



Mycophénolate mofetil dans le traitement du lupus discoïde généralisé résistant

Mycophenolate mofetil in the treatment of systemic discoid lupus erythematosus

الميكوفينولات موفيتيل في علاج مرض الذأب

S. Rabhi, H. Harmouche, Z. Tazi-Mezalek, M. Adnaoui, M. Aouni, A. Maaouni

المخلص : عرض : - نقدم هنا تقرير عن حالة مرضية تبلغ 27 عاماً، تعاني من مرض الذأب المنتشر الحاد منذ شهر ماي 2002. حسب تعليمات المنظمة الأمريكية لأمراض الروماتيزم لعام 1987، بمرور عامين عانت المريضة من حدوث موت جنيني داخل الرحم لجنين يبلغ 32 أسبوعاً، مما سبب لها صدمة نفسية، أدى لظهور مرض الذأب القرصي المنتشر (الوجه - الصدر - وكل الأطراف العلوية والسفلية)، مقاوم للعلاج عن طريق الفم والموضعي للهيدروكسيزين كلورين وكذلك للدوبسين الموضعي. هذه المقاومة للعلاج أدت لظهور مضاعفات (مرض السكري الكلوريتوني، نخر طهري لرأس عظام الفخذ وتسمم بقعي بسبب العلاج المضاد للملاريا)، هذه الإصابات الجلدية كانت مصحوبة بإصابات كلوية لمرض الذأب، ثم إخضاع المريضة لعلاج يتكون من ميكوفينولات. وفيتيل 2 غرام / يومياً مصحوباً بالبريد نيزون 1 مغ / كيلوغرام / يومياً والذي أدى إلى اختفاء كل من الإصابات الجلدية وتواجد البروتين بالبول.

خاتمة : يمكن هذا الدواء من منع الكريات البيضاء من نوع ط من الوصول للجلد مما يؤدي بتجذب حدوث التهابات جلدية، هذا العلاج تم استخدامه مؤخراً لعلاج الكثير من أمراض المناعة الذاتية والالتهابات الجلدية وكذا إصابات داء الذأب المنتشر

الكلمات الأساسية : الميكوفينولات موفيتيل - علاج مرض الذأب

Résumé : Le mycophénolate mofetil a été utilisé avec succès dans le traitement de plusieurs affections cutanées autoimmunes. Chez une patiente âgée de 29 ans, suivie pour LEAD, selon les critères de L'ACR 1987 depuis 2002. Deux années plus tard, survenue d'une mort fœtale intra utérine à 32 semaines d'aménorrhée, avec impact psychologique chez la patiente. Puis, apparition d'un lupus discoïde généralisé (visage, thorax, membres supérieurs inférieurs), résistant à la corticothérapie orale et en topique, à l'hydroxychloroquine et à la dapsonne en topique, compliqué d'une nécrose aseptique des têtes fémorales, un diabète corticoinduit et une toxicité maculaire par les antipaludéens de synthèse. L'atteinte cutanée est associée à une néphropathie glomérulaire lupique proliférative segmentaire et focale. Le traitement d'induction par mycophénolate mofetil à raison de 2g/j associé à la corticothérapie en bolus, relayé par prédnisonne 1mg/kg/j per os, avec disparition des lésions cutanées et de la protéinurie. Il s'agit d'une pro drogue de l'acide mycophénolique, qui inhibe l'interaction des cellules T et B, réduit l'expression cellulaire des molécules d'adhésion des cellules endothéliales entraînant la diminution de la migration des leucocytes, notamment au niveau cutané. Son efficacité est rapportée dans plusieurs atteintes cutanées autoimmunes. Plusieurs cas sont rapportés dans la littérature de l'efficacité du MMF dans le lupus érythémateux subaiguë, le lupus discoïde palmomplantaire et le lupus érythémateux profond après plusieurs traitements de première intention.

Mots clés : lupus discoïde, érythémateux généralisé résistant, mycophénolate mofetil, néphropathie lupique

Abstract : The mycophenolate mofetile has been succesfully used for the treatement of several autoimmune skin diseases in a case of a 27 year old fenale patient, who was diagnosed as acute disseminater SLE in may 2002, according to the ARA document revised in 1987. Two years later, she had an intrauterine fetal death of 32 weeks, causing a severe, psychological impact. She complained of a generalised discoid lupus C face, thorax and both upper and lower limbs). Due to the resistant oral and local hydroxychloroquine and local dapsonne treatment, she had cortisonic diabetes, aseptic necrosis of the head of the femur, and macular toxicity caused by antimalarial therapy. The skin lesions was associated with proliferative segmental and focal lupus nephritis. Induction treatment with 29 per day of mycophenolate mofetil associated with corticaltherapy by prenidsonne 1 mg / kg / id lead to the dissaperance of the skin lessions and porteinurea.

Key Words :

Tiré à part : S. Rabhi. Service de Médecine interne CHU Ibn-Sina de Rabat Maroc

Introduction

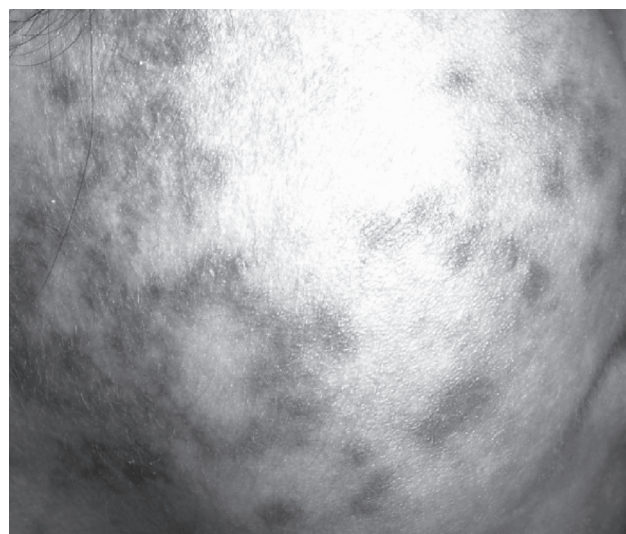
L'atteinte cutanée au cours du lupus érythémateux systémique est la deuxième manifestation par ordre de fréquence, répartie en trois groupes: les manifestations cutanées aiguës, subaiguës et chroniques, caractérisées par une atteinte de la jonction dermo-épidermique [1]. Le lupus érythémateux chronique regroupe le lupus le discoïde, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelures et la panniculite [2]. Au cours du lupus discoïde, les lésions sont souvent localisées, intéressant les zones photo-exposées. Dans la forme disséminée, les lésions sont plus diffuses atteignant le tronc et les membres, souvent résistantes aux traitements [3, 4]. L'apparition ou l'exacerbation d'un lupus discoïde érythémateux chronique est prédictive de l'apparition de manifestations systémiques au cours du lupus érythémateux disséminé [5]. En l'absence d'atteintes viscérales, le traitement des lupus cutanés fait appel en première intention aux antipaludéens de synthèse, le thalidomide et la corticothérapie en topique. Les immunosuppresseurs tel que le méthotrexate, l'azathioprine et le cyclophosphamide sont rapportés avec une supériorité du méthotrexate [4, 5]. Le mycophénolate mofétil (MMF) est un immunosuppresseur utilisé avec succès dans le traitement d'induction de la néphropathie lupique [6] et dans certaines manifestations cutanées autoimmunes [7]. Il existe peu d'observations rapportant l'effet bénéfique du mycophénolate mofétil sur le lupus discoïde disséminé. Nous rapportons l'observation d'une patiente présentant un lupus discoïde généralisé résistant aux traitements habituels, associé à une néphropathie lupique évoluant favorablement sous mycophénolate mofétil.

Observation

Madame H, âgée de 27 ans, mariée sans enfants, institutrice de profession, suivie pour lupus érythémateux systémique depuis mai 2002, retenu selon les critères de l'ACR révisés en 1992 [8], devant l'association d'un érythème en

aile de papillon, une photosensibilité, des polyarthralgies inflammatoires avec dérouillage matinal de 30 minutes, des anticorps antinucléaires positifs à 1/320 de type moucheté. Les anti-DNA sont négatifs. Il n'y avait pas d'atteinte rénale. La patiente est traitée initialement par la prédnisone 20 mg par jour et la chloroquine 200 mg par jour avec évolution favorable des signes cliniques. Jusqu'en décembre 2004, survenue d'une mort fœtale in utero à 32 semaines d'aménorrhée, avec un impact psychologique sévère car c'était une grossesse fortement désirée. En mars 2006, apparition d'une atteinte cutanée généralisée intéressant la face, les mains, la plante des pieds, les coudes et le thorax (figure 1, 2 et 3), faite de lésions érythémateuses, squameuses, avec atrophie et hyperpigmentation par endroits. La biopsie cutanée montre une hyperkératose associée à un infiltrat lymphohistiocytaire de la jonction dermo-épidermique évocatrice de lupus discoïde. Le traitement à base de chloroquine est maintenu à 200 mg/j, avec majoration de la prédnisone à 1mg/kg/j, associés à la dapsone en topique au niveau des mains et des pieds.

Figure 1. Lésions érythémateuses squameuses et hyperpigmentées du visage



Trois mois plus tard, absence d'amélioration des lésions cutanées et apparition d'effets secondaires sévères des traitements utilisés: nécrose aseptique des deux têtes fémorales

Figure 2. Lésions érythémateuses, squameuses et discoïdes du coude



Figure 3. Lésions érythémateuses squameuses des deux mains



objectivée à l'IRM des hanches, un diabète corticoinduit et une toxicité maculaire droite à la chloroquine. La biologie a révélé une protéinurie de 24 heures positive à 900 mg à fonction rénale normale. Les anticorps antiphospholipides sont négatifs, les fractions C3 et C4 du complément sont normales, la CRP à 6 mg/l et la VS à 17 mm la première heure. La ponction biopsie rénale montre une glomérulonéphrite lupique classe III. La chloroquine est arrêtée, le traitement par mycophénolate mofetil 2 g/j, est démarré en induction de la néphropathie lupique et pour le lupus discoïde résistant, associé au méthylprednisolone en bolus relayée par prédnisone per os à raison de 1mg/kg/j. L'évolution est favorable sous mycophénolate mofetil avec disparition de la protéinurie et un début d'amélioration des lésions cutanées dès le premier mois du traitement.

Discussion

Le lupus discoïde est une maladie autoimmune et chronique de la peau, réalisant des plaques bien limitées, associant trois lésions élémentaires (3) : un érythème de type congestif, surtout net en bordure, parcouru de fines télangiectasies, des squames plus ou moins épaisses, s'enfonçant en clou dans les orifices folliculaires, pouvant donner un aspect de piqueté blanc, râpeux au toucher ; une atrophie cicatricielle prédominant au centre des lésions, qui est souvent dépigmentée, parfois tatouée de télangiectasies et de taches pigmentées. La kératose et/ou l'atrophie permet de différencier les lésions du lupus discoïde de celles du lupus subaigu [4]. L'histologie permet de confirmer le diagnostic, l'atteinte de la jonction dermo-épidermique est caractéristique mais non spécifique, l'hyperkératose est marquée, l'infiltrat dermique est plus important, péri-annexiel, pouvant s'étendre dans le derme profond, d'où l'évolution cicatricielle. L'immunofluorescence n'est pas indispensable au diagnostic. Il existe deux formes de lupus discoïde érythémateux chronique (4):

- le lupus discoïde localisé lorsque les lésions intéressent la tête et le cou, c'est la forme la plus fréquente (50%) avec plus de chances de rémission dans la moitié de cas,
- le lupus discoïde disséminé si les lésions siègent dans des zones autres que la tête et le cou, l'atteinte palmo-plantaire est souvent résistante au traitement [4, 9]. - L'association lupus discoïde disséminé - lupus érythémateux systémique est une entité rarement décrite dans 5 à 10% des cas, les lésions cutanées dans la forme généralisée sont rarement inactives (<10% des cas), souvent associée au lupus érythémateux systémique, l'atteinte rénale est rare, souvent modérée [10, 11].

Dans l'observation rapportée, les lésions cutanées sont résistantes à plusieurs traitements: antipaludéens de synthèse, corticoïde et dapsone en topique. Ces traitements sont compliqués par un diabète corticoinduit et une nécrose aseptique de la tête fémorale, une maculopathie secondaire aux antipaludéens de synthèse. Le thalidomide et le méthotrexate (traitement de deuxième ligne) ne sont pas indiqués

en cas de néphropathie lupique. Le mycophénolate mofétil 2 g/j est utilisé pour deux indications, en induction de la néphropathie lupique et le lupus discoïde érythémateux généralisé.

Le mycophénolate mofétil (5,6) est un immunosuppresseur, utilisé dans le rejet de greffe et en induction dans la néphropathie lupique, a montré une meilleure tolérance comparativement au cyclophosphamide, particulièrement absence d'aménorrhée [5, 6]. Le mycophénolate mofétil est une pro drogue de l'acide mycophenolic, qui inhibe l'interaction des cellules T et B, réduit l'expression cellulaire des molécules d'adhésion des cellules endothéliales entraînant la diminution de la migration des leucocytes, notamment au niveau cutané [12, 13]. Son efficacité est rapportée dans plusieurs atteintes cutanées autoimmunes : psoriasis, dermatose bulleuse, pyoderma gangrenosum et dermatite atopique [14]. Plusieurs cas sont rapportés dans la littérature de l'efficacité du mycophénolate mofétil dans le lupus

érythémateux subaiguë, le lupus discoïde palmoplantaire et le lupus érythémateux profond après plusieurs traitements de première intention ; Bohem et Bieber [15] ont rapportés l'efficacité du mycophénolate mofétil 2g/j, chez un patient présentant le lupus lichenoidé après l'échec du traitement initial associant de l'azathioprine, la dapsons et les anti-paludéens de synthèse. L'amélioration des lésions cutanées est observée dès la sixième semaine du traitement. Le succès thérapeutique du mycophénolate mofétil (2g/j) est rapporté également par Goyal and Nousari [16], au cours du lupus cutané palmo-plantaire, après trois mois de traitement. Hanjani and Nousari [17], ont rapporté la rémission complète d'un cas de lupus érythémateux discoïde, sous mycophénolate mofétil 2g/j, alors que ces lésions sont résistantes à la prédnisone, l'hydroxychloroquine et l'azathioprine. Schanz [18] et al ont rapporté deux cas de lupus érythémateux subaigu sans réponse au traitement initial à l'hydroxychloroquine, et à l'azathioprine.

Références

1. Tebbe B, Orfanos CE. Epidemiology and socio-economic impact of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 96–104.
2. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 471–475.
3. Lee HJ, Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus: Understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity* 2006; 39: 433–444.
4. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity review* 2005; 4: 296–302.
5. Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1996; 135: 355–62.
6. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim AY, Buyon J, Merrill JT et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219–28.
7. Hartmann M, Enk A. Mycophenolate mofetil and skin diseases. *Lupus* 2005 ; 14 : s58–s63.
8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277.
9. Frances C, Barete S, Ayoub N, Jean-Charles Piette JC. Classification des lésions dermatologiques du lupus. *Ann. Med. Interne* 2003 ; 154: 33–44.
10. Callen JP. Management of ‘refractory’ skin disease in patients with lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005 ; 19: 767–784.
11. Tebbe B. Clinical course and prognosis of cutaneous lupus erythematosus. *Clinics in Dermatology* 2004; 22: 121–124.
12. W. Arns. Noninfectious Gastrointestinal complications of mycophenolic acid therapy consequence of local GI toxicity. *Transplantation Proceedings* 2007; 39: 88–93.
13. Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 1–23
14. Hartmann M, Enk A. Mycophenolate mofetil and skin disease. *Lupus* 2005; 14: s58–s63.
15. Boehm I, Bieber T. Chilblain lupus erythematosus Hutchinson. Successful treatment with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2001; 137: 235–6.
16. Goyal S, Nousari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 142–4.
17. Hanjani NM, Nousari CH: Mycophenolate mofetil for the treatment of cutaneous lupus erythematosus with smoldering systemic involvement. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1616–8.
18. Shanz S, Ulmer A, Ranssner G, Fierlbeck G: Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2002; 147: 174–8.