

À PROPOS DE L'AUTEUR

Mohannad Abu-Hilal, M.D.

Le Dr Mohannad Abu-Hilal est professeur associé et chef de la division de dermatologie à l'université McMaster. Il est également le chef du service de dermatologie du Hamilton Health Sciences Centre et le directeur du programme de bourses d'études en dermatologie clinique avancée. Il a obtenu son diplôme de l'école de médecine de l'université de Jordanie en 2006. Il a ensuite effectué son internat en dermatologie entre la Jordanie et le Royaume-Uni, puis a suivi une formation en dermatologie pédiatrique au Sick Kids Hospital et une formation en dermatologie médicale avancée à l'université de Toronto. Ses intérêts cliniques et de recherche comprennent la dermatite atopique grave, les maladies immunobulleuses, les lymphomes cutanés et les manifestations cutanées des maladies systémiques, en particulier les maladies rhumatismales.



Affiliations :

Université McMaster
Hamilton Health Sciences Centre

MISE À JOUR DE LA CLASSIFICATION ET DE LA PRISE EN CHARGE DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX CUTANÉ

Introduction

Le lupus érythémateux (LE) est une maladie chronique complexe à médiation immunitaire qui peut toucher tout le monde. Il affecte le plus souvent les femmes d'âge moyen, mais les hommes et les personnes de tous âges peuvent aussi en souffrir¹. La peau est l'un des organes les plus fréquemment touchés par le lupus érythémateux systémique (LES), aussi appelé lupus disséminé. On sait que l'atteinte de la peau et les manifestations cutanées surviennent chez 60 à 85 % des patients au cours de l'évolution de la maladie. Les manifestations cutanées sont le premier signe visible chez pratiquement 20 à 25 % des patients¹.

Classification de la maladie et critères

Il existe plusieurs classifications et critères pour le diagnostic du LES²⁻⁴, dont les critères établis en 1997 par l'American College of Rheumatology (ACR) (**Tableau 1**); les critères établis en 2012 par le groupe SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics); et les critères communs de l'Alliance européenne des associations de rhumatologie (EULAR) et de l'American College of Rheumatology (ACR) datant de 2019 (**Tableau 2A-B**).

Quatre des onze critères établis par l'ACR en 1997 sont des manifestations cutanées (dont

photosensibilité, éruption malaire, lésions discoïdes et ulcérations buccales). Toutefois, la photosensibilité et les ulcérations buccales ne sont pas spécifiques du LES. Un patient présentant des lésions discoïdes, une photosensibilité et un test positif aux anticorps antinucléaires (AAN) ainsi que des ulcérations buccales concomitantes causées par une affection autre que le LES répond aux critères du LES. Le diagnostic pourrait cependant être celui d'un lupus érythémateux cutané (LEC). Par conséquent, la classification EULAR/ACR actualisée de 2019 requiert un test positif aux AAN (titre d'au moins 1:80) et un score cumulé d'au moins 10 points correspondant à 22 critères « pondérés supplémentaires » qui couvrent sept domaines cliniques et trois domaines immunologiques (**Tableau 2A-B**). Des points allant de 2 à 10 sont attribués à chaque critère. L'un des domaines cliniques couverts par les critères EULAR/ACR porte sur les signes cutané-muqueux et comprend 2 points pour les ulcérations buccales; 2 points pour l'alopecie non cicatricielle; 4 points pour le lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ou le lupus érythémateux cutané chronique (LECC), y compris le lupus érythémateux discoïde (LED); et 6 points pour le lupus érythémateux cutané aigu (LECA)^{3,4}.

Il existe peu de classifications pour le LEC, mais la classification de Gilliam et Sontheimer est toujours la

plus couramment utilisée^{4,6}. Dans cette classification, le LEC est divisé en manifestations spécifiques et non spécifiques. Les manifestations cutanées spécifiques comprennent le LECA, le LECS et le LECC (**Tableau 3**).

Manifestations cliniques

Le LECA se présente généralement sous la forme d'un érythème malaire en ailes de papillon, présent sur les joues et l'arête du nez sans toucher les sillons nasogéniens. La forme généralisée du LECA couvre souvent de vastes surfaces corporelles et est plus intense sur les zones exposées à la lumière. Il est intéressant de noter que cette forme de la maladie tend à épargner les articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes. Plus de 90 à 95 % des patients atteints de LECA présentent un test positif aux AAN. L'atteinte systémique est extrêmement élevée dans le LECA et, en fait, l'activité du LECA se manifeste souvent parallèlement à l'activité de la maladie systémique^{1,7}.

Le LECS se caractérise par des plaques annulaires ou papulosquameuses (psoriasiformes) très photosensibles sur les bras, les épaules, la poitrine, le haut du dos et les côtés du visage (**Figure 1**). Ces lésions s'étendent rarement en dessous de la taille et forment rarement des cicatrices. Environ 70 à 80 % et 20 % des patients atteints de LECS présentent un test positif aux anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB, respectivement^{1,7}.

Le LECC comporte des sous-types, dont le LED est le plus courant. Ce sous-type se caractérise par des papules et des plaques érythémateuses sur la tête et le cou (forme localisée) ou sur le tronc (forme disséminée). Au fur et à mesure de l'évolution des lésions, on observe une atrophie centrale, une hypopigmentation et une hyperpigmentation périphérique surélevée^{1,7}. Ces lésions guérissent généralement en formant des cicatrices (**Figure 2**). Seuls 10 à 15 % des patients présentent un test positif aux AAN. Le LE sous-cutané est une forme de panniculite. Il se caractérise par des plaques indurées et ancrées dans les zones de tissus fortement adipeux, telles que le haut des bras, les cuisses et les seins. Le lupus érythémateux tumidus (LET), aussi appelé lupus érythémateux intermittent, se caractérise par des papules ou des plaques érythémateuses surélevées, non squameuses, de type urticaire, photosensibles et récurrentes sur le visage ou la région supérieure du tronc (**Figure 3**). Ce sous-type de la maladie est rarement positif aux AAN. Le lupus-engelures se caractérise par des papules et des plaques érythémateuses violacées récurrentes, douloureuses ou causant des démangeaisons dans les extrémités distales telles que les doigts, les orteils, les oreilles et le nez. Elles sont généralement déclenchées par l'exposition au froid, mais peuvent également survenir

spontanément (**Figure 4**). D'autres types rares de LECC comprennent les formes buccales et muqueuses, hypertrophiques et verruqueuses^{1,7}.

Prise en charge du lupus érythémateux cutané

La prise en charge du LEC nécessite une combinaison de mesures préventives et qui visent à modifier le mode de vie, en plus d'un traitement topique et de l'utilisation d'agents systémiques et/ou biologiques. Le **Tableau 4** résume les recommandations générales et les modifications du mode de vie préconisées dans la prise en charge du LEC.

Il existe peu de lignes directrices pour le traitement du LEC; à l'heure actuelle, aucun médicament n'a été approuvé par la FDA ou par Santé Canada pour le traiter.

Les corticostéroïdes topiques restent un traitement de première intention efficace pour tous les types de LEC⁸⁻¹¹. La détermination de la puissance du corticostéroïde dépend de plusieurs facteurs, notamment de la gravité de la maladie, de l'âge du patient, de l'épaisseur des lésions et des zones affectées. En règle générale, l'application topique de ces agents doit être de courte durée ou intermittente afin d'éviter des effets indésirables tels que l'atrophie cutanée induite par les stéroïdes, les télangiectasies et les dermatoses induites par les stéroïdes, dont l'acné, la rosacée et la folliculite. Une exception permettant l'utilisation prolongée de corticostéroïdes topiques sur les lésions du LEC est la présence d'un LED épais sur le cuir chevelu, pour lequel une utilisation prolongée, mais intermittente, peut s'avérer nécessaire. Dans ces cas, l'injection de corticostéroïdes, notamment la triamcinolone, dans les lésions du cuir chevelu ou d'autres zones présentant des lésions de LED réfractaires localisées peut également être extrêmement utile⁸⁻¹¹.

Les inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC), tels qu'une pommade à base de tacrolimus à 0,03 % et 0,1 % et une crème à base de pimécrolimus, peuvent également être utilisés hors indication, bien que peu d'études cliniques aient démontré leur efficacité dans le traitement du LEC. Ces agents ont un profil d'innocuité global favorable par rapport aux corticostéroïdes topiques, mais peuvent ne pas être aussi efficaces, en particulier dans les lésions épaisses^{12,13}.

On ne dispose que de quelques rapports anecdotiques sur l'utilisation de rétinoïdes topiques pour le traitement du LEC, en particulier du sous-type hypertrophique. Selon ces rapports, des patients qui n'avaient pas répondu aux corticostéroïdes topiques ont été traités efficacement par des rétinoïdes topiques¹⁴⁻¹⁶.

Récemment, Park et al ont rapporté le cas d'un patient atteint de LES avec atteinte de la peau et du cuir

chevelu chez qui un traitement par belimumab et hydroxychloroquine (HCQ) avait échoué. Le LES s'est fortement amélioré après deux mois d'application quotidienne d'une crème à base de ruxolitinib topique à 1,5 %¹⁷. Le ruxolitinib topique a également produit des résultats favorables dans un cas de lupus-engelures¹⁸.

Les antipaludiques demeurent le traitement systémique de première intention pour tous les types de LEC. Trois agents peuvent être utilisés, notamment l'hydroxychloroquine (HCQ), la chloroquine (CQ) et la quinacrine. Il existe également de nombreuses données sur les bienfaits de l'HCQ dans le LES avec manifestations cutanées¹⁹. Yokogawa et al ont évalué l'efficacité de l'HCQ dans le LEC au cours d'une étude de phase III à répartition aléatoire, menée à double insu et contrôlée par placebo. Après 16 semaines, le groupe traité par HCQ présentait une proportion significativement plus élevée de patients dont le LEC était « amélioré » et « notablement amélioré » par rapport au groupe sous placebo (51,4 % par rapport à 8,7 %, respectivement)²⁰.

Plusieurs théories ont été proposées sur les mécanismes des antipaludiques dans le traitement du LEC et du LE, notamment une perturbation de la digestion de l'antigène, de l'inhibition du transport des substances nucléaires et de la réduction indirecte de l'interféron alpha (IFN- α). Toutefois, le mécanisme exact reste incertain^{21,22}.

Pour minimiser le risque de rétinopathie, les doses d'antipaludiques doivent être calculées en fonction du poids corporel, la dose quotidienne maximale étant ≤ 5 mg/kg de poids corporel réel pour l'HCQ et $\leq 2,3$ mg/kg de poids corporel réel pour la CQ²³.

Il est de plus recommandé aux patients de passer un examen ophtalmologique au début du traitement et tous les ans au cours des cinq années suivant le premier traitement par HCQ ou CQ. Les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents de rétinopathie doivent subir un examen annuel, même après cinq ans de traitement²⁴.

Puisque le LE, y compris le LEC, est une maladie qui touche principalement les femmes d'âge moyen et aptes à procréer, une grossesse constitue une gageure tout au long de l'évolution de la maladie. Plusieurs études et méta-analyses n'ont pas montré d'incidence plus élevée de naissances prématurées, de malformations congénitales ou d'avortements spontanés chez les femmes traitées par HCQ^{25,26}. Par conséquent, l'HCQ est considérée comme l'un des médicaments les plus sûrs à utiliser durant la grossesse.

Les corticostéroïdes systémiques sont également recommandés comme traitement de première intention, principalement en raison de leur action

rapide quant à l'amélioration d'un LEC grave. Les corticostéroïdes systémiques ne doivent toutefois être utilisés que pour de courtes périodes et pas comme traitement d'entretien en raison de leurs possibles effets indésirables. Dans une étude multicentrique, les corticostéroïdes systémiques ont fait preuve d'une très grande efficacité dans le traitement du LEC par rapport à tous les autres agents systémiques²⁷. Il est possible d'administrer de la prednisone à une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour. La dose doit ensuite être réduite progressivement sur quelques semaines jusqu'à l'instauration d'un immunosuppresseur d'épargne stéroïdienne²⁸⁻³⁰.

Le méthotrexate (MTX) administré par voie orale ou sous-cutanée est considéré comme un traitement de deuxième intention pour le LEC. Le MTX peut être utilisé en monothérapie ou en association avec un antipaludique. Bien que principalement rétrospectives, plusieurs études ont démontré le profil d'efficacité favorable du méthotrexate dans le traitement du LEC³¹⁻³⁴.

De nombreux patients atteints de LEC continuent à ne pas répondre ou à être réfractaires aux antipaludiques et au méthotrexate (MTX). La thalidomide est un immunomodulateur, anti-inflammatoire et antiangiogénique qui est considéré comme un traitement de deuxième intention pour le LEC réfractaire. La dose de thalidomide la plus largement utilisée dans le LEC est de 100 mg par jour, bien qu'une dose de 50 mg par jour se soit également révélée efficace³⁵⁻³⁷. Cependant, la thalidomide est associée à des effets indésirables graves potentiels, se traduisant en particulier par une polyneuropathie périphérique et une tératogénicité. Ces effets indésirables sont associés à des taux élevés d'abandon du traitement³⁸⁻⁴⁰.

La dapsons est considérée comme un traitement de première intention du LE bulleux. Elle peut également être administrée en monothérapie de deuxième intention ou en association avec des antipaludiques en cas de LEC réfractaire. L'efficacité de la dapsons dans le LEC a été signalée dans le cadre de plusieurs études concernées⁴¹⁻⁴⁷. Les taux de glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD) des patients doivent être mesurés au départ. La dose recommandée de dapsons est de 50 mg à 150 mg par jour.

L'acitrétine et l'isotrétinoïne, des rétinoïdes systémiques, ont été utilisées avec succès dans le LEC, en particulier dans les lésions hyperkératosiques et les verruqueuses du LE. Bien qu'un petit nombre de rapports aient montré des taux élevés d'efficacité lors de l'administration en monothérapie, il est préférable d'utiliser ces agents en association avec des antipaludiques⁴⁸⁻⁵¹. La dose quotidienne recommandée d'acitrétine pour le traitement du LEC est de 25 à 50 mg par jour. Le LE étant une maladie qui touche



Figure 1 : Un cas de LECS avec plaques annulaires squameuses sur le haut du dos et les bras: image reproduite avec l'aimable autorisation du Dr Mohannad Abu-Hilal



Figure 2 : Un cas de LED: image reproduite avec l'aimable autorisation du Dr Mohannad Abu-Hilal



Figure 3 : Un cas de LET avec papules et plaques érythémateuses non squameuses sur le haut du dos: image reproduite avec l'aimable autorisation du Dr Mohannad Abu-Hilal



Figure 4 : Un cas de lupus-engelures avec papules érythémateuses sur les parties distales des orteils: image reproduite avec l'aimable autorisation du Dr Mohannad Abu-Hilal

Photosensibilité	Modifications érythémateuses en réaction à l'exposition au soleil.
Éruption cutanée discoïde	Papules et plaques érythémateuses avec desquamation kératosique et bouchons folliculaires, et parfois atrophie centrale ou formation de cicatrices.
Éruption cutanée malaire	Érythème persistant sur la région malaire et le nez; les sillons nasogéniens ne sont généralement pas touchés.
Ulcérations buccales	Ulcérations buccales récurrentes, souvent indolores, observées par un clinicien.
Arthrite	Arthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphériques.
Sérite	Pleurite ou péricardite
Atteinte rénale	Cylindrurie ou protéinurie persistante supérieure à > 0,5 g/24 heures
Atteinte neurologique	Convulsions ou psychose
Atteinte hématologique	Anémie hémolytique — avec réticulocytose OU Leucopénie — concentration totale < 4 000/mm ³ , constatée à deux reprises ou plus OU Lymphopénie — concentration < 1 500/mm ³ , constatée à deux reprises ou plus OU Thrombocytopénie — concentration < 100 000/mm ³ (en l'absence de médicaments mis en cause)

Tableau 1 : Critères révisés par l'American College of Rheumatology en 1997 pour la classification du LES.⁴

Domaine	Critères	Points
Anticorps antiphospholipides	Anticorps anticardiolipine ou Anticorps anti-β2GP1 ou Anticorps lupus anticoagulants	2
Système du complément	Faible taux de C3 ou faible taux de C4	3
	Faible taux de C3 et faible taux de C4	4
Anticorps spécifiques du LES	Anticorps anti-ADN double brin ou Anticorps anti-Smith	6

Tableau 2A : Domaines immunologiques, critères et points pour le LES selon les critères communs de l'EULAR et de l'ACR de 2019.³

Domaine	Critères	Points
Constitutionnel	Fièvre	2
Hématologique	Leucopénie	3
	Thrombocytopénie	4
	Hémolyse	4
Neuropsychiatrique	Délire	2
	Psychose	3
	Convulsions	5
Cutanéomuqueux	Ulcérations buccales	2
	Alopécie non cicatricielle	2
	Lupus cutané subaigu ou lupus discoïde	4
	Lupus cutané aigu	6
Séreux	Épanchement pleural et/ou épanchement péricardique	5
	Péricardite	6
Musculosquelettique	Atteinte articulaire	6
Rénal	Protéinurie > 0,5 g/24 h	4
	Néphrite lupique de classe II ou V confirmée par une biopsie rénale	8
	Néphrite lupique de classe III ou IV confirmée par une biopsie rénale	10

Table 2B : Domaines cliniques, critères et points pour le LES selon les critères communs de l'EULAR et de l'ACR de 2019.³

LEC spécifique
Lupus érythémateux cutané aigu (LECA) Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) Lupus érythémateux cutané chronique (LECC) • Lupus érythémateux discoïde (LED) • Lupus érythémateux tumidus (LET) • Lupus érythémateux sous-cutané • Lupus-engelures
LEC non spécifique
Phénomène de Raynaud Érythème périunguéal et télangiectasies Livedo reticularis Thrombophlébite Alopécie non cicatricielle Ulcérations buccales

Tableau 3 : Classification du LEC.⁴⁻⁶

Veiller à une protection solaire (notamment, utilisation d'un écran solaire chimique à large spectre, port de vêtements à manches longues et de chapeaux à larges bords).
Cesser de fumer.
Prendre une supplémentation en vitamine D lors de l'utilisation d'une protection solaire sur une longue période.
Éviter les médicaments photosensibilisants
Éviter les médicaments susceptibles d'induire un lupus

Tableau 4 : Recommandations générales et modifications du mode de vie préconisées pour les patients atteints de LEC.

principalement les femmes d'âge moyen, les rétinoïdes doivent être utilisés avec beaucoup de prudence en raison de leur tératogénicité. Les femmes exposées à l'acitrétine ne doivent pas être enceintes durant les trois années qui suivent l'arrêt du traitement.

Des rapports anecdotiques sont à l'appui de l'utilisation d'autres agents systémiques tels que le mycophénolate mofétil, l'azathioprine, la cyclosporine, le cyclophosphamide, le bélimumab, le rituximab et les inhibiteurs oraux de Janus kinase (JAK). Des rapports de cas importants ou des études cliniques à répartition aléatoire n'ont toutefois pas établi leur efficacité^{24,52}.

Les inhibiteurs de JAK ont un grand potentiel dans le traitement du LE. L'atteinte cutanée dans le LE et dans les affections des tissus conjonctifs serait due à une augmentation de l'expression et de l'activation des interférons de type I. Ce type d'interféron est médié principalement par JAK1. L'inhibition de JAK1 pourrait donc représenter un traitement prometteur pour tous les types de LEC^{53,54}.

Conclusion

Le LEC est associé à diverses manifestations cutanées qui peuvent avoir une incidence psychosociale considérable et représenter un lourd fardeau pour les patients affectés. Actuellement, on ne dispose d'aucun médicament spécifiquement approuvé pour cette affection. Les corticostéroïdes topiques et oraux, les antipaludiques et le MTX restent les agents les plus largement utilisés pour sa prise en charge. D'autres agents immunosuppresseurs et immunomodulateurs sont réservés aux cas réfractaires et doivent être utilisés de préférence en consultation avec un rhumatologue. Des études cliniques de grande envergure et des études prospectives robustes sont nécessaires à l'avenir pour évaluer l'efficacité d'autres agents, y compris les traitements émergents tels que les inhibiteurs de JAK administrés par voie topique et orale.

Correspondance :

D^r Mohannad Abu-Hilal

Courriel : abuhilm@mcmaster.ca

Divulgence de renseignements financiers :

**Honoraires d'expert-conseil/de conférencier/
du conseil consultatif :** AbbVie, Galderma, Hikma, Janssen, Johnson & Johnson, LEO Pharma, Lilly, L'Oréal, Medexus, Novartis, Pfizer, Sanofi-Regeneron, Sun Pharma.

Références

- Vale ECSD, Garcia LC. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2023 Mar 1. doi: 10.1016/j.abd.2022.09.005. Epub ahead of print. PMID: 36868923.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012 Aug;64(8):2677-86.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2019 Sep;71(9):1400-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31383717.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1997 Sep 1;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928. PMID: 9324032.
- Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4:471-5.
- Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis* 1982;8:207-18.
- Stull C, Sprow G, Werth VP. Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist. *The Journal of Rheumatology*. 2023 Jan 1;50(1):27-35. doi: 10.3899/jrheum.220089. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36109075.
- Jessop S, Whitelaw DA, Grainge MJ, Jayasekera P. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 5 (2017) CD002954. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002954.pub3>.
- Roenigk Jr HH, Martin JS, Eichorn P, Gilliam JN. Discoid lupus erythematosus. Diagnostic features and evaluation of topical corticosteroid therapy. *Cutis*. 1980 Mar;25(3):281-5.
- Barikbin B, Givrad S, Yousefi M, Eskandari F. Pimecrolimus 1% cream versus betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of facial discoid lupus erythematosus: a double-blind, randomized pilot study. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2009 Oct 1;34(7):776-80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.03138.x>.
- Pothinamthong P, Janjumsang P. A comparative study in efficacy and safety of 0.1% tacrolimus and 0.05% clobetasol propionate ointment in discoid lupus erythematosus by modified cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2012 Jul 1;95(7):933.
- Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW, Bonsmann G, Gaebele-Wissing N, Lehmann P, Wons A, Reitmeir P, Ruland V, Luger TA. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011 Jul 1;65(1):54-64. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.03.037>, 64 e51-52.
- Wang X, Zhang L, Luo J, Wu Z, Mei Y, Wang Y, Li X, Wang W, Zhou H. Tacrolimus 0.03% ointment in labial discoid lupus erythematosus: a randomized, controlled clinical trial. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015 Nov;55(11):1221-8. <https://doi.org/10.1002/jcph.537>.
- Edwards KR, Burke WA. Treatment of localized discoid lupus erythematosus with tazarotene. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999 Dec 1;41(6):1049-50. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(99\)70278-1](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70278-1).
- Seiger E, Roland S, Goldman S. Cutaneous lupus treated with topical tretinoin: a case report. *Cutis*. 1991 May;47(5):351-5.
- Terao M, Matsui S, Katayama I. Two cases of refractory discoid lupus erythematosus successfully treated with topical tocotrienate. *Dermatology Online Journal*. 2011 Apr 1;17(4).
- Park JJ, Little AJ, Vesely MD. Treatment of cutaneous lupus with topical ruxolitinib cream. *JAAD Case Reports*. 2022 Oct 1;28:133-5. doi: 10.1016/j.jder.2022.08.038. PMID: 36159722; PMCID: PMC9494033.
- Wenzel J, van Holt N, Maier J, Vonnahme M, Bieber T, Wolf D. JAK1/2 inhibitor ruxolitinib controls a case of chilblain lupus erythematosus. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2016 Feb 23;136(6):1281-3. doi: 10.1016/j.jid.2016.02.015. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26916391.
- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-8.
- N. Yokogawa, H. Eto, A. Tanikawa, et al. Effects of hydroxychloroquine in patients with cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 69 (2017) 791-799. <https://doi.org/10.1002/art.40018>.
- Kirou KA, Lee C, George S, Louca K, Peterson MGE, Crow MK: Activation of the Interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. *Arthritis Rheum*. 2005 May;52(5):1491-1503.
- Lafyatis R, York M, Marshak-Rothstein A. Antimalarial agents: closing the gate on toll-like receptors? *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006 Oct;54(10):3068-70.
- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 2016 Jun 1;123(6):1386-94. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.058.
- Lu Q, Long H, Chow S, Hidayat S, Danarti R, Listiawan Y, Deng D, Guo Q, Fang H, Tao J, Zhao M. Guideline for the diagnosis, treatment and long-term management of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*. 2021 Sep 1;123:102707.
- Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatric Rheumatology*. 2009 Dec;7:1-9.
- Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojaco A, Marchesi A, Frassi M, Biasini C, Zatti S, Chirico G. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *Journal of Perinatology*. 2005 Feb;25(2):86-9.
- Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, Kuhn A. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmunity Reviews*. 2013 Jan 1;12(3):444-54. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.019. Epub 2012 Sep 18. PMID: 23000206.
- O'Kane D, McCourt C, Meggitt S, D'Cruz DP, Ortelu CH, Benton E, Wahie S, Utton S, Hashme M, Mohd Mustapa MF, Exton LS. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous lupus erythematosus 2021. *British Journal of Dermatology*. 2021 Dec;185(6):1112-23.

29. Presto JK, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: current treatment options. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2016 Mar;2:36-48. <https://doi.org/10.1007/s40674-016-0033-z>.
30. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, Caproni M, Dreher A, Frances C, Gläser R, Klötgen HW, Landmann A, Marinovic B, Nyberg F. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus—guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017 Mar;31(3):389-404.
31. Wenzel J, Brähler S, Bauer R, Bieber T, Tüting T. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *British Journal of Dermatology*. 2005 Jul 1;153(1):157-62.
32. Islam MN, Hossain M, Haq SA, Alam MN, Ten Klooster PM, Rasker JJ. Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2012 Feb;15(1):62-8.
33. Fruchter R, Kurtzman DJ, Patel M, Merola J, Franks AG, Vleugels RA, Femia AN. Characteristics and alternative treatment outcomes of antimalarial-refractory cutaneous lupus erythematosus. *JAMA Dermatology*. 2017 Sep 1;153(9):937-9.
34. Boehm IB, Boehm GA, Bauer R. Management of cutaneous lupus erythematosus with low-dose methotrexate: indication for modulation of inflammatory mechanisms. *Rheumatology International*. 1998 Aug;18:59-62.
35. Wang D, Chen H, Wang S, Zou Y, Li J, Pan J, Wang X, Ren T, Zhang Y, Chen Z, Feng X. Thalidomide treatment in cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus: a multicenter study in China. *Clinical Rheumatology*. 2016 Jun;35:1521-7. doi: 10.1007/s10067-016-3256-3.
36. Frankel HC, Sharon VR, Vleugels RA, Merola JF, Qureshi AA. Lower-dose thalidomide therapy effectively treats cutaneous lupus erythematosus but is limited by neuropathic toxicity. *International Journal of Dermatology*. 2013 Nov 1;52(11):1407-9. doi: 10.1111/ij.1365-4632.2011.05200.x.
37. Moura Filho JP, Peixoto RL, Martins LG, Melo SD, Carvalho LL, Pereira AK, Freire EA. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2014 Jan;89:118-25. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142146.
38. Domingo S, Solé C, Moliné T, Ferrer B, Ordi-Ros J, Cortés-Hernández J. Efficacy of thalidomide in discoid lupus erythematosus: insights into the molecular mechanisms. *Dermatology*. 2020;236(5):467-76.
39. Cesbron E, Bessis D, Jachiet M, Lipsker D, Cordel N, Bouaziz JD, Bagot M, Arnaud L, Barbaud A, Francés C, Chasset F. Risk of thromboembolic events in patients treated with thalidomide for cutaneous lupus erythematosus: a multicenter retrospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018 Jul 1;79(1):162-5.
40. Yuki EF, Soares R, Kupa LD, Heise CO, Aikawa NE, Arnone M, Romiti R, Pedrosa TD, Silva CA, Bonfa E, Pasoto SG. One-year prospective nerve conduction study of thalidomide neuropathy in lupus erythematosus: Incidence, coasting effect and drug plasma levels. *Lupus*. 2021 May;30(6):956-64.
41. Curtiss P, Liebman T, Khorolsky C, Brinster N, Beasley J, Sicco KL. Systemic lupus erythematosus and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: an emerging overlap syndrome with cutaneous manifestations. *JAAD Case Reports*. 2018 Jun 1;4(5):493-6.
42. de Risi-Pugliese T, Aubart FC, Haroche J, Moguelet P, Grootenboer-Mignot S, Mathian A, Ingen-Housz-Oro S, Hie M, Wendremaire N, Aucouturier F, Lepelletier F. Clinical, histological, immunological presentations and outcomes of bullous systemic lupus erythematosus: 10 New cases and a literature review of 118 cases. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2018 Aug 1 (Vol. 48, No. 1, pp. 83-89). WB Saunders.
43. Zampeli E, Moutsopoulos HM. Dapsone: an old drug effective for subacute cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2019 May 1;58(5):920-1.
44. Garza-Mayers AC, McClurkin M, Smith GP. Review of treatment for discoid lupus erythematosus. *Dermatologic Therapy*. 2016 Jul;29(4):274-83.
45. Ujiie H, Shimizu T, Ito M, Arita K, Shimizu H. Lupus erythematosus profundus successfully treated with dapsone: review of the literature. *Archives of Dermatology*. 2006 Mar 1;142(3):393-403.
46. Lindskov R, Reyman F. Dapsone in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology*. 1986;172(4):214-7.
47. Klebes M, Wutte N, Aberer E. Dapsone as second-line treatment for cutaneous lupus erythematosus? A retrospective analysis of 34 patients and a review of the literature. *Dermatology*. 2016;232(1):91-6.
48. D'Erme AM, Milanesi N, Difonzo EM, Lotti T, Gola M. Treatment of refractory subacute cutaneous lupus erythematosus with oral isotretinoin: a valid therapeutic option. *Dermatol Ther*. 2012;25:281-2. doi: 10.1111/ij.1529-8019.2012.01461.x
49. Al-Mutairi N, Rihwani M, Nour-Eldin O. Hypertrophic lupus erythematosus treated successfully with acitretin as monotherapy. *The Journal of Dermatology*. 2005 Jun;32(6):482-6.
50. Laosakul K, Chiewchanvit S, Chuamanochan M, Tovanabutra N. Acitretin treatment in antimalarial-refractory/intolerant discoid lupus erythematosus: A prospective, open-label, uncontrolled study. *Lupus*. 2022 Apr;31(5):575-81.
51. Kuhn A, Patsinakidis N, Luger T. Alitretinoin for cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012 Sep 1;67(3):e123-6.
52. Verdelli A, Corrà A, Mariotti EB, Aimo C, Ruffo di Calabria V, Volpi W, Quintarelli L, Caproni M. An update on the management of refractory cutaneous lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 23;9:941003. doi: 10.3389/fmed.2022.941003. PMID: 36213629; PMCID: PMC9537468.
53. Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nature Reviews Rheumatology*. 2019 Sep;15(9):519-32.
54. Kuhn A, Landmann A, Wenzel J. Advances in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2016 Jul;25(8):830-7. doi: 10.1177/0961203316641771.