

Manifestations dermatologiques
des connectivites, vasculites
et affections systémiques
apparentées

Dermatologie et médecine, vol. 1

Springer

Paris

Berlin

Heidelberg

New York

Hong Kong

Londres

Milan

Tokyo

Didier Bessis

Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées

Dermatologie et médecine, vol. 1

avec la collaboration de

Camille Francès, Bernard Guillot et Jean-Jacques Guilhou

Didier Bessis

Dermatologue
Praticien hospitalier
Centre hospitalier et universitaire
Hôpital Saint-Éloi
80, avenue Augustin-Fliche
34295 Montpellier cedex 5

Camille Francès

Professeur de dermatologie-vénérologie
Hôpital Tenon
4, rue de la Chine
75020 Paris

Bernard Guillot

Professeur de dermatologie-vénérologie
Chef du service de dermatologie
Centre hospitalier et universitaire
Hôpital Saint-Éloi
80, avenue Augustin-Fliche
34295 Montpellier cedex 5

Jean-Jacques Guilhou

Professeur de dermatologie-vénérologie
Centre hospitalier et universitaire
Hôpital Saint-Éloi
80, avenue Augustin-Fliche
34295 Montpellier cedex 5

ISBN-10 : 2-287-33885-3 Springer Paris Berlin Heidelberg New York
ISBN-13 : 978-2-287-33885-4 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2007

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant les paiements des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

SPIN : 11748496

Couverture : Jean-François Montmarché

Auteurs

Annick Barbaud

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Service de Dermatologie
Hôpital Fournier
36 quai de la Bataille
54035 Nancy

Stéphane Barette

Praticien hospitalier
Service de Dermatologie
Hôpital Tenon
4 rue de la Chine
75020 Paris

Didier Bessis

Praticien hospitalier
Service de Dermatologie
Hôpital Saint-Éloi
80 avenue Augustin-Fliche
34295 Montpellier CEDEX 5

Serge Boulinguez

Praticien hospitalier
Service de Dermatologie
Hôpital La Grave
Place Lange
31059 Toulouse CEDEX 9

Christiane Broussolle

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Service de Médecine interne
Hôtel-Dieu
1 place de l'Hôpital
69288 Lyon CEDEX 2

Francis Carsuzaa

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Service de Dermatologie
Hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne
Boulevard Sainte-Anne
83800 Toulon Naval

Olivier Dereure

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Service de Dermatologie
Hôpital Saint-Éloi
80 avenue Augustin-Fliche
34295 Montpellier CEDEX 5

Marie-Sylvie Doutre

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Service de Dermatologie
Hôpital du Haut-Lévêque
Avenue de Magellan
33604 Pessac CEDEX

Camille Francès

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Service de Dermatologie
Hôpital Tenon
4 rue de la Chine
75020 Paris

Jean-Jacques Guilhou

Professeur des Universités
Service de Dermatologie
Hôpital Saint-Éloi
80 avenue Augustin-Fliche
34295 Montpellier CEDEX 5

Pascale Huet

Dermatologue
Ancien chef de clinique des Universités
50 impasse Vignes
34980 Montferrier-sur-Lez

Philippe Humbert

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Service de Dermatologie
Hôpital Saint-Jacques
2 place Saint-Jacques
25030 Besançon CEDEX

VI Auteurs

Sophie Le Dù

Chef de clinique des Universités
Assistant des hôpitaux
Service de Dermatologie
Hôpital Trousseau
Route de Loches
Chambray-lès-Tours
37044 Tours CEDEX 1

Dan Lipsker

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Service de Dermatologie
Hôpitaux universitaires de Strasbourg
1 place de l'Hôpital
67091 Strasbourg CEDEX

Fatimata Ly

Dermatologue
Institut d'Hygiène sociale
BP 7045
Dakar-Fann
Sénégal

Antoine Mahé

Praticien hospitalier
Institut d'Hygiène sociale
BP 7045
Dakar-Fann
Sénégal

Philippe Modiano

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Service de Dermatologie
Hôpital Saint-Philibert
115 rue du Grand-But
59462 Lomme CEDEX

Jean-Jacques Morand

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Hôpital d'instruction des armées Laveran
30 boulevard de Laveran
BP 50
13998 Marseille Armées

Ève Puzenat

Chef de clinique des Universités
Assistant des hôpitaux
Service de Dermatologie
Hôpital Saint-Jacques
2 place Saint-Jacques
25030 Besançon CEDEX

Michel Rybojad

Praticien hospitalier
Service de Dermatologie
Hôpital Saint-Louis
1 avenue Claude-Vellefaux
75475 Paris CEDEX 10

Pascal Sève

Praticien hospitalo-universitaire
Service de Médecine interne
Hôpital Hôtel-Dieu
1 place de l'Hôpital
69288 Lyon CEDEX 2

Loïc Vaillant

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Service de Dermatologie
Hôpital Trousseau
Route de Loches
Chambray-lès-Tours
37044 Tours CEDEX 1

Janine Wechsler

Maître de conférences des Universités
Praticien hospitalier
Laboratoire d'Anatomie et Cytologie pathologiques
Hôpital Henri-Mondor
51 avenue Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny
94010 Créteil CEDEX

Préface

Je suis très heureux de préfacier cette série de 5 volumes intitulée *Dermatologie et Médecine*. Le titre m'a d'abord un peu surpris. En effet, un lecteur profane ou superficiel pourrait à première vue croire que la « Dermatologie » n'est pas de la « Médecine » et que, dans cette série publiée aux éditions Springer sous la direction du docteur Bessis, les auteurs vont néanmoins s'évertuer à démontrer le contraire. Que c'est comme si l'on voulait démontrer que l'astrologie est vraiment une science en intitulant un ouvrage ou une série de publications « Astrologie et Sciences » !

Fort heureusement, il n'en est rien. La « Dermatologie » est une science médicale, celle de la pathologie du plus vaste et du plus lourd des organes humains, enveloppant le corps charnel, englobant les zones cutané-muqueuses transitionnelles oculaires, bucco-labiales et ano-génitales. Elle fut certes autrefois, et elle l'est encore des fois de nos jours, considérée par des confrères d'autres disciplines comme une spécialité médicale à part, pas vraiment indispensable, pas vraiment sérieuse, où il n'y a pas d'urgence, où les soins locaux salissants inspiraient une certaine répugnance, où la bénignité relative des affections traitées n'engageait pas la santé publique, malgré l'appropriation par les dermatologues des maladies dites vénériennes, où les pratiques médicales faisaient volontiers traiter les dermatologues de tanneurs ou de mégissiers.

On a même failli craindre que la dermatologie ne soit entièrement « soluble » dans les autres disciplines médicales, surtout après la création, notamment en France, de spécialités interdisciplinaires basées non sur la pathologie d'organe, mais sur le substrat étiologique ou pathogénique présumé des affections censées être prises en charge par ces nouveaux spécialistes « transversaux », les infectiologues, les immuno-allergologues, les généticiens, les cancérologues... Des prophètes inquiets voyaient déjà les eczémas et le psoriasis en immunologie clinique, les pyodermites et les mycoses en infectiologie, les acnés et les alopecies en endocrinologie, les nævus et les carcinomes cutanés dans les centres anticancéreux... Il y eut de toute évidence quelques redistributions de rôles, notamment en matière de MST, devenues des IST, davantage d'actes opératoires pris en charge par des chirurgiens plasticiens non dermatologues, mais aussi des réorientations internes dans notre spécialité même, avec davantage de dermatologues se tournant vers la médecine esthétique et se familiarisant plus avec les lasers, les fillings et les minigrafts qu'avec les médicaments immunomodulateurs et les biothérapies. Avec cet argument imparable pour justifier cette orientation : « Il faut bien vivre de son métier ! » L'augmentation des servitudes administratives et déontologiques est souvent invoquée comme une des causes déterminantes de ce choix.

Cette évolution n'a en fin de compte pas eu d'effets pervers sur le contenu et sur la pratique de la spécialité. Elle a en revanche nettement fait apparaître que l'abondance des lésions et des syndromes cutanés élémentaires et des entités qu'elles expriment, leur reconnaissance facile par les spécialistes formés à cette discipline, et leur accès direct à l'inspection et au prélèvement rendaient l'avis des dermatologues indispensable dans les disciplines transversales dans lesquelles on craignait de voir fondre la nôtre. Les dermatologues ont acquis avec cette évolution, en quelques décennies, un état d'esprit de plus en plus « interniste » et ont pu se convaincre et convaincre autrui que la grande majorité des maladies cutanées, hormis quelques dermatoses exogènes ou mécanogènes, s'inscrivent dans le contexte d'affections systémiques. Ils sont souvent aux avant-postes dans la suspicion puis la reconnaissance diagnostique de ces affections, par la démarche sémiologique et nosologique propre à la spécialité, qui n'a pas vieilli, mais s'est au contraire enrichie par les contacts multidisciplinaires. N'était-il d'ailleurs pas logique de prévoir que la pathologie de l'enveloppe du corps entier ne pouvait que renforcer le concept et le besoin d'une pratique médicale dite de l'« homme global », qui reviennent sans cesse dans les propos de l'éthique médicale et dans les objectifs d'enseignement et de formation professionnelle ?

L'ouvrage collectif coordonné par Didier Bessis avec la collaboration de Bernard Guillot et de Jean-Jacques Guilhou, tous les trois de Montpellier, et de Camille Francès de Paris, avec de très nombreux auteurs, une centaine au total, presque tous français, est exemplaire de cette évolution de notre spécialité. Les nombreux chapitres, plus de 120 répartis en 5 volumes, montrent qu'elle interfère sans arrêt avec les autres spécialités pour l'identification et la prise en charge d'innombrables maladies générales, depuis le lupus érythémateux jusqu'aux états psychotiques. La « Dermatologie », c'est vraiment de la « Médecine » de l'homme global. La lecture et la consultation fréquente de cette série d'ouvrages sauront vous en convaincre.

*Professeur Édouard Grosshans
Strasbourg, France*

Avant-propos

L'ouvrage *Dermatologie et Médecine* a été conçu pour le clinicien. À l'opposé d'un traité de dermatologie dédié à la formation du dermatologue débutant ou aguerri, cet ouvrage souhaite être accessible autant au spécialiste de la peau et des muqueuses qu'au praticien exerçant la médecine générale et la médecine interne.

Ce premier volume, consacré aux manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées, se veut résolument original et actualisé. Original par l'abord de sujets souvent méconnus de la dermatologie et de la médecine interne : syndromes sclérodermiformes et états pseudosclérodermiques, expression cutanée des maladies systémiques chez le sujet à peau dite noire, maladie de Kawasaki adulte... Actualisé car il traite de façon exhaustive des récentes avancées dermatologiques cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques dans des domaines aussi variés que les fièvres périodiques, les dermatoses neutrophiliques et éosinophiliques, les paraprotéïnémies et les mastocytoses.

Outre le détail de la sémiologie clinique cutanée, muqueuse et phanérienne, indispensable à l'appréhension de ces affections, le lecteur trouvera une synthèse de leurs mécanismes physiopathologiques et de leurs thérapeutiques spécifiques. L'iconographie couleur est récente et représentative des dermatoses telles que rencontrées en pratique quotidienne. Des photographies de dermatoses rares, mais typiques, ont également été insérées : un coup d'œil appuyé sur une illustration contribue souvent plus à sa mémorisation que la lecture détaillée de sa sémiologie. Les notions utiles d'anatomopathologie cutanée, parfois rebutantes pour un non-initié, sont synthétisées dans un chapitre spécifique ; les différentes figures histologiques ont été enrichies d'indications et de schémas explicatifs pour une consultation plus aisée.

Cet ouvrage est conçu pour une lecture agréable : mise en pages attractive complétée d'un glossaire simplifié, qualité des illustrations et des figures, index détaillé. Ce résultat a été rendu possible grâce aux idées et au travail minutieux de Gilles, typographe. Les figures originales sont le résultat de talentueux coups de crayon et clics de souris de Mapie, graphiste.

Mes vifs remerciements vont à mes collaborateurs, Camille Francès, Bernard Guillot et Jean-Jacques Guilhou, pour leur adhésion totale et immédiate à ce projet, ainsi qu'à Dan Lipsker pour ses encouragements.

X Avant-propos

Tout ce travail n'aurait bien sûr pas été possible sans la confiance et l'engagement de tous les auteurs sollicités ainsi que de Nathalie Huilleret des éditions Springer auxquels j'adresse également mes sincères remerciements.

Je souhaite vivement que la lecture de l'ouvrage vous transmette ma passion de la dermatologie.

Didier Bessis

Sommaire

- 1** Lupus érythémateux
Camille Francès
- 2** Affections rhumatismales inflammatoires
Didier Bessis, Jean-Jacques Guilhou
- 3** Sclérodermie systémique et sclérodermies cutanées
Philippe Humbert, Ève Puzenat
- 4** Syndromes sclérodermiformes et états pseudosclérodermiques
Didier Bessis
- 5** Dermatomyosite
Camille Francès
- 6** Vasculites cutanées et cutané-systémiques
Marie-Sylvie Doutre, Camille Francès
- 7** Maladie de Behçet
Serge Boulinguez
- 8** Syndrome de Gougerot-Sjögren
Loïc Vaillant, Sophie Le Dû
- 9** Maladie de Kawasaki
Pascal Sève, Christiane Broussolle
- 10** Polychondrite chronique atrophiante
Michel Rybojad
- 11** Fièvres périodiques
Olivier Dereure
- 12** Paraprotéïnémies
Dan Lipsker
- 13** Amyloses cutanées
Philippe Modiano
- 14** Dermatoses neutrophiliques
Didier Bessis
- 15** Dermatoses éosinophiliques
Olivier Dereure
- 16** Mastocytoses
Stéphane Barete
- 17** Sarcoïdose
Didier Bessis, Pascale Huet
- 18** Toxidermies avec manifestations systémiques
Annick Barbaud
- 19** Maladies systémiques à expression cutanée chez les sujets ayant la peau dite noire
Antoine Mahé, Fatimata Ly
- 20** Capillaroscopie péri-unguéale
Jean-Jacques Morand
- 21** Dermatopathologie et maladies systémiques
Janine Wechsler

1 Lupus érythémateux

Camille Francès

Lésions lupiques 1-1

Nosologie, épidémiologie et facteurs de risque 1-1
Physiopathologie 1-4
Aspects cliniques 1-5
Aspects histologiques 1-9
Lupus cutanés et lupus érythémateux disséminé 1-10
Autres associations 1-11
Lupus néonatal 1-11
Traitement des lupus cutanés 1-11

Lésions vasculaires 1-13

Acrosyndromes 1-13
Livédo 1-13
Ulcères de jambes 1-14

Urticaire et œdème de Quincke 1-14

Hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales 1-14

Nécroses cutanées extensives 1-14

Autres lésions vasculaires 1-14

Manifestations non lupiques et non vasculaires 1-14

Lucite idiopathique 1-14

Alopécie 1-15

Lupus bulleux 1-15

Mucinose papuleuse 1-15

Anétodermie 1-16

Calcifications 1-16

Pustulose amicrobienne des plis 1-16

Références 1-16

Le terme de lupus a été initialement utilisé à la fin du Moyen Âge pour décrire des lésions cutanées mutilantes du visage de causes variées. Actuellement, le terme de lupus érythémateux désigne un ensemble d'affections formant un spectre continu allant d'une lésion cutanée isolée à une maladie multiviscérale grave dans le cadre d'un lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) aussi appelé lupus systémique. Les nombreuses manifestations cutanéomuqueuses observées dans ces affections ont une grande valeur diagnostique et parfois pronostique. Aussi est-il fondamental d'en faire un diagnostic précis. Schématiquement, ces manifestations peuvent être classées en trois groupes : les lésions lupiques, théoriquement caractérisées par une atteinte de l'interface dermo-épidermique (en fait inconstante), les lésions vasculaires, les manifestations non lupiques et non vasculaires (tableau 1.1).



Lésions lupiques

Il n'existe pas de définition précise des lésions lupiques. Théoriquement, les lésions lupiques sont caractérisées par une atteinte de l'interface de la jonction dermo-épidermique, en fait atteinte non spécifique car observée dans d'autres maladies telles que la dermatomyosite et atteinte inconstante car absente dans les lupus tumidus ou profond. Le diagnostic de lésion lupique repose en réalité sur un faisceau d'arguments prenant en compte l'aspect clinique des lésions dermatologiques, leur topographie, leur évolution,

une histologie compatible, les résultats de l'immunofluorescence cutanée directe, le contexte clinique et immunologique. Lors d'un examen initial, le type des lésions cutanées lupiques est parfois difficile à préciser en l'absence de données évolutives ; ces lésions peuvent alors être classées dans le cadre flou de lésions lupiques de type indéterminé en attendant d'avoir un diagnostic plus précis.

Nosologie, épidémiologie et facteurs de risque

Le lupus érythémateux aigu (LEA) est observé essentiellement chez la femme avec un sex-ratio F/H de 9/1. Il serait plus souvent observé en cas de début précoce du lupus¹. Mieux visible sur des malades à carnation claire, il est probablement sous-évalué chez les malades à carnation très foncée, mais il peut aussi être moins fréquent en raison de la protection naturelle de leur peau aux ultraviolets². Autrefois dénommé sous des appellations diverses, le lupus érythémateux subaigu (LESA) a été individualisé en 1977 par Gilliam³. Il atteint préférentiellement les femmes (70 %) d'origine caucasienne (85 %), surtout à partir de 50 ans⁴.

Le lupus érythémateux chronique (LEC) regroupe le lupus discoïde, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelures et la panniculite ou lupus profond.

Le terme de LEC est souvent confondu avec celui de lupus discoïde, le lupus tumidus et le lupus à type d'engelures étant alors considérés comme des formes cliniques de lupus discoïde. La panniculite est à part. Il n'existe aucune

1-2 Lupus érythémateux

Tableau 1.1 Principales manifestations dermatologiques observées au cours des lupus

Lupus cutanés	Lésions vasculaires	Manifestations non lupiques et non vasculaires
Lupus érythémateux aigu	Syndrome de Raynaud	Photosensibilité
Érythème en vespertilio	Érythéralgie	Alopécie
Éruption plus diffuse morbilliforme, papuleuse ou bulleuse	Livédo	Lupus bulleux
— prédominante dans les zones photo-exposées	Ulcères de jambes	Mucinoase papuleuse
— atteinte des zones interarticulaires sur le dos des mains	Urticaire et œdème de Quincke	Anétodermie
Lésions érosives buccales	Hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales	Calcifications
Lupus érythémateux subaigu	Nécroses cutanées extensives	Pustulose amicrobienne des plis
Forme annulaire	Érythème palmaire, télangiectasies péri-unguéales	
Forme psoriasiforme	Purpura	
Forme à type d'érythème polymorphe (syndrome de Rowell)	Atrophie blanche ou pseudo-maladie de Degos	
Lupus néonatal		
Lupus érythémateux chronique		
Lupus discoïde		
— localisé (céphalique)		
— disséminé		
— buccal lichénoïde		
Lupus tumidus		
Lupus à type d'engelures		
Panniculite lupique		

étude épidémiologique concernant la prévalence du LEC. Il débute souvent entre 20 et 40 ans, mais peut également atteindre les âges extrêmes de la vie. La prédominance féminine est moins nette que dans les autres formes, le sex-ratio F/H variant de 3/2 à 3/1. Toutes les ethnies sont touchées. Certains auteurs le considèrent comme deux à trois fois plus fréquent que le LEAD⁵ alors que d'autres le considèrent sept fois moins fréquent. La prévalence du LEAD en Europe varie de 25 à 39 cas pour 100 000 sujets selon les études et les régions⁶, ce qui permet d'évaluer la prévalence de LEC entre 4 et 117 cas pour 100 000 sujets, l'ampleur de cet intervalle témoignant de l'absence de données épidémiologiques fiables.



Fig. 1.1 Lupus érythémateux aigu : érythème et œdème du front et des joues respectant les sillons naso-géniens

La multitude des études génétiques chez les malades avec un LEAD contraste avec la relative rareté de celles concernant les lupus cutanés.

En effet, il n'y a aucune étude dans la littérature recherchant une relation entre certains haplotypes HLA et le LEA. Le LESA était antérieurement considéré comme préférentiellement associé aux haplotypes HLA-A1, B8, DR3. Plus récemment a été décrit l'association LESA et polymorphisme nucléotidique du gène promoteur (-308A) du *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α)⁷. Les kératinocytes, provenant de sujets présentant cette anomalie génétique, auraient une production anormalement élevée de TNF induite par les ultraviolets (UV) de type B (UV-B). Aujourd'hui, ces haplotypes sont regroupés sous le terme d'haplotype ancestral 8.1 : HLA-A1, Cw7, B8, TNFAB* a2b3, TNFN*S, C2*C, Bf*s, C4*A Q0, C4B*1, DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201. Les sujets porteurs de cet haplotype ancestral ont une susceptibilité de développer de nombreuses maladies auto-immunes dont le diabète, la dermatite herpétiforme ou la myasthé-



Fig. 1.2 Lupus érythémateux aigu du décolleté

Tableau 1.2 Gènes en dehors du complexe majeur d'histocompatibilité potentiellement impliqués à l'origine d'une susceptibilité aux lupus cutanés ou à la production d'anticorps anti-Ro/SS-A¹¹

Gènes	Site	Associations
Gènes des cytokines		
Interleukine-1 (IL-1A, B, RA)	2q13	Allèle d'IL-1 RA, lupus discoïde et photosensibilité
Interleukine-10	1q31	Liaison 1q31 et LEAD, polymorphisme nucléotidique (3) et ac anti-Ro
Molécules d'adhésion		
ICAM 1	19p13.2-13.3	Expression augmentée de l'ICAM 1 par les kératinocytes dans les LEC
Sélectine-E	1q23-25	Expression augmentée de l'expression de sélectine endothéliale en peau lupique
Récepteur 2 du Fc gamma (FCGR2A)	1q23	LEAD, défaut de cytotoxicité ac dépendante
Récepteur des cellules T TCR Cβ1, Cβ2	7q35	Polymorphisme de restriction et ac anti-Ro
Enzymes antioxydants		
Glutathion S transférase GSTM1	1p13	GSTM1 nul et ac anti-Ro
Gènes de l'apoptose		
Fas (TNFRSF6)	10q24.1	Polymorphisme d'un nucléotide et photosensibilité

nie. Les malades ayant également une symptomatologie de syndrome de Gougerot-Sjögren auraient plus souvent cet haplotype qui favorise une forte production d'anticorps anti-Ro/SS-A³. Ainsi les malades avec LEC et anticorps anti-Ro/SS-A partageraient également cet haplotype avec une association moins fréquente de DRB*04.

Les déficits génétiques en fractions du complément, ainsi que le déficit congénital en inhibiteur de la C1 estérase, ont été surtout rapportés en association avec des LESA et des LEA mais aussi avec des LEC. Dans une étude de 32 malades avec LESA ou LEC, un déficit génétique partiel en C2 et/ou C4 a été mis en évidence dans 75 % des cas⁸ sans variation significative suivant les types de lupus. L'explication physiopathologique pour ce type d'association est encore incertaine : défaut de clairance des complexes immuns et des cellules apoptotiques, notamment des kératinocytes en apoptose induits par les UV, ou simple localisation génétique proche du gène responsable.

Les malades atteints de granulomatose septique ou leurs mères peuvent avoir des lésions proches de celles du lupus discoïde. L'immunofluorescence directe y est cependant généralement négative⁹. Il s'y associe fréquemment une stomatite érosive. L'association avec un LEAD est possible¹⁰. Les autres associations génétiques en dehors du complexe majeur d'histocompatibilité sont reportées sur le tableau 1.2¹¹.

La fréquence du déclenchement par l'exposition solaire des lésions lupiques est très difficile à évaluer. En effet, les données de l'interrogatoire des malades ne sont pas toujours fiables du fait notamment du caractère retardé de l'apparition des lésions lupiques par rapport à l'exposition solaire

Médicaments inducteurs de LESA (d'après⁴)

Diurétiques	Hypolipémiants
Thiazides	Pravastatine
Spironolactone	Simvastatine
Inhibiteurs calciques	Antimycosiques
Diltiazem	Griséofulvine
Nifédipine	Terbinafine
Nitrendipine	Antihistaminiques
Vérapamil	Cinnarazine/triéthylpérazine
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	Antiépileptiques
Captopril	Phénytoïne
Cilazapril	Antimalariques
Antiacides	Hydroxychloroquine
Ranitidine	Sulfamides
Omeprazole	Glyburide
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Chimiothérapie
Naproxène	Docetaxel (taxotère)
Piroxicam	Autres
Bêta-bloquants	Interféron α
Oxprenolol	Procainamide
Acébutolol	D-Pénicillamine
	Étanercept/infliximab
	Tiotropium en inhalation
	Insecticides

1.A

et de la prise de conscience individuelle très variable des différentes expositions solaires possibles. Les résultats des tests de provocation varient en fonction des techniques utilisées et de la population étudiée en raison de facteurs génétiques¹². Grossièrement, le déclenchement des lésions cutanées par l'exposition solaire est noté chez 25-30 % des malades ayant un LEA, 65-80 % des malades ayant un LESA et 30-40 % des malades avec un LEC ; les rayonnements nocifs étant surtout les UV-B et, à un moindre degré, les UV-A¹². Sa corrélation avec la présence sérique d'anticorps anti-Ro/SS-A n'a pas été mise en évidence dans toutes les études^{13,14}. La radiothérapie par rayons X peut être également un facteur déclenchant de lésions de lupus cutané notamment de LESA¹⁵. Un phénomène de Koebner explique certaines localisations des lésions de LEC sur des zones traumatisées ou sur des cicatrices préexistantes. L'intoxication tabagique a été initialement incriminée comme facteur de risque de résistance à l'hydroxychloroquine des lésions cutanées lupiques ; en fait, elle semblerait également prédisposer au LEAD, à ses manifestations cutanées¹⁶ et surtout au LEC (risque relatif : 14,4 ; intervalle de confiance : 6,2-33,8), particulièrement chez l'homme^{8,17}.

S'il n'est pas habituel de rechercher une cause médicamenteuse dans les LEA et les LEC, il n'en est pas de même au cours des LESA⁴. En effet, un certain nombre de médicaments ont été associés à la survenue ou à l'aggravation de lésions de LESA (encadré 1.A). Le problème des contraceptifs œstroprogestatifs est différent. Ils ne sont pas réellement inducteurs, mais peuvent déclencher des poussées systémiques de lupus. Leur responsabilité dans l'aggravation de LESA et LEC n'a pas été clairement établie. Il paraît cependant logique de les éviter en cas de lupus cutanés résistants à l'hydroxychloroquine et/ou accompagnés d'anomalies immunologiques sériques. Quant au traitement substitutif de la ménopause, aucune donnée actuelle ne permet de le

1-4 Lupus érythémateux



Fig. 1.3 Lupus érythémateux aigu du dos des mains : atteinte papuleuse et érythémateuse en regard des zones articulaires et interarticulaires

contre-indiquer dans les lupus uniquement cutanés. Enfin dans quelques observations, un LESA d'apparition tardive après 50 ans peut accompagner un cancer de localisation variée cancer du poumon, cancer du sein, adénocarcinome utérin, cancer gastrique, mélanome malin, maladie de Hodgkin, carcinome hépatique¹⁸, etc. Il n'y a pas de particularité clinique ou immunologique à ces formes associées à un cancer. Leur rareté ne justifie pas la recherche systématique d'une néoplasie devant une LESA du sujet âgé.

Physiopathologie

La physiopathologie des lupus cutanés reste un puzzle dont il manque encore de nombreuses pièces¹⁹⁻²⁰. Les lupus cutanés résultent vraisemblablement, comme le lupus érythémateux systémique, d'interactions entre des gènes de susceptibilité et des facteurs d'environnement, ayant pour conséquence une réponse immune anormale comportant une hyperréactivité lymphocytaire T et B qui n'est pas réprimée par les circuits habituels d'immunorégulation. Cette



Fig. 1.4 Lupus érythémateux aigu muqueux buccal : érosion du palais



Fig. 1.5 Lupus érythémateux aigu muqueux buccal : érosion de la face interne de la joue

réponse immunitaire est essentiellement localisée au niveau de l'interface dermo-épidermique, ce qui suggère l'existence de cibles antigéniques situées à la surface des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme.

Les facteurs d'environnement qui déclenchent une poussée cutanée de la maladie sont pour la plupart inconnus, à l'exception des UV-B et, à un moindre degré, des UV-A. Ces radiations déclenchent une cascade d'événements entretenant l'inflammation dont il est très difficile de préciser la chronologie. Les kératinocytes entrent en apoptose par l'intermédiaire de médiateurs apoptotiques (Fas, TNF- α , monoxyde d'azote...); ils expriment à leur surface des vésicules contenant des auto-antigènes intracellulaires jusqu'à présent masqués au système immunitaire. La mauvaise élimination de ces autoantigènes (diminution du C1q, du C2, C3, C4) favoriserait leur présentation aux lymphocytes T



Fig. 1.6 Lupus érythémateux aigu labial



Fig. 1.7 Lupus érythémateux subaigu : macules érythémateuses et annulaires du thorax et du cou en regard des zones photo-exposées

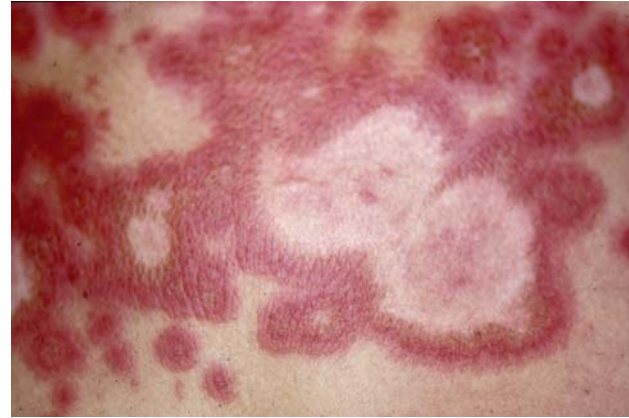


Fig. 1.8 Gros plan sur des macules annulaires de lupus érythémateux subaigu

autoréactifs et la rupture de la tolérance sur un terrain génétique prédisposé.

Les UV-B et les UV-A augmentent les taux d'interleukine (IL)-10 et d'IL-12. L'IL-10 induit la tolérance en favorisant la réponse Th2 alors que l'IL-12 semble promouvoir la réponse Th1. De plus, les UV induisent la libération d'IL-1- α et de TNF- α qui augmentent l'expression des molécules d'adhésion sur les kératinocytes et les cellules endothéliales, favorisant le recrutement de cellules inflammatoires. Ainsi ont été mis en évidence une augmentation d'expression des molécules d'adhésion comme l'ICAM-1 à la surface des kératinocytes, de la sélectine E et le VCAM-1 à la surface des cellules endothéliales, ainsi qu'une expression anormale des molécules d'histocompatibilité de classe II (HLA-DR) pour la peau atteinte de malades présentant un LEC ou un LESA. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes, capables de produire de grande quantité d'interféron, sont en nombre important à la jonction dermo-épidermique, autour des vaisseaux et des follicules pileux sur la peau ayant une atteinte lupique. En revanche, les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques inflammatoires épidermiques sont diminuées dans l'épiderme lupique.

Aspects cliniques

Lupus érythémateux aigu (LEA) Il est caractérisé cliniquement par son aspect érythémateux, plus ou moins œdémateux ou squameux, voire papuleux. Dans la forme localisée, il est situé principalement sur les joues et le nez, en vespertilio ou en loup, respectant relativement les sillons naso-géniens, s'étendant souvent sur le front, les orbites, le cou dans la zone du décolleté (fig. 1.1). L'œdème, parfois important, peut gêner l'ouverture des yeux.

Dans la forme diffuse, il prédomine généralement sur les zones photo-exposées, réalisant une éruption morbilliforme, papuleuse (fig. 1.2), eczématiforme ou bulleuse. Sur le dos des mains, les lésions lupiques atteignent surtout les zones interarticulaires (fig. 1.3) qui, à l'inverse, sont respectées dans la dermatomyosite. Dans les formes bulleuses du lupus suraigu existent de vastes décollements, survenant toujours en zones érythémateuses lupiques.

Les lésions buccales de LEA sont érosives, localisées préfé-



Fig. 1.9 Lupus érythémateux subaigu bulleux à type de pseudo-érythème polymorphe

rentiellement sur les gencives, le palais (fig. 1.4), les joues (fig. 1.5) ou les lèvres (fig. 1.6), tantôt bien supportées, tantôt très douloureuses, gênant l'alimentation. L'atteinte génitale est beaucoup plus rare, généralement associée à une atteinte buccale. Toutes ces lésions régressent rapidement



Fig. 1.10 Lupus érythémateux subaigu : macules et papules érythémateuses et squameuses psoriasiformes de la partie supérieure du dos



Coll. D. Bessis

Fig. 1.11 Lupus érythémateux subaigu : macules dépigmentées vitiligineuses et lésions actives psoriasiformes

sans cicatrice en dehors d'une possible hyperpigmentation séquellaire chez le sujet à peau dite noire.

Le diagnostic différentiel se pose surtout avec la rosacée qui comporte des télangiectasies et des pustules, avec une dermatite séborrhéique localisée principalement dans les plis naso-géniens, avec une dermatomyosite prédominant au visage sur les paupières supérieures de couleur lilacée et aux mains sur les zones articulaires. Les formes disséminées évoquent parfois un eczéma, une éruption virale ou toxidermique. Les formes suraiguës peuvent faire discuter une nécrolyse épidermique toxique. Les érosions buccales du lupus aigu sont généralement moins étendues que celles du syndrome de Stevens-Johnson avec atteinte prédominante de la moitié postérieure du palais. L'atteinte génitale lupique est plus rare et généralement plus limitée.

Lupus érythémateux subaigu Cliniquement, le LESA se manifeste initialement par des lésions maculeuses érythémateuses ou papuleuses évoluant soit vers une forme annulaire, soit vers une forme psoriasiforme. Dans la forme annulaire, les lésions ont des contours polycycliques à bordure érythémato-squameuse (fig. 1.7) ou vésiculo-croûteuse

avec un centre hypopigmenté grisâtre parfois couvert de télangiectasies (fig. 1.8). Rarement, elles peuvent prendre un aspect d'érythème polymorphe (syndrome de Rowell) (fig. 1.9). Dans la forme psoriasiforme, les lésions sont papulo-squameuses, psoriasiformes ou pityriasiformes (fig. 1.10), pouvant confluer pour réaliser une forme profuse, voire une érythrodermie exfoliative. Les deux formes peuvent être associées chez un même malade. Quelle que soit la forme, l'atteinte est superficielle sans kératose folliculaire visible ni squame adhérente. Les lésions ont une topographie évocatrice du fait d'une distribution prédominante sur les zones photo-exposées avec une atteinte grossièrement symétrique du visage, du cou, du décolleté, des épaules, de la face d'extension des bras, du dos des mains. L'extension sur le tronc est possible avec respect fréquent la face interne des membres supérieurs, des aisselles et des flancs. L'atteinte des membres inférieurs est rare. La régression des lésions est plus ou moins rapide, sans atrophie cicatricielle mais avec des troubles pigmentaires (hypo- ou hyperpigmentation) (fig. 1.11) et des télangiectasies séquellaires. Le diagnostic peut hésiter avec une dermatophytie, un eczéma annulaire, un érythème polymorphe, un psoriasis, un pityriasis rosé de Gibert, une toxidermie. L'examen anatomopathologique avec immunofluorescence directe en zone lésionnelle permet d'éliminer la majorité de ces diagnostics excepté l'érythème polymorphe en cas de syndrome de Rowell ou une toxidermie en cas de lésions diffuses. Dans ces derniers cas, c'est le contexte clinique qui oriente vers le diagnostic de LESA.

Lupus érythémateux chronique Il regroupe le lupus



Coll. D. Bessis

Fig. 1.12 Lupus discoïde du visage et du cou : macules érythémateuses, squameuses et atrophiques



Fig. 1.13 Lupus discoïde étendu du visage en « ailes de papillon »

discoïde, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelures ou lupus pernio, le lupus profond ou panniculite lupique. Dans sa forme classique, le lupus discoïde réalise des plaques bien limitées associant trois lésions élémentaires : 1° érythème de type congestif surtout net en bordure parcouru de fines télangiectasies ; 2° squames plus ou moins épaisses s'enfonçant en clou dans les orifices folliculaires pouvant donner un aspect de piqueté blanc, râpeux au toucher ; 3° atrophie cicatricielle prédominant au centre des lésions souvent dépigmentée, parfois tatouée de télangiectasies et de taches pigmentées.

Les lésions, souvent multiples et symétriques, sont surtout localisées sur les zones photo-exposées, notamment au visage (fig. 1.12) sur l'arête du nez, les pommettes avec parfois une disposition en « aile de papillon » (fig. 1.13), les régions temporales et l'ourlet des oreilles. Les zones non exposées sont en fait souvent atteintes, en particulier les sourcils, les paupières ou le cuir chevelu (fig. 1.14). Ainsi des plaques du cuir chevelu existent dans 60 % des cas, elles sont isolées dans 10 % des cas, laissant après guérison une alopecie cicatricielle définitive avec un aspect de pseudo-pelade.

Dans le lupus discoïde disséminé, les lésions sont plus diffuses, atteignant le tronc et les membres. Sur les membres, les lésions sont observées préférentiellement sur les zones traumatisées comme les coudes ou sur les extrémités. L'atteinte palmoplantaire est souvent érosive, très douloureuse, particulièrement résistante aux traitements, invalidante sur le plan fonctionnel, gênant la marche en cas de lésions plantaires et empêchant toute activité manuelle en cas de lésions palmaires (fig. 1.15). Une atteinte unguéale est fréquemment observée dans les formes digitales profuses, à l'origine de dystrophies pseudolichéniennes.

Des lésions muqueuses, essentiellement buccales, seraient présentes dans 25 % des cas²¹. Initialement, il s'agit de lésions érythémateuses évoluant vers un aspect lichénien avec des zones blanches isolées (fig. 1.16) ou entourant des



Fig. 1.14 Lupus discoïde du scalp responsable d'une large alopecie cicatricielle

zones érythémateuses ou érosives en « rayons de miel ». Les demi-muqueuses des lèvres, la face interne des joues et le palais sont le plus souvent atteints alors que l'atteinte linguale est plus rare. L'évolution vers un carcinome spinocellulaire est possible. L'atteintes des autres muqueuses, notamment conjonctivale, nasale ou génitale, est rare. Différentes formes cliniques existent selon la prédominance ou la répartition des lésions élémentaires : lupus crétacé très hyperkératosique, lupus comédonien avec de nombreux comédons ouverts ou fermés, à limites nettes, le différenciant de l'acné, lupus folliculaire notamment des coudes, fréquent chez les Asiatiques, lupus télangiectasique, formes érythémateuses, très difficiles à distinguer du lupus aigu, formes infiltrées nodulaires avec un centre déprimé kératosique sur les mains, lupus atrophique avec des lésions cicatricielles vermoulues de la zone péribuccale. Le lupus tumidus réalise un ou plusieurs placards nettement saillants, arrondis ou ovalaires, de teinte rouge violacé, à bords nets comme tracés au compas, de consistance œdémateuse, sans hyperkératose folliculaire visible à l'œil nu. Certaines lésions sont déprimées en leur centre et peuvent prendre un aspect annulaire²². Les lésions sont principalement localisées au visage (fig. 1.17) et à la partie supérieure du tronc avec une distribution prédominante sur les zones photo-exposées, témoignant d'une grande



Fig. 1.15 Lupus discoïde des paumes

photosensibilité. Elles disparaissent habituellement sans cicatrice. Les Caucasiens sont préférentiellement atteints. Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec le LESA, les lésions annulaires observées chez les Asiatiques présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren²³ et les infiltrats lymphocytaires bénins cutanés en particulier de Jessner et Kanof. Pour certains auteurs, ces deux derniers diagnostics ne seraient que des formes cliniques de lupus tumidus.

Le lupus à type d'engelures est caractérisé par sa localisation (extrémités des doigts et des orteils, oreilles, nez, mollets, talons, coudes, genoux), son évolution souvent saisonnière aggravée par le froid, son aspect clinique avec des lésions violacées souvent ulcérées ou verruqueuses, prurigineuses ou douloureuses (fig. 1.18)²⁴. Cliniquement, il peut être confondu avec des engelures, une sarcoïdose ou plus



Fig. 1.17 Lupus tumidus : plaque papuleuse et oedémateuse sans squames ni atrophie cicatricielle

fréquemment avec des lésions de vasculite. L'histologie est voisine de celle du lupus discoïde. Du fait de ces difficultés diagnostiques, des critères diagnostiques²⁴ ont été proposés : deux critères majeurs (lésions des extrémités induites par l'exposition au froid ou une diminution de la tempéra-



Fig. 1.16 Lupus discoïde de la face interne de joue : lésion leucokératosique d'allure pseudolichénienne



Fig. 1.18 Lupus-engelures

ture et présence de lésions évocatrices de lupus en histologie avec immunofluorescence directe) et trois critères mineurs (coexistence d'un lupus systémique ou de lésions de lupus discoïde, réponse à un traitement des lupus cutanés et absence de cryoglobuline, cryofibrinogène ou d'agglutinines froides). Les frontières entre le lupus-engelures et les formes distales de lupus discoïde sont assez floues, les lésions étant classées lupus-engelures lorsqu'elles sont aggravées par le froid et lupus discoïde lorsqu'elles n'ont pas de variations saisonnières. En fait, ce terme devrait être réservé aux lésions lupiques distales simulant cliniquement des engelures, mais qui sont distinctes de cette dernière entité du fait de leur persistance en dehors de la saison froide²⁵.

La panniculite lupique ou lupus érythémateux profond ou maladie de Kaposi-Irgang se manifeste par des nodules ou des plaques infiltrées de taille variable, parfois douloureuses. La peau en regard est normale ou érythémateuse, parfois siège de lésions de lupus discoïde. Les lésions s'ulcèrent dans 30 % des cas²⁶. Les dépôts calciques sont inconstants. L'évolution se fait vers une lipoatrophie cicatricielle permettant un diagnostic rétrospectif. Il n'y a pas de fièvre. Les lésions siègent préférentiellement sur le tiers supérieur des bras (face postéro-interne) (fig. 1.19), les joues ou les cuisses. Plus rarement, elles sont localisées sur les seins avec un aspect pouvant simuler à la mammographie un carcinome inflammatoire, ou dans les régions abdominale, péri-oculaire ou parotidienne. Le diagnostic différentiel se pose cliniquement avec les vasculites nodulaires ou les autres panniculites : panniculite factice, panniculite histiocytaire cytophagique, panniculite idiopathique ou pancréatique habituellement fébrile. L'examen histologique permet généralement de faire le diagnostic.

Association des différents types de lupus cutanés Les différents types de lupus cutané peuvent être associés chez un même malade. Ainsi sur 191 malades avec un lupus cutané, 68 % n'avaient qu'un seul type de lésion, 29 % en avaient deux et 3 % trois²⁷. Les lésions de LEA sont associées aussi bien au LESA qu'au LEC. Vingt pour cent environ des malades avec des lésions de LESA ont ou auront également au cours de leur évolution des lésions de lupus discoïde²⁸. Dans 70 % des cas, la panniculite est associée à des lésions de lupus discoïde en regard des lésions ou à distance²⁹.

Aspects histologiques

L'examen anatomopathologique d'une lésion cutanée lupique révèle, dans les trois formes de lupus cutané, des lésions épidermiques et dermiques avec hyperkératose, atrophie du corps muqueux, lésions de dégénérescence des kératinocytes basaux, épaissement de la membrane basale et infiltrat lymphocytaire dermique composé essentiellement de lymphocytes CD4⁺³⁰ (fig. 1.20). Des variations importantes existent selon chaque forme de lupus.

Ainsi dans le LEA, l'hyperkératose est peu importante ; l'infiltrat mononucléé est discret, surtout périvasculaire ; il existe un œdème du derme superficiel ; la dégénérescence des kératinocytes est souvent intense, plus étendue dans



Coll. D. Bessis

Fig. 1.19 Lupus érythémateux profond de la face externe d'un bras : nodules érythémateux et lipoatrophie cicatricielle

les formes sévères pouvant aboutir à un décollement bulleux.

Dans le LESA, les lésions de dégénérescence des kératinocytes sont également parfois très intenses et non limitées à la couche basale. L'hyperkératose est discrète. L'infiltrat est peu abondant, périvasculaire et périannexiel.

Dans le lupus discoïde, l'hyperkératose est marquée, de type orthokératosique, formant des bouchons cornés dans les orifices folliculaires ; l'infiltrat dermique est plus important, périannexiel pouvant s'étendre dans le derme profond d'où l'évolution cicatricielle. Dans le lupus tumidus, l'épiderme est souvent normal sans dermite d'interface. L'infiltrat dermique lymphocytaire est superficiel et profond, de disposition périvasculaire et périannexielle avec des dépôts interstitiels de mucine³¹. L'aspect histologique du lupus à type d'engelures est proche de celui du lupus discoïde avec une hyperkératose moins importante. Il diffère de celui des engelures du fait de l'absence de spongiose, d'œdème dermique important et de localisation périecrine de l'infiltrat³². Au cours de la panniculite existe inconstamment un aspect de lupus discoïde dans le derme et l'épiderme. Plus en profondeur, dans l'hypoderme, est noté un infiltrat lobulaire composé de lymphocytes, de plasmocytes et d'his-

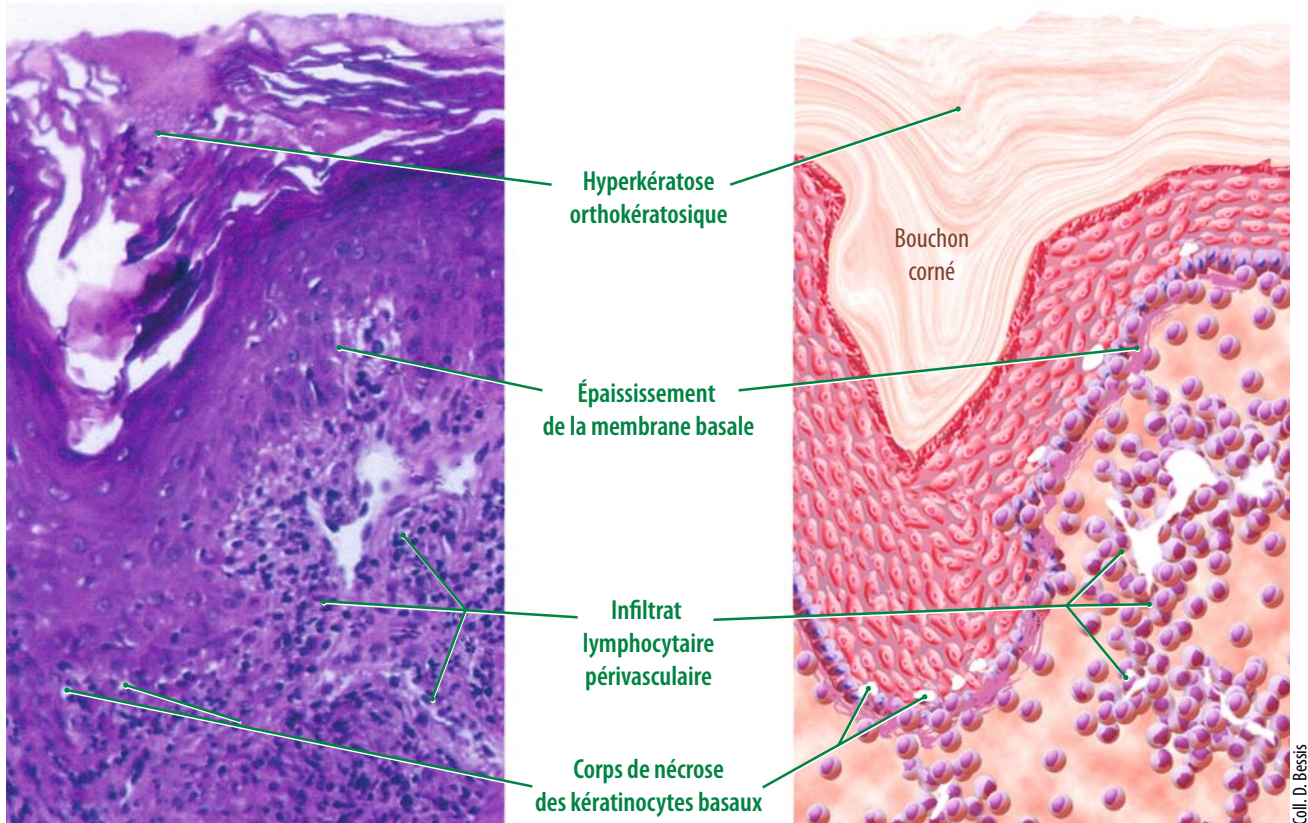


Fig. 1.20 Lésions histologiques caractéristiques de lupus érythémateux : hyperkératose épidermique, lésions de dégénérescence des kératinocytes basaux, épaississement de la membrane basale, œdème et infiltrat lymphocytaire périvasculaire

tiocytes, des débris nucléaires, des dépôts fibrinoïdes, une nécrose hyaline des adipocytes, une hyalinisation des septa. Des foyers de calcification sont parfois présents. L'étude en immunofluorescence directe d'une lésion lupique met en évidence des dépôts d'immunoglobulines (IgG, A ou M) et/ou de complément (C1q, C3) à la jonction dermo-épidermique dans 80 à 90 % des cas de LEA et de lupus discoïde, 70 % des cas de panniculite lupique et 60 % des cas de LESA³. Ces dépôts ne sont pas spécifiques de la maladie lupique ; ils peuvent être observés dans certaines rosacées, les dermatomyosites et chez 20 % des sujets normaux en peau saine exposée³⁴⁻³⁶. Dans le LESA a été décrite une fluorescence en poussières épidermiques, en fait non spécifique, dont la fréquence de positivité semble varier beaucoup en fonction de problèmes techniques³⁷. Histologiquement, le diagnostic est très difficile, voire impossible entre une lésion de LEA et de dermatomyosite qui peut comporter également une bande lupique en immunofluorescence directe. En cas de nécrose extensive des kératinocytes d'une lésion de LEA ou de LESA, l'aspect histologique peut être proche de celui d'une toxidermie, surtout en cas de négativité de l'immunofluorescence directe.

Lupus cutanés et lupus érythémateux disséminé

Le LEAD est généralement défini par la présence d'au moins quatre critères sur les onze établis par le Collège américain de rhumatologie (ACR pour *American College of Rheumatology*, ex-ARA) en 1982³⁸, deux de ces critères ayant

été modifiés en 1997 (encadré 1.B)³⁹. Or ces critères ont été élaborés initialement dans un but de classification des maladies rhumatologiques ; ils ont été secondairement déviés de leur vocation initiale et utilisés en pratique comme critères diagnostiques de LEAD dans toutes les spécialités. Ils ne prennent pas en compte l'utilisation du complément essentiel au diagnostic⁴⁰. La présence de quatre critères dermatologiques conduit à classer abusivement des malades avec une atteinte cutanée isolée associée à quelques anomalies biologiques dans le groupe des LEAD alors qu'ils n'ont en fait aucune manifestation systémique. Ce classement n'a aucune conséquence pratique puisque le choix du traitement va dépendre uniquement de l'existence et de la gravité des atteintes viscérales éventuelles et non du nombre de critères de l'ACR comptabilisés depuis le début de la maladie.

Tous les types de lupus cutané peuvent être associés à un LEAD. Toutefois, la fréquence de cette association est très variable selon le type de lupus. Ainsi plus de 90 % des malades avec un LEA ont ou auront un LEAD, les lésions dermatologiques étant révélatrices dans 50-60 % des cas ; à l'inverse, 60 à 80 % des LEAD ont des lésions de LEA⁴⁰. Celles-ci accompagnent très souvent les poussées de lupus systémique qu'elles doivent faire rechercher systématiquement. Dans notre expérience, les ulcérations muqueuses sont fréquemment associées à une atteinte rénale évolutive.

Plus de 50 % des malades avec des lésions de LESA ont un

Critères de classification du lupus érythémateux aigu disséminé^{12,33,54}

1. Érythème malaire	érythème fixe, maculeux ou maculo-papuleux sur les éminences malaires, tendant à épargner les plis naso-géniens.
2. Lupus discoïde	plaques érythémato-papuleuses avec squames adhérentes s'enfonçant dans les orifices folliculaires et atrophie secondaire.
3. Photosensibilité	éruption cutanée résultant d'une réaction anormale au soleil, constatée par le malade ou le médecin.
4. Ulcérations orales	ulcérations orales ou nasopharyngées, habituellement non douloureuses constatées par un médecin.
5. Arthrite	arthrite non érosive touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisée par une sensibilité, une tuméfaction ou un épanchement.
6. Atteinte séreuse	a. pleurésie sur une histoire convaincante de douleurs pleurales ou d'un frottement pleural constaté par un médecin ou visualisation de l'épanchement ou b. péricardite documentée sur l'EKG, un frottement ou la mise en évidence de l'épanchement.
7. Atteinte rénale	a. protéinurie persistante > 0,5 g/j ou > 3+ si elle n'est pas quantifiée ou b. cylindrurie.
8. Atteinte neurologique	a. convulsions en l'absence de cause médicamenteuse ou d'anomalie métabolique (urémie, acidocétose, troubles électrolytiques) ou b. psychose en l'absence de cause médicamenteuse ou d'anomalie métabolique (urémie, acidocétose, troubles électrolytiques).
9. Atteinte hématologique	a. anémie hémolytique avec réticulocytose ou b. leucopénie < 4 000/mm ³ constatée au moins à 2 reprises ou c. lymphopénie < 1 500/mm ³ constatée au moins à 2 reprises ou d. thrombopénie < 100 000/mm ³ en l'absence de substance cytopéniante.
10. Atteinte immunologique	a. anticorps anti-ADN natif à un titre anormal b. anticorps anti-Sm c. présence d'anticorps antiphospholipides correspondant soit à : 1° un taux élevé d'anticorps anticardiolipine de type IgG ou IgM ; 2° un anticoagulant de type lupique ; 3° une sérologie syphilitique dissociée depuis plus de 6 mois confirmée par l'immunofluorescence ou un test de Nelson.
11. Anticorps antinucléaires	titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence ou autre technique équivalente en l'absence de médicament inducteur de lupus.

1.B

LEAD selon les critères de l'ACR²⁸. En fait la large majorité des malades avec LESA n'ont pas d'atteinte systémique justifiant une corticothérapie générale⁴¹. Les atteintes viscérales graves, en particulier rénales ou neurologiques, seraient présentes dans près de 10 % des cas²⁸. Ces dernières seraient surtout observées chez l'homme avec un aspect papulo-squameux psoriasiforme du LESA⁴². À l'opposé, suivant les séries, 7 à 21 % des malades avec un LEAD ont des lésions de LESA.

Quinze à trente pour cent des malades avec LEAD ont des lésions cutanées de lupus discoïde, révélatrice dans 5 % des cas⁴⁰. À l'inverse, 10 à 20 % des malades avec lupus discoïde ont ou auront un LEAD. Huit pour cent environ des malades avec lupus discoïde initialement isolé évolueront vers un LEAD, le plus souvent après plusieurs années⁴³. Il n'existe pas de critère prédictif formel de cette évolution ; dans certaines séries cependant, le caractère disséminé des lésions cutanées, leur aggravation en période prémenstruelle ou pendant la grossesse étaient plus souvent associés à une évolution vers un LEAD⁴³. Quarante pour cent des malades avec une panniculite lupique ont un LEAD²⁹. À l'inverse, un aspect de panniculite n'est noté que chez 2 à 3 % des LEAD⁴.

Autres associations

Tous les types de lupus cutané peuvent être associés à diverses connectivites, la fréquence de ces associations étant généralement inconnue. Trois à vingt pour cent des malades avec un LESA développent un syndrome de Gougerot-Sjögren, ces pourcentages étant plus élevés chez les sujets âgés de plus de 55 ans. Au LESA et au syndrome sec s'ajoutent alors fréquemment une vasculite cutanée, une atteinte neurologique centrale et périphérique

et un syndrome interstitiel pulmonaire⁴⁵. Les éruptions annulaires décrites chez les Japonais avec syndrome de Gougerot-Sjögren primaire et anticorps anti-Ro/SS-A ou anti-La/SS-B sont très proches du lupus tumidus⁴⁶.

Lupus néonatal

La prévalence du lupus néonatal est inconnue, probablement inférieure à 1 pour 20 000 naissances. Une atteinte cutanée est présente dans approximativement la moitié des cas^{47,48}. Elle surviendrait préférentiellement en présence d'haplotype TNF- α -308A, DRB1*03⁴⁹. Le sex-ratio F/H est de 3/1 en cas d'atteinte cutanée. Les lésions, rarement présentes dès la naissance, apparaissent habituellement dans les premières semaines de vie. Il s'agit de plaques érythémato-squameuses, arrondies et polycycliques très proches cliniquement et histologiquement du LESA, fréquemment hypopigmentées notamment sur peau dite noire. Les lésions sont principalement localisées sur la tête et les zones photo-exposées, tout le tégument pouvant être atteint. Elles disparaissent après une ou plusieurs poussées successives évoluant sur des semaines ou mois avec possibilité de télangiectasies ou de troubles pigmentaires séquellaires. D'autres manifestations ont été décrites : lupus discoïde sans hyperkératose folliculaire marquée ni atrophie, érosions buccales, alopecie, éruptions érythémato-squameuses, purpuriques, bulleuses, éruption papuleuse angiomateuse ou non, lésions télangiectasiques, panniculite^{47,48}, etc. Le risque de développer ultérieurement un lupus n'est pas encore précisé, il est probablement plus élevé qu'en l'absence de lupus néonatal⁵⁰.

Traitement des lupus cutanés

Quel que soit le type de lupus cutané, une protection solaire

Surveillance d'un traitement au long cours par APS ⁵²**Préciser**

- a. Âge, taille, poids, poids idéal
- b. Anomalies rénales et/ou hépatiques associées
- c. Durée de la prise, antécédents de la prise
 - a. Dose journalière prescrite/dose à faibles risques visuels égale ou inférieure à 6,5 mg/kg/j d'hydroxychloroquine ou 3 mg/kg/j de chloroquine
 - b. Traitements associés
 - c. Antécédents ou pathologies ophtalmologiques associées

Examens de surveillance

- a. Examen clinique
 - a. Acuité visuelle
 - b. Fond d'œil
- b. Examens complémentaires : deux parmi les trois suivants
 - a. Vision des couleurs : test Panel D15 désaturé
 - b. Champ visuel automatisé environ 10 degrés centraux
 - c. Électrorétinographie maculaire (pattern-ERG ou multifocal ERG)

Fréquence

- a. Sujets à faible risque : tous les 18 mois
 - a. Âge inférieur à 65 ans
 - b. Absence de maladie hépatique, rénale ou rétinienne
 - c. Traitement de moins de 5 ans, à des doses quotidiennes égales ou inférieures à 6,5 mg/kg/j d'hydroxychloroquine ou 3 mg/kg/jour de chloroquine
- b. Sujet à risque sans anomalie rétinienne : tous les 12 mois
 - a. Âge supérieur à 65 ans au début du traitement
 - b. Traitement de plus de 5 ans
 - c. Doses quotidiennes supérieures à 6,5 mg/kg/j d'hydroxychloroquine ou 3 mg/kg/j de chloroquine
 - d. Présence d'une maladie hépatique ou rénale
- c. Sujet avec anomalie rétinienne
À déterminer par l'ophtalmologiste en fonction de l'anomalie

1.C

est indispensable. Aussi l'utilisation de la photoprotection externe doit-elle être large et systématique. La meilleure protection est vestimentaire ; cependant du fait de la nécessité psychologique de mener une vie la plus normale possible chez les sujets atteints de lupus cutanés, le recours aux écrans solaires est pratiquement systématique. Les écrans avec indices les plus élevés contre les spectres les plus larges (UV-B, les UV-A et rayonnement visible) sont à utiliser de préférence en cas de lupus cutané. Ces indices ne prennent pas en compte le maintien de la protection après immersion ou sudation d'où la nécessité de répéter régulièrement les applications au cours de la journée. Ces photoprotecteurs doivent être systématiquement appliqués tous les jours même en l'absence d'exposition solaire prévisible dans la journée. Ils devront être renouvelés toutes les 2 heures en cas d'exposition solaire.

En l'absence d'atteinte viscérale de LEAD justifiant un traitement « lourd » (corticothérapie et parfois immunosuppresseurs), le traitement des lupus cutanés fait appel en première intention aux antipaludéens de synthèse (APS), essentiellement à l'hydroxychloroquine (HCQ) et à la chloroquine (CQ) aux doses de 6,5 mg/kg/j pour l'HCQ et de 4 mg/kg/j pour la CQ. L'efficacité n'est pas jugée avant 3 mois de traitement, date à laquelle une amélioration clinique nette est notée dans plus de 80 % des cas ⁵¹. Leur mode d'action dans les lupus cutanés est mal connu, faisant probablement intervenir un effet photoprotecteur, anti-inflammatoire et immunologique ⁵¹. Les effets secondaires sont dominés par l'atteinte oculaire justifiant une surveillance ophtalmologique régulière. Les modalités de cette surveillance ophtalmologique varient d'un pays à l'autre. Des recommandations nationales ont été données

en France ⁵² et en Grande-Bretagne ⁵³, recommandations qui sont en fait très inconstamment suivies ⁵⁴ (encadré 1.C). Le risque de troubles de la conduction cardiaque impose de faire un électrocardiogramme annuel. L'HCQ peut être donné en toute sécurité pendant la grossesse d'autant plus qu'il a une action préventive sur les poussées lupiques ⁵. La pigmentation cutanée prédominant sur les zones exposées est relativement fréquente après de nombreuses années de prise d'APS ; elle peut être également muqueuse, notamment palatine, et unguéale, n'imposant pas l'arrêt du médicament. Le blanchiment des cheveux est beaucoup plus rare, probablement en rapport avec un effet toxique sur le mélanocyte ⁵⁶. Un prurit, une urticaire, une vascularite ou un exanthème maculopapuleux ont été signalés dans des cas isolés.

En cas d'échec apparent d'un traitement par APS, il faut s'assurer de la prise correcte du médicament, de l'absence de facteurs inducteurs telles que des expositions solaires et combattre le tabagisme, considéré comme un facteur de résistance aux APS ⁵⁷. L'augmentation des doses d'APS augmente l'efficacité mais aussi le risque de toxicité ; des doses élevées ne doivent pas être prescrites sur de longues durées. L'intérêt du dosage sérique d'hydroxychloroquine et de ses métabolites n'est pas démontré. Le changement de l'HCQ par la CQ ou l'inverse peut permettre de contrôler les lésions dans un pourcentage de cas qui reste à déterminer. L'association de l'HCQ ou de la CQ avec la quinacrine est largement utilisée aux États-Unis en cas de lupus cutanés réfractaires avec de nombreux succès au prix d'une coloration jaune pigmenté des téguments parfois considérée comme inesthétique. L'apparition d'une réaction lichénoïde doit faire arrêter le traitement car elle peut précéder une toxicité médullaire ⁵⁸. L'absence de commercialisation de la quinacrine limite son utilisation en France.

Les traitements topiques sont parfois utilisés de première intention avant les antimalariques dans des formes limitées ou en association en cas d'échec partiel des APS. Les dermocorticoïdes de niveau I ou II peuvent être utiles ; ils sont cependant à éviter au long cours sur le visage. Le tacrolimus et le pimécrolimus ont donné des résultats encourageants dans des études préliminaires ^{59,60}. La corticothérapie générale n'est pas indiquée ; son activité est en effet médiocre sur les lésions cutanées avec une cortico dépendance très fréquente.

En France, le médicament utilisé en deuxième intention est le thalidomide à la dose initiale de 100 mg/j. Son efficacité n'a été évaluée que dans des études ouvertes avec une rémission des lésions dans plus de 70 % des cas obtenue en moins de 3 mois ⁶¹. Cette rémission est transitoire avec des rechutes dans presque tous les cas à l'arrêt du thalidomide. Aussi est-il nécessaire de prescrire une dose d'entretien la plus faible possible. Les règles de prescription du thalidomide sont très strictes (médecin dûment autorisé, distribution hospitalière exclusive, pratique systématique d'un test de grossesse tous les mois et contraception efficace obligatoire chez la femme en période d'activité ovarienne, procréation interdite chez l'homme, lecture et signature d'un document informant sur les risques téra-

togènes encourus, normalité de l'électromyogramme avec étude des vitesses de conduction nerveuse). Le thalidomide peut induire une somnolence qui sera mieux acceptée en cas de prise le soir, une prise de poids, une aménorrhée ou une impuissance chez l'homme. Les risques de neuropathie axonale sensitive et distale sont non négligeables, contre-indiquant ce traitement chez certains sujets prédisposés (alcooliques, diabétiques...). Une surveillance neurologique clinique mensuelle et électromyographique biannuelle est préconisée.

En cas de lupus cutané résistant aux APS, après échec ou contre-indication du thalidomide, le traitement est empirique.

La dapsone à la dose de 100 à 150 mg/j a permis de blanchir la peau de certains malades atteints de lupus discoïde ou de LESA⁶². De faibles doses (< 100 mg/j) sont souvent suffisantes dans les LESA, ce qui permet de diminuer la toxicité en particulier l'hémolyse et la méthémoglobinémie dose-dépendantes. La prescription concomitante de foldine en améliore la tolérance.

Les rétinoïdes en particulier l'acitrétine ou l'isotrétinoïne à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j sont une alternative thérapeutique pour les lupus cutanés résistants⁶³. Leur efficacité n'est pas limitée au lupus verruqueux. La longue durée (2 ans) de la contraception imposée par la prise d'acitrétine conduit à choisir plutôt chez une jeune femme l'isotrétinoïne. Les effets secondaires des rétinoïdes en limitent l'utilisation.

La salazopyrine, à la dose de 1,5 g ou 2 g/j, a donné des résultats très satisfaisants dans près de la moitié des cas de séries ouvertes de malades atteints de lupus discoïde^{64,65}. Les effets secondaires sont cependant nombreux, parfois graves, à type de syndrome d'hypersensibilité ou d'exacerbation du lupus. L'efficacité thérapeutique serait associée au phénotype d'acétylation rapide qui devrait être systématiquement recherché avant de débiter le traitement⁶⁵.

Les immunosuppresseurs ont été prescrits dans des cas anecdotiques avec des effets variables, notamment l'azathioprine, le méthotrexate ou le mycophénolate mofetil. Les immunoglobulines intraveineuses ont eu un effet spectaculaire dans des observations isolées. Leur prix en limite l'utilisation.

Des études contrôlées appréciant les effets bénéfiques et délétères de ces produits sont indispensables pour guider le choix thérapeutique des lupus cutanés résistants aux APS.



Lésions vasculaires

Les lésions vasculaires sont principalement observées dans les LEAD. En dehors des acrosyndromes et des œdèmes angioneurotiques, elles sont secondaires à une atteinte inflammatoire (vascularite) ou thrombotique des vaisseaux cutanés. Un diagnostic précis est indispensable, étant donné les conséquences thérapeutiques totalement opposées. La mise en évidence d'une thrombose impose la recherche d'anticorps antiphospholipides⁶. Ceux le plus couramment recherchés sont l'anticogulant circulant de type lupique par des techniques d'hémostase et les anticorps anticar-



Coll. D. Bessis

Fig. 1.21 Livido de type racemosa (mailles non fermées)

diolipine par une technique *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) standardisée. La détection d'anticorps antiphospholipides par une technique ELISA utilisant comme cible antigénique un mélange de phospholipides a une valeur comparable à celle des anticorps anticardiolipine. Au cours d'un LEAD, la fréquence élevée d'anticorps anticardiolipine, souvent non pathogènes, conduit également à rechercher systématiquement les anticorps anti- β 2, glycoprotéine 1, leur présence étant en faveur de la pathogénicité de ces derniers.

Acrosyndromes

Un phénomène de Raynaud est présent chez 10 à 45 % des malades atteints de LEAD et peut précéder de longue date l'apparition des autres symptômes. Il ne justifie que rarement d'un traitement spécifique. L'apparition d'une nécrose digitale doit faire suspecter une thrombose ou une vascularite associée.

D'exceptionnels cas d'érythermalgies ont été rapportés au cours de LEAD, avec une bonne efficacité du clonazepam⁶⁷.

Livido

Autrefois considéré comme une manifestation de vascularite lupique, le livido est en fait statistiquement associé au cours du lupus à la présence d'anticorps antiphospholipides, aux accidents artériels neurologiques ou d'autres localisations, à l'épilepsie, à l'hypertension artérielle et aux anomalies valvulaires cardiaques. Il est rare en présence d'un syndrome des antiphospholipides veineux⁶⁸. Ce livido est habituellement diffus, non infiltré, à mailles fines et non fermées formant des cercles incomplets (livido racemosa



Coll. D. Bessis

Fig. 1.22 Hémorragies filiformes (en flammèches) sous-unguéales

ou livédo ramifié), localisé sur les membres et surtout le tronc (fig. 1.21). Les biopsies cutanées sur les mailles ou entre les mailles sont le plus souvent normales ; ailleurs elles mettent en évidence une artériolopathie oblitérante non spécifique, exceptionnellement une thrombose⁶⁹.

Ulcères de jambes

Des ulcères de jambes sont observés chez 3 % environ des malades ayant un LEAD⁷⁰. Ils imposent de pratiquer un doppler artériel et veineux des membres inférieurs, ainsi qu'une biopsie des bords pour en comprendre le mécanisme, vascularite ou plus souvent thrombose profonde ou superficielle. Leur fréquence est en effet incontestablement plus élevée en présence d'anticorps antiphospholipides allant de 5 à 39 %^{70,71}.

Urticaire et œdème de Quincke

Des lésions d'urticaire ont été notées dans 4 à 13 % des grandes séries de LEAD, correspondant histologiquement à une vasculite leucocytoclasique des vaisseaux superficiels dermiques. Ces lésions urticariennes sont souvent associées à un complément abaissé et à des anticorps anti-C1q, par ailleurs très fréquemment observés au cours du LEAD. Elles peuvent s'accompagner de lésions d'œdème de Quincke, à différencier alors de l'œdème angioneurotique, en rapport avec un déficit congénital de l'inhibiteur de la C1 estérase dont la prévalence est augmentée dans le LEAD.

Hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales

La survenue brutale d'hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales sur plusieurs doigts au cours d'un LEAD (fig. 1.22) témoigne le plus souvent d'un événement

important systémique telle qu'une thrombose profonde ou une poussée lupique^{72,73}. Leur mécanisme reste encore hypothétique : embolie, vascularite ou thrombose ?

Nécroses cutanées extensives

Leur début est volontiers brutal avec un purpura nécrotique laissant rapidement place à une plaque escarrotique noirâtre bordée d'un liseré purpurique témoignant de leur évolutivité. Elles sont localisées sur les membres, le visage (joues, nez, oreilles) ou les fesses. La biopsie de la bordure purpurique objective aisément des thromboses multiples. Le traitement fait appel à l'anticoagulation, aux vasodilatateurs dérivés de la prostacycline et, éventuellement, aux échanges plasmatiques⁷⁴.

Autres lésions vasculaires

D'autres lésions vasculaires peuvent survenir au cours d'un LEAD. Certaines sont de mécanisme incertain car elles ne peuvent pas être biopsiées. Il en est ainsi de l'érythème palmaire et des télangiectasies périunguéales ressemblant à celles observées au cours des dermatomyosites souvent accompagnées de mégacapillaires à la capillaroscopie, observés chez 10 à 15 % des malades avec LEAD⁷⁵.

Les lésions purpuriques infiltrées plus ou moins nécrotiques peuvent correspondre à une vascularite ou à des thromboses. Quant aux lésions atrophiques ivoirines dites d'atrophie blanche ou de pseudo-maladie de Degos, elles semblent plus souvent d'origine thrombotique que vasculitique, observées essentiellement en présence d'anticorps antiphospholipides⁶.



Manifestations non lupiques et non vasculaires

Les manifestations non lupiques non vasculaires forment un groupe hétéroclite de manifestations dermatologiques préférentiellement observées au cours des lupus. Certaines sont fréquentes telle l'alopecie alors que d'autres sont rares comme le lupus bulleux, la mucinose ou la pustulose microbienne.

Lucite idiopathique

Les lucites idiopathiques telles que la lucite estivale bénigne ou la lucite polymorphe sont très fréquentes dans la population générale, atteignant près de 20 % de la population scandinave⁷⁶. La plupart des études épidémiologiques ont démontré que la présence d'une telle lucite n'augmentait pas le risque de développer ultérieurement un lupus. Cependant, deux études de la même équipe finlandaise ont mis en évidence une histoire de lucite idiopathique ou des phototests compatibles avec ce type de réaction chez la moitié des malades avec diverses formes de lupus cutané^{76,77}. La lucite idiopathique précédait, dans la moitié des cas, les lésions lupiques. Inversement, la prévalence des lupus chez les malades avec lucite idiopathique paraît faible, estimée à 2 %⁷⁷. Dans notre expérience, les lucites idiopathiques ne semblent pas plus fréquentes chez les lupiques que dans la



Coll. D. Bessis

Fig. 1.23 Lupus bulleux : vésicules et bulles groupées en bouquet du dos de la main

population générale. En revanche, il est parfois difficile de différencier une lucite polymorphe de lésions lupiques.

Alopécie

Dans le LEAD, il ne s'agit pas d'une alopécie cicatricielle secondaire à des lésions lupiques mais d'une chute diffuse des cheveux (effluvium télogène) contemporaine des poussées ou survenant 3 mois après, pouvant donner un cuir chevelu clairsemé, disparaissant progressivement après traitement. Ailleurs, les cheveux sont fins et fragiles, facilement cassés. Il peut exister alors une bande de cheveux d'un demi-centimètre de longueur (cheveux lupiques) en bordure du cuir chevelu (front, tempes).

Lupus bulleux

Le lupus bulleux se manifeste cliniquement par des bulles ou des vésiculo-bulles, parfois regroupées en bouquets, apparaissant en peau saine sur les zones exposées (fig. 1.23) et non exposées, disparaissant sans cicatrice, ni grain de milium⁷⁸. Histologiquement, il s'agit de bulles sous-épidermiques avec un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et souvent une vascularite leucocytoclasique dermique. L'immunofluorescence directe est généralement positive avec des dépôts d'IgG ou IgM et d'IgA à la jonction dermo-épidermique. Le clivage de la bulle est



Coll. D. Bessis

Fig. 1.24 Mucinose papuleuse au cours du lupus systémique : lésions papuleuses couleur peau normale du bras

dermique superficiel en microscopie électronique. Biologiquement existent des anticorps anticollagène de type VII (protéine majeure de 290 kDa et mineure de 145 kDa en Western-blot). Les lésions bulleuses disparaissent habituellement avec la dapsonne. Le lupus bulleux est à différencier des bulles par nécrose épidermique au cours du LEAD ou du LESA et des rares associations de LEAD avec d'autres maladies bulleuses auto-immunes : pemphigoïde bulleuse, pemphigus, dermatite herpétiforme, dermatose bulleuse à IgA linéaire...

Mucinose papuleuse

Alors que des dépôts de glycosaminoglycanes sont fréquemment mis en évidence par l'histologie au sein des lésions cutanées lupiques comme dans les dermatomyosites, la présence isolée de tels dépôts dans le derme sans lésion lupique est plus rare. Elle se manifeste par des lésions papuleuses, plus rarement nodulaires, localisées préférentiellement sur le cou, la racine des membres supérieurs (fig. 1.24) et le tronc. Cette mucinose papuleuse serait présente dans certaines séries chez 1,5 % des malades lupiques⁷⁹. Elle est observée plus fréquemment dans le LEAD (65 %) que dans les lupus cutanés chroniques sans manifestation systémique (35 %)⁸⁰. Les dépôts de glycosaminoglycanes sont



Coll. D. Bessis

Fig. 1.25 Anéodermie du bras au cours d'un lupus érythémateux systémique : lésions maculeuses et papuleuses couleur peau normale, « frippée » en surface

localisés dans le derme superficiel et moyen, entourés d'un discret infiltrat lymphocytaire. Les antimalariques ne seraient efficaces que dans 20 % des cas. L'abstention thérapeutique ou l'emploi de corticostéroïdes peuvent être discutés²⁹.

Anéodermie

Les lésions d'anéodermie sont définies histologiquement par la disparition localisée du tissu élastique, non centrée par un follicule pileux, sur toute la hauteur du derme et cliniquement par l'existence d'un phénomène de herniation à la palpation (fig. 1.25). Le nombre et la taille des lésions sont excessivement variables. Elles sont surtout localisées sur le cou et la moitié supérieure du tronc et des bras. Au cours du lupus, elles sont généralement nombreuses, associées à la présence d'anticorps antiphospholipides⁸¹. L'histologie ne met pas en évidence de thrombose. Étant donné la possibilité de retrouver d'autres facteurs prothrombotiques, l'hypothèse du rôle de l'hypoxie-réoxygénation a été évoquée car elle augmente l'activité des métalloprotéinases.



Coll. D. Bessis

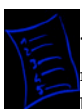
Fig. 1.26 Pustulose amicrobienne du pli inguinal : multiples pustulettes parsemées sur une large macule érythémateuse et brunâtre mal limitée

Calcifications

Les calcifications cutanées sont beaucoup plus rares dans le lupus que dans la sclérodermie. Leur présence doit faire rechercher une connectivite mixte et la présence d'anticorps anti-U1RNP. Elles peuvent être observées en regard des lésions lupiques ou à distance.

Pustulose amicrobienne des plis

Une pustulose amicrobienne des grands et petits plis (fig. 1.26) associée à des pustules isolées du cuir chevelu a été décrite au cours du lupus et d'autres maladies auto-immunes. L'aspect histologique est celui d'une pustule spongiforme. Les surinfections sont fréquentes avec un aspect suintant, notamment de la région génitale. Un déficit en zinc a été rapporté dans quelques cas. Les lésions sont sensibles à la corticothérapie générale ou locale⁸².



1 Cervera R, Khamashta M, Font J *et al.* Systemic lupus erythematosus : clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1 000 patients. *Medicine* 1993 ; 72:113-124.

2 Amoura Z, Le Thi Huong Du, Cacoub P *et*

al. Systemic lupus erythematosus in patients native from West and Central Africa. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42:1560-1561.

3 Gilliam JN. The cutaneous signs of lupus erythematosus. *Continuing Education for the Family*

Physician 1977 ; 6:34-70.

4 Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus : 25 years of evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pa-

- thological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun Rev* 2005 ; **4**:253-263.
- 5** Tebbe B, Orfanos CE. Epidemiology and socio-economic impact of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997 ; **6**:96-104.
- 6** Jiménez S, Cervera R, Ingelmo M, Font J. The epidemiology of lupus erythematosus in Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka Th. (eds) : *Cutaneous lupus erythematosus*, p. 33-44, Springer-Verlag, Berlin, 2005.
- 7** Werth VP, Zhang W, Dortzbach K *et al.* Association of a promoter polymorphism of tumor necrosis factor-alpha with subacute cutaneous lupus erythematosus ad distinct photoregulation of transcription. *J Invest Dermatol* 2000 ; **115**:726-730.
- 8** Boeckler P, Milea M, Meyer A *et al.* The combination of complement deficiency and cigarette smoking as a risk factor for cutaneous lupus erythematosus in men ; a focus on combined C2/C4 deficiency. *Br J Dermatol* 2005 ; **152**:265-270.
- 9** Cuny JF, Chauvel F, Schmutz JL *et al.* Éruption « pseudo-lupique » chez une mère transmettrice de la granulomatose septique chronique liée à l'X. *Ann Dermatol Venereol* 1990 ; **117**:713-718.
- 10** Manzi S, Urbach AH, McCune AB *et al.* Systemic lupus erythematosus in a boy with chronic granulomatous disease : case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1991 ; **34**:101-105.
- 11** Millard TP. Molecular genetics of cutaneous lupus erythematosus, in Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka Th. (eds) : *Cutaneous lupus erythematosus*, p. 205-220, Springer-Verlag, Berlin, 2005.
- 12** Kuhn A, Sountag M, Richter-Hintz D *et al.* Phototesting in lupus erythematosus : a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; **45**:86-95.
- 13** Kind P, Lehmann P. Photobiologie des Lupus Erythematoses. *Hautarzt* 1990 ; **41**:66-71.
- 14** O'Brien E, Chen S, Waton R *et al.* One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients : a 10-year follow-up. *Medicine* 1995 ; **74**:109-130.
- 15** Balabanova MB, Botev IN, Michailova JI. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by radiation therapy. *Br J Dermatol* 1997 ; **137**:137-138.
- 16** Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J *et al.* Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus : a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004 ; **50**:849-857.
- 17** Miot HA, Bartoli Miot LD, Haddad GR. Association between discoid lupus erythematosus and cigarette smoking. *Dermatology* 2005 ; **211**:118-122.
- 18** Ho C, Shumack SP, Morris D. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hepatocellular carcinoma. *Austral J Dermatol* 2001 ; **42**:110-113.
- 19** Rosenbaum ML, Werth VP. Pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus : the role of ultraviolet light. in Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka Th. (eds) : *Cutaneous lupus erythematosus* p. 251-266, Springer-Verlag, Berlin, 2005.
- 20** Wollenberg A, Wetzel S. The role of dendritic cells in cutaneous lupus erythematosus, in Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka Th. (eds) : *Cutaneous lupus erythematosus* p. 283-295, Springer-Verlag, Berlin, 2005.
- 21** Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1989 ; **121**:727-741.
- 22** Choonhakarn C, Poonsriaram A, Chaivoramukul J. Lupus erythematosus tumidus. *Int J Dermatol* 2004 ; **43**:815-818.
- 23** Kuhn A, Richter-Hintz D, Schuppe HC *et al.* Annular erythema in Sjögren syndrome. A variant of cutaneous lupus erythematosus? *Hautarzt* 2000 ; **51**:270-275.
- 24** Su WPD, Perniciaro C, Rogers III RS, White JW. Chilblain lupus erythematosus (Lupus Pernio) : clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis* 1994 ; **54**:395-399.
- 25** Viguier M, Pinquier L, Cavelier-Balloy B *et al.* Clinical and histopathological features and immunologic variables in patients with severe chilblains. A study of the relationship to lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2001 ; **80**:180-188.
- 26** Martes PB, Moder KG, Ahmed I. Lupus panniculitis : clinical perspectives from a case series. *J Rheumatol* 1999 ; **26**:68-72.
- 27** Watanabe T, Tsuchida T. Classification of lupus erythematosus based upon cutaneous manifestations. Dermatological, systemic and laboratory findings of 191 patients. *Dermatology* 1995 ; **190**:277-283.
- 28** Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus : a decade perspective. *Med Clin North Am* 1989 ; **73**:1073-1090.
- 29** Mascaro JM, Herrero C, Hausmann G. Uncommon cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997 ; **6**:122-131.
- 30** Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus : a review. *J Cutan Pathol* 2001 ; **28**:1-23.
- 31** Kuhn A, Sonntag M, Ruzicka T *et al.* Histopathologic findings in lupus erythematosus tumidus : review of 80 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; **48**:901-908.
- 32** Cribier B, Djeridi N, Peltre B, Grosshans E. A histologic and immunohistochemical study of chilblains. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; **45**:924-929.
- 33** David-Bajar KM, Davis BM. Pathology, immunopathology and immunohistochemistry in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 1997 ; **6**:145-157.
- 34** Fabre VC, Lear S, Reichlin M *et al.* Twenty percent of biopsy specimens from sun-exposed skin of normal young adults demonstrates positive immunofluorescence. *Arch Dermatol* 1991 ; **127**:1006-1011.
- 35** George R, Kurian S, Jacob M, Thomas K. Diagnostic evaluation of the lupus band test in discoid and systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1995 ; **34**:170-173.
- 36** Lipsker D, Di Cesare MP, Cribier B *et al.* The significance of the « dust-like particles » pattern of immunofluorescence. A study of 66 cases. *Br J Dermatol* 1998 ; **138**:1039-1042.
- 37** Tan EM, Cohen AS, Fries JF *et al.* The 1982 revisited criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982 ; **11**:1271-1277.
- 38** Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997 ; **40**:1725-1734.
- 39** Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005 ; **31**:245-254.
- 40** Specker C, Schneider M. Relationship between cutaneous and systemic lupus erythematosus in Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka Th. (eds) : *Cutaneous lupus erythematosus* p. 177-186, Springer-Verlag, Berlin, 2005.
- 41** Cheblus E, Wolska H, Blaszczyk M, Jablonska S. Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus : diagnostic criteria and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1998 ; **38**:405-412.
- 42** Cohen MR, Crosby D. Systemic disease in subacute cutaneous lupus erythematosus : a controlled comparison with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994 ; **21**:1665-1669.
- 43** Le Bozec P, Le Guyadec T, Crickx B *et al.* Place du lupus érythémateux chronique au sein de la maladie lupique. *Presse Med* 1994 ; **23**:1598-1602.
- 44** Kündig TM, Trüeb RM, Krasovec M. Lupus profundus/panniculitis. *Dermatology* 1997 ; **195**:99-101.
- 45** Provost TT, Watson R, O'Brien ES. Anti-Ro (SS-A) antibody-positive Sjögren's syndrome/lupus erythematosus overlap syndrome. *Lupus* 1997 ; **6**:105-111.
- 46** Watanabe T, Tsuchida T, Ito Y *et al.* Annu-

- lar erythema associated with lupus erythematosus/Sjogren's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; **36**:214-218.
- 47 Boh EE. Neonatal lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004; **22**:125-128.
- 48 Diociaiuti A, Paone C, Giraldi L *et al.* Congenital lupus erythematosus : case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2005; **22**:240-242.
- 49 Clancy RM, Backer CB, Yin X, *et al.* Genetic association of cutaneous neonatal lupus with HLA class II and tumor necrosis factor alpha : implications for pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2004; **50**:2598-2603.
- 50 Lee LA. Transient autoimmunity related to maternal autoantibodies : neonatal lupus. *Autoimmun Rev* 2005; **4**:207-123.
- 51 Van Beek MJ, Piette WW. Antimalarials. *Dermatol Clin* 2001; **19**:147-160.
- 52 Rigaudière F, Ingster-Moati I, Hache JC *et al.* Surveillance ophtalmologique de la prise des antipaludéens de synthèse au long cours : mise au point et conduite à tenir à partir de 2003. *J Fr Ophtalmol* 2004; **27**:191-199.
- 53 Jones SK. Ocular toxicity and hydroxychloroquine : guidelines for screening. *Br J Dermatol* 1999; **140**:3-7.
- 54 Samanta A, Goh L, Bawendi A. Are evidence-based guidelines being followed for the monitoring of ocular toxicity of hydroxychloroquine ? A nationwide survey of practice amongst consultant rheumatologists and implications for clinical governance. *Rheumatology* 2004; **43**:346-348.
- 55 Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong Du LT *et al.* Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmun Rev* 2005; **4**:111-115.
- 56 Asch PH, Caussade P, Marquart-Elbaz C *et al.* Achromotriche induite par la chloroquine. Étude ultrastructurale. *Ann Dermatol Venerol* 1997; **124**:552-556.
- 57 Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol* 1998; **25**:1716-1719.
- 58 Callen JP. Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2004; **151**:731-736.
- 59 Lampropoulos CE, Sangle S, Harrison P *et al.* Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus : a possible alternative. *Rheumatology* 2004; **43**:1383-1385.
- 60 Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F *et al.* Pimecrolimus for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2004; **51**:407-410.
- 61 Laffitte E, Revuz J. Thalidomide. *Ann Dermatol Venerol* 2000; **127**:603-613.
- 62 Neri R, Mosca M, Bernachi E, Bombardieri S. A case of SLE with acute, subacute and chronic cutaneous lesions successfully treated with dapsone. *Lupus* 1999; **8**:240-243.
- 63 Dieng MT, Revuz J. Rétinoïdes et lupus érythémateux cutané. *Ann Dermatol Venerol* 1994; **121**:271-272.
- 64 Delaporte E, Catteau B, Sabbagh N *et al.* Traitement du lupus érythémateux chronique par la sulfasalazine : 11 observations. *Ann Dermatol Venerol* 1997; **24**:151-156.
- 65 Sabbagh N, Delaporte E, Mareez D *et al.* NAT2 genotyping and efficacy of sulfasalazine in patients with chronic discoid lupus erythematosus. *Pharmacogenetics* 1997; **7**:131-135.
- 66 Francès C, Piette JC. Cutaneous manifestations of Hughes syndrome occurring in the context of lupus erythematosus. *Lupus* 1997; **6**:139-144.
- 67 Kraus A. Erythromyalgia in a patient with systemic lupus erythematosus treated with clonazepam. *J Rheumatol* 1990; **17**:120-122.
- 68 Francès C, Niang S, Laffitte E *et al.* Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome : Two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum* 2005; **52**:1785-1793.
- 69 Francès C, Piette JC. The mystery of Sneddon syndrome : relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2000; **15**:139-143.
- 70 Alarcon-Segovia D, Delezé M, Oria CV *et al.* Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; **68**:353-365.
- 71 Stephansson EA, Niemi KM, Jouhikainen T *et al.* Lupus anticoagulant and the skin. A long term follow-up study of SLE patients with special reference to histopathological findings. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1991; **71**:416-422.
- 72 Francès C, Piette JC, Saada V *et al.* Multiple subungual splinter hemorrhages in the antiphospholipid syndrome. A report of five cases and review of the literature. *Lupus* 1994; **3**:123-128.
- 73 Mujic F, Lloyd M, Cuadrado MJ *et al.* Prevalence and clinical significance of subungual splinter haemorrhages in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1995; **13**:327-331.
- 74 Francès C, Tributou B, Boissic S *et al.* Cutaneous necrosis associated with the lupus anticoagulant. *Dermatologica* 1989; **178**:194-201.
- 75 Weinstein C, Miller MH, Axtens R *et al.* Lupus and non lupus cutaneous manifestations in systemic lupus erythematosus. *Aust N Z J Med* 1987; **17**:501-506.
- 76 Nyberg F, Hasan T, Puska P *et al.* Occurrence of polymorphous light eruption in lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1997; **136**:217-221.
- 77 Hasan T, Ranki A, Jansen CT, Karvonen J. Diseases associations in polymorphous light eruption. A long term follow-up study of 94 patients. *Arch Dermatol* 1998; **134**:1081-1085.
- 78 Yell JA, Wojnarowska F. Bullous skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997; **6**:112-121.
- 79 Rongioletti F, Rebora A. The new cutaneous mucinosis : a review with an up-to-date classification of cutaneous mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 1991; **24**:265-270.
- 80 Storck R, Schirren CG, Meurer M, Kind P. Die papulöse Muzinose. Eine seltene kutane manifestation des lupus erythematosus. *Hautarzt* 1994; **45**:642-646.
- 81 Sparsa A, Piette JC, Wechsler B *et al.* Anetoderma and its prothrombotic abnormalities. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**:1008-1012.
- 82 Lagrange S, Chosidow O, Piette JC *et al.* A peculiar form of amicrobial pustulosis of the folds associated with systemic lupus erythematosus and other auto-immune diseases. *Lupus* 1997; **6**:514-520.



Affections rhumatismales inflammatoires

Didier Bessis, Jean-Jacques Guilhou

Psoriasis 2-1

Rhumatisme psoriasique 2-1

Psoriasis cutané 2-3

Pathogénie 2-8

Traitement 2-10

Polyarthrite rhumatoïde 2-13

Nodules et nodulose rhumatoïdes 2-13

Vasculite rhumatoïde 2-14

Dermatose neutrophilique rhumatoïde 2-16

Dermatite granulomateuse interstitielle avec arthrite 2-16

Autres signes cutanés 2-17

Pustulose palmoplantaire arthropathique, rhumatisme acnéique et syndrome SAPHO 2-18

Pustulose palmoplantaire arthropathique 2-18

Acné conglobata 2-19

Syndrome SAPHO 2-19

Arthrites réactionnelles 2-19

Maladie de Still de l'adulte 2-20

Rhumatisme fibroblastique 2-21

Réticulo-histiocytose multicentrique 2-22

Goutte 2-22

Références 2-22

Les manifestations dermatologiques des affections rhumatismales inflammatoires sont dominées par le psoriasis cutané et les signes cutanés de la polyarthrite rhumatoïde. Ces derniers sont marqués par l'individualisation récente d'entités clinico-histologiques comme la dermatite interstitielle granulomateuse avec arthrite et les papules rhumatoïdes.

Psoriasis

Rhumatisme psoriasique (RP)

Il affecte entre 6 et 38 % des patients atteints de psoriasis cutané. Il touche le plus souvent l'adulte au cours de la quatrième décennie, sans prédominance de sexe. Les cas infantiles sont rares et surviennent surtout entre 8 et 12 ans. Le psoriasis cutané précède l'atteinte articulaire dans 75 % des cas, en moyenne d'une dizaine d'années. Il l'accompagne dans 10 à 15 % des cas, ou survient après l'atteinte rhumatismale également dans 10 à 15 % des cas avec une grande fréquence de formes familiales¹. Le RP est plus fréquemment associé aux formes cutanées pustuleuse généralisée et érythrodermique de psoriasis. Il semble admis qu'il existe un parallélisme entre l'étendue des lésions cutanées de psoriasis et le risque de développer une atteinte rhumatismale. Le psoriasis unguéal est plus fréquent au cours du RP : 90 % versus 40 à 45 % au cours du psoriasis cutané sans atteinte articulaire. Il peut coexister de façon évocatrice avec une arthrite d'une articulation interphalangienne distale (IPD) (fig. 2.1).

En l'absence de critères diagnostiques internationaux

consensuels, la définition du RP proposée par Moll et Wright conserve l'avantage de la simplicité et reste la plus utilisée : arthrite inflammatoire (arthrite périphérique, sacro-iliite ou spondylites) associée à un psoriasis cutané en l'absence habituelle de séropositivité pour le facteur rhumatoïde¹⁻³. Elle permet de distinguer cinq sous-types de RP : les atteintes périphériques des articulations IPD (5 %), les mono- ou oligo-arthrites asymétriques (70 %), les polyarthrites séronégatives (15 %), les spondylites (5 %) et les arthrites mutilantes (5 %).

De façon plus simplifiée, il est classique d'opposer le RP périphérique au RP axial, proche de la spondylarthrite ankylosante.

RP périphérique⁴

— Arthralgies : les douleurs articulaires sont fréquentes et peuvent rester isolées (forme arthralgique pure). La spécificité de ces arthralgies est souvent difficile à affirmer, surtout chez le sujet âgé candidat à l'arthrose. Par ailleurs, la mobilisation articulaire est souvent douloureuse si le revêtement cutané sus-jacent atteint est fortement congestif. Il ne faut donc pas attribuer à l'arthropathie psoriasique toute arthralgie apparaissant chez ces malades.

— Mono- ou oligo-arthrites : ce sont les formes les plus fréquentes (70 %). Elles peuvent atteindre n'importe quelle articulation avec, par ordre décroissant : doigts et orteils, poignets, genoux, chevilles, coudes et épaules. La présence d'une dactylite d'un doigt (aspect dit en « saucisse ») associant une atteinte des articulations métacarpophalangiennes (MCP), interphalangiennes proximales (IPP) et IPD avec une ténosynovite des fléchisseurs, ou d'un orteil