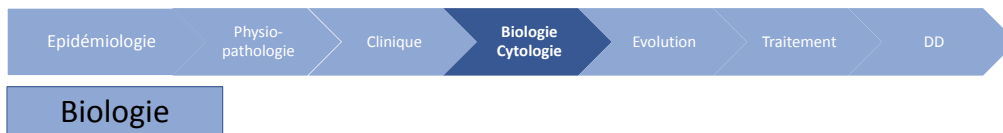
- **Fièvre/ AEG**
- **Hépatosplénomégalie**
- **Adénopathies périphériques**

- **Eruption cutanée non spécifique** ⁽³⁾

- Exanthème morbilliforme
- Lésions inflammatoires et nécrotiques cutané-muqueuses
- Lésions purpuriques
- Oedème facial et des extrémités
- Hypodermite

Signes cliniques non spécifiques, pouvant être également retrouvés en cas de poussée de LES
→ C'est l'association des signes cliniques et biologiques qui font donc suspecter le SAM au cours du LES

- + Atteinte possible de tous les organes selon les formes et l'intensité du tableau
→ signes **neurologiques** (syndrome confusionnel, céphalées)
→ signes **respiratoires**



▪ Bicytopénie ou pancytopénie profonde

NB: Cytopénies fréquentes au cours du LES mais généralement modérées

→ Pancytopénie dans moins de 10% des cas et rarement profondes

→ Anémie du SAM= Anémie hémolytique auto-immune

• Hyperferritinémie

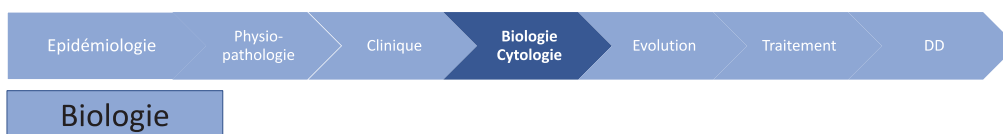
→ Meilleur paramètre pour discriminer une poussée de LES vs SAM au cours d'un LES

→ Sensibilité et spécificité de presque 100% (6)

⚠ Inhabituelles au cours du LES, doivent faire évoquer un SAM

• Hypertriglycémie

• Augmentation LDH



▪ Perturbations du bilan hépatique

→ Non habituel au cours du LES

→ Peut être secondaire aux traitements utilisés et non à la maladie elle-même

→ Peu spécifique LES ou du SAM

▪ Troubles de la coagulation

→ Hypofibrinogénémie

→ possibilité d'une CVID dans les formes les plus sévères

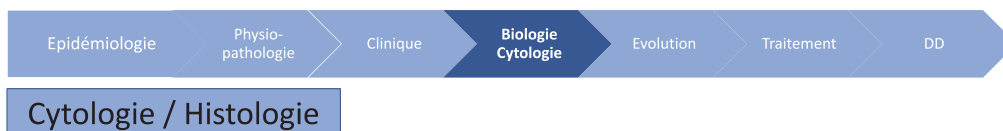
▪ Hyponatrémie

Dans les cas où le LES ne préexiste pas au SAM

→ Le dosage des fractions du complément sérique, des AAN et des anticorps anti-DNA natifs permet le plus souvent de porter le diagnostic



Bilan étiologique d'un SAM: Indication à doser:
AAN, anticorps anti-DNA natifs et fractions du complément sérique



• Myélogramme: images d'hémophagocytose

→ confirme le diagnostic

• Pas de critère de nombre d'histiocytes en hémophagocytose exigé



- **Taux de mortalité environ 10%** au cours du SAM associé au LES⁽⁷⁾
→ chiffre inférieur à la moyenne constatée toutes causes de SAM confondues (50 %)⁽⁷⁾
- L'apparition d'un SAM au cours d'un LES semble définir une **forme sévère de LES**⁽⁷⁾ avec:
 - Risque de **récidive**
 - **Poussées lupiques fréquentes**
 - **Poussées lupiques difficiles à contrôler**



Pas de traitement codifié

➤ **Corticothérapie ++** (8, 9)

- Pulse therapy: Methylprednisolone en bolus de 500 à 1 g/j pendant 3 jours
- Puis relais per os à forte dose (1 à 1,5 mg /kg/j)

➤ En cas de corticorésistance: +/- Association avec: (8, 9)

- **Ciclosporine**
- **Cyclophosphamide IV**
- **IgIV**



Traitements associés

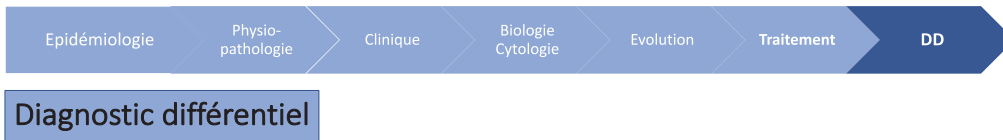
➤ **En cas de SAM secondaire à une infection (IAHS) survenant au cours d'un lupus +/- traité par immunosuppresseurs**

Traitement de l'infection sous jacente ++

- Prescription d'une **antibiothérapie** probabiliste ou documentée et/ou d'un **traitement antiviral**
+ Diminution du traitement immunosuppresseur le cas échéant

➤ **En cas de SAM secondaire à une poussée lupique ou inaugural du lupus et IAHS éliminé**

- **Traitement spécifique du LES** recommandé au décours



Poussée lupique favorisée par une infection ++

→ Intérêt du dosage de la ferritine comme marqueur le plus sensible et le plus spécifique ⁽⁶⁾

Conclusion

Diagnostic de SAM à évoquer devant l'association:

Eruption fébrile
+
Cytopénie

Principalement chez des patients atteints de néoplasie ou de pathologie auto-immune (LES+++)

- En cas d'anomalies biologiques évocatrices
 - Réalisation d'un **myélogramme ++** pour confirmer le diagnostic
 - Mise en route **urgente d'un traitement** (évolution fatale++)
- Difficulté diagnostique en cas de **SAM inaugural de LES**
- NB: Une poussée lupique est rarement la cause d'un SAM
 - s'acharner à rechercher un autre facteur déclenchant d'un SAM chez un patient lupique
 - notamment une **infection intercurrente++**

Bibliographie

- (1) Ammouri W, Khibri H, Bourkia M et al. Le syndrome d'activation macrophagique au cours du lupus érythémateux systémique : étude monocentrique de 20 cas. Rev Med Int. 2018; 39: A110
- (2) Granata G, Didona D, Stifano G et al. Macrophage Activation Syndrome as Onset of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and a Review of the Literature. Case Rep Med. 2015; 294041
- (3) Berbis P. Dermatologie pratique, cas cliniques, 2018
- (4) Lambotte O, Mechali F. Syndrome d'activation macrophagique. La Lettre de l'Infectiologue. 2007. Tome XXII - n° 3
- (5) Osugi Y, Hara J, Tagawa S et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 1997; 89:4100-3
- (6) Vilaiyuk S, Sirachainan N, Wanitkun S, Pirojsakul K, Vaewpanich J. Recurrent macrophage activation syndrome as the primary manifestation in systemic lupus erythematosus and the benefit of serial ferritin measurements: a case-based review. Clin Rheumatol. 2013; 3:899-904
- (7) Hayfa D, Fatima J, Ghribi M et al. Syndrome d'activation macrophagique et lupus érythémateux systémique. Rev Med Int. 2017; 38: 177-178
- (8) Henter JL, Horne A, Aricó M, HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48:124-31
- (9) Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. Arthritis Rheumatol. 2014;66:2297-307

Pustulose amicrobienne des plis (PAP)

= Lupus cutané neutrophilique



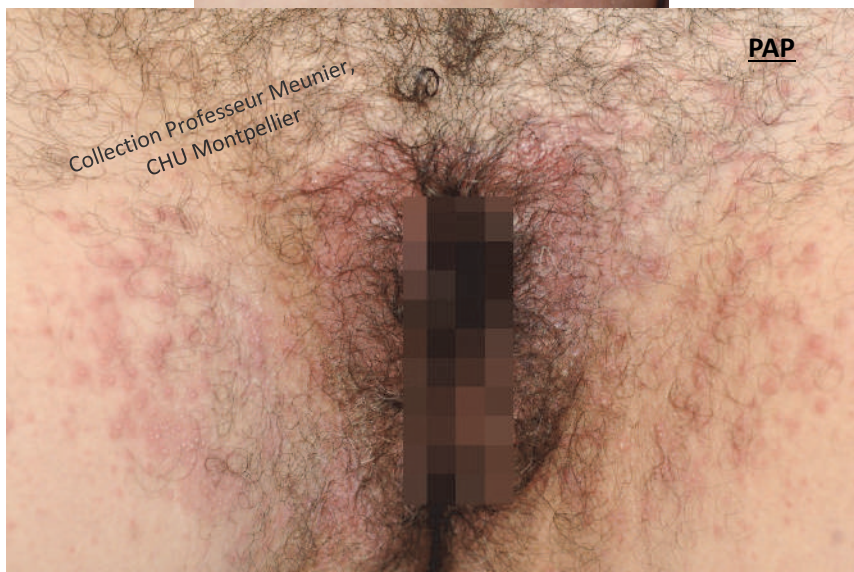
- Inconnue
- Appartient au cadre des **dermatoses neutrophiliques**
→ plus précisément au cadre des **pustuloses amicrobiennes localisées** ⁽²⁾
- **Dysfonction des polynucléaires neutrophiles** suspectée
- **Association classique avec des maladies autoimmunes** ⁽²⁾
 - **Lupus érythémateux systémique ++**
 - Myasthénie
 - Purpura thrombopénique
 - Syndrome de Sjögren
 - Maladie coeliaque
- Parfois isolée sans maladie auto-immune
- Eliminer une **hypocalcémie++** ⁽²⁾
→ Toutes les causes d'hypocalcémie peuvent provoquer une pustulose amicrobienne généralisée ou localisée (hypoparathyroïdie, malabsorption, insuffisance rénale chronique)
→ la correction de l'hypocalcémie entraîne la guérison



- **Intertrigo pustuleux**
→ **Pustulose aseptique chronique ou récurrente**
- Lésions érythémato-pustuleuses de contour **mal limité**, monomorphes
- Localisation élective aux **plis** (petits - notamment rétroauriculaire et interorteils- et grands), au **scalp** et au **conduit auditif** ^(1, 3)
- Absence d'antécédents personnel ou familial de psoriasis ⁽³⁾



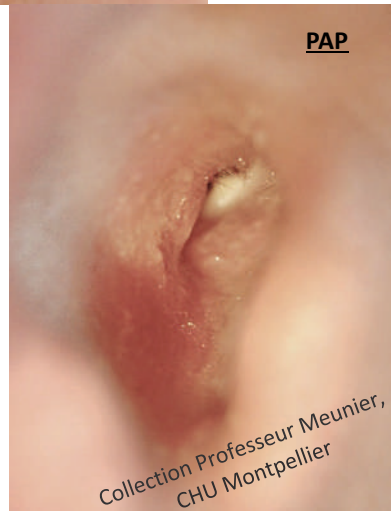
PAP



PAP



PAP



PAP



Aspects cliniques similaires observés au cours des traitements par anti-TNF ⁽⁴⁾



- **Pustules spongiformes** intra-épidermiques
- **Infiltrat inflammatoire neutrophilique** dermique
- IFD généralement négative



- **Surinfections** fréquentes avec un aspect suintant notamment de la région génitale
- Pas de relation entre l'évolutivité de la maladie auto-immune et celle de la pustulose



- **Corticothérapie générale**++ (3, 5, 6, 12) entre 0,5 et 1 mg/kg/jour
= *Traitement le plus efficace*
- Seule ou en association avec:
 - Disulone ⁽⁵⁾
 - Ciclosporine ⁽⁷⁾
 - Colchicine ⁽⁸⁾
 - Zinc par voie orale ⁽⁹⁾
 - Cimétidine + acide ascorbique ^(10, 11)
- Nouvelles perspectives thérapeutiques:
 - Anakinra ^(13,14)
 - Anti-TNF-alpha (infliximab) et anti IL12-23 (ustekinumab) ⁽¹⁵⁾
NB: mais quelques cas induits par anti TNF alpha ⁽⁴⁾



Diagnostic différentiel

Eléments pour le diagnostic différentiel

- Intertrigo infectieux (Candidose, dermatophytose)
- Psoriasis pustuleux
- PEAG



Diagnostic différentiel

Eléments pour le diagnostic différentiel

Intertrigo infectieux (Candidose, dermatophytose)

Intertrigo candidosique	Intertrigo dermatophytique
Fond érythémateux, fissuraire, suintant	Fond sec, non fissuraire
Bord émiétté, mal limité Bordure pustuleuse ou collerette desquamative	Bords polycycliques, circiné, évolution centrifuge, bien limités
Bilatéral et symétrique	Unilatéral et asymétrique

- Pustules septiques++
- Prélèvements infectieux permettant le diagnostic avec mise en évidence du germe responsable

Diagnostic différentiel

Eléments pour le diagnostic différentiel

Psoriasis

- **Psoriasis inversé** : Intertrigo bien limité, pas de pustules
+ Souvent associé à les lésions de psoriasis classiques
- **Psoriasis pustuleux**
→ Multiples pustules stériles sur fond érythémateux
- *Forme localisée*: palmoplantaire ou acrodermatite (extrémités doigts et/ou orteils)

NB: A distinguer de la forme généralisée: souvent associé à des symptômes systémiques (Fièvre, syndrome inflammatoire biologique)

Psoriasis inversé



Service de Dermatologie
CHU Nord



Psoriasis pustuleux généralisé

Service de Dermatologie
CHU Nord

Diagnostic différentiel

Eléments pour le diagnostic différentiel

PEAG

- Eruption brutale et fébrile
- Débute en général 1 à 4 jours après l'administration du médicament causal
- Sous forme d'un érythème diffus en nappe scarlatiniforme **prédominant dans les grands plis**
- Avec apparition en quelques heures des **pustules millimétriques stériles non folliculaires, par endroits confluentes**
- Associé à une altération de l'état général
- Hyperleucocytose neutrophilique
- **Histologie:** accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la partie superficielle de l'épiderme
→ pustules sous-cornées stériles
- Tests épicutanés médicamenteux souvent positifs

**PEAG**

Service de Dermatologie
CHU Nord

Bibliographie

- (1) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6^{ème} éd. 2017. 1330p
- (2) El Alami J, Ouafa H, Akhdari N, Amal S. Pustulose amicrobienne et hypocalcémie, quelle relation ? Annales d'endocrinologies. 2018; 79: 418
- (3) A.S. Chehad, S. Baghou, C. Laroum. Pustulose amicrobienne des plis : cinq nouveaux cas. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2012; 139: 168
- (4) Marzano AV, Tavecchio S, Berti E et al. Paradoxical Autoinflammatory Skin Reaction to Tumor Necrosis Factor Alpha Blockers Manifesting as Amicrobial Pustulosis of the Folds in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Medicine (Baltimore). 2015 ;94:e1818
- (5) Boms S, Gambichler T. Review of literature on amicrobial pustulosis of the folds associated with autoimmune disorders. Am J Clin Dermatol. 2006;7:369-74
- (6) Antille C, Frei M, Sorg O *et al.* Amicrobial pustulosis of the folds associated with auto-immune disorders. A case report with an analysis of cytokine expression profile in skin lesions of cutaneous neutrophilic lupus. Dermatology. 2008; 216: 324-329
- (7) Pharaon M, Passeron T, Leduff F et al. Pustulose amicrobienne des plis sévère : réponse à la ciclosporine Ann Dermatol Venereol. 2012 ; 139: 168-169
- (8) Kerl K, Masouyé I, Lesavre P et al. A case of amicrobial pustulosis of the folds associated with neutrophilic gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus. Dermatology. 2005; 211 : 356-359
- (9) Bénétou N, Wolkenstein P, Bagot M et al. Amicrobial pustulosis associated with autoimmune diseases: healing with zinc supplementation.Br J Dermatol. 2000;143:1306-10.

Bibliographie

- (10) Marzano AV, Ramoni S, Caputo R et al. Amicrobial pustulosis of the folds. Report of 6 cases and a literature review. Dermatology. 2008;216(4):305-11
- (11) Marzano AV, Capsoni F, Berti E et al. Amicrobial pustular dermatosis of cutaneous folds associated with autoimmune disorders: a new entity? Dermatology, 193 (1996), pp. 88-93
- (12) Schissler C, Velter C, Lipsker D. Amicrobial pustulosis of the folds: Where have we gone 25 years after its original description? Ann Dermatol Venereol. 2017 ; 144: 169-175
- (13) Amazan E, Ezzedine K, Mossalayi MD. Expression of interleukin-1 alpha in amicrobial pustulosis of the skin folds with complete response to anakinra. J Am Acad Dermatol. 2014 ;71:e53-6
- (14) H. Aubert, J. Graveleau, M. Hamidou *et al.* Pustulose aseptique des plis associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren traitée par anakinra Ann Dermatol Venereol, 141 (2014), p. 47
- (15) A.V. Marzano, S. Tavecchio, E. Berti et al. Cytokine and chemokine profile in amicrobial pustulosis of the folds: evidence for Autoinflammation Medicine (Baltimore), 94 (2015), p. e2301

Infiltrat lymphocytaire cutané bénin (ILCB) de Jessner et Kanof



- Affection rare et **bénigne**
- Décrite par Jessner et Kanof en 1953 ⁽¹⁾
- **Individualité controversée**
→ serait apparentée au LE
- Etiologie inconnue
→ Due à un **infiltrat lymphocytaire T dermique**
- Considéré comme un **pseudolymphome cutané non épidermotrope**



- **Lésion élémentaire**: Papule rouge à rose-brun, de surface plane, discoïde
- **Asymptomatique++**
→ Parfois: sensation de prurit ou de brûlure
- Guérison centrale
- Une seule (**forme papulonodulaire**) ou plusieurs lésions pouvant se regrouper sous un aspect arciforme (**forme annulaire**) ^(1,2,3)



- Pas d'altération de l'état général
- Pas d'adénopathies palpables ni organomégalie associée
- Topographie prédominante **photodistribuée** ^(2,3)
→ visage, oreilles, cou, **partie haute du tronc et région médiodorsale**
- Localisation aux membres rare, exceptionnelle à l'abdomen



Jessner-Kanof



Jessner-Kanof



Bilan autoimmun et infectieux négatif



Éliminant les diagnostics différentiels (cf diapositive dédiée)



Bilan autoimmun et infectieux négatif

Bilan à réaliser:
→ doit être **normal**

- NFS, plaquettes, VS
- ASAT, ALAT, GGT, PAL
- Créatinine, clairance créatinine
- Anticorps anti-nucléaire, anti ADN, anti ENA
- Sérologie Borréliose avec 2 prélèvements à 15 jours d'intervalle
- LDH
- Typage lymphocytaire avec rapport LT CD4/CD8
- Sérologie VIH, VHB, Syphilis

+ Radiographie pulmonaire, échographie abdominopelvienne



Cf chapitre spécifique « Histologie »

- **Infiltrat lymphocytaire peu dense** essentiellement constitué de

➤ **Lymphocytes T matures**

➤ Associés à quelques lymphocytes B polyclonaux

➤ Modifications épidermiques faibles

➤ Dépôts de mucine peu abondants ⁽⁴⁾



- Evolution chronique par **poussées** entrecoupées de phases de rémission complètes
- Poussées parfois photodéclenchées
- Evolution sur plusieurs mois, voire années, **sans séquelles**
- **Pas (ou peu) de cicatrices**
- Persistance des lésions de façon chronique dans 15% des cas
- Facteurs déclenchant connus:
 - UV
 - stress



- Pas de transformation maligne ^(2,3)

Diagnostic = confrontation
Anamnèse + **Clinique** + **Biologie** + **Histologie**

Association

Arguments positifs

+

Arguments négatifs

- Aspect clinique évocateur
- Evolution compatible
- Histologie compatible

- IFD négative

- Bilan biologique normal

↓

Infiltrat lymphocytaire
 périvasculaire et périannexiel
 sans modification épidermique



Locaux

Photoprotection++

- **Corticoïdes topiques** ⁽⁵⁾
- **Tacrolimus pommade à 0,1%** ⁽⁶⁾
 → Essais cliniques contradictoires
- **Laser à colorant pulsé 595 nm** ^(7,8)



Systémiques

- Pas indispensable: **rémission spontanée possible**

➤APS++

➤Thalidomide



Systémiques

APS ⁽⁹⁾

- Dose d'attaque jusqu'au contrôle des lésions puis → Diminution de la posologie de ½
- Sulfate de chloroquine (Nivaquine®) 200 mg/j
ou
- Hydroxychloroquine (Plaquenil®) 400 mg/j
- Indiqués **en première intention**
- En cas de photosensibilité, des cures intermittentes durant les mois ensoleillés peuvent suffire pour contrôler la maladie
- Pas de durée précise



Systémiques

➤ Méthotrexate

→ Case reports montrant une efficacité après échec des APS ⁽¹⁰⁾

➤ Thalidomide

- Seul traitement qui ait fait l'objet d'une étude contrôlée ⁽¹¹⁾
- Indiqué **en seconde intention** en cas d'échec des APS



• **LE tumidus++** : Principal diagnostic différentiel

→ Certains auteurs considèrent l'ILCB de JK comme une variante dermique du lupus érythémateux, le lupus tumidus ^(12, 13)

- Lymphomes cutanés T
- Lymphomes cutanés B
- Granulome annulaire
- Granulome facial de Lever
- Sarcoidose cutanée en plaque

Lymphomes cutanés T

→ Principalement mycosis fongoïde stade 2 (sous formes de **plaques infiltrées**)

- N'évoluant pas par poussées

➤ Histologie

- Infiltrat lymphocytaire T dermique superficiel dense
- Epidermotropisme (=migration épidermique de lymphocytes atypiques, sans spongiose ni nécrose kératinocytaire)
- Atypies cellulaires = Plus grands que des petits lymphocytes, noyaux hyperchromatiques et convolutés, halo clair péri-nucléaire
- IHC: Classiquement CD3+, CD4+, CD8-
- Clone lymphocytaire T dominant



**Mycosis fongoïde
stade 2**

Service de Dermatologie
CHU Nord

Lymphomes cutanés B

Lymphome de la zone marginale	Lymphome centrofolliculaire
Clinique: Papules ou nodules violacés Rarement ulcérés Tronc et extrémités ++	Lésions arciformes du tronc d'évolution chronique Extrémité céphalique caractéristique ++
Histologie: Infiltrat dermique fait de petits lymphocytes B peu atypiques parfois différenciés en plasmocytes	Infiltrat dermique fait de centrocytes et centroblastes en proportions variables
IHC: BCL2+ BCL6-	IHC: BCL2- BCL6+
Monoclonalité B	Monoclonalité B



Lymphome cutané B

Service de Dermatologie
CHU Nord



Granulome annulaire

Eléments pour le diagnostic différentiel

- **Clinique:** *Affection granulomateuse bénigne, d'étiologie inconnue*
 - Lésion élémentaire: papule ou petit nodule, bien limité, de couleur peau normale ou rosée
 - Asymptomatique
 - Extension centrifuge → aspect en anneau de quelques centimètres, caractéristique
- Topographie préférentielle:
 - Formes localisées (un à quelques anneaux) : extrémités digitales, dos des mains et des pieds, saillies articulaires
 - Formes généralisées: tronc >> membres
- **Histologie:**
 - Granulome nodulaire dermique se disposant de façon palissadique
 - autour d'altérations du tissu conjonctif dermo-hypodermique



Forme localisée



Forme généralisée

Service de Dermatologie
CHU Nord

Granulome facial de Lever

Eléments pour le diagnostic différentiel

- **Clinique:** *Affection granulomateuse bénigne*
 - Une ou de plusieurs papules, plaques ou nodules ou plaques de quelques millimètres à plusieurs centimètres
 - Bien limités
 - Couleur rouge-brun ou violacée
 - Consistance ferme
 - Surface lisse avec accentuation des follicules pileux en peau d'orange et souvent quelques télangiectasies
 - Habituellement asymptomatique +/- léger prurit, picotements, brûlures, sensibilité à la palpation
- **Topographie préférentielle:** moitié supérieure du visage
- **Biologie:** parfois éosinophilie sanguine modérée
- **Histologie:**
Granulome éosinophilique dermique
Pas d'altération épidermique



Granulome facial de Lever



Sarcoidose cutanée

Eléments pour le diagnostic différentiel

- **Sarcoïdes en plaques**
 - Plaques érythémato-violacées, infiltrantes, de plusieurs centimètres de diamètre, parfois légèrement squameuses en surface ou surmontées de lésions nodulaires
 - Fréquemment localisées sur les membres ou les fesses, parfois au visage
 - Guérison centrale et évolution périphérique pouvant donner un aspect annulaire



Histologie: granulome gigantocellulaire sans nécrose caséuse



Bibliographie

- (1) Jessner M and Kanof B. Lymphocytic infiltration of the skin. Arch. Dermatol., 1953; 68 : 447-449
- (2) Remy-Leroux V, Leonard F, Lambert D et al. Comparison of histopathologic-clinical characteristics of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and lupus erythematosus tumidus : Multicenter study of 46 cases. J Am Acad Dermatol. 2008; 58 : 217-225
- (3) Abensour M. Maladie de Jessner-Kanof. Ann Dermatol Venereol. 1998; 125 : 739-742
- (4) Poenitz N, Dippel E, Klemke CD et al. Jessner's lymphocytic infiltration of the skin : a CD8+ polyclonal reactive skin condition. Dermatology. 2003; 207 : 276-284
- (5) Zhang S, Li S, Wang T et al. Jessner-Kanof lymphocyte infiltration responded well to impulse intralesional corticosteroid. Dermatol Ther. 2018;31:e12730
- (6) Tzung TY, Wu JC. Topical calcineurin inhibitors in treating Jessner's lymphocytic infiltration of the skin : report of a case. Br J Dermatol. 2005; 152 : 383-384
- (7) Borges Da Costa J, Boixeda P, Moreno C. Pulse dye laser treatment of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23 : 595-596
- (8) Michel JL, Perrin D. Pulsed dye laser treatment for Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. Ann Dermatol Venereol. 2010; 137 : 803-807

Bibliographie

- (9) Adamski H, Labrousse AL, Sparsa A. Positive photobiological investigation in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. Ann Dermatol Venereol. 2002;129:1370-3.
- (10) Laurinaviciene R, Clemmensen O, Bygum A. Successful treatment of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin with methotrexate. Acta Derm Venereol. 2009; 89 : 542-543
- (11) Guillaume JC, Moulin G, Dieng MT et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. Arch Dermatol. 1995; 131 : 1032-1035
- (12) Lipsker D, Mitschler A, Grosshans E, Cribier B. Could Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin be a dermal variant of lupus erythematosus? An analysis of 210 cases. Dermatology. 2006; 213: 15-22
- (13) Sparsa L, Afif N, Goetz J, Sordet C et al. Jessner-Kanof disease induced by leflunomide: a dermal variant of cutaneous lupus? Rheumatol Int. 2011;31:255-8

Manifestations cutanées associées au LE

Acrosyndrome

Alopécie

Calcinose

Urticaire

1- Phénomène de Raynaud

- Présent chez 10 à 45 % des malades atteints de LES ⁽¹⁾
- Peut précéder de longue date l'apparition des autres symptômes
- Ne justifie que rarement d'un traitement spécifique

🚩 L'apparition d'une nécrose digitale
Doit faire suspecter une thrombose ou une vascularite associée

2- Erythrealgie

- Plus rare
- Traitement: bonne efficacité du clonazepam

Acrosyndrome

Alopécie

Calcinose

Urticaire

Chute diffuse des cheveux (effluvium télogène)

- Contemporaine des poussées ou survenant 3 mois après
- Pouvant donner un cuir chevelu clairsemé
→ disparaissant progressivement après traitement
- *A différencier de l'alopécie cicatricielle en plaques secondaire à des lésions lupiques (lupus discoïde)*

Cheveux fins et fragiles, cassables

- Fracture de cheveux à la lisière du cuir chevelu (front, tempes)
- Entraîne une bande de cheveux d'un demi centimètre de longueur (cheveux lupiques) en bordure du cuir chevelu

Acrosyndrome

Alopécie

Calcinose

Urticaire

- Les calcinose cutanées correspondent à des **dépôts d'hydroxyapatite**

Forme cristalline du phosphate de calcium
→ au niveau dermique et hypodermique

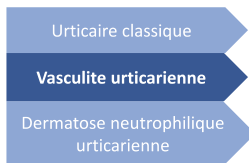
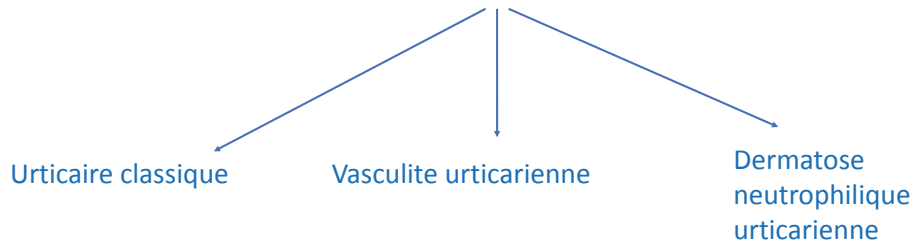
- 4 sous-types de CC : **dystrophique**, métastatique, iatrogène et idiopathique



Fréquemment observée dans les connectivites
→ notamment la sclérodermie (CREST) et la dermatopolymyosite
→ association au **LES** plus rarement rapportée ⁽²⁾



Urticaire + Lupus: 3 étiologies possibles

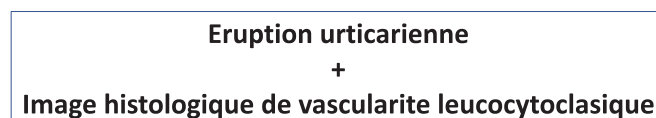


1. Vasculite urticarienne



Définition

Syndrome anatomoclinique défini par:



2 formes

**Vascularites Urticariennes
Normocomplémentémiques
(VUN)**

Souvent idiopathiques

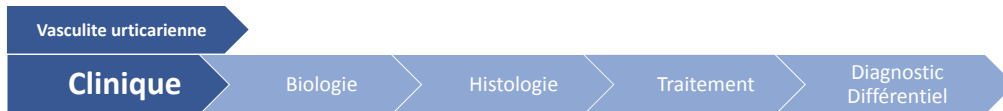
**Vascularites Urticariennes
Hypocomplémentémiques
(VUH)**

75%

25%

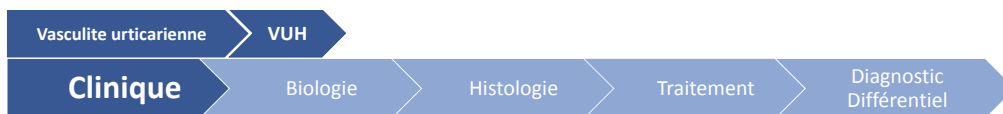
Isolée
= Idiopathique
= Syndrome de VUH (SVUH)
= Syndrome de Mac Duffie

Associé à des
maladies systémiques
- **LES++**
- Syndrome de Sjögren
- Hémopathies



- Eléments **peu mobiles** et **peu prurigineux**
→ parfois **douloureux**
 - Lésions **persistantes**, habituellement > 24h
 - Parfois **purpuriques**
 - **Pigmentation résiduelle**
- Contrairement à une urticaire classique

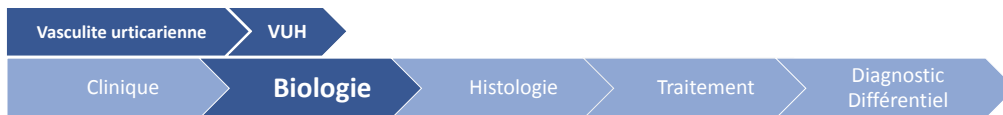
Manifestations extracutanées associées	
<u>Fréquent:</u>	
- Fièvre	
- Douleurs articulaires	
- Douleurs abdominales	
<u>Possible:</u>	
- Atteinte rénale	→ Font le pronostic de l'affection
- Atteinte pulmonaire	
- Atteinte oculaire	



- Fréquence des angiooedème proche de 50% ⁽³⁾
→ Visage, paupières, lèvres, langue >> larynx (rare)
- Forme avec anticorps anti C1q semblant associée à un phénotype clinique particulier ⁽³⁾ avec:
 - **Angiooedèmes**
 - **Livedo**
 - **Atteinte oculaire, articulaire, rénale**

→ Plus fréquent
- Atteinte pulmonaire et digestive → Moins fréquentes

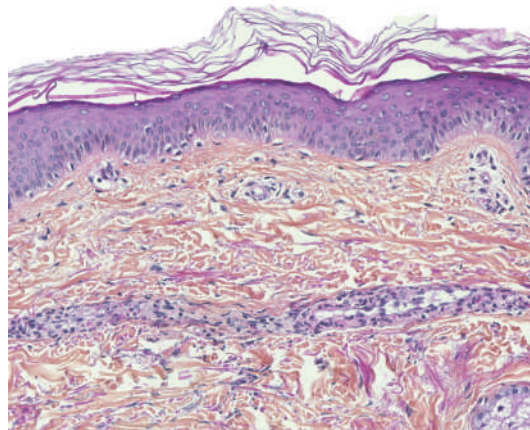




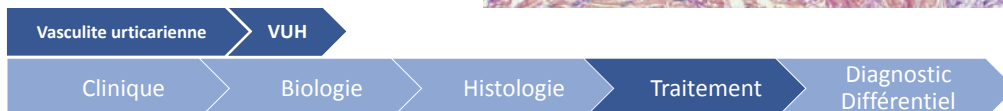
- **Hypocomplémentémie**
→ Baisse du C3, C4, CH50 et **C1q**
- **Anticorps antiC1q** détectables dans environ 50% des cas
→ absence potentiellement liée à :
 - difficultés techniques d'identification
 - clairance rapide des anticorps
 - dépôts tissulaires
- Inhibiteur de la C1 estérase normal
- ACAN positifs dans 50% des cas



- **Vascularite leucocytoclasique non nécrosante**
- **Infiltrat inflammatoire polymorphe** périvasculaire et/ou interstitiel
→ Constitué de polynucléaires neutrophiles ++ et éosinophiles, lymphocytes et histiocytes

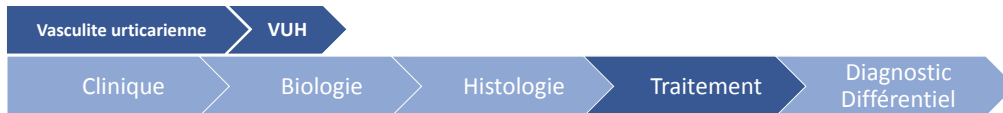


IFD positive dans > 50% des cas ⁽³⁾
→ Dépôts péri-capillaires et/ou sur JDE
→ C3 et IgG++, également IgM, IgA et C1q



Pas de consensus

- Antihistaminiques inefficaces
 - Proposés en 1^{ère} ligne ⁽³⁾
 - **Hydroxychloroquine**
 - **Colchicine**
 - **Disulone**
- Efficacité similaire à une corticothérapie orale avec moins d'effets secondaires
- Corticothérapie orale < 0,5 mg/kg/jour



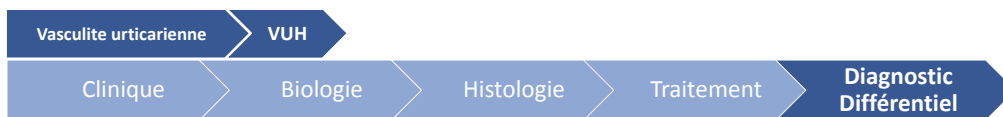
• En cas d'échec:

Corticothérapie + immunosuppresseurs à visée d'épargne cortisonique ⁽³⁾

- Azathioprine
- MMF
- Méthotrexate
- Cyclophosphamide
- Rituximab en cas d'atteinte d'organe sévère

• **Association significative entre la réponse cutanée et la réponse immunologique (taux de complément)**

→ Suivi évolution du taux du complément = marqueur prédictif de la réponse thérapeutique ⁽³⁾



Urticaire classique

- Lésions migratrices et fugaces
- Lésions érythémateuses, non purpuriques
- Pas de pigmentation résiduelle
- Très prurigineux

Éléments pour le diagnostic différentiel

Poussée lupique avec arthralgies

- Lésions cutanées non urticariennes (LECA)

Dermatose neutrophilique urticarienne

- Histologie de dermatose neutrophilique
→ Infiltrat neutrophilique dermique interstitiel marqué
- Avec leucocytoclasie importante, sans vasculite



Syndrome de Mac Duffie

- **VUH idiopathique, non liée à un LES sous-jacent**
- Lié à la présence d'**anticorps anti C1q**

Éléments pour le diagnostic différentiel

Eruption urticarienne

+

Douleurs articulaires

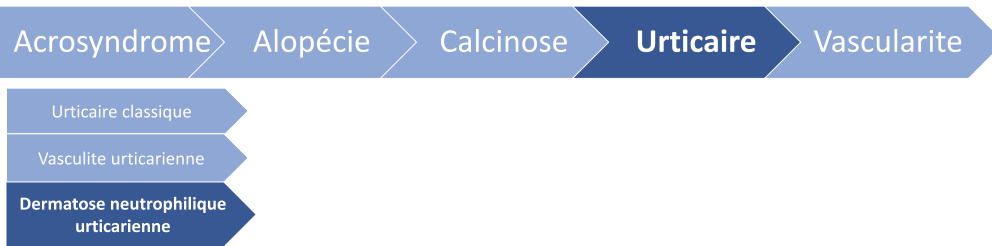
Douleurs abdominales

Atteinte rénale: glomérulonéphrite

Atteinte pulmonaire: syndrome obstructif

Atteinte oculaire: conjonctivite, épisclérite, uvéite

- Evolution par poussées



2. Dermatose neutrophilique urticarienne

Dermatose neutrophilique urticarienne

S'intègre au seins d'affections systémiques autoinflammatoires:

➤ LES

- Maladie de Still
- Arthrite juvénile idiopathique
- Syndrome Schnitzler
- Cryopyrinopathies

Dermatose neutrophilique urticarienne

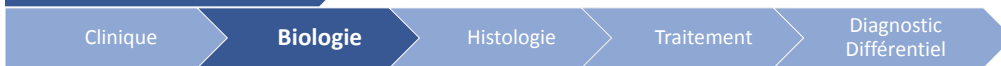


- Eruption chronique ou récurrente
 - Papules et plaques érythémateuses sans altération de la surface cutanée
→ Aspect **peu surélevé**
 - **Peu prurigineuses**
 - **Couleur rose à rouge pâle**
 - Dermographisme possible
 - Durée habituelle 24 à 48h
 - **Pas de pigmentation résiduelle**
- Signes extra-cutanés fréquents: **fièvre et/ou arthralgie++**





Dermatose neutrophilique urticarienne



Syndrome inflammatoire biologique

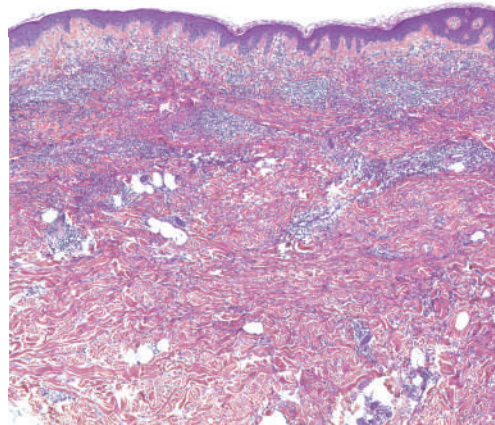
Dermatose neutrophilique urticarienne



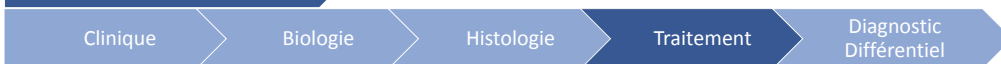
Histologie de dermatose neutrophilique

→ Infiltrat neutrophilique dermique interstitiel marqué

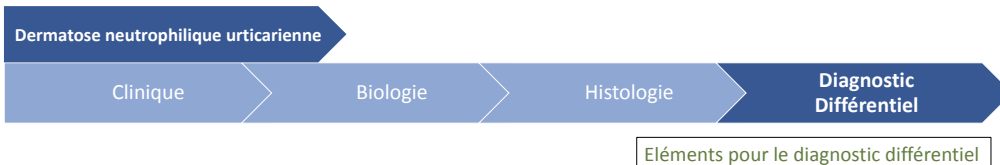
- Leucocytoclasie importante
- Sans vascularite
→ *contrairement à la vasculite urticarienne*



Dermatose neutrophilique urticarienne



- Antihistaminiques généralement peu efficaces
- En cas de LES associé: immunosuppresseurs généralement inefficaces ⁽⁵⁾
- **Colchicine** ou **dapsone**++ ⁽⁶⁾

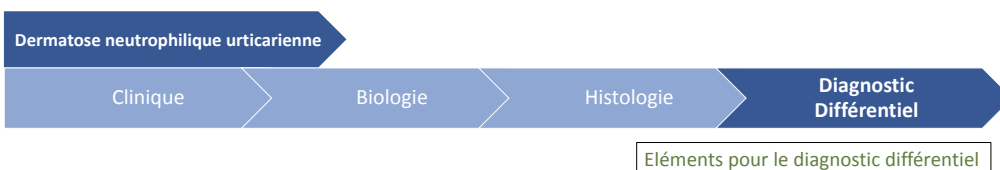


Urticaire classique

- Lésions migratrices et fugaces <24h
- Lésions érythémateuses (non purpuriques)
- Pas de pigmentation résiduelle
- Très prurigineux

Poussée lupique avec arthralgies

- Lésions cutanées non urticariennes (LECA)



Vasculite urticarienne

Principal diagnostic différentiel++

- Clinique: Lésions cliniques presque indiscernables cliniquement
→ Pigmentation résiduelle plus souvent retrouvée
- Biologie: Consommation du complément et +/- anticorps anti C1q
- Histologie++ (indispensable pour le diagnostic différentiel)
→ Leucocytoclasie avec **vascularite**

Syndrome de Sweet

- Clinique: Lésions cutanées beaucoup plus surélevées
- Histologie: Infiltrat neutrophilique dermique interstitiel plus dense avec œdème dermique marqué



Syndrome de Sweet

Service de Dermatologie
CHU Nord

Bibliographie

- (1) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6^{ème} éd. 2017. 1330p
- (2) Abdelmouttalib A, Sialiti S, Benzekri L. Calcinose cutanée universelle sur maladie lupique. Ann Dermatol Venereol. 2017 ; 144: S303
- (3) Jachiet M, Flageul B, Bouaziz J-D, Bagot M, Terrier B, Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV). Hypocomplementemic urticarial vasculitis. Rev Med Interne. 2018 ;39:90–8
- (4) Palazzo E, Bourgeois P, Meyer O, De Bandt M, Kazatchkine M, Kahn MF. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, Jaccoud's syndrome, valvulopathy: a new syndromic combination. J Rheumatol. 1993 ;20:1236–40
- (5) Gusdorf L, Bessis D, Lipsker D. Lupus Erythematosus and Neutrophilic Urticarial Dermatitis. Medicine (Baltimore). 2014; 93: e351
- (6) Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatitis: A review. Ann Dermatol Vénéréologie. 2018 ;145:735–40

1.8 Lupus médicamenteux

Lupus médicamenteux

- **Imputabilité admise** si:
 - Absence de signe clinique ou biologique de LE *avant* l'administration du médicament
 - Signes réversibles à l'arrêt du médicament
 - Récidives des signes *en cas de réintroduction*
- Le plus souvent: médicaments souvent inducteurs de poussée de la maladie (notamment cutanées) **chez les sujets porteurs de l'autoanticorps anti-Ro/SSA** sans que cette notion soit nécessairement connue au préalable

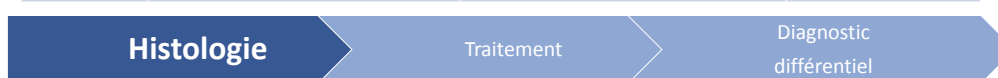
→ Plutôt **révélateur chez les sujets prédisposés** que véritablement inducteurs

- Les lupus médicamenteux représenteraient environ 10% des lupus ⁽¹⁾

Type de lupus	LES classique	LE subaigu++ <i>Décrit pour la première fois en 1985 par Reed et al. après la prise d'hydrochlorothiazide ⁽²⁾</i>	LE chronique <i>Beaucoup plus rare</i>
<u>Clinique</u>	• Fièvre + arthralgies++ • Myalgies • Très rarement atteintes cutanées → Manifestations cutanées peu spécifiques ⁽⁴⁾	Par rapport au LE subaigu idiopathique: - Age plus élevé - Prédominance féminine moindre <u>Délai d'apparition moyen</u> après l'introduction médicamenteuse: 4 à 20 sem ⁽³⁾ → mais parfois plusieurs années après ⁽⁵⁾ <u>Clinique</u> similaire → Souvent lésions plus disséminées → atteinte plus fréquente des membres inférieurs ⁽⁶⁾ Manifestations bulleuses plus fréquentes → voire érythème polymorphe-like ⁽⁷⁾ Résolution lente des signes cliniques après arrêt du traitement inducteur → environ 8 semaines ⁽³⁾	• Lésions classiques de LE discoïde • Rare cas de lupus Tumidus ⁽⁸⁾ <u>Délai d'apparition: 8 mois</u> ⁽⁹⁾ Régression des lésions cutanées en 5 semaines ⁽⁸⁾

Type de lupus	LES classique	LE subaigu++	LE chronique <i>Beaucoup plus rare</i>
<u>Types d'anticorps</u> → <i>Tendance à la persistance après résolution clinique des symptômes</i>	• Anti-histones ++ ⁽³⁾ • Beaucoup plus rarement: → anti-ADN natif ou anticorps anti-ENA	• Anti-Ro/SSA++ • Parfois anti-La/SSB • Anti ADN généralement absents ⁽⁴⁾ Régression des anticorps en 8 mois ⁽³⁾	ACAN dans 70% des cas ⁽⁸⁾ Régression des ACAN en 5 mois ⁽⁹⁾

	LES classique	LE subaigu	LE chronique
Médicaments inducteurs	Antiarythmiques: Quinine Antihypertenseurs: Hydrochlorothiazide Methyldopa Clonidine Prazosine, IEC (Enalapril) Bétabloquants (surtout acébutolol) Antifongiques: griséofulvine Psychotropes : chlorpromazine, clobazam, Lithium Anticonvulsifs: phénytoïnes, carbamazépine Antibiotiques: isoniazide, nitrofurantoïne, minocyclines, rifampicine Immunomodulateurs: sulfasalazine, anti TNF, INF alpha et gamma)	Antiarythmiques: Procainamide Antihypertenseurs: Hydrochlorothiazide Spironolactone inhibiteur calciques (Diltiazem, Nifedipine) IEC Bétabloquants (surtout oxprénolol) Antifongiques: Griséofulvine, terbinafine Chimiothérapie: Taxanes (Docetaxel) Immunomodulateurs: Interferon alpha >> beta	 Chimiothérapie: Fluorouracile++ AntiTNF-α → infliximab, etanercept



- Pas de différence avec un lupus idiopathique



- **Arrêt du médicaments inducteur ++**
→ Généralement suffisant
→ Mais régression lente des signes cutanés (1 à 2 mois)
- **Photoprotection**
- **+/- association APS et corticothérapie locale**

- Si persistance malgré l'arrêt du traitement
→ **corticothérapie générale** à discuter
- Cas réfractaires:
→ Thalidomide / azathioprine / cyclophosphamide ou MMF à discuter
- Traitement systémique du lupus si révélateur d'un lupus sous jacent

➤ **Dermatomyosite:** cas induits par les statines ⁽¹⁰⁾

➤ **Toxidermies lichenoïdes:**

- Induites par les mêmes médicaments que le LE subaigu
 - ➔ bêtabloquants, antipaludiques, thiazidiques ++
 - ➔ également leflunomide⁽¹¹⁾, terbinafine⁽¹²⁾

- Eruption lichenoïde localisée
- Principalement tronc et extrémités
- Parfois photodistribuée

- Histologie: Pattern lichenoïde

- Tests allergologiques (patch tests, prick tests, IDR) généralement positifs ⁽¹³⁾

Bibliographie

- (1) Rakotoson JL, Randriamanana D, Rakotomizao JR, Andrianasolo R, Rakotoarivelo R, Andrianarisoa AC. Severe systemic lupus erythematosus induced by isoniazide. Rev Pneumol Clin. 2009;65(6):361–4
- (2) 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
- (3) Srivastava M, Rencic A, Diglio G, et al. Drug-induced, Ro/SSApositive cutaneous lupus erythematosus. Arch Dermatol 2003; 139: 45–49
- (4) Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. Lupus. 2009;18:935-40
- (5) Amerio P, Innocente C, Feliciani C, Angelucci D, Gambi D, Tulli A. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus after 5 years of treatment with carbamazepine. Eur J Dermatol 2006; 16: 281–283
- (6) Bonsmann G, Schiller M, Luger TA, Stander S. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 925–931.
- (7) Marzano AV, Ramoni S, Del Papa N, Barbareschi M, Alessi E. Leflunomide-induced subacute cutaneous lupus erythematosus with erythema multiforme-like lesions. Lupus 2008; 17: 329–331
- (8) Schneider SW, Staender S, Schluter B, Luger TA, Bonsmann G. Infliximab-induced lupus erythematosus tumidus in a patient with rheumatoid arthritis. Arch Dermatol 2006; 142: 115–116.
- (9) Yoshimatsu T, Hiroi A, Ueda K, Furukawa F. Discoid lupus erythematosus (DLE)-like lesion induced by uracil-tegafur (UFT). Eur J Dermatol 2001; 11: 54–57
- (10) Oztas M, Ugurlu S, Aydin O. Atorvastatin-induced dermatomyositis. Rheumatol Int. 2017;37:1217–9
- (11) Rivarola de Gutierrez E, Abaca H. Photodistributed lichenoid drug eruption with rhabdomyolysis occurring during leflunomide therapy. Dermatology 2004;208:232-3
- (12) Teraki Y, Shiohara T. Spontaneous tolerance to terbinafine-induced lichenoid drug eruption. Dermatology 2004;208:81-2
- (13) Schmutz J-L, Barbaud A, Trechot P. Eruption lichénoïde et médicaments. Ann Dermatol Vénérologie. 2006 ;133 :409

Lupus et cancer

- On distingue:
 - Une prévalence accrue de certaines néoplasies au cours du LES
 - La survenue de dermatoses paranéoplasiques
→ sous forme de LE subaigu

Physiopathologie

Inconnue

Plusieurs hypothèses suggérées:

➤ Pour les DPN en général:

Rôle suggéré d'une sécrétion par la tumeur de **cytokines et facteurs de croissance épidermiques**

→ EGF, TGF- α ⁽¹⁾

➤ Pour les dermatoses auto-immunes paranéoplasiques:

- **Inflammation chronique** → promoteur du processus néoplasique
- **Déficit immunitaire humoral et cellulaire +/- traitement immunosuppresseur**
→ favoriserait l'émergence des tumeurs malignes
- **Activation du système immunitaire à visée anti-tumorale**
→ développement d'une auto-immunité ⁽²⁾

A noter que certains traitements anticancéreux ont aussi été impliqués dans des lupus induits

→ Taxanes et le 5-FU ++
cf chapitre « Lupus Médicamenteux »

Dermatoses paranéoplasiques (DPN)

- Groupe d'affections cutanées ou cutanéomuqueuses caractérisées par leur **association à des néoplasies** et par une **évolution parallèle à celle de la tumeur**, mais sans relation directe avec celle-ci
- Classification habituelle selon la **spécificité et la fréquence de leur association** avec un cancer ⁽¹⁾
 - **DPN obligatoires**: caractère constant ou quasi constant de leur association avec un cancer
 - **DPN facultatives**: association avec un cancer plus inconstante mais suffisamment fréquente pour justifier la recherche systématique d'une néoplasie maligne
 - **DPN exceptionnelles**: caractère paranéoplasique exceptionnel, voire anecdotique ou controversé



Dont le LES

Association LES et cancer	LE subaigu paranéoplasique
Prévalence accrue (3, 4)	Prévalence moindre
• Lymphome non Hodgkinien * • Carcinome pulmonaire * • Hépatocarcinome* • Rein et vessie * Plus rarement: ** • <u>Néoplasies gynécologiques:</u> - Dysplasie cervicale - Carcinome vulvovaginal • <u>Néoplasies digestives:</u> - Œsophage - Estomac • Carcinome épidermoïde oropharyngé + larynx • Cancers cutanés hors mélanome • Thyroïde	• Cancer hormonodépendants → controversé dans la littérature ➤ Pas d'association selon Song et al.⁽⁵⁾ pour: - Sein - Endomètre - Ovaire ➤ Prévalence moindre pour: ** - Prostate * Association significative avec $p < 0,05$ ** Association non significative <i>Selon Song et al.⁽⁵⁾</i>
Association LES et cancer	LE subaigu paranéoplasique
Prévalence accrue	Prévalence moindre

Hémopathies

- **Toutes hémopathies incluses:**
→ Risque 3 fois plus élevé que la population générale⁽³⁾
- **Lymphome non Hodgkinien (LNH) ++**
→ Risque 3 à 4 fois plus élevé que la population générale^(3, 4, 5)
- Risque accru de: **
 - Lymphomes de Hodgkin
 - Lymphome B diffus à grandes cellules
 - Leucémie
 - Myélome multiple

* Association significative avec $p < 0,05$
** Association non significative
Selon Song et al.⁽⁵⁾

Association LES et cancer	LE subaigu paranéoplasique
Prévalence accrue	Prévalence moindre

Hypothèses physiopathologiques:

- Risque de lymphome 40 fois plus élevé chez les patients atteints de syndrome de Goujerot Sjogren (Surtout lymphome de MALT)
→ Risque de lymphome lié à une **co-existence Lupus / SGS?**

➤ Suggéré: Rôle de l'EBV

- Rôle connu de l'EBV dans l'induction de lymphomes B
- Charge virale sanguine EBV plus élevée en cas de LES

Néoplasies hormonodépendantes (liées aux oestrogènes) → Sein, ovaire, endomètre

- Suggérées initialement comme ayant une prévalence moindre en cas de LES⁽⁶⁾
- Hypothèses physiopathologiques:
 1. **Oestrogènes souvent proscrits chez les femmes lupiques** devant le risque thromboembolique, particulièrement les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause
 2. **Insuffisance ovarienne précoce** (donc hypoestrogénie) **chez les femmes lupiques**
→ d'origine autoimmune et/ou iatrogène (cyclophosphamide++)
- Pour Song et al⁽⁵⁾
 - Association non significative pour:
 - Dysplasie cervicale
 - Carcinome vulvovaginal
 - Pas d'association pour:
 - Sein
 - Endomètre
 - Ovaire

- 1er cas rapporté en 1982 associé à un carcinome pulmonaire à petites cellules⁽⁷⁾
- Plusieurs observations depuis décrites dans la littérature⁽⁸⁻¹⁷⁾
- Diagnostic retenu en présence de:
 - **Eruption cliniquement compatible** associée
 - Soit à des **anticorps anti-Ro/SSA**
 - Soit à un **infiltrat lichénoïde à la biopsie cutanée**
 - **Chronologie compatible**
 - évolution favorable après guérison ou rémission du cancer sous-jacent
 - +/- récurrence de l'éruption lors des rechutes

- Délai médian de survenue après l'apparition du cancer: 6 mois⁽⁸⁾
- Age moyen des patients: 57 ans
- Sex-ratio homme/femme: 2
- Type de néoplasies décrites:
 - Cancer solide:
 - Cancers du poumon > sein > utérus, carcinome épidermoïde oropharyngé > hépatocarcinome
 - Hémopathies: Lymphomes de Hodgkin

- **Au total:** Mêmes caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques que le LE subaigu idiopathique
- Sauf pour:
 - **IFD plus souvent négative**
 - **Age de survenue plus élevé**
 - Inversion du sex-ratio habituel: **prédominance d'hommes**

Take home message

Association lupus et cancer **rare**

1. Le lupus serait un **terrain prédisposant à la survenue de néoplasies**
→ Intérêt d'un dépistage accru
 2. Traitements de cancer: parfois inducteurs de lupus sur terrain prédisposant
→ taxanes et 5-FU++
→ doit faire discuter un changement thérapeutique
 3. Cas décrits de vrais syndromes paranéoplasiques: savoir y penser devant un LE subaigu apparu:
 - à un **âge inhabituel**
ou
 - sur un **terrain inhabituel**
ou
 - en cas de **résistance des lésions sous traitement**
- Dépistage et traitement précoce de la néoplasie sous-jacente = facteur pronostique majeur++

Bibliographie

- (1) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6^{ème} éd. 2017. 1330p
- (2) Trüeb RF, Trüeb RM. Cutaneous paraneoplastic syndrome as an immunologic phenomenon exemplified by paraneoplastic subacute cutaneous lupus erythematosus. Praxis. 1999;88:1803—10
- (3) Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005; 52: 1481—1490
- (4) Gayed M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A, Gordon C. Lupus and cancer. Lupus. 2009 ;18(6):479—85
- (5) Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2018 ;20(1):270
- (6) Blumenfeld Z, Lorber M, Yoffe N et al. Systemic lupus erythematosus: predisposition for uterine cervical dysplasia. Lupus. 1994; 3: 59—61
- (7) Blanc D, Kienzl JL. Lupus erythematosus gyratus repens. Report of a case associated with a lung carcinoma. Clin Exp Dermatol. 1982;7:129—34
- (8) Gantzer A, Regnier S, Cosnes A, Ortonne N, Wolkenstein P, Bagot M, et al. Lupus cutané subaigu et cancer : deux cas et revue de la littérature. Ann Dermatol Vénérologie. 2011 ;138(5):409—17

Bibliographie

- (9) Schewach-Millet M, Shpiro D, Ziv R, Trau H. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with breast carcinoma. J Am Acad Dermatol 1988;19:406—8
- (10) Neumann R, Schmidt JB, Niebauer G. Subacute lupus erythematosus-like gyrate erythema. Report of a case associated with a breast cancer. Dermatologica 1986;173:146—9
- (11) Kuhn A, Kaufmann I. Subacute cutaneous lupus erythematosus as paraneoplastic syndrome. Z Hautkr. 1986;61:581—3
- (12) McKenna KE, Hayes D, McMillan JC. Subacute cutaneous lupus erythematosus-like gyrate erythema and hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with uterine carcinoma. Br J Dermatol 1992;127:443—4
- (13) Brenner S, Golan H, Gat A, Bialy-Golan A. Paraneoplastic subacute cutaneous lupus erythematosus: report of a case associated with cancer of the lung. Dermatology 1997;194:172—4
- (14) Castanet J, Taillan B, Lacour JP, Garnier G, Perrin C, Ortonne JP. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with Hodgkin's disease. Clin Rheumatol 1995;14:692—4
- (15) Ho C, Shumack SP, Morris D. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hepatocellular carcinoma. Australas J Dermatol 2001;42:110—3
- (16) Dawn G, Wainwright NJ. Association between subacute cutaneous lupus erythematosus and epidermoid carcinoma of the lung: a paraneoplastic phenomenon? Clin Exp Dermatol 2002;27:717—8
- (17) Chaudhry SI, Murphy LA, White IR. Subacute lupus erythematosus: a paraneoplastic dermatosis? Clin Exp Dermatol 2005;30:655—8

Lupus et grossesse

Risques materno-foetaux

- **Poussée évolutive de la maladie**
→ Surtout au cours du dernier trimestre et dans les semaines qui suivent l'accouchement
- **Prééclampsie et d'éclampsie**
- **Avortements spontanés**
- **Hypotrophie fœtale / RCIU**
→ Lié à différents phénomènes vasculaires et aussi parfois à une corticothérapie excessive
- **Lupus néonatal**
→ Lié à la présence d'anticorps anti SSA (Ro)
→ cf chapitre dédié

Rôle favorisant des oestrogènes

Lié à la présence d'anticorps antiphospholipides

Facteurs de risque de complications des grossesses lupiques

- Niveau d'activité du LES
- Existence d'une **hypertension artérielle**
- **Néphrite lupique**
- **Anticorps antiphospholipide**

Grossesse autorisée uniquement pendant les périodes de quiescence de la maladie
→ **après 6 mois de stabilisation** clinique et biologique de la maladie

Contre-indication à la grossesse

- **Poussée lupique récente**
- **Rémission d'une atteinte rénale sévère depuis moins d'un an**
- **Corticodépendance** > à 0,5 mg/kg/j
- **DFG < 40 ml/min/1,73m²**
- **HTA sévère**

Contraception

Contraceptifs oraux contenant des œstrogènes

- Longtemps suspectés d'aggraver l'évolution du LES
- Anciennement contre-indiqués
- Plus de contre-indication réelle actuellement à leur utilisation dans le LES
- Pas de majoration du risque de poussée chez des patientes sans antécédent thrombotique et avec un lupus préalablement stabilisé

Utilisation contraception oestroprogestative possible

→ en l'absence d'antécédents thromboemboliques et d'anticorps anti PL ou d'ACC ⁽¹⁾

NB: Beaucoup de médecins peu convaincus de l'innocuité des œstroprogestatifs dans le lupus

→ utilisation des progestatifs purs

→ au risque d'une tolérance médiocre (aménorrhée, spottings)

Contraception

Contraceptifs progestatifs

○ Pilules progestatives

- **Micropilules progestatives (AMM)**
 - desogestrel (Ceralette), autorisées même en cas d'antécédent thrombotique
 - Déconseillées chez les patientes traitées par AVK
 - risque d'induction de dystrophie et d'hémorragie ovarienne
- **Macropilules progestatives (hors AMM)**
 - acétate de chlormadinone (Lutéran)
 - acétate de cyproterone (Androcur)
 - acétate de nomegestrol (Lutenyl)

○ DIU imprégnées ou non de progestatifs

Contraception mécanique: Diaphragme féminin, spermicide, préservatif

Ligature de trompe chez une femme multipare

NB: contraceptifs d'urgence type pilule du lendemain possibles (contiennent des progestatifs)

Traitement hormonal substitutif de la ménopause

- Contre indiqué chez les femmes lupiques

Surveillance pendant la grossesse

Clinique

Mensuel

- **Pression artérielle**
- **BU**
 - recherche pré-éclampsie ou poussée rénale de lupus
- **Recherche de signes d'évolutivité du lupus**
 - arthralgies, éruption cutanée, alopecies, ulcérations buccales, signes de pleurésie ou de péricardite
- **Recherche de complications obstétricales**
 - douleur abdominale notamment en barre épigastrique, OMI

Surveillance pendant la grossesse

Biologique

Mensuel

Standard

- Hémoglobine, plaquettes +/- LDH, Haptoglobine
- Créatininémie
- Uricémie
- Transaminases
- Glycémie
- Protéinurie

Auto-immun

- Complément
→ Augmente physiologiquement au cours de la grossesse
- Anticorps anti-ADN
- Anticorps anti SSA / SSB

Infectieux

- Sérologies toxoplasmose et rubéole si négatives

Surveillance pendant la grossesse

Echographique

Trois échographies proposées à toutes les femmes enceintes en France
→ aux alentours de 12 SA / 20-22 SA / 32-34 SA

Si la patiente est porteuse d'un anticorps anti-SSA ou anti-SSB:

- Echocardiographie fœtale *tous les 15 jours* ^(2, 3)

En cas d'antécédent de BAVc:

- Echocardiographie fœtale *hebdomadaire* entre 16 et 26 SA ⁽³⁾

En cas d'APL :

- Doppler des artères utérines et de l'artère ombilicale *dès la 20 SA* ⁽³⁾

Modalités thérapeutiques pendant la grossesse ⁽³⁾

En cas d'APL sans complication obstétricale ou thrombotique

- Antiagrégants plaquettaires (aspirine)

En cas de SAPL

PEC spécialisée ++

- Association antiagrégants plaquettaires + HBPM

En cas de poussée grave de la maladie

- Association corticothérapie générale+ azathioprine

Agents pharmacologiques **contre-indiqués** au cours de la grossesse ⁽³⁾

AINS Y compris acide acétylsalicylique ≥ 500 mg/j	• Déconseillée au cours de la grossesse • Formellement contre-indiquée à partir de 24 SA
AVK	En cas d'exposition entre 6 et 9 SA Risque de syndrome malformatif dans 4 à 7% des cas → Essentiellement hypotrophie, hypoplasie des os propres du nez, hypertélorisme, ponctuations au niveau des épiphyses des os longs et du squelette axial = warfarin embryopathy ou « embryopathie aux anti-vitamines K » → Surveillance échographique orientée sur la face, le squelette et la croissance fœtale
Thalidomide	Contre indication formelle pendant toute la grossesse
IEC et sartans	• Déconseillés au 1^{er} trimestre • Contre-indiqués aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres

Agents pharmacologiques **contre-indiqués** au cours de la grossesse ⁽³⁾

Immunosuppresseurs	• Augmentent le risque de complications infectieuses chez la mère → En particulier récurrence ou primo-infections à CMV • Test de grossesse négatif indispensable avant la mise sous l'un de ces traitements • Contraception efficace obligatoire → Dont la nécessité d'une <u>double contraception</u> pour le mycophénolate mofétil • Traitements à interrompre avant la conception → Relayés si nécessaire par une autre thérapeutique, suffisamment à l'avance pour s'assurer de la bonne efficacité du traitement de relais - Azathioprine (Imurel®) - Ciclosporine voire tacrolimus par exemple) • Délai minimum de 3 mois entre l'arrêt du mycophénolate mofétil et la conception recommandé • En cas d'exposition à l'un de ces traitements pendant le 1^{er} trimestre → dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites souhaitable
---------------------------	---

Agents pharmacologiques **autorisés** au cours de la grossesse ⁽³⁾

• Hydroxychloroquine

Diminue le risque d'avoir un second enfant atteint de lupus cardiaque néonatal
→ Chez les femmes ayant un premier enfant atteint et exposées pendant leur grossesse à l'HCQ
→ Effet protecteur pour l'atteinte cardiaque seulement, non démontré pour l'atteinte cutanée

- **Corticothérapie** (prednisone ou prednisolone)
→ Ne devant idéalement pas excéder 5 à 7 mg par jour

• Azathioprine

- **Ciclosporine** voire Tacrolimus

- **Aspirine à faible dose** (100mg/j par exemple) et **HBPM**

Accouchement et post-partum ⁽³⁾

En cas de traitement par acide acétylsalicylique

- Habituellement interrompu entre 35 et 37 SA
- Peut être poursuivi au-delà dans certaines situations particulières
- N'est pas considéré comme une contre-indication formelle à l'analgésie péridurale

En cas de traitement par HBPM

→ Doit être suspendue (pour permettre l'anesthésie péridurale) durant une fenêtre la plus courte possible, en particulier en cas de SAPL++
 → Réinstitué après l'accouchement pendant 6 semaines, en raison du risque thrombotique majoré dans cette période du post-partum

En cas de traitement par AVK

Reprise des AVK environ une semaine après l'accouchement
 → Par warfarine en cas d'allaitement

Selon la situation et en particulier en cas de prise d'anticoagulants
 → l'accouchement peut être programmé à 38 SA même (non systématique)

Allaitement ⁽³⁾

Traitements compatibles

Acide acétylsalicylique	Allaitement maternel possible à dose anti-agrégante plaquettaire
HBPM	Non excrétées dans le lait du fait de leur poids moléculaire élevé
Hydroxychloroquine	• Retrouvée à de faibles concentrations dans le lait maternel (inférieure à 2 % de la dose maternelle) • Pas d'effet adverse retrouvé sur plusieurs études portant sur des enfants nés de mère traitée par hydroxychloroquine
Corticoïdes	Retrouvés en petite quantité dans le lait de femme pour des posologies maternelles inférieures à 50 mg/j Aucun effet adverse n'a été rapporté
Immunosuppresseurs	
☐ Azathioprine	• Concentrations négligeables (0,06% de la dose maternelle) présentes dans le lait maternel • Concentrations sanguines de 6-mercaptopurine et de ses métabolites indétectables chez les enfants allaités • Aucun effet clinique particulier rapporté parmi plusieurs centaines d'enfants allaités par des mères sous azathioprine
☐ Ciclosporine	L'enfant reçoit moins de 1% de la dose maternelle et aucun événement particulier n'a été rapporté. Au vu de ces éléments, l'utilisation de la ciclosporine est possible chez la femme qui allaite

Allaitement ⁽³⁾

Possible	
☐ Méthotrexate	Il est préférable d'attendre 24h après la prise de méthotrexate pour allaiter un enfant
Contre-indiqué	
☐ Cyclophosphamide	Concentrations non négligeables présentes dans le lait maternel

Bibliographie

- (1) Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2005 ;353:2550–8
- (2) Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Morel N, Vauthier D, Tsatsaris V, Pannier E, et al. [Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: How to manage pregnancy?]. Rev Med Interne. 2015;36:173–81
- (3) PNDS Lupus Janvier 2017 (mise à jour Février 2020)

Lupus néonatal



Résulte du passage transplacentaire d'autoanticorps maternels d'isotype IgG

- Habituellement dirigés contre le **Ro/SSA** (95 %) ⁽¹⁾
- Plus rarement contre le **La/SSB** ⁽¹⁾
- Encore plus rarement **anti-U1-RNP** ⁽²⁾

Ro/SSA >> La/SSB > U1-RNP



- Au cours du LES:
 - Prévalence anticorps anti-SSA/Ro = 25 à 30 % ⁽³⁾
 - Prévalence anticorps anti-SSB/La = 5 à 15 % ⁽³⁾
- Anticorps anti-SSB/La associés aux anticorps anti-SSA/Ro dans 99 % des cas
- Mais anticorps anti-SSA/Ro souvent isolés
- Mères avec anticorps anti-SSA/Ro:
 - Risque d'environ **2 %** d'avoir un bébé avec lupus néonatal ^(4, 5)
 - Risque augmentant à **20 %** si un premier enfant a été atteint ⁽⁴⁾



Manifestation les plus fréquentes: cutanées et cardiaques

Atteinte cutanée:

- Concerne la **moitié des enfants**
- Sexe ratio F/H de 3/1
- **Isolée dans 1/3 des cas**
- Concernant la mère:
 - **> 50% des cas: mères asymptomatiques** lors de la découverte de la maladie chez leur enfant ⁽⁶⁾
 - En cas de connectivite maternelle préalablement connue
 - Le plus souvent **connectivite indifférenciée ++**
 - Plus rarement: lupus ou syndrome de gougerot-Sjögren primitif
 - La majorité développeront les signes d'une connectivite (lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, connectivite mixte) dans les années suivantes, parfois plusieurs décennies plus tard



Atteinte cardiaque:

- Concerne la **moitié des enfants**
- **Isolée dans la moitié des cas**

Atteinte cutanée + cardiaque:

- 10 % des enfants



Plus rarement: atteintes

➤ **Hématologiques:** thrombopénie, leuconeutropénie

➤ **Hépatiques:** cholestase

➤ **Neurologiques:** parésies spastiques, méningites lymphocytaires

➤ **Néphrologiques**



Lupus cutané néonatal

- Lésions rarement présentes dès la naissance
- Apparition dans les premières semaines de vie
→ généralement dans les **6 semaines après la naissance**
- Favorisée par l'exposition solaire
- **Visage:** Erythème rouge vif congestif en lunettes
- **Visage et tronc:** Plaques érythémato-squameuses, annulaires et polycycliques
→ *Similaires aux lésions de lupus subaigu de l'adulte*
- Lésions fréquemment hypopigmentées notamment sur peau noire



Collection Professeur Delaporte,
CHRU Lille



Lupus cutané néonatal

Autres manifestations décrites :

- Lupus discoïde sans hyperkératose folliculaire marquée ni atrophie
- Erosions buccales
- Alopecie
- Eruption érythémato-squameuse
- Eruption purpurique
- Eruption bulleuse
- Eruption papuleuse angiomateuse ou non
- Lésions télangiectasiques
- Lésions livédoïdes
- Panniculite



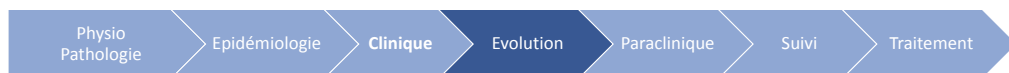
Atteinte cardiaque

➤ BAV congénital (BAVc) définitif

- Le plus souvent **BAV complet**
- Apparaissant au **deuxième trimestre de la grossesse**
→ considéré comme une probable séquelle d'une myocardite anténatale
- **Mortalité jusqu'à 20%** ⁽⁷⁾
- Nécessité d'**appareillage (pacemaker) définitif dans 50% des cas** ⁽⁷⁾

NB: Lupus néonatal associé aux anticorps anti-U1-RNP: pas de risque de BAV

➤ Plus rarement: **Péricardite**



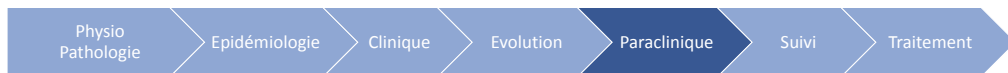
Lupus cutané néonatal

- **Plusieurs poussées successives** évoluant sur des semaines ou mois
- Puis **disparition spontanée autour du 6^{ème} mois**
→ Involution parallèle à la décroissance spontanée des anticorps maternels transmis à l'enfant
- Risque de séquelles:
 - **Souvent: Atrophie cicatricielle**
 - Parfois:
 - Télangiectasies
 - Troubles pigmentaires séquellaires
- Risque de développer ultérieurement un lupus: non connu
→ probablement plus élevé qu'en l'absence de lupus néonatal
- Pouvant survenir dans l'enfance ou l'adolescence



Quand suspecter un lupus néonatal ?

1. Elément clinique évocateur d'un lupus néonatal
2. Enfant dont l'ainé avait développé un lupus néonatal
3. Enfant de mère connue pour une affection associée à la présence d'anticorps anti-SSA



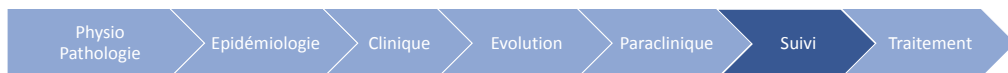
Bilan paraclinique à réaliser en cas de suspicion de lupus néonatal

➤ **Biologie:**

- Hémogramme, plaquettes
- Bilan hépatique
- Bilan rénal, protéinurie
- Anticorps antinucléaires, complément
- Anticorps anti-SSA, anti-SSB, anti-U1-RNP
- TCA, anticorps antiphospholipides

➤ **ECG + ETT**

➤ **Biopsie cutanée:** peu utile



En l'absence de BAV

- Pas de consensus sur le suivi
- Conseillé:
 - Suivi régulier durant les neuf premiers mois
 - Mensuel pendant le premier trimestre
- **Examen clinique complet**
- **Bilan biologique minimal:**
 - NFS, plaquettes
 - Bilan hépatique
 - Protéinurie sur BU
- + Contrôle de la décroissance et de la disparition des anticorps anti-SSA (ou anti-SSB et anti-U1-RNP)
 - vers l'âge de 3 mois
 - puis à l'âge de 9 mois
 - Peu utile au delà

En présence d'un BAV

- Surveillance prolongée
- En **cardiologie pédiatrique**
- Fonction de la sévérité du BAV et de la nécessité d'un appareillage



Lupus cutané néonatal

Objectif: Limiter le risque cicatriciel++
en minimisant les phénomènes inflammatoires locaux à la phase aiguë
de la maladie

- **Photoprotection++**
→ En privilégiant les moyens physiques
+/- emploi d'antisolaire (en particulier minéraux) en complément

➤ Formes très inflammatoires:

- **Dermocorticoïdes:** *Pas d'études thérapeutiques réalisées dans ce domaine*



Atteinte systémique: hépatique, hématologique ou rénale

- Cholestase modérée
 - Anémie isolée bien tolérée
- } → **Pas de traitement systématique**
Surveillance étroite
→ réévaluation régulière de la nécessité d'un traitement systématique

• Autres cas

- **Corticothérapie générale:** prednisolone (en bolus) ou prednisolone (2 mg/kg/j) ⁽⁹⁾
- Pendant 4 à 6 semaines à dose optimale
→ puis diminution progressive en fonction des paramètres cliniques et biologiques



Atteinte cardiaque

Prise en charge en milieu spécialisé

- Indication d'un **appareillage définitif par pacemaker**: > 50% des cas ⁽⁷⁾
- **Absence de traitement curatif en cas de BAVc constitué**
Corticothérapie générale anténatale non recommandée ⁽⁸⁾
→ Aucun effet sur la survie fœtale ou néonatale
→ Majoration des complications maternofoetales
- **Intérêt du dépistage chez les femmes porteuses d'anticorps anti Ro-SSA**
- **Suivi et naissance en milieu cardiologique néonatal hautement spécialisé++**

Bibliographie

- (1) Buyon J.P. Autoantibodies reactive with Ro(SSA) and La(SSB) and pregnancy J Rheumatol 1997 ; 24 : 12-16
- (2) Reichlin M., Brucato A., Frank M.B., Maddison P.J., McCubbin V.R., Wolfson-Reichlin M., et al. Concentration of autoantibodies to native 60-kd Ro/SS-A and denatured 52-kd Ro/SS-A in eluates from the heart of a child who died with congenital complete heart block Arthritis Rheum 1994 ; 37 : 1698-1703
- (3) Meyer O., Kahn M.F. Lupus érythémateux systémique Maladies et syndromes systémiques : Médecine-Sciences Flammarion (2000). 131-368
- (4) Morel N, Georgin-Lavialle S, Levesque K et al. Neonatal lupus syndrome: Literature review. Rev Med Int. 2015; 36: 159-166
- (5) Vanoni F, Lava S, Fossali E et al. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;53:469-476
- (6) Lee LA. Neonatal lupus: clinical features and management. Paediatr Drugs. 2004;6:71-8
- (7) Izmirly P.M., Saxena A., Kim M.Y., Wang D., Sahl S.K., Llanos C., et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. Circulation. 2011 ; 124 : 1927-1935
- (8) Michael A, Radwan AA, Ali AK, Abd-Elkariem AY, Shazly SA. Use of antenatal fluorinated corticosteroids in management of congenital heart block: Systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019; 4: 100072

Biologie



En cas de LES

➤ **Manifestation hématologiques:** *peuvent concerner les 3 lignées*

- **Anémie**
 - Inflammatoire lors des poussées marquées
 - Hémolytique autoimmune (Test de Coombs direct positif de type IgG + complément)
- **Leucopénie** modérée, fréquente
 - résultant d'une lymphopénie T et parfois d'une neutropénie
- **Thrombopénie périphérique** *lors des poussées*
 - liée à la présence d'anticorps anti-plaquettes
- **Troubles de l'hémostase**
 - liés à la présence d'anticoagulant circulant type lupique



En cas de LES

➤ **Biologie standard**

- **Rare: insuffisance rénale**
- **Hypoalbuminémie**, avec **protéinurie** *si atteinte glomérulaire*
- **Hématurie, leucocyturie aseptique**



En cas de LES

➤ **Protéines de l'inflammation**

- **En poussée:**
 - **Elévation fibrinogène**
 - CRP restant peu élevée, sauf en cas de sérite ou d'infection concomitante
- **Si hémolyse: baisse de l'haptoglobine**
- **Elévation VS**
 - d'origine non univoque
 - anémie, inflammation et/ou hypergammaglobulinémie polyclonale



➤ **Anticorps anti-nucléaires** = Facteurs antinucléaires (AAN = ACAN = FAN)

- Dépistage par IFD sur cellules Hep2 (seuil positivité: titre $\geq 1/160$)
- **Présence quasi constante** en cas de LES (99 % des cas) ⁽¹⁾
- **Peu spécifique**
 - Retrouvées dans
 - d'autres connectivites
 - certaines hépatopathies ou hémopathies
 - chez certains sujets âgés
- Plusieurs aspects de fluorescence possible
 - *Homogène++*: le plus fréquent
 - *Périphérique*: rare, plus spécifique
 - *Moucheté*: lié à la présence d'anticorps dirigées contre 1 ou plusieurs antigènes nucléaires solubles
 - Non spécifique (retrouvé dans d'autres connectivites)
 - *Nucléolaire*: rare (plus fréquent dans la sclérodermie systémique)

Simple test d'orientation
→ Spécificité à préciser



➤ **Anticorps anti ADN natif = anti ADN bicaténaire**

- A distinguer des anticorps anti-ADN dénaturé (simple brin), non spécifiques
- Positifs dans 60% des LES ⁽¹⁾, surtout pendant les phases actives de la maladie
- Très spécifiques du lupus en particulier s'ils sont à taux élevés

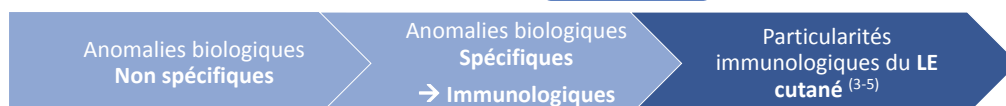
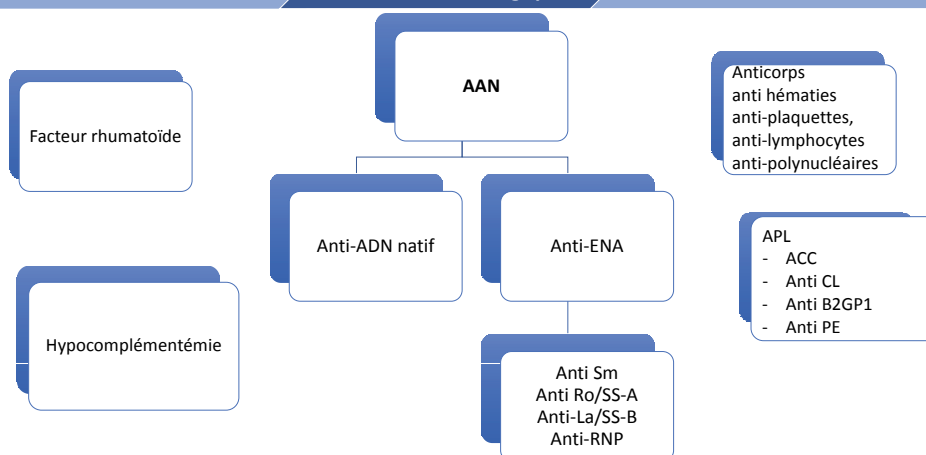


- **Anticorps anti antigènes nucléaires solubles**
 - = ENA (extractable nuclear antigen)
 - = ECT (extract of calf thymus - extrait de thymus de veau)
- **Anticorps anti-Sm**: très spécifiques
 - décrits exclusivement dans le lupus, mais présents dans < 20 % des cas ⁽¹⁾
- **Anticorps anti-Ro/SS-A et/ou anti-La/SS-B**
 - décrits dans 30 à 70 % des lupus, plus particulièrement quand il existe des lésions cutanées (LE subaigu++) ⁽¹⁾
 - non spécifiques
 - observés dans 40 à 70 % des syndromes de Gougerot-Sjögren primaires
- **Anticorps anti-ribonucléoprotéines anti-RNP**:
 - présents dans 30 % des lupus ⁽¹⁾
 - constants dans le syndrome de Sharp (connectivite mixte)
 - parfois présents dans le syndrome de Gougerot-Sjögren



➤ Autres auto-anticorps:

- **Facteur rhumatoïde (FR)** IgM: 25% des cas ⁽²⁾
- **Anticorps anti hématies, anti-plaquettes, anti-lymphocytes, anti-polynucléaires**
- **Hypocomplémentémie**, fréquente
 - Soit par consommation par activation de la voie classique du complément par les complexes immuns circulants ou tissulaires
→ Poussées = chute CH50, C3, C4
 - Et/ou par déficit constitutionnel de l'une des protéines de la voie classique du complément (C2, C4, C1q, C1r ou C1s)
- **Anticorps antiphospholipides**
 - anticoagulants circulants
 - anticorps anti-cardiolipine
 - anticorps anti-β2-glycoprotéine
 - anti-phosphatidyléthanolamine
 - peuvent exister isolément ou se compliquer de thromboses veineuses et/ou artérielles ou d'avortements à répétition, définissant alors le syndrome des antiphospholipides



	LE aigu	LE subaigu	LE chronique			
	En % de cas		Discoïde	Engelure	Tumidus	Panniculite
ACAN	95%	70%	50%	50%	1/3	< 1/3
Anticorps anti ADN	60-80 %	5%	4-18 %		3 %	
Anticorps anti Ro-SSA		70 à 90%				



Formes rares

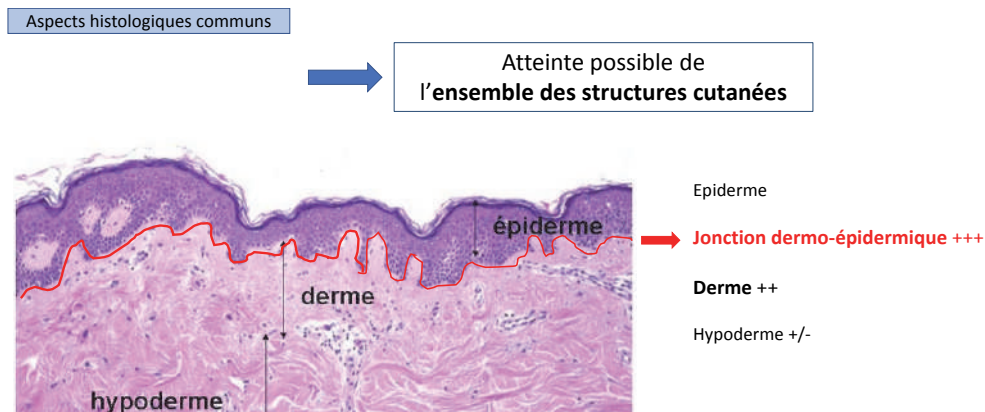
Jessner Kanof	Bilan auto-immun et infectieux négatif
Lupus bulleux	Anticorps anticollagène de type VII
Lupus-Lyell	En rapport avec une poussée lupique → Pancytopénie, consommation du complément
Syndrome de Rowell	• AAN de type moucheté • Anticorps anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB • Facteur rhumatoïde positif
Pustulose amicrobienne des plis	• Éliminer une hypocalcémie (diagnostic différentiel) • Anticorps du LES si associée à un LES

Bibliographie

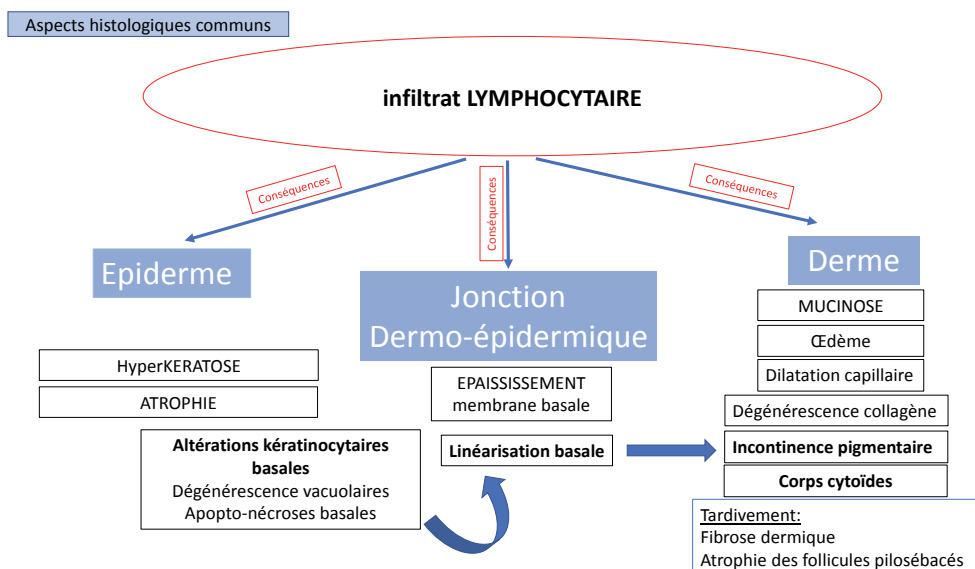
- (1) Collège des enseignants de médecine Interne (CEMI), Luc Mouthon, Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Référentiel collège de Médecine interne. Med-Line, 2019, 434p
- (2) Fedrigo A, Dos Santos T a. FG, Nisihara R, Skare T. The lupus patient with positive rheumatoid factor. Lupus. 2018 ;27:1368–73
- (3) Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, Auer-Grumbach P, Licht-Mbalyohere A, Arensmeier M, et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients. Acta Derm Venereol. 1997;77:305–8
- (4) Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, et al. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). Autoimmun Rev. 2013;12:444-454
- (5) Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH et al. Chilblain lupus erythematosus – a review of literature. Clin Rheumatol. 2008;27:949–54
- (6) Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, 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;72:113–24

Histologie

Quelles structures
microscopiques cutanées sont
atteintes par le lupus?



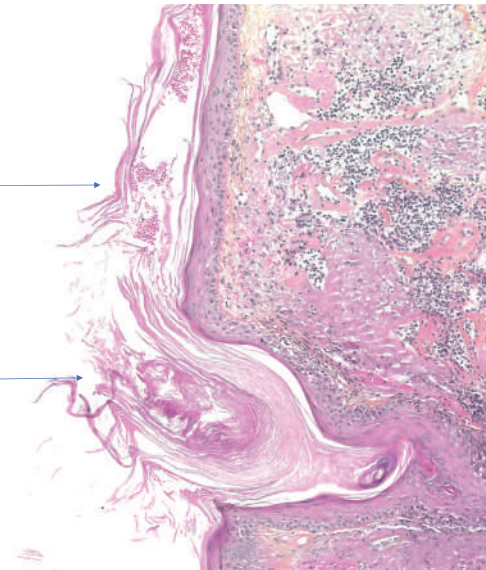
Par quel mécanisme le lupus
détruit-il la peau ?



EPIDERME

Hyperkératose

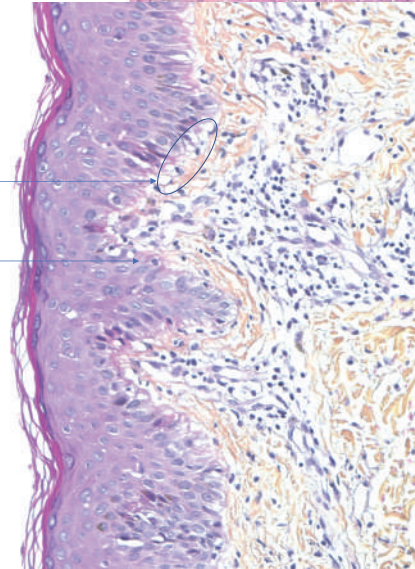
Hyperkératose folliculaire (= bouchon corné)



JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE

Vacuolisation de la basale

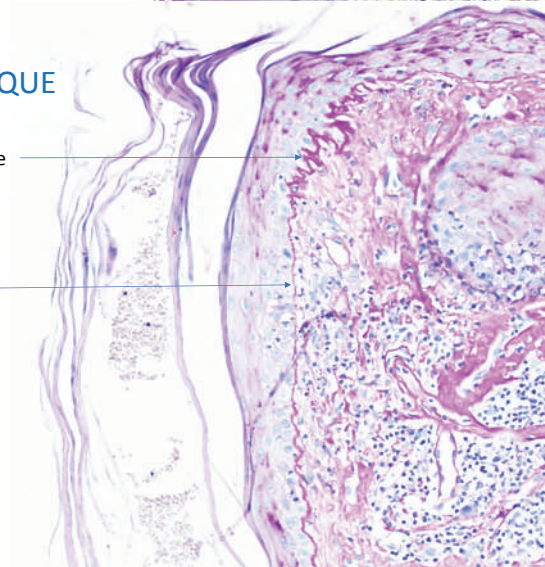
Altération des kératinocytes basaux



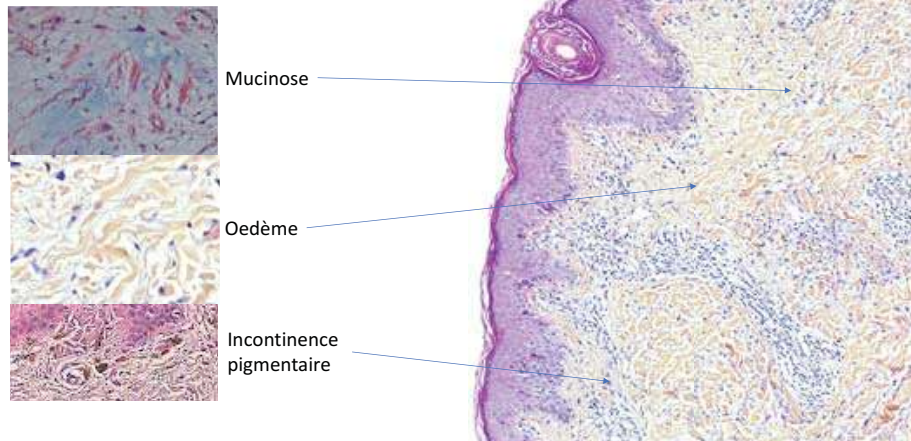
JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE

Épaississement de la membrane basale

Linéarisation de l'assise basale

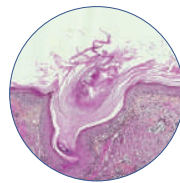


DERME



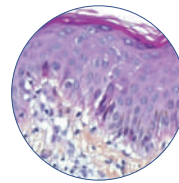
Quelles sont les atteintes selon la structure détruite ?

EPIDERME

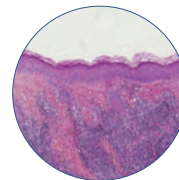


Bouchon corné

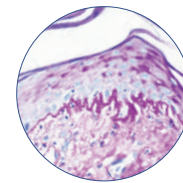
JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE



Altération kératinocytes basaux
Vacuolisation basale

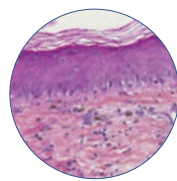


Linéarisation basale

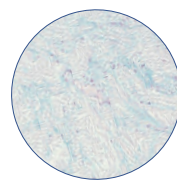


Epaississement
membrane basale

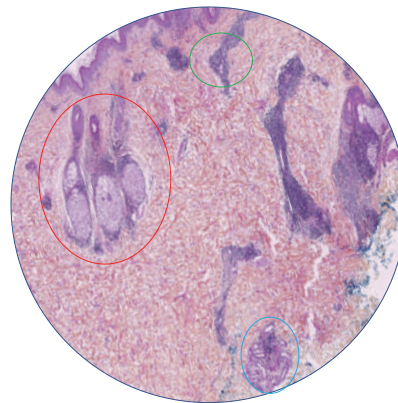
DERME



Incontinence pigmentaire



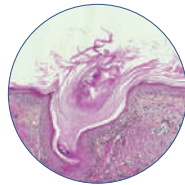
Mucinose
Oedeme dermique



Infiltrat lymphocytaire
Péri pilaire/sébacé (rouge) – pericapillaire (vert) – péri sudoral (bleu)

Rappel de l'impact clinique...

EPIDERME



Bouchon corné

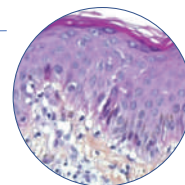


Hyperkératose folliculaire

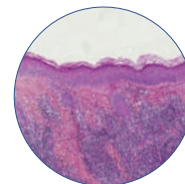
JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE



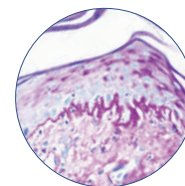
Atrophie cutanée



Altération kératinocytes basaux
Vacuolisation basale

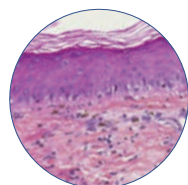


Linéarisation basale



Epaississement
membrane basale

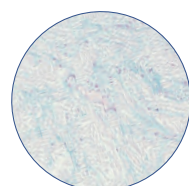
DERME



Incontinence pigmentaire



Hyperpigmentation



Mucinose
Oedeme dermique



Papules ou plaques
oedémateuses

Comment classer les lupus en fonction de l'atteinte histologique ?

Classification des différentes **formes cliniques** de lupus en fonction de l'**impact histologique**

Epiderme & jonction	Derme	Hypoderme	Autres (PNN)
• LE aigu • LE subaigu • LE chronique: ➢ Lupus discoïde ➢ Lupus à type d'engelure • LE bulleux • LE indéterminé/inclassable	• LE tumidus • Infiltrat lymphocytaire bénin de Jessner et Kanof	Panniculite lupique	• Pustulose amicrobienne des plis

Classification des différentes **formes cliniques** de lupus en fonction de l'**impact histologique**

épiderme & jonction	derme	hypoderme	Autres (PNN)
• LE aigu • LE subaigu • LE chronique: ➢ Lupus discoïde ➢ Lupus à type d'engelure • LE bulleux • LE indéterminé/inclassable	• LE tumidus • Infiltrat lymphocytaire bénin de Jessner et Kanof • Mucinoses ➢ REM syndrome ➢ Mucinoïse papulonodulaire associée aux connectivites	Panniculite lupique	• Pustulose amicrobienne des plis • Vasculite urticaire • Dermatose neutrophilique urticaire • Autres dermatoses neutrophiliques associées au LE ➢ Pyoderma gangrenosum ➢ Syndrome de Sweet

Dermatoses associées au lupus

Spécificités histologiques en fonction des différentes formes cliniques cutanées

Formes **FREQUENTES**
LE aigu - LE subaigu - LE chroniques

	LE aigu	LE subaigu	LE chronique
EPIDERME	<i>Similaire au LE discoïde</i> Hyperkératose folliculaire peu marquée ou absente	Nécroses kératinocytaires → pouvant faire évoquer à l'anatomopathologiste le diagnostic de <i>toxidermie</i> en l'absence du contexte	Plusieurs variantes histologiques
JONCTION	Epaississement de la membrane basale minime		
DERME	<i>Similaire au LE discoïde</i>	• Infiltrat lymphocytaire modéré prédominant dans le derme superficiel • Mucine interstitielle dermique marquée	

Spécificités

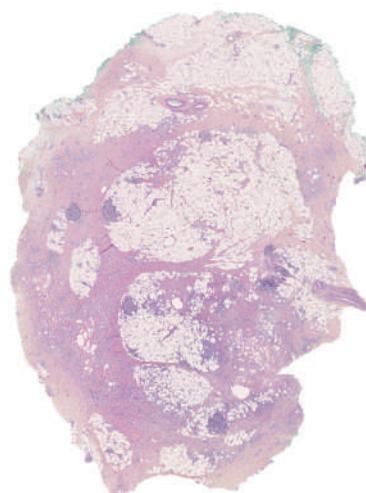
LE chroniques

LE discoïde
Prototype histologique ++ Lésions bien établies, microsémiologie évidente car l'impact histologique est important sur l'ensemble des structures cutanées (épiderme, annexes, derme)

Spécificités

LE chroniques

Panniculite
Hypodermite lymphocytaire lobulaire ou mixte (lobulaire et septale) - Foyers de nécrose hyaline du tissu adipeux - Oedème dermique, parfois intense
IFD +/- négative
Histologie souvent non spécifique → Diagnostic de panniculite lupique difficile → Diagnostic plus facile en cas d'association Panniculite + LE systémique ou panniculite + LE discoïde

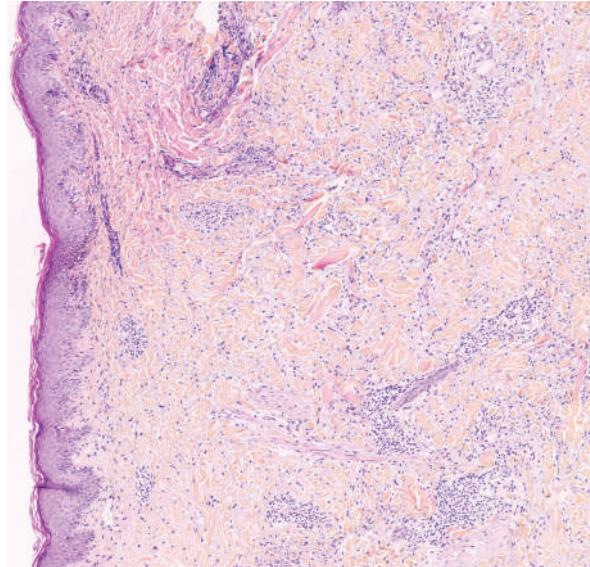


Spécificités

LE chroniques

Lupus Tumidus

- **Mucine dermique ++**
→ visible parfois sans coloration spéciale
- ATTENTION : épiderme souvent normal
- Dermite de l'interface moindre
- Infiltrat inflammatoire dermique comportant des cellules dendritiques plasmacytoïdes CD123+

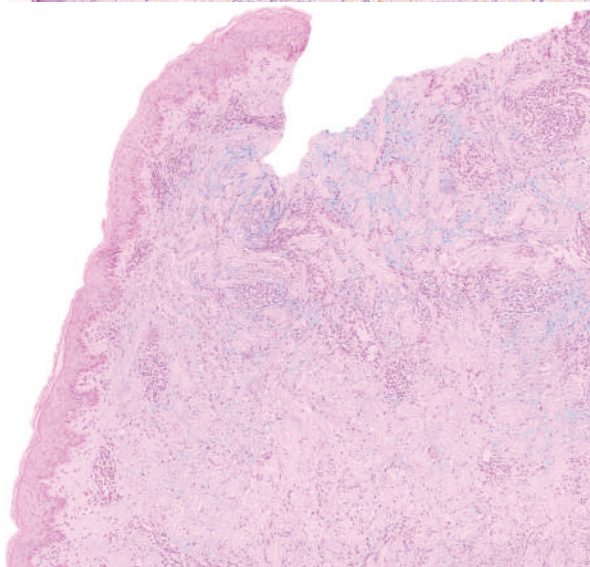


Spécificités

LE chroniques

Lupus Tumidus

- **Mucine dermique ++**
→ visible parfois sans coloration spéciale
- ATTENTION : épiderme souvent normal
- Dermite de l'interface moindre
- Infiltrat inflammatoire dermique comportant des cellules dendritiques plasmacytoïdes CD123+



BLEU ALCIAN : mise en évidence de la mucine

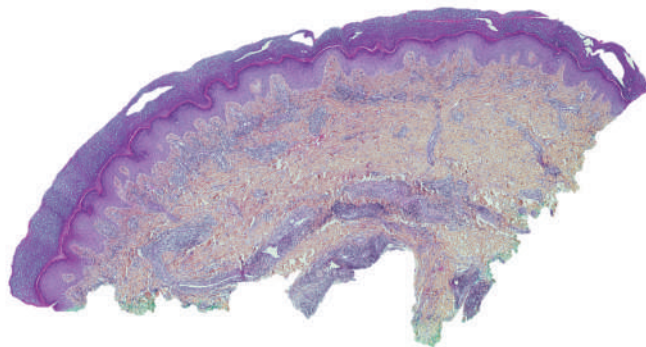
Spécificités

LE chroniques

Lupus engelure

Pas vraiment de spécificité
Hormis la localisation
acrale

Œdème dermique ++



Spécificités histologiques en fonction des différentes formes cliniques cutanées

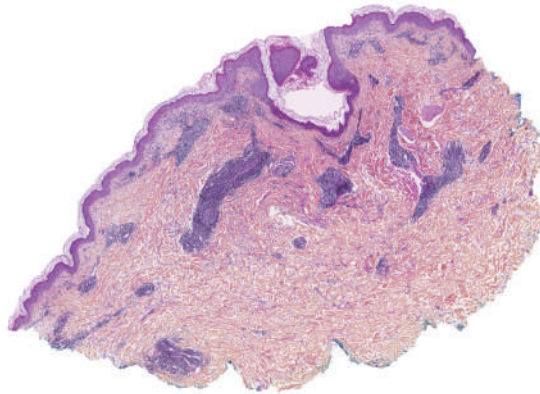
Formes **RARES**

Spécificités

Jessner Kanno

- **Infiltrat lymphocytaire en manchons périvasculaires**
- Essentiellement constitué de
 - **Lymphocytes T matures**
 - Associés à quelques lymphocytes B polyclonaux
- Pas de modifications épidermiques
- Pas de dermite de l'interface
- Pas d'hyperkératose folliculaire
- Moins de dépôts de mucine (par rapport au Lupus Tumidus)

IFD négative



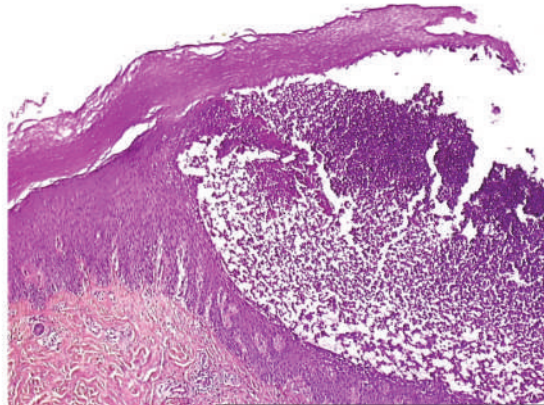
Spécificités

Lupus bulleux

Aspect histologique voisin de celui de la dermatite herpétiforme

- Bulles sous-épidermiques avec**
- Infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles
 - Souvent associé à une vascularite leucocytoclasique dermique

IFD généralement **positive**
→ dépôts d'IgG ou IgM et d'IgA à la jonction dermo-épidermique

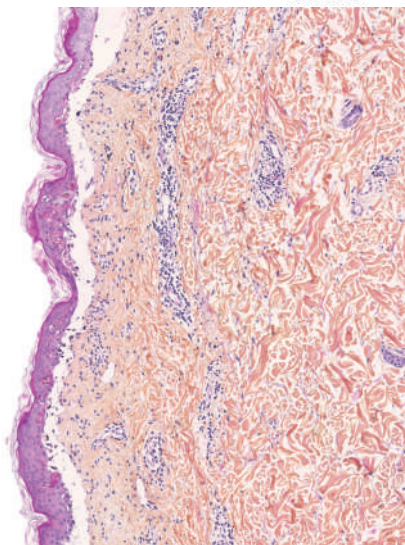


Service de Dermatologie
CHU Nord

Spécificités

Lupus-Lyell

Nécrose totale et étendue de l'épiderme

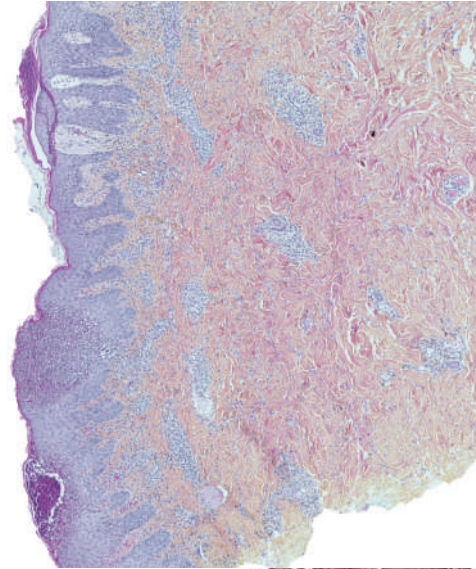


Spécificités

Pustulose amicrobienne des plis

- **Pustules spongiformes (multiloculaires)** intra-épidermiques
- **Infiltrat inflammatoire neutrophilique** dermique

IFD généralement négative

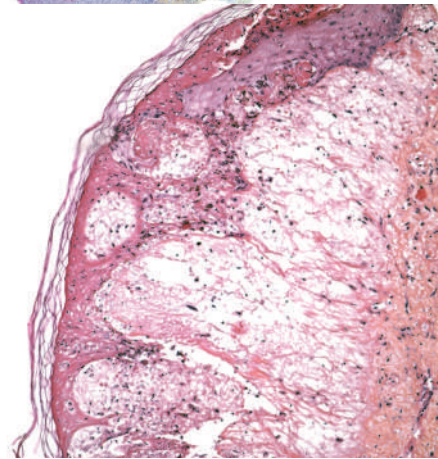


Spécificités

Syndrome de Rowell

Similaire à l'histologie de l'érythème polymorphe

- **Nécrolyse épidermique**
- **Spongiose**
- **Décollement bulleux** intra et/ou sous-épidermique par nécrose kératinocytaire



Quels examens
complémentaires histologiques
peuvent aider au diagnostic?

QUATRE examens possibles :

1. **IFD** (FRAIS ou MICHEL)
2. **PAS**
3. **Bleu Alcian**
4. **CD123**

1. Immunofluorescence directe = test de la bande lupique

- Dépôts **linéaires & granuleux** en bande à la jonction dermo-épidermique
 - Composés d'**immunoglobulines** (IgG et IgM, parfois IgA) et de **complément** C1q, C3, C4, ainsi que des composants du « complexe d'attaque membranaire » C5, C9
 - IgG: + spécifique
 - IgM: + commun

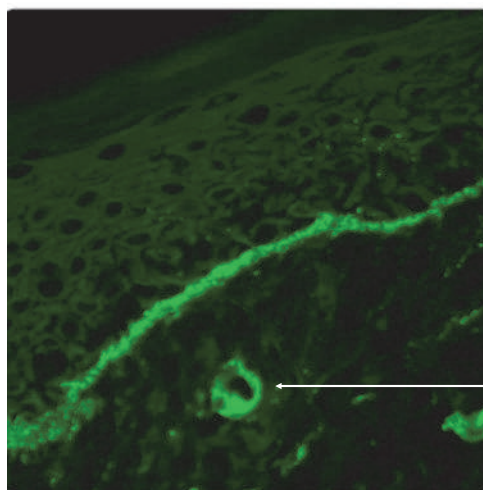
Sensibilité IFD :

90% : lupus aigu et chronique
60% : lupus subaigu
30% : LES (peau saine)

1. Immunofluorescence directe = test de la bande lupique

Faux négatif (10 à 25 % des cas) en cas de:

- Lésions **récentes** (moins de 1 mois) ou **très anciennes, cicatricielles**
- Lésions très **oedémateuses** (type tumidus)
- Lésions **traitées par corticoïdes topiques**
- **Lupus sans agression épidermique** : vérifier gaines pilaires, vaisseaux



Bande lupique

← Jonction

← Vaisseau

1. Immunofluorescence directe = test de la bande lupique

Faux négatif (10 à 25 % des cas) en cas de:

- Lésions **récentes** (moins de 1 mois) ou **très anciennes, cicatricielles**
- Lésions très **oedémateuses** (type tumidus)
- Lésions **traitées par corticoïdes topiques**
- **Lupus sans agression épidermique** : vérifier gaines pilaires, vaisseaux

1. Immunofluorescence directe = test de la bande lupique

Faux positifs en cas :

- Inflammation de la jonction dermo-épidermique, quelle qu'en soit la cause (dépôts granulaires mimant une bande lupique)
- Parfois liés à une simple photoexposition

→ « Fausses bandes lupiques »: moins épaisses et souvent composées uniquement d'IgM et de C3

Ooops !

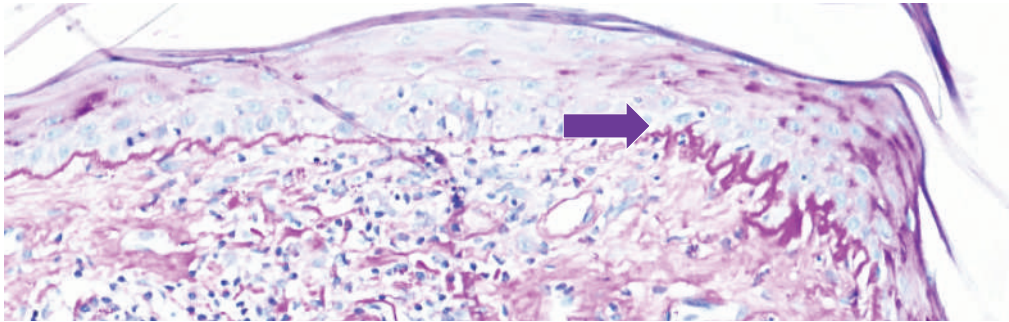
Possible de rattraper une IFD mal acheminée...

SI FIXATION EN FORMOL :

- Risque de faux-négatif
 - mais technique quand même possible...
 - diminue de moitié la sensibilité
- Technique alternative : **IHC anti-C4D**
 - permet de visualiser la fraction C4d du complément

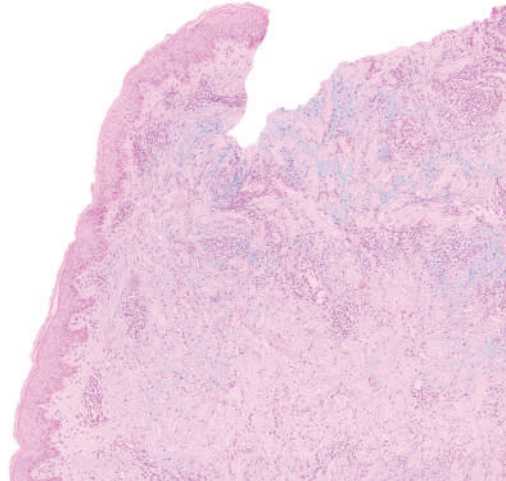
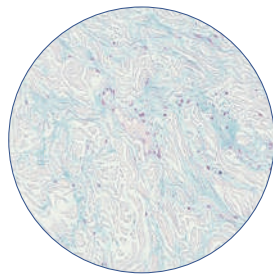
2. PAS

- Permet d'accentuer la visualisation de l'**épaississement de la basale**



3. Bleu alcian

- Mise en évidence de la **mucine**



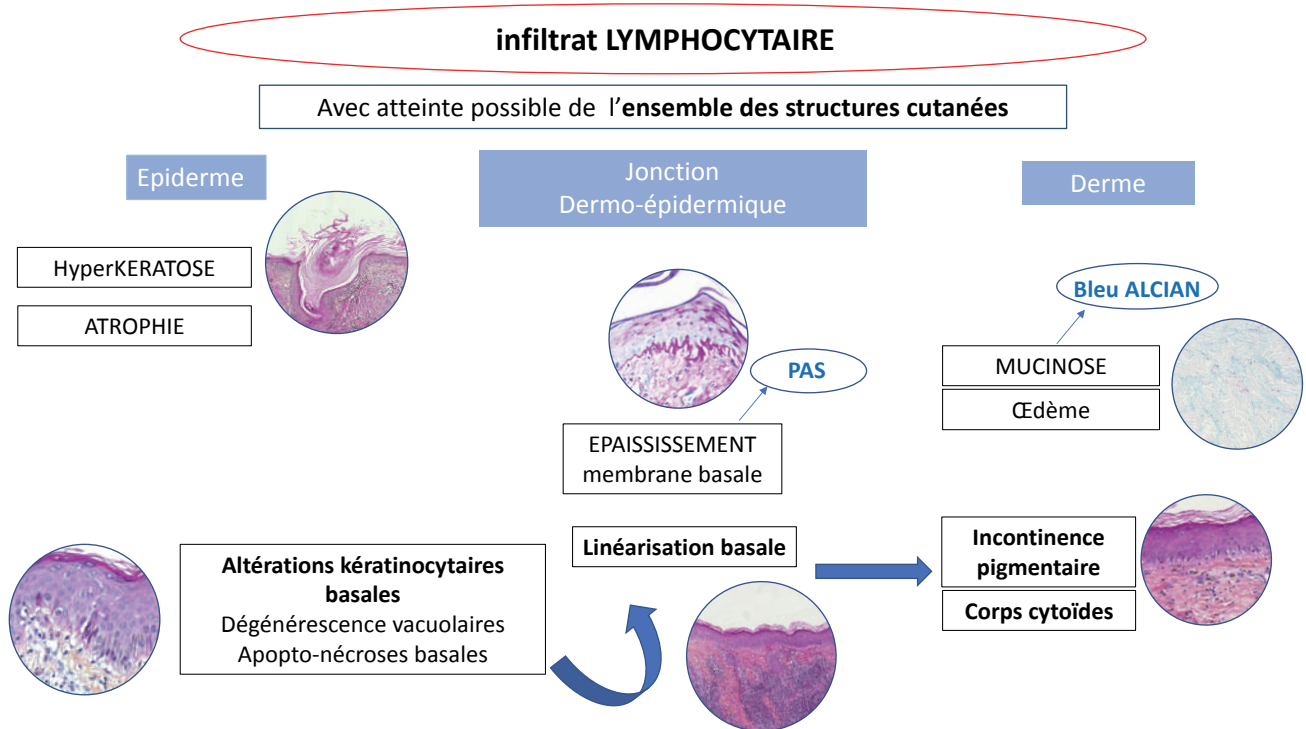
4. CD123

- Marquage des cellules dendritiques plasmacytoïdes (CD123⁺)
- Inflammation particulière associée aux **connectivites**
- Non spécifique du lupus
- Performance imparfaite : petite aide dans le diagnostic différentiel (ex: rosacée, lymphome etc...)

Wang et al. Am J Dermatopathol. 2018 ;40:265–71

Chen et al. Histopathology. 2019 ;74:908–16

SCHEMA DE SYNTHESE

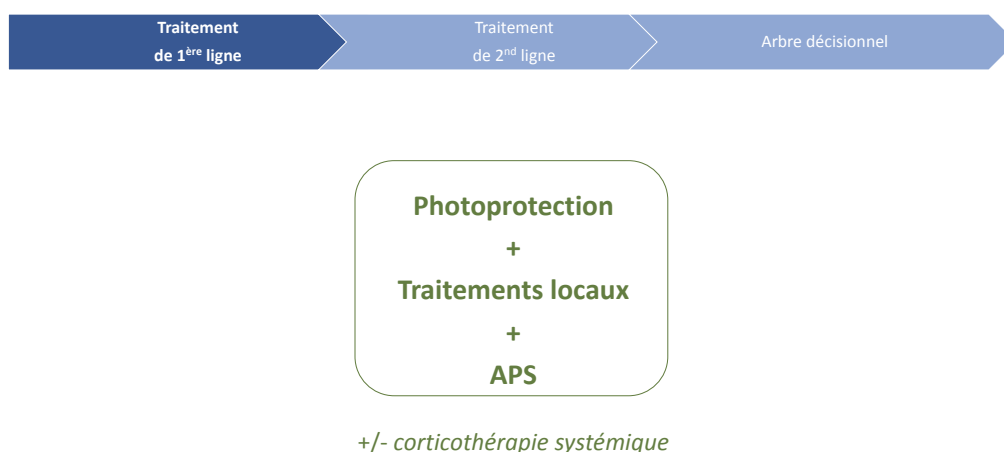


L'ensemble des images histologiques ont été fournies par
le Docteur N. Macagno
Service d'anatomopathologie de l'hôpital de la Timone
ainsi que par le Professeur Berbis

Bibliographie

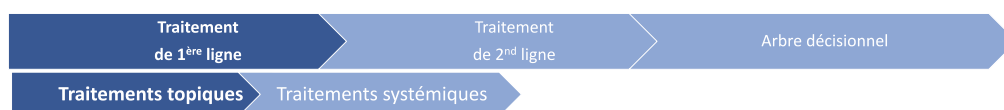
- Saurat JH. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6^{ème} éd. 2017. 1330p
- Brian J. Hall. Diagnostic Pathology: Nonneoplastic Dermatopathology. ELSEVIER-MASSON - 2nd éd. 2016. 768p
- Calonje JE. McKee's Pathology of the skin. ELSEVIER-MASSON- 4^{ème} éd. 2019. 1906p
- Wang ML, Chan MP. Comparative Analysis of Chilblain Lupus Erythematosus and Idiopathic Perniosis: Histopathologic Features and Immunohistochemistry for CD123 and CD30. Am J Dermatopathol. 2018 ;40:265–71
- Chen SJT, Tse JY, Harms PW, Hristov AC, Chan MP. Utility of CD123 immunohistochemistry in differentiating lupus erythematosus from cutaneous T cell lymphoma. Histopathology. 2019;74:908–16

Traitement des lupus érythémateux cutanés



Mesures communes à tous les types de LEC

- Arrêt des médicaments imputables en cas de lupus induit
- **Photoprotection**
 - **Vestimentaire**
 - **Écrans solaires à fort indice protecteur (SFP > 50)** en quantité suffisante
 - 2 mg/cm² ⁽¹⁾
 - effet protecteur de ces écrans sur l'apparition de lésions cutanées lupiques photo-induites démontré dans des études comparatives en double aveugle intra-individuelles ⁽²⁾⁽³⁾



➤ Dermocorticoïdes

- A éviter sur de longues périodes (> 6 semaines) surtout sur le visage
 - Risque d'atrophie cutanée, dermite cortisonée

➤ Anti-calcineurine topiques (*Tacrolimus 0,1% 2 fois par jour*)

- Efficacité par ordre décroissant: Lupus tumidus > Lupus subaigu >> Lupus discoïde ⁽³⁾
- Efficacité supérieure en cas de lésions récentes ⁽⁵⁾
- **Hors AMM**
- Moins efficaces que le propionate de clobétasol dans le lupus discoïde
 - Mais moins d'effets indésirables locaux (pas atrophie, télangiectasie ou éruption acnéiforme) ⁽⁵⁾
- Pas d'intérêt montré à l'association tacrolimus 0,3% avec du propionate de clobétasol 0,05% dans le même excipient dans une série limitée ⁽⁶⁾
 - **Au total: Mieux supportés sur le visage que les dermocorticoïdes avec une activité comparable** ⁽³⁻⁵⁾



➤ Antipaludéens de synthèse (APS) *en 1ère intention*

- Effet bénéfique des APS largement reconnu à la fois sur les lupus cutanés et le lupus systémique ⁽⁷⁻¹⁰⁾
- **Hydroxychloroquine (HCQ):** Plaquenil® préféré à la chloroquine (CQ) du fait d'un **risque oculaire moins important** ⁽¹¹⁾

- Pour **tous les patients atteints de lupus sauf contre-indication** ⁽¹²⁻¹⁴⁾
- Comprimé pelliculé à 200 mg
- Généralement prescrite à la dose de **400 mg/j** (2 comprimés par jour)
- Efficacité jugée à partir de 3 mois de traitement
→ 50 à 90% d'amélioration clinique à 3 mois de traitement ⁽¹⁵⁾



➤ Autres antipaludéens de synthèse (APS)

❑ Chloroquine (CQ): Nivaquine®

- AMM en France pour le traitement du lupus et la prévention des lucites
- **Toxicité oculaire plus importante que l'HCQ**



En cas d'inefficacité des APS

→ Remplacement de l'HCQ par un autre APS



En cas d'inefficacité des APS

→ Remplacement de l'HCQ par un autre APS

➤ Chloroquine

- 400mg HCQ est équivalent à 250mg de CQ ⁽¹⁶⁾
- **Efficacité intéressante++**
→ Réponse cutanée du switch thérapeutique de 56% à 3 mois si changé pour inefficacité ⁽¹⁶⁾
- Mais **effets transitoires** → rechutes ++ ^(16, 17)
- Ne pas associer avec l'HCQ: aggravation rétinopathie



➤ Corticothérapie générale

- Efficace sur les lupus cutanés à des doses généralement supérieures ou égales à 0,5 mg/kg/jour
- Amélioration rapide les lésions ⁽¹²⁾

➤ Posologie:

- **0,5 à 1mg/kg/j pendant 2 à 4 semaines puis décroissance progressive**
- **En minimisant les doses autant que possible** : ≤ 7.5 mg/jour d'équivalent prednisone++ ⁽¹²⁾
- **A arrêter dès que possible: Non recommandé à long terme**



➤ Corticothérapie générale

- Encore classée parmi les traitements de première ligne ⁽¹³⁾
- En addition aux APS

Traitement d'exception des formes très actives et/ou sévères et/ou réfractaires et en l'absence de contre-indication

- Plus souvent utilisée (58,1% des cas) et de manière la plus efficace (96,8%) en cas de LECA
→ probablement due à la plus forte association du LECA avec un LES⁽¹⁸⁾
- Option: Pulse therapy par bolus IV 1g/ jour de méthylprednisolone en cas de LE cutané réfractaire⁽¹⁹⁾
→ Moins d'effets secondaires systémiques



En cas d'inefficacité de plusieurs APS (HCQ et CQ)

Environ 40% de non-réponse au traitement de 1^{ère} ligne ⁽²⁰⁾

Options thérapeutiques:

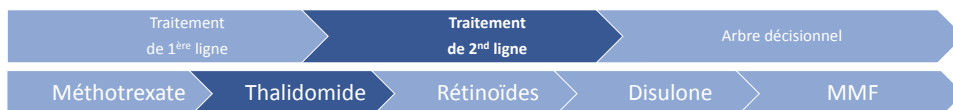
- Méthotrexate
- Thalidomide
- Rétinoïdes
- Disulone
- Mycophénolate Mofétil (MMF)



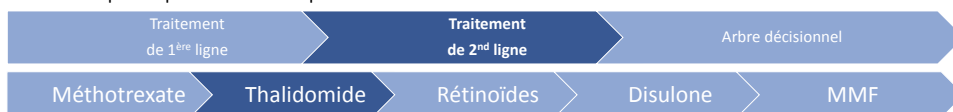
- Evalué comme traitement de 2nd ligne du LE cutané ^(20, 21, 22)
- Efficace à **petites doses** (10-25 mg/semaine)
- Efficacité plus importante en cas de **LE subaigu et discoïde** ^(21, 23)
- Pas de durée de traitement établie
→ A maintenir tant que persistent efficacité et tolérance ⁽¹³⁾
- Supplémentation en folates associée pour limiter les effets secondaires ⁽²⁴⁾



Proposé en 2nd ligne
En association aux APS ⁽¹²⁾



- Effet anti-inflammatoire puissant sur les lésions de LE cutané ⁽²⁵⁾
- Cas de rémissions complètes de lésions cutanées réfractaires de LE subaigu et discoïde ^(26, 27)
- **Risque de neuropathie périphérique irréversible** chez 17-27% des patients ⁽²⁸⁻³¹⁾
→ limitant son utilisation aux cas de LE cutanés réfractaires
- **Lenalinomide** (traitement apparenté)
- Risque de neuropathie périphérique moindre avec le lenalinomide ⁽³²⁾
- Réponse cutanée favorable et rapide (dès 15 jours) à 5-10mg/jour de lenalinomide chez la majorité des patients ⁽³³⁾
- Mais pas de prévention du risque de LES voire induction de LES sous lenalinomide ⁽³⁴⁾



Risque élevée de neuropathie périphériques irréversibles

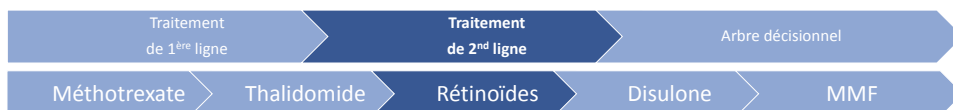
+
Contre indication stricte pendant la grossesse



Indiqué seulement pour des **cas sélectionnés de LE cutanés réfractaires** à plusieurs traitements ^(12, 13)
En addition des APS
Dose initiale 200mg/jour puis diminution jusqu'à dose minimale efficace

NB: Prendre en compte l'effet sédatif et prothrombotique

Lenalinomide non recommandé

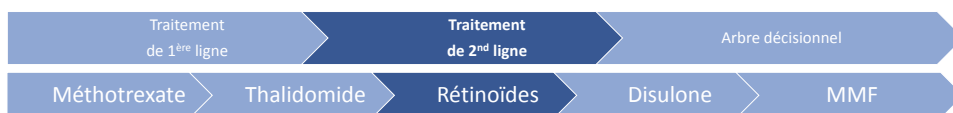


➤ **Acitrétine ++**

Particulièrement efficace en cas de **lésions hyperkératosiques et/ou verruqueuses de LE discoïde** des extrémités des membres (mains, pieds, jambes) ^(35, 36)

➤ **Isotrétinoïne**

Efficacité suggérée dans plusieurs études sur les lésions de LE **subaigu et discoïde** ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾



- Utilisés entre 20 et 35 mg/jour
- **Réponse rapide** dans les 2 à 6 semaines ⁽⁴³⁾
- Mais **rechutes fréquentes à l'arrêt** ⁽⁴⁰⁾

Acitrétine proposé en 2nd ligne
Particulièrement en cas de **lupus hyperkératosique verruqueux** ^(12, 13, 41, 42)
Efficacité: LE discoïde > LE subaigu >> LECA
En addition aux APS



- Efficacité montrée dans plusieurs cas reports et séries de cas
- Tous types de LE cutanés confondus: efficacité chez plus de 50% des patients ⁽⁴⁴⁾
- Utilisé plus particulièrement dans le traitement de:
 - LE discoïde ⁽⁴⁵⁾
 - Panniculite lupique ^(46, 47)
 - LE subaigu ^(48, 49, 50) avec ou sans ulcérations buccales ⁽⁴⁴⁾
 - Vasculite urticarienne ⁽⁴⁹⁾
 - Dermatose neutrophilique urticarienne ⁽⁵¹⁾
 - Lupus bulleux ⁽⁵²⁾



- Bien toléré sous réserve d'une **surveillance hématologique régulière (hémolyse++)**
- Attention au risque de **neuropathie sensitive et motrice** plus particulièrement en cas de traitement prolongé

Option thérapeutique de 1ère ligne en cas de **lupus bulleux**
 Traitement de 2ème ligne en cas de **LE cutané réfractaire**
 En addition aux APS
Débuter à dose faible: 50mg/jour, puis augmentation progressive
 Sans dépasser 1.5 mg/kg/jour
Dosage du G6PD à réaliser avant de débiter le traitement++



- Utilisation connue comme immunosuppresseurs en cas de transplantation
- Peu d'études contrôlées randomisées dans les maladies auto-immunes (**hors AMM**)
- Efficacité rapportée dans **plusieurs types de LE cutanés réfractaires** ^(20, 53, 54), y compris:
 - **Lupus engelure** ⁽⁵⁵⁾
 - **LE discoïde palmoplantaire** ⁽⁵⁶⁾
 - **LE subaigu** ⁽⁵⁷⁾
- **Toxicité hématologique, hépatique et rénale** imposant une **surveillance biologique mensuelle**
- Risque de **diarrhées** non négligeable
 - Risque de troubles digestif moindre en cas d'utilisation d'acide mycophénolique (Myfortic®), sa forme gastro-résistante ⁽⁵⁸⁾
 - Efficacité montrée de l'acide mycophénolique plus particulièrement dans le lupus subaigu ⁽⁵⁹⁾
 - Peu d'études à ce jour dans le LE cutané par ailleurs



Recommandé en 2^{ème} (12) **voire 3^{ème} ligne** (13) en cas de **LE cutané réfractaire**

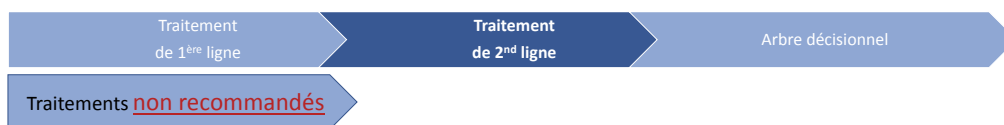
En addition aux APS

Dose initiale 2x500mg/ jour

Augmentation progressive jusqu'à 3g/ jour en fonction de la réponse clinique ⁽¹³⁾

Alternative possible suggérée par acide mycophénolique (Myfortic®) ⁽¹³⁾

- Autres immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide et cyclosporine)
→ **non recommandés en l'absence d'atteinte systémique** ⁽¹³⁾



IgIV

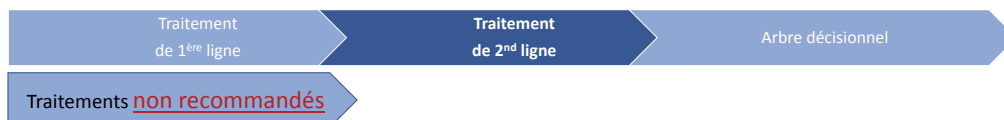
- Quelques case reports et séries de cas montrant des effets bénéfiques dans des cas de LE cutanés réfractaires ⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾
- Mais aussi quelques cas d'**aggravation de lésions cutanées** de LE subaigus et LECA ⁽⁶⁵⁾

Belimumab

- Pas d'essai thérapeutique avec une puissance suffisante à ce jour permettant de prouver son efficacité dans aucune spécificité d'organe ⁽¹³⁾

Anti TNF alpha ⁽¹³⁾

Pas d'essai thérapeutique concluant



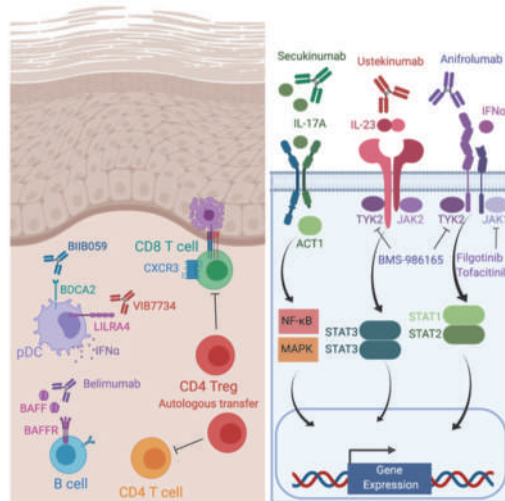
Rituximab

- Évalué en cas de LES réfractaire
- Essais de phase 3 en cours dans la néphrite lupique
- Amélioration des lésions cutanées dans quelques cases reports ⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾
- Efficacité non démontrée au cours de 2 études multicentriques contrôlées randomisées ^(69, 70)
- Quelques case reports de traitement efficace en cas de panniculites lupiques réfractaires ⁽⁷¹⁾

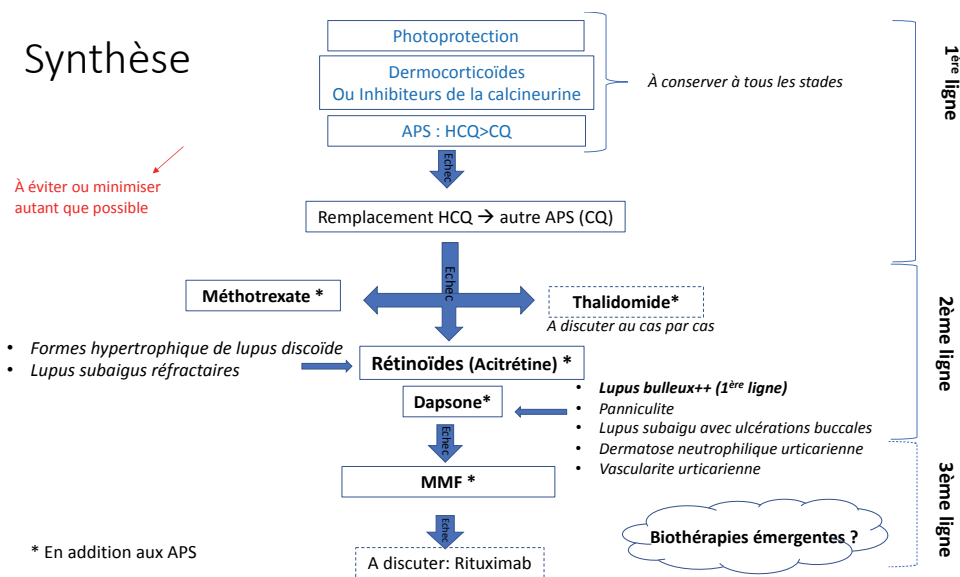
Niveau de preuve insuffisant pour permettre sa recommandation en pratique clinique

Biothérapies émergentes ⁽⁷²⁾

Molécule	Cible antigénique Localisation	Phase de l'essai en cours
Belimumab	BAFF (BLyS)	3
Ustekinumab	IL12/23 (sous unité p40)	3
Secukinumab	IL17A	2
Anifrolumab	IFNAR1 (Interferon alpha receptor)	3
Filgotinib	JAK1	2
Lanraplenib	SYK	En association
Tofacitinib	JAK1 et JAK3 (Janus kinase)	
BMS-986165	TYK2 (Tyrosine kinase)	2
BIIB059	BDCA2 (Blood dendritic cell antigen) → Cellules dendritiques	2
V1B7734	LILRA4 Leukocytes immunoglobulin-like receptor → cellules dendritiques + LTreg	1



Synthèse



Bibliographie

- (1) Faurschau A, Wulf HC et al. Kuhn A, Gensch K, Haust M et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus : a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. J Am Acad Dermatol. 2011; 64 : 37-48
- (2) Stege H, Budde MA, Grether-Beck S et al. Evaluation of the capacity of sunscreens to photoprotect lupus erythematosus patients by employing the photoprovocation test. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2000; 16 : 256-259
- (3) Kuhn A, Gensch K, Haust M et al. Efficacy of tacrolimus 0. 1% ointment in cutaneous lupus erythematosus : a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2011; 65 : 54-64
- (4) Böhm M, Gaubitz M, Luger TA, Metz D, Bonsmann G. Topical tacrolimus as a therapeutic adjunct in patients with cutaneous lupus erythematosus. A report of three cases. Dermatol Basel Switz. 2003;207(4):381-5
- (5) Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus : a randomized, double-blind, bilateral comparison study. Br J Dermatol. 2007; 156 : 191-192
- (6) Madan V, August PJ, Chalmers RJ. Efficacy of topical tacrolimus 0. 3% in clobetasol propionate 0.05% ointment in therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus : a cohort study. Clin Exp Dermatol. 2010; 35 : 27-30
- (7) Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Ann Rheum Dis 2010;69:20-8
- (8) The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulphate in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1991;324:150-4
- (9) Meinao I, Sato E, Andrade L, et al. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. Lupus 1996;5:237-41
- (10) Williams H, Egger M, Singer J, et al. Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1994;21:1457-62

Bibliographie

- (11) Costedoat-Chalumeau N, Dunogu   B, Leroux G, et al. A critical review of the effects of hydroxychloroquine and chloroquine on the eye. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015; 49:317–26
- (12) Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:736–745
- (13) Kuhn A, Aberer E, Bata-Csorgo Z et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J EADV*. 2017; 31, 389–404
- (14) Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Hydroxychloroquine : the cornerstone of lupus therapy. *Lupus*. 2008; 17 : 271-273
- (15) Van Beek MJ, Piette WW. Antimalarials. *Dermatol Clin*. 2001; 19 : 147-160
- (16) Chasset F, Laurent Arnaud L, Jachiet M et al. Changing antimalarial agents after inefficacy or intolerance in patients with cutaneous lupus erythematosus: A multicenter observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78: 107-114
- (17) 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; 147:1261-1267
- (18) Siggis J, Biazar C, Landmann A et al. Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2013; 12: 694–702
- (19) Goldberg JW, Lidsky MD. Pulse methylprednisolone therapy for persisting subacute cutaneous lupus. *Arthritis Rheum*. 1984; 27: 837–838.
- (20) Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(6):e179-e193

Bibliographie

- (21) Wenzel J, Brahler S, Bauer R, et al. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol*. 2005;153 : 157–62
- (22) Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus*. 2014;23:225–35
- (23) Garza-Mayers AC, McClurkin M, Smith GP. Review of treatment for discoid lupus erythematosus. *Dermatol Ther*. 2016 ;29:274–83
- (24) Chang AY, Werth VP. Treatment of cutaneous lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2011; 13: 300–307
- (25) Baret I, De Haes P. Thalidomide: still an important second-line treatment in refractory cutaneous lupus erythematosus? *J Dermatolog Treat*. 2015; 26: 173–177
- (26) Volc-Platzter B, Wolff K. Treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with thalidomide. *Hautarzt*. 1983; 34: 175–178
- (27) Knop J, Bonsmann G, Happle R et al. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1983; 108: 461–466
- (28) Cuadrado MJ, Karim Y, Sanna G, Smith E, Khamashta MA, Hughes GR. Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens. *Am J Med*. 2005; 118: 246–250
- (29) Briani C, Z  ra G, Rondinone R et al. Thalidomide neurotoxicity: prospective study in patients with lupus erythematosus. *Neurology*. 2004; 62: 2288–2290
- (30) Housman TS, Jorizzo JL, McCarty MA, Grummer SE, Fleischer AB Jr, Sutej PG. Low-dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 50–54
- (31) Frankel HC, Sharon VR, Vleugels RA, Merola JF, Qureshi AA. Lower-dose thalidomide therapy effectively treats cutaneous lupus erythematosus but is limited by neuropathic toxicity. *Int J Dermatol*. 2013; 52: 1407–1409
- (32) Olivier-Abbal P, Teisseyre AC, Montastruc JL. Comparison of serious adverse reactions between thalidomide and lenalidomide: analysis in the French Pharmacovigilance database. *Med Oncol*. 2013; 30: 733

Bibliographie

- (33) Shah A, Albrecht J, Bonilla-Martinez Z et al. Lenalidomide for the treatment of resistant discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2009; 145: 303–306
- (34) Gensburger D, Kawashima M, Marotte H, Kanitakis J, Miossec P. Lupus erythematosus with leflunomide: induction or reactivation? *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 153–155
- (35) Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, Kind P, Mensing H. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol*. 1992; 127: 513–518
- (36) Al-Mutairi N, Rijhwani M, Nour-Eldin O. Hypertrophic lupus erythematosus treated successfully with acitretin as monotherapy. *J Dermatol*. 2005; 32: 482–486
- (37) Newton RC, Jorizzo JL, Solomon AR Jr et al. Mechanism-oriented assessment of isotretinoin in chronic or subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1986; 122: 170–176
- (38) Vena GA, Angelini G. Use of oral isotretinoin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *G Ital Dermatol Venereol*. 1989; 124: 311–315
- (39) Furner BB. Subacute cutaneous lupus erythematosus response to isotretinoin. *Int J Dermatol*. 1990; 29: 587–590
- (40) Shornick JK, Formica N, Parke AL. Isotretinoin for refractory lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24: 49–52
- (41) Jessop S, Whitelaw DA, Grainge MJ, Jayasekera P. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD002954
- (42) Green PJ, Pasternak S. Hypertrophic and ulcerated discoid lupus erythematosus. *J Cutan Med Surg*. 2012 ;16:453–7
- (43) Ruzicka T, Meurer M, Bieber T. Efficiency of acitretin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1988; 124: 897–902
- (44) Klebes M, Wutte N, Aberer E. Dapsone as second-line treatment for cutaneous lupus erythematosus? A retrospective analysis of 34 patients and a review of the literature. *Dermatology*. 2016; 232: 91–96
- (45) Lindskov R, Reymann F. Dapsone in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologica*. 1986; 172: 214–217

Bibliographie

- (46) Ujiie H, Shimizu T, Ito M, Arita K, Shimizu H. Lupus erythematosus profundus successfully treated with dapsone: review of the literature. *Arch Dermatol*. 2006; 142: 399–401
- (47) Bohm I, Bruns A, Schupp G, Bauer R. ANCA-positive lupus erythema- todes profundus. Successful therapy with low dosage dapsone. *Hautarzt*. 1998; 49: 403–407
- (48) McCormack LS, Elgart ML, Turner ML. Annular subacute cutaneous lupus erythematosus responsive to dapsone. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 11: 397–401
- (49) Holtman JH, Neustadt DH, Klein J, Callen JP. Dapsone is an effective therapy for the skin lesions of subacute cutaneous lupus erythematosus and urticarial vasculitis in a patient with C2 deficiency. *J Rheumatol*. 1990; 17: 1222–1225
- (50) Fenton DA, Black MM. Low-dose dapsone in the treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 1986; 11: 102–103
- (51) Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: A review. *Ann Dermatol Venereol*. 2018;145:735-740
- (52) Ludgate MW, Greig DE. Bullous systemic lupus erythematosus responding to dapsone. *Australas J Dermatol*. 2008; 49: 91–93
- (53) Gammon B, Hansen C, Costner MI. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 717–721
- (54) Sadlier M, Kirby B, Lally A. Mycophenolate mofetil and hydroxychloroquine: an effective treatment for recalcitrant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66: 160–161
- (55) Boehm I, Bieber T. Chilblain lupus erythematosus Hutchinson: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol*. 2001; 137: 235–236
- (56) Goyal S, Nousari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 142–144
- (57) Schanz S, Ulmer A, Rassner G, Fierlbeck G. Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 2002; 147: 174–178

Bibliographie

- (58) Kamar N, Oufroukhi L, Faure P, et al. Questionnaire-based evaluation of gastrointestinal disorders in de novo renal-transplant patients receiving either mycophenolate mofetil or enteric-coated mycophenolate sodium. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:2231-6
- (59) Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM, Huger M, Altmeyer P, Gambichler T. Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy. *Br J Dermatol*. 2007; 156: 1321– 1327
- (60) Piette J, Frances C, Roy S, Papo T, Godeau P. High-dose immunoglobulins in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus. Open trial in 5 cases. *Arthritis Rheum*. 1995; 38: S304
- (61) Genereau T, Chosidow O, Danel C, Cherin P, Herson S. High-dose intravenous immunoglobulin in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 1124–1125
- (62) Lampropoulos CE, Hughes GR, Cruz D.P.D. Intravenous immunoglobulin in the treatment of resistant subacute cutaneous lupus erythematosus: a possible alternative. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 981–983
- (63) Goodfield M, Davison K, Bowden K. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus (LE). *J Dermatolog Treat*. 2004; 15: 46–50
- (64) Kreuter A, Hyun J, Altmeyer P, Gambichler T. Intravenous immunoglobulin for recalcitrant subacute cutaneous lupus erythemato- sus. *Acta Derm Venereol*. 2005; 85: 545–547
- (65) De Pita O, Bellucci AM, Ruffelli M, Girardelli CR, Puddu P. Intravenous immunoglobulin therapy is not able to efficiently control cutaneous manifestations in patients with lupus erythematosus. *Lupus*. 1997; 6: 415–417
- (66) Fanto M, Salemi S, Socciarelli F et al. A case of subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient with mixed connective tissue disease: successful treatment with plasmapheresis and rituximab. *Case Rep Rheumatol*. 2013; 2013: 857694
- (67) Hofmann SC, Leandro MJ, Morris SD, Isenberg DA. Effects of rituximab-based B-cell depletion therapy on skin manifestations of lupus erythematosus—report of 17 cases and review of the literature. *Lupus*. 2013; 22: 932–939

Bibliographie

- (68) Cieza-Díaz DE, Aviles-Izquierdo JA, Ceballos-Rodriguez C, Suarez-Fernandez R. Refractory subacute cutaneous lupus erythematosus treated with rituximab. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103: 555–557
- (69) Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 222–233
- (70) Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 1215–1222
- (71) Moreno-Suarez F, Pulpillo-Ruiz A. Rituximab for the treatment of lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol. Ther*. 2013; 26: 415–8
- (72) Little AJ, Vesely MD. Cutaneous Lupus Erythematosus: Current and Future Pathogenesis-Directed Therapies. *YJBM*. 2020; 93:81-95

Antipaludéens de synthèse (APS)

- Sulfate d'hydroxychloroquine (HCQ): Plaquenil®
- Sulfate de chloroquine (CQ): Nivaquine®



- Lupus érythémateux discoïde
- Lupus érythémateux subaigu
- Prévention des rechutes des lupus systémiques
- Autres indications:
 - Prévention des lucites
 - Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde



- Comprimé pelliculé à 200 mg
- Généralement prescrite à la dose de **400 mg/j** (2 comprimés par jour)
- En l'absence d'insuffisance rénale et hépatique
- Jusqu'à disparition des lésions
- Augmentation possible à 3 comprimés (600 mg) par jour, en cas de non-réponse
- Réduction progressive de la posologie après obtention de la rémission



- **Action anti-inflammatoire et immunomodulatrice**
 - Modification
 - chimiotactisme des leucocytes
 - phagocytose
 - présentation antigénique des cellules dendritiques
 - Action inhibitrice sur
 - phospholipase A2
 - synthèse des prostaglandines
 - production de cytokines telles que TNF α , IL6, IL1 et IFN γ
 - Activation des récepteurs TLR (Toll Like Receptors) -9 mais aussi -7, -8 et -3
- **Effet photoprotecteur**
- **Effet antiagrégant, hypolipémiant et hypoglycémique**



Taux sanguins variables

Pas d'action sur le taux sanguin	Augmentation du taux sanguin	Diminution du taux sanguin
- Médicaments pris conjointement - inhibiteurs ou activateurs du cytochrome P450 - IPP - anti-agrégants et anti-coagulants - IEC - Tabac - Ethnie - Prise unique ou 2 fois par jour	- Diminution de la clairance de la créatinine - Délai court entre la prise du médicament et le dosage → Pas de prise de dose le matin avant le dosage - IMC bas	- Abaissement - taux de plaquettes - taux de polynucléaires neutrophiles



• Toxicité rétinienne

- Atteinte bilatérale et relativement symétrique de la macula
- Caractère **dose-dépendant**: dose minimale efficace à privilégier
- **Longtemps asymptomatique**
 - ▣ Peut passer longtemps inaperçue en l'absence de dépistage systématique
- Baisse d'acuité visuelle bilatérale progressive au long cours, pouvant conduire à la cécité
- **Réversible à un stade précoce** → d'où l'intérêt du dépistage systématique++



➤ Métabolique:

Hypoglycémie

- Risque d'hypoglycémie sévère avec perte de connaissance pouvant mettre en jeu le pronostic vital
- Chez des patients traités ou non par des médicaments antidiabétiques

➤ Digestifs

- **Nausées**
 - Surviennent très rapidement après la prise du traitement
 - Peuvent être limitées par l'ingestion des comprimés au milieu d'un repas
- **Douleur abdominale, diarrhées, vomissements, anorexie**



➤ Cutanéomuqueux:

- **Prurit**
- **Modification ardoisée de la pigmentation de la peau ou des muqueuses**
- **Décoloration des cheveux, alopecie**
→ Ces anomalies disparaissent généralement après l'arrêt du traitement
- **Aggravation d'un psoriasis sous jacent**
→ A ne pas confondre avec une toxidermie type PEAG



Toxicité cardiaque

➤ **Allongement de l'intervalle QTc / troubles du rythme ventriculaire / torsades de pointe**

Chez certains patients à risque:

- Allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté
- Facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT tels que :
 - Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
 - Affections pro-arythmiques (bradycardie)
 - Antécédents de troubles du rythme ventriculaires
 - Hypokaliémie et/ou hypomagnésémie non corrigées
 - Traitement concomitant par des agents allongeant l'intervalle QT
- **NB: Augmentation de l'amplitude de l'allongement de l'intervalle QT avec l'augmentation des concentrations du médicament**

➤ **Toxicité cardiaque chronique:**

Cardiomyopathie
Troubles de la conduction (bloc de branche/bloc auriculo-ventriculaire)
Hypertrophie bi-ventriculaire



- **Rétinopathies**
- **Allaitement**
- En cas d'association avec le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone et la pipéraqune
→ risque majoré de troubles du rythme ventriculaire
→ notamment de **torsades de pointe**



➤ **Insuffisance hépatique ou rénale** → nécessité d'adapter la posologie

➤ **Psoriasis** → risque d'aggravation des lésions

➤ **Sujets atteints de porphyrie intermittente** → peut déclencher la survenue d'une crise aiguë

➤ **Sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD** → Cas isolés d'hémolyse intravasculaire rapportés chez des sujets déficitaires en G6PD recevant de la chloroquine

■ **Déficit connu en G6PD:** Prescription déconseillée

■ **Statut G6PD inconnu:** Pas de dépistage enzymatique systématique
→ Dépistage à discuter en fonction des antécédents familiaux et des origines ethniques
→ Conseillé chez les patients originaires d'Afrique, Asie, Inde, Moyen-Orient et Bassin Méditerranéen



Examen ophtalmologique:

Avant la mise en route du traitement
ou **au plus tard dans les six premiers mois** de traitement:

- Mesure de la meilleure **acuité visuelle** (AV) corrigée
- **Fond d'œil** (FO), pupilles dilatées, afin d'éliminer une maculopathie préexistante
- Examens de référence pour dépister une toxicité ultérieure associant:
 - Test subjectif: **champ visuel (CV) automatisé**: 10-2 (plus central) si non asiatique et 24-2 (plus large) si asiatique
 - Examen objectif
 - **Tomographie par cohérence optique** haute définition (OCT)
 - ou électrorétinogramme multifocal (ERGmf)
 - ou autofluorescence du fond d'œil

Examen ophtalmologique

- Contrôle **annuellement après cinq années d'exposition** à l'HCQ ou annuellement dès le début du traitement si au moins un facteur de risque parmi:
 - Dose > 5mg/kg
 - Insuffisance rénale (chute de 50 % de la clairance de la créatinine multiplie la toxicité rétinienne par 2 ce risque)
 - Prise concomitante de tamoxifène (également toxique pour la rétine avec une action synergique)
 - Maculopathie pré existante

En pratique: Avant la mise en route du traitement
ou au plus tard dans les six premiers mois de traitement
→ Puis annuellement après 5 ans de prise:

AV, OCT, CV
+/- ERGmf selon les résultats si anomalies du CV ou de l'OCT

Maculopathie occulte → OCT et CV: premiers paramètres altérés



➤ Ophtalmologique:

- **AV, OCT, CV**
- ERGmf selon les résultats si anomalies du CV ou de l'OCT
- 1 fois par an après 5 ans de prise ou 1 fois par an dès le début du traitement en présence d'un facteur de risque de toxicité rétinienne

➤ Cardiaque

- **ECG annuel**

Rétinoïdes

Acitrétine



AMM pour:

- Psoriasis
- Dermatoses liées à des troubles de la kératinisation
→ Ichtyose, maladie de Darier, kératodermies palmoplantaires
- Lichen plan

Dans le lupus érythémateux:

Proposé en 2nd ligne

Particulièrement en cas de **lupus hyperkératosique verruqueux**

Efficacité par ordre décroissant:
LE discoïde > LE subaigu >> LECA

En addition aux APS

Hors AMM



	Acitrétine
<u>Présentation</u>	Soriatane (gélules) 10mg ou 25mg
<u>Prescription</u>	• Liste 1 • Prescription initiale réservée aux dermatologues • Renouvellement non restreint



- Analogue aromatique de la vitamine A
- Normalise les processus de:
 - Prolifération cellulaire
 - Différenciation cellulaire
 - Kératinisation de l'épiderme



Peau, muqueuses, phanères

→ Dépendant de la dose administrée et de la durée de traitement

Sécheresse et inflammation des muqueuses

- **Oculaires:** Xérophtalmie, voire blépharo-conjonctivite
→ intolérance au port des lentilles de contact
- **Buccales:** xérostomie
- **Nasale:** épistaxis, rhinites

Cutané:

- **Xérose ++**
- **Chéillite ++**
- Prurit
- Alopecie
- Desquamation (palmoplantaire++)

Ongles:

- **Onychorrhexie++** (fragilité anormale de l'ongle, marqué de sillons)
- **Ralentissement de la pousse unguéale**
- **Onychoschyzie** (dédoubllement de l'ongle)
- **Onychomadèse** (décollement de l'ongle du lit unguéal à départ proximal)
- **Onycholyse, onychoptose**
- **Paronychies, botryomycomes périunguéaux**



Tératogénicité++

Contraception efficace obligatoire

- 1 mois avant le début du traitement
- Pendant toute la durée du traitement
- + pendant **3 ans supplémentaires** après la fin du traitement



Effets musculosquelettiques

- Fréquent: Arthralgie, myalgie
- Rare: Douleur osseuse, exostose
→ peut entraîner la progression d'une hyperostose existante, l'apparition de nouvelles lésions hyperostosantes ou des calcifications ligamentaires

Troubles du système nerveux

- Fréquent: céphalées
- Très rare: HTIC
→ ++ si association avec les cyclines

Métaboliques

- Élévation transitoire et réversible des transaminases et des phosphatases alcalines
- Hypertriglycéridémie
- Hypercholestérolémie avec élévation du rapport LDL / HDL
- **Très rare:**
Diminution de la vision nocturne



- Grossesse et allaitement
- Femme en âge de procréer (*sauf si toutes les précautions d'emploi sont remplies*)
- Consommation d'alcool chez la femme en âge de procréer pendant toute la durée de traitement + pendant les 2 mois qui suivent son arrêt, en raison du risque malformatif
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale sévère
- Hyperlipidémie
- Hypervitaminose A ou prise concomitante de vitamine A
- Association avec les tétracyclines : Risque d'HTIC
- Prise concomitante d'autres rétinoïdes



Don du sang

Exclusion du don de sang au cours du traitement et **pendant 3 ans après la fin du traitement**

→ risque potentiel pour les fœtus des femmes enceintes transfusées



- HCG plasmatiques
- ASAT, ALAT, GGT, PAL
- Triglycérides, Cholestérol total, HDLc, LDLc



➤ Dosage bHCG plasmatiques

- 1 fois par mois pendant le traitement
- **Puis tous les mois pendant une période de 3 ans à compter de l'arrêt du traitement**
- **Pas de consommation d'alcool pendant le traitement**
+ pendant les 2 mois qui suivent son arrêt
→ transformation d'acitrétine en étrétinate favorisée par l'ingestion d'alcools
→ étrétinate = tératogène et demi-vie d'élimination d'environ 120 jours

➤ ASAT, ALAT, GGT, PAL

➤ Triglycérides, Cholestérol total, HDLc, LDLc

- 1 mois après le début du traitement
- puis tous les 3 mois



➤ Troubles psychiatriques:

Cas de dépression, dépression aggravée, anxiété et changements de l'humeur rapportés
→ **Attention particulière nécessaire chez les patients ayant des antécédents de dépression**

➤ Patients à haut risque:

- Diabétiques
- Alcooliques ou avec des antécédents d'alcoolisme
- Facteurs de risques cardiovasculaires
- Désordre du métabolisme lipidique

- Surveillance plus fréquente des taux sériques de lipides et/ou de la glycémie
- Surveillance plus fréquente de la pression artérielle sanguine

➤ Diabétiques

Risque de modification de la tolérance au glucose
→ Surveillance de la glycémie en début de traitement++

Disulone



- AMM : Lupus bulleux
- Efficace dans le lupus
 - avec atteinte urticarienne ou bulleuse
 - ou
 - associé à des ulcérations buccales



- Per os
- Comprimés de 100mg

Composition	Par comprimé
Dapsone	100mg
Oxalate de fer	200 mg

- **100mg/j** soit un comprimé par jour



- **Antibiotique** antibactérien de la famille des sulfones
- **Action sur les fonctions des polynucléaires neutrophiles**
 - inhibition des fonctions cytotoxiques des polynucléaires et inhibition de l'activité des lysosomes
- Demi-vie: 28 heures



• Hématologique:

- **Hémolyse dose dépendante**
 - quasi constante quelle que soit la dose
 - anémie hémolytique plus rare
 - si posologies supérieures ou égales à 200 mg/jour
 - chez les sujets déficients en G6PD recevant au moins 50 mg/jour
- **Méthémoglobinémie**
Signes d'appel: cyanose, dyspnée
- **Agranulocytose**: essentiellement durant les 3 premiers mois de traitement
- **Macrocytoses** avec ou sans anémie
- **Augmentation du taux de ferritine sérique** : Excès de fer pouvant conduire à une hépatosidérose



• Neurologiques :

- Céphalées, irritabilité, état maniaque
- Rares cas de neuropathies axonales (troubles moteurs et/ou sensitifs) touchant l'extrémité des quatre membres
 - généralement lentement réversibles à l'arrêt du traitement, parfois définitive

• Digestifs :

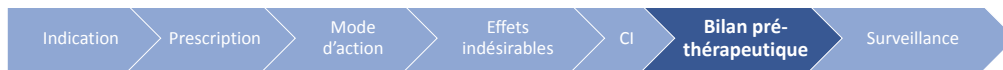
- Diarrhées, selles noires, nausées, vomissements
- Hépatite granulomateuse

• Cutané:

- Toxidermie (DRESS syndrome)
Autres: prurit, urticaire, érythrodermie, photosensibilité



- Hémoglobine < 9 g/dL
- Méthémoglobinémie
- Patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coéliquae)
NB: Contient de l'amidon de blé pouvant contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coéliquae
- Insuffisance hépatique ou rénale
- Déficit en G6PD



- NFS, Réticulocytes, LDH, haptoglobine → **Anémie hémolytique dose dépendante**
Ferritine, B9, B12
- Méthémoglobine
- Ionogramme sanguin, urée, créatininémie → **Élimination urinaire**
- Bilan hépatique complet → **Métabolisme hépatique**
- G6PD → **Contre indiqué en cas de déficit**
- HCG si femme en âge de procréer → **Tératogène++**
- ECG et ETT *si insuffisance cardiaque*



- **NFS + réticulocytes**
1 fois/semaine le 1er mois
Puis 1 fois par mois pendant les 5 mois suivants
Puis tous les 3 mois
- **Méthémoglobinémie**
1 fois par semaine pendant le premier mois
→ Diminution posologie si augmentation de la méthémoglobinémie (> 7 %)
et/ou apparition de manifestations cliniques (cyanose)
- **Surveillance des fonctions hépatique et rénale**
- **Examen clinique, y compris neurologique et cutané**
- **Photoprotection**

Méthotrexate



- Atteintes articulaires ou cutanées de lupus cortico-résistantes ou corticodépendantes
- **Hors AMM**
- Serait efficace surtout en cas de lupus subaigu ou lupus discoïde localisé



- **Per os** (comprimés de 2,5mg Novatrex®, Imeth® / comprimés à 10mg Imeth®) ou **sous-cutané** (Metoject®)
- **Traitement HEBDOMADAIRE**: une prise par semaine à jour fixe à spécifier sur l'ordonnance
- Dose totale entre **7,5 et 25mg par semaine** (15mg en moyenne)
→ à adapter selon le patient et la réponse obtenue
- Réponse au traitement généralement observée **après 4 à 8 semaines de traitement**
- Voie parentérale: meilleure biodisponibilité, meilleure observance
- **Association systématique d'acide folique** (Spéciafoldine®)
→ à ne pas prendre le même jour même jour
→ diminue l'hépatotoxicité + les effets secondaires digestifs (nausées, douleurs abdominales) ou cutanéomuqueux



- **Analogue de l'acide folique**, inhibant par compétition la dihydrofolate réductase nécessaire pour la synthèse des acides nucléiques
- Actions
→ antiproliférative
→ anti-inflammatoire (action sur le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles)
→ immunomodulatrice (action sur les lymphocytes T et cellules de Langerhans)
- Biodisponibilité orale bonne
→ mais absorption digestive variable au-delà de 20mg/semaine
- Élimination à 85 % rénale



Hématotoxicité

- Cytopénies à **pancytopenie**
- Survenue **précoce** (J7) ou **tardive** (4 à 6 semaines)
- Facteurs de risque:
 - Insuffisance rénale
 - Hypoalbuminémie
 - Erreur de prescription
 - Absence de prise d'acide folique



Hépatotoxicité

- **Anomalies fonction hépatique**
→ Elévation ALAT, ASAT, PAL, bilirubine
- **Fibrose hépatique**
→ Facteur de risque:
 - Syndrome métabolique
 - Stéatose hépatique
 - Consommation d'alcool



Toxicité pulmonaire

- **PID (pneumopathies interstitielles diffuses)**
→ souvent associée à une éosinophilie
- *Précoce*: **Pneumopathie immunoallergique**
- *Tardive*: **Fibrose pulmonaire**



Tératogénicité et fertilité

➤ **Tératogénicité**

- **Contraception efficace indispensable chez la femme et chez l'homme**
Pendant le traitement par méthotrexate
Et **pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement**
- *Pour les hommes*: pas de don de sperme pendant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt du méthotrexate

➤ **Fertilité:**

- Oligospermie, troubles du cycle menstruel, aménorrhée
- Diminution de la fertilité en affectant la spermatogenèse et l'ovogenèse pendant sa période d'administration
→ **Effets réversibles après l'arrêt du traitement**



➤ **Général:** Asthénie

➤ **Gastro-intestinales**

- Stomatite, dyspepsie, nausées, perte d'appétit, douleurs abdominales
- Ulcérations buccales, diarrhées

➤ **Cutané:**

- Photosensibilisation, alopecie
- Ulcères cutanés, vascularite



- Grossesse et allaitement
- Insuffisance hépatique sévère (contre-indication si bilirubine > 5 mg/l)
Cirrhose
Hépatite active
Exogénose chronique
- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 20mL/min
- Anomalie hématologique sévère
→ hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombopénie ou anémie sévère)
- Infections aiguës ou chroniques évolutives (tuberculose, VIH)
- Immunodépression
- Ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive
- Vaccination concomitante avec un vaccin vivant



Examens complémentaires à demander systématiquement en première intention

- NFS, plaquettes
- Transaminases, GGT, PAL, albuminémie
- Créatinine, clairance de la créatinine
- Sérologies VIH, VHB, VHC
- HCG si femme

- Radiographie pulmonaire



Examens complémentaires à conseiller

Chez les patients à risque d'hépatopathie: (éthylisme, obésité, stéatose hépatique)

- **FibroScan**
= Elastographie Impulsionnelle
→ Technique proche de l'échographie qui permet de déterminer la dureté du foie et l'atténuation ultrasonore
→ Permet une estimation de l'élasticité du foie et le degré de fibrose
→ Evaluation non invasive de la fibrose hépatique
- Ou **Fibrotest**
- Ou **Procollagène III**

Si pathologie pulmonaire:

- **Epreuves Fonctionnelles Respiratoires**
- **Scanner faible dose**



Vaccinations

- Mise à jour vaccinale si possible **au moins 2 semaines avant** le début du traitement

➤ DTP

➤ Vaccination anti pneumococcique

- Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (Prevenar 13®)
- suivie d'une injection de vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent (Pneumo 23®) 2 mois après

NB: Compte tenu de l'existence d'une fenêtre d'opportunité thérapeutique, on n'attendra pas la 2ème injection par Pneumo 23® à 2 mois pour débiter le MTX

➤ Vaccination antigrippale saisonnière

- **Vaccins vivants contre indiqués sous methotrexate:** fièvre jaune, varicelle, rougeole



- NFS plaquettes
- Bilan hépatique complet
- Urée créatinine

➡ Hebdomadaire le premier mois puis mensuel



Hématotoxicité

- **Macrocytose** habituelle
- **Anémie macrocytaire** rare → doit faire rechercher une carence en B9 ou en B12
- **Leucopénie < 3G/L ou neutropénie <1,5G/L**
 - Suspension du traitement et surveillance biologique rapprochée
 - Après normalisation de l'hémogramme: reprise MTX à demi-dose puis à pleine dose en fonction de l'évolution
- **Thrombopénie < 100 G**: suspension du traitement momentanée ou définitive selon l'évolution



Hépatotoxicité

- **Transaminases entre 1,5 et 3N:**
 - Poursuite du MTX avec surveillance des transaminases rapprochée au minimum tous les 15 jours
 - Normalisation du bilan: poursuite du MTX à l'identique
 - Persistance sans amélioration: diminution dose
 - Aggravation: avis hépatologue et suspension méthotrexate
- **Transaminases > 3N:**
 - Arrêt du MTX (et de tout autre médicament hépatotoxique) avec surveillance rapprochée des transaminases tous les 15 jours
 - Diminution des ASAT/ALAT entre 1,5 et 3 N : reprise du MTX demi-dose
 - Absence d'amélioration: arrêt définitif
- **Fibrose hépatique** **Toxicité hépatique cumulative**
Fibroscan/ Fibrotest ou Procollagène III: Surveillance annuelle

Thalidomide



- Traitement de seconde intention
- Traitement des formes cutanées du lupus érythémateux **résistantes à un traitement bien conduit par APS**



- Gélule à 50 mg
- Posologie usuelle: **50 à 100 mg/jour**
 - Instauré à la dose de 100 mg par jour jusqu'à rémission complète des lésions cutanées
 - Puis traitement d'entretien à 50 mg tous les 2 jours, voire 50 mg 2 fois par semaine
- Soumis à prescription hospitalière
- **Dispensation en pharmacie hospitalière**
- Lors de la prescription initiale :
 - recueil de l'accord de soins
 - remise d'un carnet patient
 - remise d'une fiche de renseignements complétés
- Première délivrance accompagnée de l'envoi immédiat au laboratoire de la fiche de recueil d'informations complétée
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie, médecine interne, dermatologie, gastro-entérologie, néphrologie ou stomatologie, ou aux médecins compétents en cancérologie



- **Pour les femmes en âge de procréer:**
 - Prescription **limitée à 1 mois de traitement**
 - Seulement si **bHCG plasmatiques sanguins négatifs, dosage réalisé tous les mois** dans les 3 jours précédant la prescription
NB: Avec mention de la date et le résultat des bHCG plasmatiques dans le carnet patient
 - **Délivrance au plus tard 7 jours après la prescription** et après vérification par le pharmacien de la date et le résultat du test de grossesse
NB: Avec mention de la date de délivrance dans le carnet patient
 - Méthode de contraception efficace pendant **4 semaines avant le début du traitement**, pendant **toute la durée du traitement** et **4 semaines après l'arrêt** du thalidomide
- **Pour les hommes:**

En raison du passage possible du thalidomide dans le sperme, les hommes **doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement** si leur partenaire est enceinte ou susceptible de l'être et n'utilise pas de méthode contraceptive, et **pendant une semaine à l'issue et/ou en cas d'interruption du traitement**



- **Inhibition de la production de TNF- α** , notamment en **bloquant le complexe NF-kB**, facteur transcriptionnel ayant une place centrale dans la réponse inflammatoire
- **Inhibition de nombreuses interleukines: IL1, IL6, IL12 et IL8** indirectement via l'inhibition du TNF alpha
- **Diminue l'expression de certaines molécules de surface** impliquées dans la migration des leucocytes
- **Altération des différentes fonctions des leucocytes**
 - ➔ Diminue la capacité de phagocytose des monocytes et des polynucléaires
 - ➔ Diminue le chimiotactisme des polynucléaires
- **Activité antiangiogénique**
 - ➔ Inhibe les deux principales cytokines proangiogéniques que sont le bFGF (*basic-fibroblast growth factor*) et le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) , mais également le TGF β (*transforming growth factor-béta*) via l'inhibition de la cox-2
- Propriétés hypnotiques et sédatives d'origine centrale, différentes de celles des barbituriques



Propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et potentiellement antitumorales



- **Effet tératogène puissant**
 - ➔ Anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse
- **Neuropathies périphériques des membres**
 - ➔ Bilatérales et symétriques, d'abord sensibles à début distal puis motrices
 - ➔ Territoires plus précocement touchés: nerf saphène externe et nerf médian
 - ➔ Début entre 2 et 18 mois après le début du traitement
 - ➔ Réversibilité variable à l'arrêt du traitement
- **Accidents thromboemboliques** essentiellement veineux (Thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires)
 - Risque reste faible (< 5%) quand le thalidomide est utilisé seul
 - Risque plus important en cas d'association avec la dexaméthasone, avec prednisone-melphalan ou avec une chimiothérapie comprenant notamment de la doxorubicine dans le cadre du traitement du myélome



- **Bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, syncope**
- Accidents thromboemboliques artériels: **Infarctus du myocarde, AVC**
- **HTAP**
- Vertiges , somnolence, troubles de la mémoire
- Toxidermie (syndrome de Stevens-Johnson, Lyell)
- Nausées, constipation
- Oedèmes périphériques
- Dysménorrhée, aménorrhée
 - NB: Toute aménorrhée en cours de traitement doit être considérée comme étant due à une grossesse jusqu'à ce que l'absence de grossesse soit médicalement confirmée
- Neutropénie
- Dysthyroïdies
- Infections: cas décrits de réactivation virale (VZV, VHB)



- Hypersensibilité au thalidomide ou à l'un des excipients
- Femmes enceintes
- Allaitement
- Femmes en âge de procréer en l'absence de contraception
- Patients masculins dans l'incapacité de respecter les mesures de contraception exigée
 - Chez l'homme, tout rapport sexuel risquant d'induire une grossesse est contre-indiqué pendant la durée du traitement et pendant les 8 jours qui suivent l'arrêt du traitement
- Don de sperme
- Don de sang
- Enfant de moins de 6 ans



- **Biologique:**
 - NFS
 - Bilan hépatique complet
 - créatinine sanguine
 - Sérologie VHB (risque de réaction virales)
 - bHCG chez la femme

- **Clinique:**
 - Examen neurologique autant que possible avant la mise en route du traitement avec:
 - Examen neurologique clinique
 - Examen électroneurophysiologique (ENMG) standardisé



- **Neurologique:**
 - Examen clinique neurologique
 - 1 mois après le début du traitement puis tous les trois mois au minimum
 - ENMG
 - à 6 mois puis tous les ans
 - en cas de survenue d'anomalie clinique, paresthésies ou troubles sensitifs objectifs
 - L'association de signes cliniques et électriques est une indication à l'arrêt du traitement
 - Si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru, la poursuite du traitement peut être envisagée en diminuant éventuellement la posologie et en renforçant la surveillance clinique et avec un ENMG



- **Risque thromboembolique**
 - Surveillance clinique
 - Traitement prophylactique antithrombotique envisagé au cas par cas en fonction des facteurs de risque individuels
- **Risque tératogène**
 - HCG plasmatiques mensuels chez la femme
- **Risque de neutropénie**
 - Surveillance régulière de l'hémogramme, pas de consensus

2. ANNEXE II : QCM d'auto-évaluation

2.1 QCM Lupus érythémateux cutané aigu

Question 1

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant les lésions cutanées de lupus érythémateux aigu, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. L'évolution des lésions est rythmée par les poussées de la maladie
- ☐ B. L'évolution des lésions est parallèle à celle des autres manifestations de lupus érythémateux systémique en cas de lupus érythémateux systémique associé
- ☐ C. Les anticorps anti-nucléaires sont positifs dans plus de 50% des cas
- ☐ D. Elles sont classiquement non prurigineuses
- ☐ E. L'atteinte du dos des mains respecte typiquement les zones articulaires

Vérifier

Terminer le test...

Correction : ABCDE

2.2 QCM Lupus érythémateux cutané subaigu

Question 1

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant les lésions cutanées de lupus érythémateux subaigu, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. L'évolution est parallèle à celle des autres manifestations de lupus érythémateux systémique en cas de lupus érythémateux systémique associé
- ☐ B. Les lésions sont classiquement peu photo-induites
- ☐ C. Les lésions évoluent habituellement vers une atrophie cicatricielle
- ☐ D. Elles sont plus spécifiquement associées à la présence d'anticorps anti ADN natif
- ☐ E. Les formes induites médicamenteuses de lupus cutané se présentent classiquement sous forme de lésions cutanées de lupus érythémateux subaigu

Vérifier

Terminer le test...

Correction : E

2.3 QCM Lupus érythémateux cutané chronique

Question 1

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant les lésions cutanées de lupus érythémateux discoïde, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. La proportion d'hommes atteints est plus importante que dans les autres formes de LE cutané
- ☐ B. L'atteinte de la conque de l'oreille est caractéristique
- ☐ C. Elles peuvent évoluer sous forme de lésions cicatricielles hypopigmentées
- ☐ D. Elles peuvent évoluer sous forme de lésions cicatricielles hyperpigmentées
- ☐ E. Les rétinoïdes systémiques, plus particulièrement l'acitrétine, peuvent être utilisés notamment dans les formes hyperkératosiques

Vérifier

Correction : ABCDE

Question 2
Incomplet
Noté sur 1,00
🚩 Marquer la question
⚙️ Modifier la question

Concernant les lésions cutanées de LE discoïde, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. Il s'agit de la forme la plus fréquente de lupus érythémateux chronique
- ☐ B. L'atteinte du cuir chevelu évolue sous forme d'une alopecie cicatricielle définitive
- ☐ C. L'atteinte unguéale peut faire discuter un lichen comme diagnostic différentiel
- ☐ D. Il existe des formes palmoplantaires parfois invalidantes
- ☐ E. Elles ne sont que rarement associées à la présence d'un lupus érythémateux systémique

Vérifier

Correction : ABCDE

Question 3
Incomplet
Noté sur 1,00
🚩 Marquer la question
⚙️ Modifier la question

Concernant le lupus engelure, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. L'aspect clinique est similaire à celui d'engelure classique
- ☐ B. Il est principalement localisé aux extrémités des mains et des pieds
- ☐ C. Il s'associe souvent avec des lésions cutanées de lupus érythémateux discoïde
- ☐ D. Il existe fréquemment une dystrophie unguéale séquellaire
- ☐ E. Les antipaludéens de synthèse sont particulièrement efficaces sur les engelures

Vérifier

Correction : ABC

Question 4
Incomplet
Noté sur 1,00
🚩 Marquer la question
⚙️ Modifier la question

Concernant les lésions cutanées de lupus tumidus, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. Elles peuvent prendre un aspect annulaire
- ☐ B. Les manifestations histologiques sont principalement dermiques
- ☐ C. Elles sont dans la majorité des cas associées à un lupus érythémateux systémique
- ☐ D. L'hyperkératose folliculaire est plus marquée que dans les autres formes de lupus
- ☐ E. Elles évoluent classiquement vers des lésions cicatricielles hyperpigmentées

Vérifier

Correction : AB

Question 5
Incomplet
Noté sur 1,00
🚩 Marquer la question
⚙️ Modifier la question

Concernant la panniculite lupique, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. Elle est fréquemment associée à d'autres sous types de lupus chroniques
- ☐ B. L'évolution des lésions se fait généralement sous forme d'une lipodystrophie
- ☐ C. Une atteinte de la région deltoïdienne est très évocatrice
- ☐ D. Elle correspond histologiquement à une hypodermite lymphocytaire principalement lobulaire
- ☐ E. Le principal diagnostic différentiel est le lymphome T à type de panniculite

Vérifier

Correction : ABCDE

2.4 QCM Manifestations cutanées du SAPL

Question 1
Incomplet
Noté sur 1,00
🚩 Marquer la question
⚙️ Modifier la question

Concernant le livedo associé au SAPL, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. Il s'agit le plus souvent d'un livedo ramifié
- ☐ B. La réalisation d'une biopsie cutanée à visée étiologique est le plus souvent non contributive
- ☐ C. Il est davantage associé à un phénotype artériel du SAPL associé
- ☐ D. Les antiagrégants plaquettaires permettent une amélioration clinique rapide
- ☐ E. Il serait associé dans la littérature à la présence d'anomalies valvulaires cardiaques

Vérifier

Correction : ABCE

Question 2
Incomplet
Noté sur 1,00
🚩 Marquer la question
⚙️ Modifier la question

Concernant la vasculite livedoïde, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. Elle correspond à un processus thrombotique de la microvascularisation dermique
- ☐ B. Les lésions sont peu douloureuses
- ☐ C. Les lésions prédominent au tiers inférieur des membres inférieurs
- ☐ D. Les lésions évoluent sous forme d'une atrophie blanche cicatricielle
- ☐ E. Les antiagrégants plaquettaires sont généralement proposés en 1^{ère} ligne

Vérifier

Correction : ACDE

2.5 QCM Formes rares

Question 1
Incomplet
Noté sur 1,00
🚩 Marquer la question
⚙️ Modifier la question

Concernant le lupus bulleux, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. Il peut s'associer avec des atteintes viscérales graves de lupus érythémateux systémique, en particulier rénales
- ☐ B. L'éruption bulleuse correspond généralement à une poussée de lupus érythémateux systémique
- ☐ C. Les lésions cutanées surviennent le plus souvent sur peau saine photoexposée
- ☐ D. La présence d'anticorps anti collagène VII circulants est un argument fort pour le diagnostic
- ☐ E. L'IFD est caractérisée par la présence de dépôts d'immunoglobulines à la jonction dermo-épidermique

Vérifier

Correction : ABCDE

Question 2
Incomplet
Noté sur 1,00
🚩 Marquer la question
⚙️ Modifier la question

Concernant le syndrome de Rowell, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. Il associe un lupus érythémateux avec des lésions mimant un érythème polymorphe
- ☐ B. Il peut s'associer à n'importe quelles lésions de lupus cutané
- ☐ C. Il est associé biologiquement à la présence d'anticorps anti nucléaires
- ☐ D. Il est associé biologiquement à la présence d'anticorps anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB
- ☐ E. Il est associé biologiquement à la présence d'un facteur rhumatoïde positif

Vérifier

Correction : ABCDE

Question 3

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant le lupus-lyell, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. Il survient de manière concomitante avec une poussée lupique
- ☐ B. L'atteinte muqueuse domine le tableau
- ☐ C. Il peut s'associer à une pancytopénie
- ☐ D. Les lésions prédominent initialement en zone photo-exposée
- ☐ E. Le traitement repose en grande partie sur une corticothérapie systémique

Vérifier

Correction : ACDE

Question 4

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant le syndrome d'activation macrophagique (SAM) au cours du lupus érythémateux systémique, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. Il peut être inaugural du lupus érythémateux systémique
- ☐ B. Il peut être contemporain d'une poussée de lupus érythémateux systémique
- ☐ C. Il peut être déclenché par une infection virale dans le cadre d'un lupus érythémateux systémique connu
- ☐ D. La mortalité du SAM au cours du lupus érythémateux systémique est supérieure à celle du SAM toute cause confondue
- ☐ E. L'apparition d'un SAM au cours d'un lupus érythémateux systémique est associé à un risque de poussées lupiques plus fréquentes et difficiles à contrôler

Vérifier

Correction : ABCE

Question 5

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant la pustulose amicrobienne des plis, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. Elle se manifeste sous forme d'une éruption érythémateuse et pustuleuse mal limitée des petits et grands plis
- ☐ B. Il existe classiquement des lésions pustuleuses à distance des plis
- ☐ C. Le cuir chevelu en est une topographie classique
- ☐ D. Elle est spécifiquement associée à la présence d'un lupus érythémateux systémique
- ☐ E. Elle est spécifiquement associée à la présence d'une connectivite

Vérifier

Correction : AC

Question 6

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant les lésions cutanées de l'infiltrat lymphocytaire bénin de Jessner et Kanof, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. Elles s'accompagnent classiquement d'une polyadénopathie
- ☐ B. Les ACAN sont positifs dans la majorité des cas
- ☐ C. L'évolution clinique se fait par poussées entrecoupées de phases de rémission complète
- ☐ D. L'évolution des lésions se fait généralement sous forme d'une lipodystrophie
- ☐ E. Elles sont caractérisées histologiquement par un infiltrat lymphocytaire essentiellement constitué de lymphocytes T matures

Vérifier

Correction : CE

2.6 QCM Manifestations cutanées associées au lupus érythémateux

Question 1

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Parmi les éléments suivants, lesquels sont en faveur du diagnostic de vascularite urticarienne hypocomplémentémique associée à un lupus érythémateux systémique plutôt qu'une urticaire classique ?

- ☐ A. Consommation du complément
- ☐ B. La présence d'arthralgies associées
- ☐ C. Évolution pigmentée des lésions
- ☐ D. Lésions fixes
- ☐ E. IFD positive

Vérifier

Correction : ABCDE

Question 2

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Parmi les éléments suivants, lequel (ou lesquels) est (ou sont) en faveur du diagnostic de dermatose neutrophilique urticarienne plutôt qu'une vascularite urticarienne hypocomplémentémique ?

- ☐ A. L'aspect clinique des lésions
- ☐ B. Leucocytoclasie
- ☐ C. L'absence de vascularite histologique
- ☐ D. La présence de signes généraux (fièvre)
- ☐ E. La présence d'arthralgies

Vérifier

Correction : C

2.7 QCM Lupus néonatal

Question 1

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant le lupus néonatal, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. Il résulte du passage transplacentaire d'autoanticorps maternels principalement anti-Ro/SSA
- ☐ B. Les femmes porteuses d'anticorps anti-SSA/Ro ont un risque estimé à 2% d'avoir un enfant atteint de lupus néonatal
- ☐ C. Il concerne principalement les mères lupiques symptomatiques pendant leur grossesse
- ☐ D. Le pronostic est corrélé à la présence d'un BAV congénital apparaissant généralement au deuxième trimestre de la grossesse
- ☐ E. Une corticothérapie systémique maternelle anténatale en cas de BAV congénital avéré a un effet bénéfique prouvé sur la survie néonatale

Vérifier

Correction : ABD

Question 2

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant le lupus cutané néonatal, quelle est ou quelles sont la ou les propositions justes ?

- ☐ A. Les lésions cutanées sont rarement présentes à la naissance et apparaissent généralement dans les 6 semaines après la naissance
- ☐ B. Il peut se présenter sur le visage sous forme d'un érythème rouge vif en lunettes
- ☐ C. Sur le tronc, les lésions ont un aspect similaire aux lésions de lupus discoïde de l'adulte
- ☐ D. Les lésions régressent spontanément, parallèlement à la décroissance spontanée des anticorps maternels transmis à l'enfant
- ☐ E. Le risque pour l'enfant de développer un lupus érythémateux systémique est considérable

Vérifier

Correction : ABD

2.8 QCM Thérapeutique

Question 1

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant l'utilisation des rétinoïdes dans le lupus, quelle est (ou quelles sont) la (ou les) réponse(s) juste(s) :

- ☐ A. L'acitrétine peut être proposé seul ou en en addition aux antipaludéens de synthèse, en deuxième ligne, plus particulièrement en cas de lupus discoïde
- ☐ B. La prescription initiale et le renouvellement de l'acitrétine sont réservés aux dermatologues
- ☐ C. L'acitrétine peut entraîner une xérophtalmie sévère responsable d'une intolérance au port des lentilles de contact
- ☐ D. Un traitement par acitrétine impose une contraception 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant 1 mois supplémentaire après la fin du traitement
- ☐ E. Il est disponible sous forme de gélules de 10 ou 25mg

Vérifier

Correction : ACE

Question 2

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant l'hydroxychloroquine (Plaquenil), quelle est (ou quelles sont) la (ou les) réponse(s) juste(s) :

- ☐ A. Il est généralement prescrit à la posologie de 400 mg/j soit 2 comprimés par jour
- ☐ B. Il peut entraîner une maculopathie réversible à un stade précoce
- ☐ C. Il peut aggraver un psoriasis sous-jacent
- ☐ D. Il peut entraîner une modification ardoisée de la pigmentation de la peau ou des muqueuses
- ☐ E. Un dosage préalable du G6PD est conseillé chez les patients originaires du bassin méditerranéen

Vérifier

Correction : ABCDE

Question 3

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant le traitement par disulone, quelle est (ou quelles sont) la (ou les) réponse(s) juste(s) :

- ☐ A. Il dispose d'une AMM dans le lupus bulleux
- ☐ B. La posologie habituelle est de 100mg par jour, mais il peut être débuté initialement à 50mg par jour
- ☐ C. Il est responsable d'une hémolyse dose dépendante quasi constante
- ☐ D. Il est contre indiqué en cas d'hémoglobine < 12g/dL avant le début du traitement
- ☐ E. L'apparition d'une dyspnée sous traitement doit faire suspecter une méthémoglobinémie

Vérifier

Correction : ABCE

Question 4

Incomplet

Noté sur 1,00

🚩 Marquer la question

⚙️ Modifier la question

Concernant l'utilisation du méthotrexate dans le lupus, quelle est (ou quelles sont) la (ou les) réponse(s) juste(s) :

- ☐ A. Il serait efficace surtout en cas de lupus subaigu ou lupus discoïde
- ☐ B. La biodisponibilité et la tolérance digestive sont similaires entre la voie per os et sous cutanée en dessous de 20mg/semaine
- ☐ C. Il contre-indique l'administration de vaccins vivants pendant toute la durée du traitement
- ☐ D. Il impose une surveillance biologique hématologie, hépatique et rénale hebdomadaire le premier mois puis mensuelle
- ☐ E. La réalisation d'EFR pré-thérapeutique est systématique chez tous les patients

Vérifier

Correction : ABCD

Question 5
Incomplet
Noté sur 1,00
🚩 Marquer la question
⚙️ Modifier la question

Concernant la prescription et l'utilisation du thalidomide dans le lupus, quelle est (ou quelles sont) la (ou les) réponse(s) juste(s) :

- ☐ A. Il est soumis à prescription hospitalière
- ☐ B. Il est prescrit habituellement entre 50 et 100 mg/jour
- ☐ C. Il est responsable de neuropathies périphériques sensitives et motrices des membres toujours réversibles à l'arrêt du traitement
- ☐ D. Il entraîne une augmentation du risque thromboembolique veineux
- ☐ E. Son utilisation chez l'homme n'expose pas au risque tératogène

Vérifier

Correction : ABD

3. ANNEXE III : Questionnaire de satisfaction

Questionnaire internes

 Imprimer un questionnaire vierge

Page 1

1 *	Combien de temps avez-vous mis pour réaliser cet e-learning ?
	☐ <1h ☐ 1h-2h ☐ 2h-3h ☐ 3h-4h ☐ > 4h
2 *	Trouvez-vous utile d'avoir accès à cette base de données ?
	☐ Oui ☐ Non
3 *	Pensez-vous avoir progressé sur la démarche diagnostique dans les différentes manifestations cutanées du lupus érythémateux ?
	☐ Oui, beaucoup ☐ Oui, un peu ☐ Non pas du tout
4 *	Pensez-vous avoir progressé dans la prise en charge thérapeutique des différentes formes de lupus érythémateux ?
	☐ Oui, beaucoup ☐ Oui, un peu ☐ Non pas du tout
5 *	Pensez-vous avoir progressé sur le plan histologique ?
	☐ Oui, beaucoup ☐ Oui, un peu ☐ Non pas du tout
6 *	Comment avez-vous trouvé la difficulté des QCM?
	☐ Facile ☐ Abordable ☐ Difficile ☐ Trop difficile
7 *	Pensez-vous avoir été capable de répondre aux QCM sans avoir lu au préalable ce e-learning?
	☐ Oui à la majorité des questions ☐ Oui à certaines questions ☐ Non pour la majorité des questions ☐ Non pour aucune question
8 *	Quels principaux obstacles avez-vous rencontrés au cours de la réalisation de cet e-learning ?
	☐ Manque de temps ☐ Manque de motivation ☐ Problème technique d'utilisation de la plateforme AMeTice ☐ Problème d'accès à un ordinateur ☐ Problème d'accès à un réseau internet ☐ Aucun obstacle
9 *	Quels principaux avantages retenez-vous quant à l'utilisation d'un e-learning ?
	☐ L'économie de temps au vu de l'absence de déplacement et l'accessibilité depuis son domicile ou son lieu de travail ☐ La flexibilité d'utilisation permettant l'adaptation du rythme de travail ☐ Le caractère ludique du support numérique ☐ La possibilité de reconsulter cet e-learning à tout moment ☐ L'auto-évaluation sous forme de QCM en ligne

10 * Quels principaux inconvénients retenez-vous quant à l'utilisation d'un e-learning ?

- ☐ L'absence d'encadrement
- ☐ L'absence d'interaction en présentiel
- ☐ Les obstacles techniques éventuels

11 * Préférez-vous un cours magistral à ce cours ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

12 * Pensez-vous reconsulter ce cours au cours de votre cursus ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction : L'utilisation de plateformes numériques pour l'enseignement des étudiants en santé s'est développée de manière considérable ces dernières années. Le « e-Learning » est un type de formation en ligne et à distance. L'objectif de notre travail était d'élaborer e-Learning sur les manifestations cutanées du lupus érythémateux à l'attention des internes inscrits en DES de Dermatologie et Vénérologie de l'Université Aix-Marseille, de Montpellier et de Nice, puis d'évaluer l'acceptation et la satisfaction des étudiants vis-à-vis de cet enseignement.

Matériel et méthodes : Les cours se présentaient sous forme de cours illustrés, en format PowerPoint, et de QCM d'autoévaluation corrigés, implantés sur les plateformes AMeTICE, Moodle-UM et Moodle-UCA. Les internes devaient par la suite répondre à un questionnaire final de satisfaction.

Résultats : Tous les internes interrogés ont estimé avoir progressé concernant la démarche diagnostique, la prise en charge thérapeutique comme sur la partie histologie. L'absence d'interaction sociale (pour 79% des internes) et d'encadrement (49% des internes) ont été considérés par les étudiants comme les principaux freins à ce type d'enseignement. Le support numérique semble particulièrement adapté aux jeunes générations puisque les contraintes techniques n'ont pas été considérées comme des obstacles pour la majorité des étudiants. 72% des internes ont eu besoin d'au moins 3h pour réaliser cet e-Learning, et le manque de temps (pour 76% des internes) a été considéré comme le principal obstacle à cette formation. L'économie de temps au vu de l'absence de déplacement et l'accessibilité depuis son domicile ou son lieu de travail, soulignée par 69% des internes, permet de pallier partiellement à ce manque de temps. La flexibilité d'utilisation permettant l'adaptation au rythme de travail (90%) et la possibilité de reconsulter cet e-Learning à tout moment (93%) étaient les principaux avantages mis en évidence.

Conclusion : Le e-Learning représente une modalité de formation simple à mettre en œuvre et adaptée au domaine médical, offrant une possibilité de formation souple en temps et en lieu d'apprentissage.

Mots-clés : E-Learning, lupus, dermatologie, numérique, internet, étudiant, interne, médecine.