

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N : 140

THESE

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'État

Mention D.E.S de Dermatologie et Vénérologie

PAR

Gaëlle MARZOLF

Née le 31 octobre 1992 à Strasbourg

**La dapsonne dans les manifestations dermatologiques spécifiques
du lupus érythémateux**

Président du jury : Monsieur le Professeur Bernard CRIBIER

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Dan LIPSKER



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition DECEMBRE 2019
Année universitaire 2019-2020

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Seïamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Héïène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de HautePierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de HautePierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seïamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de HautePierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de HautePierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital HautePierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital HautePierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de HautePierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de HautePierre PTM = Plateau technique de microbiologie

*Les Hôpitaux
Universitaires
à STRASBOURG*

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	* Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabli P0028	NRP6 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameledine P0173	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	* Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Mane P0046	NRP6 NCS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP6 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique, gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DÖLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0168	NRP6 NCS	* Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	* Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	* IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	* Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	* Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	* Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0338 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéocarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéocarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDP	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0162	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique , gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0163	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRODER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES			
HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO128 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEM Xavier M6112 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses - Maladies tropicales Option - Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cynille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphael M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0047		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GÜNTHER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute pierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute pierre	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Mananna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--------------------------------------------------------	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fab-en	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie (membre de l'Institut)**
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)**
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie, Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o **pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)**
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patnck (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHALVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DUJLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.18
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

Légende des adresses :

FAC Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 ou 03.88.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.89.55.07.08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

À mes Maîtres,

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans le soutien et le regard avisé du Professeur Dan Lipsker que je remercie par la même occasion, de m'avoir initiée à l'art de la recherche, de l'écriture et de la publication. Je vous suis tout particulièrement reconnaissante pour la patience, l'énergie mais surtout pour le temps que vous m'avez accordés durant ces quatre années. Ainsi, j'ai appris la nécessité d'un apprentissage régulier, j'ai appris à construire une réflexion qui s'étend au-delà des cadres classiques mais surtout, à ne jamais oublier la finalité de ce labeur : le patient.

Je tiens également à vous remercier, Professeur Bernard Cribier, pour votre soutien, votre écoute et vos encouragements alors que la découverte du CHU n'était pas simple. J'aimerais souligner le plaisir que j'ai eu à assister à vos cours et vous remercie pour la motivation que vous mettez à nous enseigner et à nous apporter matière à travailler.

Je remercie l'équipe de dermato' – Flavie et Charlotte (la promo de choc), Marine, Morgane, Emma, Lynn, les Emilies, Alison, Antoine, Claire, Alexis, Clothilde et bien sûr Florence, notre amie belge, merci à tous pour cette ambiance de folie ! À mes chefs bien aimés, Cédric tout particulièrement pour tes nombreux conseils et ta disponibilité ; à Mona, Yannis, Catherine, Alice et Guillaume pour leur gentillesse et leur patience. Merci aux infirmières, aides-soignantes et secrétaires. Je pense en particulier à Laetitia pour sa chaleur et sa douceur, à Marjorie pour sa folie et son énergie, à Nadine, Anne-So, Sylvie, Laurence, Jeannine, Katia...

À l'équipe de Mulhouse, le Dr Catherine Michel, le Dr Hamid Nojavan, Hussein, Flavienne ; aux anapath' de Colmar, le Dr Marie-Claire Tortel, Félix, Isabelle, Suzanne, Caroline ; aux internistes, le Pr Jean-Christophe Weber, le Dr Murielle Rondeau-Lutz, le Dr Esther Noel, Benjamin, les para-méd et tous ceux du pôle SMO ; aux oncologues de Strauss, Mickaël surtout ; aux lyonnais, le Pr Luc Thomas, le Pr Stéphane Dalle, Sébastien, Nicolas, Marie, Sarah, Anne, Claire, Mathilde, merci à tous de m'avoir aidé et soutenu lors de mes passages dans vos services. Une grosse pensée à tous mes autres co-internes, Elise, Lucile, Minh-Nhat, Safaa, Marie Donzel, si sympathiques ! Enfin, merci à Nicolas Tuzin pour son aide pour les statistiques.

Je remercie mes proches, notamment ma famille, pour son indéfectible amour. À Papa, pour ta confiance, tes conseils et ta disponibilité (recoudre mon doigt en veille d'examen sur la table de la cuisine, par exemple !) ; à ma petite Maman pour ta tendresse et ta patience à toute épreuve ; à Pierrot pour tes conseils et ton écoute ; à Lolotte pour ces fou-rires et pour tes marques d'affection. Quelle chance et quel bonheur j'ai de vous avoir. À mes grands-parents bien aimés, chez qui j'ai pu passer en toute sérénité ma première année de médecine. Merci pour les tartes à la rhubarbe, pour les réparations express de vélo, pour le café de midi, pour votre amour en toute circonstance. Mes pensées se dirigent aussi naturellement vers la famille Hoff, JC, Véronique, Tom et tout particulièrement Hugo, qui m'insuffle à chaque moment difficile l'énergie et la joie nécessaires depuis les étoiles. À mes Schmitt bretons, notamment Anne, qui m'a épaulé en toute connaissance de cause dans l'écriture de ce travail. Je n'oublie pas les Nartz, toujours présents et attentionnés, les Marzolf de Mundo', ma marraine Gaëlle, Anne et Léa Bottlaender.

Je souhaite aussi rendre hommage à mon arrière-grand-père, August Wingler, chimiste à l'origine de la plasmoquine et de la quinacrine (ou atabrine). Ces premiers antimalariques dérivants de la quinine ont ouvert la voie à l'élaboration des autres antipaludéens de synthèse, aujourd'hui allègrement utilisés, notamment en dermatologie.

Une pensée toute spéciale à mon Oz, tu m'as appris à trouver la sérénité, le calme intérieur et la confiance en soi, sans quoi cet internat aurait été bien plus ardu. Tu m'as appris l'écriture, les « mise en incise », le « présent de narration », l'intérêt de corriger avec ¶. Tu as pris le temps de lire, de comprendre, d'expliquer à ma tête de mule le pourquoi du comment. Pour tout cela, je te suis mille fois reconnaissante. Mais surtout, je te remercie pour ces moments suspendus, à une corde au Rocher du Prince Charles, à une montgolfière en Cappadoce, à un piolet au Cotopaxi et à ta main au Chimborazo... Je me réjouis d'assister à mon tour à ta thèse prochaine mais encore plus de continuer à tout partager.

Et enfin, merci aux copains : Jeanne, Claire, Floriane, Nils, Guillemette, Audrey, Alice, Chris, Corentin, Géraldine, Anne, Hélène, Alizée... et à tous ceux que j'aurais omis par mégarde, quel bonheur de partager cette vie avec vous.

*La sagesse est d'avoir des rêves suffisamment grands
pour ne pas les perdre de vue quand on les poursuit.*

Oscar Wilde

*If you stay true to yourself, you can be interesting.
What you do and what you are is interesting for someone, somewhere.*

Hugo Hoff

TABLE DES MATIERES

Abréviations	23
Introduction	24
Généralités.....	25
A. La dapsone.....	25
1. Histoire	25
2. Indications	27
3. Pharmacocinétique.....	28
4. Pharmacodynamie	30
5. Effets secondaires	34
6. Contre-indications	39
7. Bilan initial – Suivi – Adaptation	41
B. Le lupus érythémateux en dermatologie	42
1. Epidémiologie.....	42
2. Présentations cliniques du lupus érythémateux	43
3. L’arsenal thérapeutique dans le lupus érythémateux cutané	48
Matériel et Méthodes.....	51
A. Recherche exhaustive de la littérature.....	51
B. Analyse des données	51
Résultats	53
A. Description de la cohorte.....	54

B. Traitement par dapsone	57
1. Analyses globales	57
2. Analyses en sous-groupes.....	58
Discussion	61
1. Résultats globaux.....	61
2. Population étudiée	61
3. Analyses en sous-groupes.....	62
4. Profil de tolérance.....	64
5. Place de la dapsone dans l'arsenal thérapeutique du lupus érythémateux cutané	69
6. Limites et biais.....	72
Conclusions	73
Annexes	77
Figure 1. Lupus érythémateux aigu.....	77
Figure 2. A. Lupus érythémateux subaigu psoriasiforme, B. Lupus érythémateux subaigu annulaire.....	77
Figure 3. Lupus érythémateux chronique.	78
Figure 4. Lupus engelure.	78
Figure 5. Lupus érythémateux dermique sous forme d'infiltrat de Jessner et Kanof.	79
Figure 6. Panniculite lupique.	79
Figure 7. Résultats. Diagramme de flux.	80
Tableau 1. Généralités. Score EULAR/ACR 2019.....	81
Tableau 2. Résultats. Revue de la littérature.....	82

Tableau 3. Résultats. Description de la cohorte.....	83
Tableau 4. Résultats. Traitement par dapsone.	84
Tableau 5. Résultats. Délai nécessaire à l'obtention d'une réponse sous dapsone.	85
Tableau 6. Résultats. Réponse en fonction de l'ancienneté des manifestations cutanées au moment de la mise sous dapsone.	85
Tableau 7. Discussion. Représentativité de la cohorte étudiée.	86
Tableau 8. Discussion. Comparaison des effets secondaires de la cohorte par rapport aux données de la pharmacovigilance.	87
Tableau 9. Discussion. Comparaison du profil de tolérance de la dapsone présenté ici avec la littérature.....	87
Tableau 10. Discussion. Comparaison du profil de tolérance de la dapsone par rapport aux autres thérapeutiques utilisées dans le LE cutané.	88
Références	89
Résumé.....	100

ABRÉVIATIONS

ACR : american college of dermatology

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANA : anticorps anti-nucléaires

APS : antipaludéens de synthèse

DRESS : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EUSCLE : european society of cutaneous lupus erythematosus

EULAR : european league against rheumatism

G6PD : glucose-6-phosphate-déshydrogénase

LE : lupus érythémateux

LEA : lupus érythémateux aigu

LEC : lupus érythémateux chronique

LED : lupus érythémateux dermique

LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive

LEP : lupus érythémateux profond ou panniculite lupique

LESA : lupus érythémateux subaigu

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

PNDS : protocole national de diagnostic et de soins

PNE : polynucléaires éosinophiles

PNN : polynucléaires neutrophiles

SLICC : systemic lupus international collaborating clinics

TNF : tumor necrosis factors

INTRODUCTION

La dapsonsone est un anti-léprosy dont l'utilisation s'est étendue à des dermatoses non infectieuses dans les années 40. Elle a suscité de l'intérêt dans le traitement du lupus érythémateux (LE) dès 1978. Son efficacité spectaculaire a surtout été constatée dans les manifestations neutrophiliques du LE. Sa place dans le traitement des manifestations cutanées dites « spécifiques », principalement le lupus érythémateux chronique et subaigu est nettement moins bien établie et même discutée.

Il est largement admis que les antipaludéens de synthèse (APS) sont la première ligne thérapeutique dans le traitement des manifestations spécifiques du LE (aigu, subaigu, chronique). La seconde ligne thérapeutique en cas d'échec, d'intolérance ou encore de contre-indication aux APS fait moins clairement consensus.

Nous proposons de faire un état des lieux sur l'utilisation de la dapsonsone dans les manifestations dermatologiques spécifiques du LE en regroupant tous les cas de la littérature depuis le début de son utilisation dans le LE pour en réaliser une analyse critique.

GENERALITES

A. La dapsone

La dapson est une molécule de synthèse aux propriétés anti-inflammatoire et anti-bactérienne. Elle appartient au groupe des sulfones (diaminophénylsulphone (dapson), didextrosesulfonate (Promin®), sulfoxone (Diasone®), solapson (Sulphetrone®), thiazosulphone (Promizole®)) qui, comme les sulfamides, sont des dérivés soufrés de noyaux aromatiques(1).

Elle est commercialisée en France sous le nom de Disulone®, comprimé sécable qui contient 100 mg de dapson et 200 mg d'oxalate de fer afin de minimiser l'anémie induite (*cf. GENERALITES A. 5. Effets secondaires*). Il n'existe pas de forme injectable.

1. Histoire

À la fin du XIX^e siècle, les sulfones sont déjà connues pour leurs effets hypnotiques. La dapson, qui en fait partie, est synthétisée pour la première fois en 1908 par Emile Fromm (Professeur de chimie à la Faculté de Médecine de Fribourg, Breigsau, Allemagne), non pas dans une démarche thérapeutique, mais dans le cadre de la recherche scientifique dans le domaine de la chimie. Elle est initialement utilisée dans l'industrie du textile comme colorant pour le coton(2).

Les sulfamides trouvent leur indication médicale dans les années 30 comme antibiotiques. Gerhard Domagk, un chimiste allemand, démontre en 1935 l'activité anti-streptococcique du Protonsil®, sulfamide également utilisé comme colorant. Il obtient le prix Nobel pour cette découverte en 1939(3). Forts de cette découverte, plusieurs chimistes mettent à l'épreuve de semblables molécules dans l'espoir qu'elles aient, de façon analogue au Protonsil®, une

activité thérapeutique. En 1937, Buttle et al. en Angleterre et Fourneau et al. en France, rapportent l'action anti-bactérienne de la dapsoné(2). Par la suite, les sulfamides et les sulfones sont utilisés dans diverses infections (streptococciques, gonococciques, staphylococciques), mais toujours pour de courtes cures ; les posologies requises à cette fin étant pourvoyeuses de trop d'effets secondaires. C'est en 1940, qu'Edmund Cowdry (médecin pathologiste à la Washington University de Saint Louis, États-Unis d'Amérique) et al. constatent l'efficacité de la dapsoné sur *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium leprae*. Quelques années plus tard, elle est largement utilisée pour le traitement de la lèpre – anciennement nommée « maladie de Hansen » – avec une efficacité spectaculaire. Enfin, c'est en constatant une diminution de l'incidence du paludisme chez les patients lépreux traités par dapsoné, que cette autre indication est mise en lumière(2).

En dermatologie non-infectieuse, les premières applications des sulfamides remontent à 1939 avec Sulzberger qui traite efficacement une acrodermatite continue de Hallopeau par sulfapyridine(4). En 1944, Cornbleet aurait été le premier à utiliser avec succès de la sulfoxone dans la dermatite herpétiforme, dont l'étiologie à cette époque est présumée infectieuse(5,6). L'intérêt de la dapsoné, quant à elle, est rapporté dans cette même indication en 1950 par deux chercheurs portugais : Esteves et Brandao, toujours dans l'hypothèse d'une origine infectieuse. En 1956, Sneddon et Wilkinson découvrent son action remarquable dans le traitement d'une dermatose pustuleuse qu'on leur attribue aujourd'hui : la pustulose sous-cornée(2).

La première utilisation fructueuse de la dapsoné dans le LE est publiée en 1978 par Matthews et al. qui en rapportent l'efficacité spectaculaire dans une forme urticarienne de LE, que l'on sait aujourd'hui être la conséquence d'un mécanisme neutrophilique(7–9). Cette utilisation

dans les pathologies cutanées à médiation neutrophilique est, par la suite, largement admise car spectaculaire. L'efficacité de la dapsonne dans des formes chroniques discoïdes est relatée pour la première fois par Ruzicka et al. en 1981(9). Par la suite, plusieurs publications font part de cas pris en charge par dapsonne.

Actuellement, la dapsonne est amplement utilisée en dermatologie, notamment dans les dermatoses bulleuses, les dermatoses neutrophiliques et les vasculites. Par ailleurs, elle est toujours recommandée dans le traitement de la lèpre.

2. Indications

➤ Indications ayant une autorisation de mise sur le marché

- Lèpre ;
- Dermatoses à médiation neutrophiliques ;
- Polychondrite atrophiante ;
- Dermatoses bulleuses auto-immunes (dermatite herpétiforme, dermatose à IgA linéaires, pemphigoïde des muqueuses) ;
- Lupus bulleux ;
- Prophylaxie primaire et secondaire de la pneumocystose pulmonaire en cas d'intolérance au cotrimoxazole(10).

➤ Autres indications

Vascularites leucocytoclasiques, psoriasis pustuleux, panniculite liée à un déficit en alpha-1 antitrypsine, panniculite de Weber-Christian, granulome annulaire, granulome facial de Lever, lichen plan, mucinose folliculaire, maladie de Verneuil, atteinte cutanée de la

dermatomyosite, rosacée, érythème polymorphe récidivant, folliculite décalvante, syndrome de Sweet, hidradénite eccrine neutrophilique, acné nodulo-kystique, cellulite à éosinophiles, maladie d'Ofuji, maladie de Behçet, maladie de Kaposi(11).

3. Pharmacocinétique

➤ Absorption

La dapsonsone est absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité varie de 70 à 80%. Lorsque le système digestif est altéré – maladie cœliaque notamment – ou dans les cas de lèpre sévère, la durée d'absorption est allongée mais la biodisponibilité reste inchangée. Le pic de concentration est obtenu en 4 à 8 heures. Le taux sérique est stable après 7 à 10 jours de traitement quotidien à 100 mg, avec une concentration sanguine d'environ 2 mg/L. Ces données sont similaires dans la population pédiatrique : 2 mg/kg/j (dose journalière à ne pas dépasser chez l'enfant) ou 4 mg/kg/semaine, sont équivalents à 100 mg/j chez l'adulte avec un pic de concentration sérique identique (12,13).

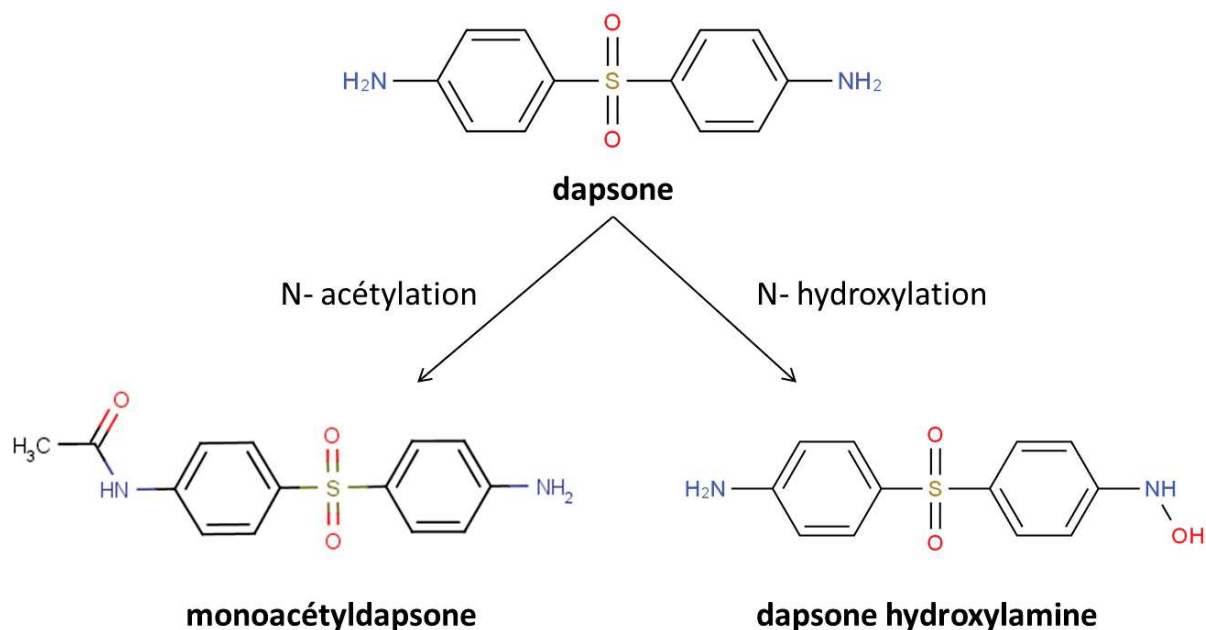
➤ Distribution

Liposoluble, elle se fixe pour 70 à 80% aux protéines sériques. L'un de ses dérivés, la monoacétyldapsonsone s'y fixe quasiment à 100%. Elle est largement distribuée dans les tissus et passe la barrière hémato-méningée, le placenta et dans le lait maternel(12).

➤ Métabolisme

Une fois absorbée, la dapsonsone suit un cycle entéro-hépatique. Elle est métabolisée par le foie selon deux voies de façon à peu près équitable : **la N-acétylation** (N-acétyltransférase

présente dans les hépatocytes et les érythrocytes) et la **N-hydroxylation** (par le biais des cytochromes P450 hépatiques, isoformes CYP2E1, CYP2C9, CYP3A4). Elle est également, de façon plus anecdotique, métabolisée par les PNN et par d'autres cellules mononuclées, uniquement lorsque ceux-ci sont activés par des stimuli précis. Cinq pour cent restent inchangés.



La première voie aboutit à la formation de dérivés acétylés non toxiques (monoacétyldapsone et diacétyldapsone) mais non actifs. Il existe une constante acétylation et déacétylation (plus lente) amenant à un certain équilibre *in fine*. La définition d'un sujet « acétyleur lent » ou « rapide » dépend du rapport monoacétyldapsone/dapsone. Chez un « acétyleur rapide », la dapsone est plus rapidement transformée en dérivés acétylés inactifs. Cette variabilité d'activité de la N-acétyltransférase est déterminée génétiquement. L'impact d'un phénotype rapide ou lent sur l'efficacité comme sur les effets indésirables de la dapsone est controversé. Pour certains il n'y en a pas et pour d'autres, les « acétyleurs lents » auraient plus d'effets secondaires, peut-être du fait d'une transformation alors plus importante en dérivés hydroxylés en lien avec de nombreux effets indésirables.

La deuxième voie aboutit à la formation d'hydroxylamines, dérivés toxiques responsables d'une partie des effets indésirables (cf. *GENERALITES, A. 5. Effets secondaires*). La susceptibilité individuelle aux effets indésirables est donc, entre autre, fortement liée au niveau d'expression des cytochromes impliqués dans cette voie. Cependant, les dérivés de la N-hydroxylation auraient également un rôle thérapeutique. En effet, la N-hydroxylation est présente dans les lésions inflammatoires cutanées – par le biais des PNN et des cellules mononuclées locales – et participerait à l'action anti-inflammatoire de la dapsonne(3,13) (cf. *GENERALITES, A. 4. Pharmacodynamie*).

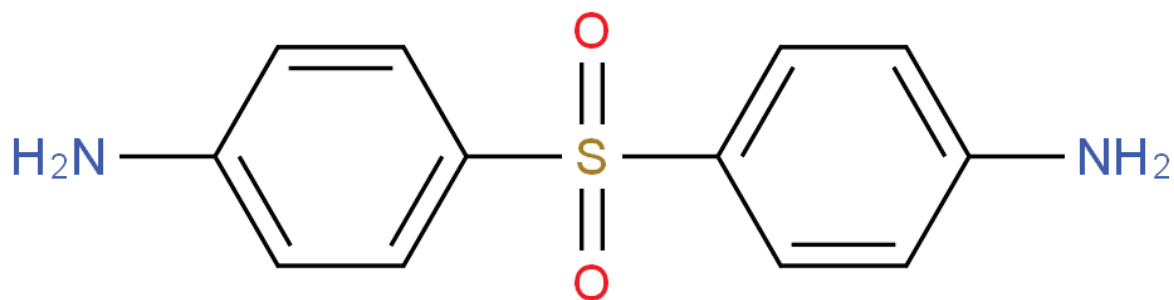
Ce cycle entéro-hépatique peut être entravé par l'administration de charbon activé, produit utilisable en cas d'intoxication aiguë(11–18).

➤ **Elimination**

La demi-vie sérique est estimée entre 14 et 83 heures, expliquée notamment par l'importante fixation protéique. En effet, il reste des traces au niveau hépatique et rénal jusqu'à 35 jours après l'arrêt du traitement. L'excrétion est rénale (90%), biliaire (10%) et une infime partie serait éliminée dans les fèces. Elle se fait pour 20% sous forme de dapsonne et pour le reste sous forme de monacétyldapsonne, diacétyledapsonne et hydroxylamine conjugués à l'acide glucuronique(11,13).

4. Pharmacodynamie

La dapsonne ou 4-4' diaminodiphenylsulfone, est la molécule la plus basique de la famille des sulfones. Elle est composée d'un noyau sulfure central (SO₂) et de deux noyaux benzéniques aminés (C₆H₆N).



➤ **Action anti-bactérienne/protozoaire**

Comme les sulfamides, c'est un anti-métabolite : elle bloque la synthèse des folates par compétition avec l'acide para-amino-benzoïque au niveau du site de la dihydroptéroate synthétase, lui conférant à faible dose une action bactériostatique et à très fortes doses, une action bactéricide. Sur *Mycobacterium leprae*, elle exerce ces 2 actions même à faible dose. C'est la dapsone qui possède ces propriétés anti-bactérienne mais également anti-parasitaire et non ses dérivés (11,12,16).

➤ **Action anti-inflammatoire**

L'effet anti-inflammatoire est moins compris et ferait intervenir plusieurs mécanismes. Quelques pistes faisant suite à des études *in vitro* et *in vivo* sont néanmoins disponibles. Cet effet porterait avant tout sur une altération du chimiotactisme des PNN et de leurs fonctions, sans pour autant majorer le risque infectieux. En effet, la rémission des dermatoses inflammatoires à médiation neutrophilique traitées par dapsone s'accompagne d'une disparition histologique des PNN sans qu'il y ait de diminution de leur dosage sérique(19). Enfin, ses métabolites pourraient également participer à la diminution de l'inflammation. Dans l'étude de Salomon et al. citée par Wozel et Blasum(13) où de la dapsone topique, d'une part, et ses métabolites sous forme de topique, d'autre part, étaient appliqués sur la peau, l'érythème induit par des UVB étaient significativement réduit dans les 2 groupes. Ainsi, les

métabolites de la dapsonsone, responsables d'une partie des effets indésirables, pourraient également participer à son effet anti-inflammatoire(13). La dapsonsone (ou ses métabolites lorsque cela est précisé), agirait à plusieurs niveaux :

- Inhibition de la réponse à certains facteurs chimiotactiques impliqués dans la migration des PNN (en particulier à la N-formyl-méthionyl-leucyl-phenylalaline)(20) ;
- Inhibition de la 5-lipoxygénase, enzyme qui intervient dans la production de leucotriène B4 via une catalyse des acides gras. Le leucotriène B4 produit par certains leucocytes (PNN, PNE, polynucléaires basophiles, mastocytes et macrophages) est un facteur responsable du recrutement des polynucléaires mais également de l'expression de molécules d'adhésion, de la production de radicaux libres oxygénés et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Cet effet démontré *in vivo*, est le résultat de la dapsonsone hydroxylamine (et non de la dapsonsone ou de la monoacétyldapsonsone) et il varie avec l'origine du stimulus inflammatoire(15,21,22) ;
- Inhibition dose-dépendante de la production d'IL-8 par les kératinocytes exposés *in vitro* à des anticorps de la pemphigoïde bulleuse. Il s'agit d'une cytokine impliquée dans le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et dans la libération de molécules pro-inflammatoires par ces derniers(23) ;
- Inhibition de la voie des prostaglandines, impliquées dans le chimiotactisme des PNN et des macrophages, dans la dilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire(22) ;
- Inhibition de la production des hydrolases acides par les lysosomes, participant habituellement à la réaction inflammatoire locale(22) ;
- Altération de la réponse des PNN aux signaux inflammatoires en interférant avec la fonction d'une protéine (la G-protéine) à l'origine d'une cascade de transduction

impliquée dans la migration, l'adhésion, la respiration des PNN et la sécrétion d'enzymes lysosomales et de métabolites de l'oxygène, pro-inflammatoires(24) ;

- Diminution de la synthèse de microARN TNF-alpha par les monocytes, cytokine impliquée dans le recrutement de leucocytes sanguins et pouvant être directement responsable de dommages tissulaires(25) ;
- Altération dose dépendante de l'adhérence des PNN à l'endothélium par le biais des β 2-intégrines CD11/CD18 dans les tissus inflammatoires, permettant habituellement la migration extravasculaire des PNN dans les tissus avoisinants(26) ;
- Diminution de l'adhérence des PNN aux dépôts d'IgA et d'IgG dans les dermatoses à IgA linéaire et les pemphigoïdes bulleuses sous dapsone(27) ;
- Inhibition de la production de réactifs de l'oxygène comme l'acide hypochloreux ayant une activité anti-microbienne mais étant également responsable de dégâts tissulaires locaux. Cette action est le résultat d'une inhibition de la myéloperoxydase des PNN et des monocytes et de la peroxydase des PNE en partie par compétition avec le substrat habituel. Elle a lieu lorsque le pH environnant est neutre. Quand ce dernier diminue, comme dans les phagolysosomes ou lors d'une infection, cette inhibition est moindre. La production d'acide hypochloreux anti-bactérien est donc préservée en milieu acide. Ce phénomène rend compte de l'effet anti-inflammatoire de la dapsone sans qu'une immunosuppression y soit pour autant associée(28,29) ;
- Préservation de l'activité inhibitrice de l'alpha-1-protéase et donc protection vis-à-vis des élastases activées dans les processus inflammatoires(30) ;
- Réduction du nombre et des fonctions de cellules inflammatoires de la moelle osseuse activées par un stimulus externe (notamment les polynucléaires) et de la production de TNF-alpha par ces dernières(31).

D'autres mécanismes restant discutés pourraient également intervenir : inhibition d'une enzyme impliquée dans la libération de l'acide arachidonique (précurseur d'acteurs majeurs de l'inflammation que sont les prostaglandines, les leucotriènes et les thromboxanes), interférence avec les facteurs de la voie du complément ou encore inhibition des fonctions lymphocytaires notamment T(11).

L'action anti-inflammatoire de la dapsonne joue donc majoritairement sur la participation des PNN (chimiotactisme, adhérence, activité) et dans une moindre mesure sur d'autres mécanismes et acteurs de la cascade inflammatoire (interaction avec les PNE, production d'IL-8, synthèse de TNF-alpha, activité des élastases tissulaires, voie des prostaglandines...). Ces autres mécanismes d'action pourraient expliquer que l'efficacité anti-inflammatoire s'étende au-delà des maladies neutrophiliques et notamment aux manifestations cutanées spécifiques du LE.

5. Effets secondaires

La toxicité de la dapsonne, connue depuis le début des essais médicaux (années 30), rend sceptique sur son intérêt médical : « the observed toxicity would, as a matter of principle, exclude the application in man »(2). Mais les doses alors utilisées s'élevaient à 1g contre 50 à 300 mg par jour dans la pratique actuelle.

Les effets secondaires peuvent être dichotomisés selon un mécanisme pharmacologique prévisible et dose-dépendant et selon un mécanisme idiosyncrasique totalement imprévisible et indépendant de la dose administrée. Les effets indésirables prévisibles sont rares pour des concentrations sériques inférieures à 5 g/L (pour rappel, pour 100 mg/j, la concentration sérique est de 2 g/L environ). Nous ne détaillerons que les plus fréquents(11,13).

➤ Effets pharmacodynamiques

- Hémolyse

L'hémolyse est corrélée à la dose et est plus fréquente avec l'âge. Elle est constante à partir de 100 mg/j et en fait un marqueur d'observance. Elle apparaît dès la 2^e semaine de traitement et est maximale à 4-6 semaines avant d'être lentement compensée. On estime à 2 g/dL la diminution initiale du taux d'hémoglobine sous 100 à 150 mg/j de dapsons. Elle serait liée à l'action oxydative de la dapsons hydroxylamine (l'un des métabolites de la dapsons) sur le glutathion qui compose la membrane érythrocytaire, la rendant ainsi, plus fragile. La réduction compensatrice du glutathion nécessite du NADPH dont la synthèse dépend de la G6PD. Les patients ayant un déficit en G6PD hémolysent de ce fait deux fois plus.

Certains auteurs recommandent l'administration concomitante de vitamine E, C ou B9 comme protecteur de l'hémolyse mais le peu d'études disponibles à ce sujet se contredisent.

- Méthémoglobinémie

La méthémoglobinémie, qui représente habituellement 1 à 2% de l'hémoglobinémie totale, ne permet pas la distribution de l'oxygène aux tissus et entraîne une hémolyse. Au lieu de comporter des molécules de fer sous forme divalent, capables de fixer l'oxygène, la méthémoglobine comporte des molécules de fer sous forme trivalent ne pouvant transporter d'oxygène.

Cet effet indésirable, constant sous dapsons, est surtout à considérer à partir de 200 mg/j, mais ce seuil varie d'un patient à l'autre. Il résulte du stress oxydatif sur l'hémoglobine, également induit par la dapsons hydroxylamine. La formation de méthémoglobine diminue progressivement sous traitement au long cours du fait d'une augmentation de l'activité

NADPH-réductase des érythrocytes, qui la réduit en hydroxylamine et oxyhémoglobine (hémoglobine capable de transporter l'oxygène). Ainsi, les taux les plus élevés de méthémoglobinémie sont en général constatés durant les 2 premières semaines de traitement ou d'augmentation de dose. C'est donc la surveillance initiale de ce paramètre qui est primordiale.

Les signes cliniques d'une augmentation de cette dernière sont corrélés à son taux (indiqué entre parenthèses) : cyanose (15-30%) ; céphalées, asthénie, tachycardie, vertiges (30-45%) ; arythmie, dyspnée, convulsions, coma (>60%) ; décès (>70%). La sévérité clinique dépend également du taux d'hémoglobine totale (d'autant plus importante que l'hémoglobine totale est basse). Par ailleurs, une méthémoglobinémie élevée se manifeste par une couleur brun-chocolat du sang artériel (du fait de l'absence d'oxygénation) et par une désaturation sans diminution de la pression artérielle en O₂.

L'antidote est le bleu de méthylène en intraveineux, cofacteur de la NADPH-réductase. La dose utilisée est de 1 à 2 mg/kg, administrée sur 5 minutes et pouvant être répétée une heure après. La dose maximale recommandée est de 4 mg/kg(32). Il est à noter que ce traitement peut majorer l'hémolyse chez les patients déficients en G6PD et n'être que peu efficace(33). Moins fréquemment une prise en charge par administration d'acide ascorbique, diurèse forcée voire épuration extra-rénale est possible. Enfin, le charbon activé peut éventuellement être administré afin de stopper le cycle entéro-hépatique de la dapsone.

- Macrocytose

Elle est la conséquence de l'hémolyse chronique.

- Elévation de la ferritinémie

Elle est liée à l'apport d'oxalate de fer associé à la dapsonsone.

- Polynévrite axonale

Rare, elle est habituellement axonale, motrice ou mixte. Son mécanisme n'est pas élucidé (il pourrait être lié aux métabolites de la dapsonsone) et surtout, il reste discuté. Selon plusieurs auteurs, elle serait liée à une exposition longue, à de fortes doses de dapsonsone et serait plus fréquente chez les sujets acétylateurs lents(34). Certains cas, en effet, font suite à une ingestion massive de dapsonsone(35). D'autres auteurs ne confirment pas cette relation dose-dépendante et qualifient cet effet secondaire d'idiosyncrasique en l'absence de données suffisantes(11,36). Habituellement, son évolution est favorable avec régression partielle ou complète en 1 an après suspension du traitement(37), ce qui somme toute, va dans le sens d'un effet pharmacodynamique. Son apparition doit motiver un arrêt de la dapsonsone ou au minimum en faire adapter la posologie.

➤ Effets idiosyncrasiques

- Syndrome d'hypersensibilité (« dapsonsone syndrome » ou « sulfone syndrome »)

Rare mais de pronostic grave (mortalité à 10%), il survient dans les 2 à 8 semaines de traitement chez 0,5 à 3,6% des patients. Le polymorphisme HLA-B*13:01 chez les patients asiatiques(38) ainsi que certaines hépatites virales(3), prédisposeraient à cet effet indésirable. Il y aurait, par ailleurs, une variabilité individuelle dans le métabolisme de la dapsonsone qui expliquerait sa survenue imprévisible et rare. Les signes cliniques sont ceux d'un DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) : fièvre, exanthème maculo-papuleux, polyadénopathie, éosinophilie ou hyperéosinophilie, insuffisance rénale et autres

défaillances d'organes mais surtout hépatite, qui grève le pronostic. Ce phénomène est encore mal compris mais pourrait être lié aux métabolites de la dapsone.

- Autres toxidermies

Elles concernent 3 à 5% des patients traités et se manifestent le plus souvent par un exanthème maculo-papuleux. D'autres présentations ont été décrites : urticaire, éruption lichénoïde, érythème noueux, érythème polymorphe, photo-allergie...

- Agranulocytose

Une neutropénie peut survenir, en général entre 4 et 12 semaines de traitement. Son mécanisme reste hypothétique : immunoallergique ou médullo-toxique. Evènement rare, sa fréquence varie avec la pathologie en cours de traitement (25 fois plus fréquente dans les cas de dermatite herpétiforme) et pourrait être majorée lors de prise concomitante de pyriméthamine, chloroquine ou proguanil. Elle régresse en 1 à 2 semaines à l'arrêt du traitement.

- Troubles digestifs

Ils sont à type de diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie. Une prise perprandiale est préférable afin de les minimiser. À noter également, une coloration noire habituelle des selles sous traitement, en lien avec l'apport d'oxalate de fer.

- Atteinte hépatique

Isolée, elle peut être cytolytique, cholestatique ou mixte. Un trouble du bilan hépatique doit amener à une diminution voir un arrêt du traitement jusqu'à résolution. Elle peut par ailleurs s'intégrer dans un syndrome d'hypersensibilité qu'il faudra rechercher.

- Pancréatite
- Syndrome néphrotique avec nécrose papillaire rénale
- Hypoalbuminémie
- Troubles psychiatriques

Céphalées, vertiges, irritabilité, insomnie. Quelques cas de psychose ont également été rapportés.

6. Contre-indications

Les contre-indications absolues sont(10) :

- hypersensibilité aux substances actives ou excipients ;
- anémie < 9 g/dL ;
- méthémoglobinémie ;
- allergie au blé autre que la maladie cœliaque (l'amidon de blé utilisé comme excipient peut contenir du gluten mais sous forme de traces uniquement, ne contre-indiquant pas son utilisation dans la maladie cœliaque) ;
- allaitement (passage dans le lait maternel).

L'utilisation est déconseillée ou nécessite une surveillance accrue dans les situations suivantes :

- insuffisance hépatique ou rénale ;
- déficit en G6PD ;
- intolérance aux sulfamides (risque potentiel d'allergies croisées) ;
- surcharge martiale, porphyries non équilibrées (apport d'oxalate de fer) ;
- troubles psychiatriques.

La question d'une contre-indication chez les patients allergiques aux sulfamides fait débat. Certains recommandent la prudence malgré l'absence de certitude(39), d'autres supposent qu'il n'existe pas d'allergie croisée(40) et d'autres encore affirment l'absence d'allergie croisée(41). Dans le VIDAL, une surveillance est recommandée chez les patients intolérants au cotrimoxazole.

Il n'y a pas de contre-indication chez la femme enceinte quel que soit le terme. Il n'est pas justifié d'arrêter le traitement lorsqu'une grossesse est programmée. Néanmoins, son utilisation lors de l'allaitement est contre-indiquée. Il existe en effet un passage non négligeable chez l'enfant allaité pouvant aller jusqu'à 19% de la dose maternelle reçue(42).

7. Bilan initial – Suivi – Adaptation

Le bilan pré-thérapeutique doit comporter : NFS, plaquettes, fonction rénale, transaminases, dosage du G6PD, méthémoglobine.

Le traitement peut être débuté d'emblée à 100 mg mais certains auteurs préconisent une introduction progressive à partir de 25 mg par jour, indiqué surtout lorsque le dosage du G6PD n'est pas disponible. Lorsqu'une posologie de 200mg est envisagée, l'introduction doit se faire par paliers à partir de 100 mg au minimum, avec surveillance stricte des effets secondaires(10).

La surveillance biologique préconisée est la suivante :

NFS, plaquettes, réticulocytes, méthémoglobulinémie hebdomadaires pendant 1 mois puis 2 fois par mois pendant 2 mois. Ensuite, ce bilan est répété tous les 3 mois, en dehors de la méthémoglobulinémie, pour laquelle un dosage tous les 4 à 6 mois est suffisant.

Transaminases et fonction rénale à 1 mois puis tous les 3 mois.

Ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine à 1 mois puis tous les 4 à 6 mois.

Ce suivi permet d'adapter le traitement(11) :

- diminution de la dose en cas de méthémoglobine > 7-10% mais < 20% ;
- arrêt du traitement en cas de méthémoglobine > 20%.

B. Le lupus érythémateux en dermatologie

Le LE est une maladie auto-immune multigénique modulée par des facteurs épigénétiques, hormonaux, immunitaires et environnementaux.

1. Epidémiologie

➤ Le lupus érythémateux systémique

L'incidence du LE systémique (LES) dans le monde varie de 1 à 10/100 000/an et sa prévalence de 20 à 70/100 000/an (données de la littérature entre 1970 et 2000)(43). Il touche dans 90% des cas les femmes et plus volontiers les ethnies africaines, hispaniques et asiatiques(44). En France, une étude réalisée sur les données de l'assurance maladie en 2010, estime l'incidence du LES à 3,32/100 000/an et sa prévalence à 47,0/100 000/an (avec une prévalence passant du simple au triple entre la France métropolitaine et les DROM-COM (126,7/100 000/an))(45).

➤ Le lupus érythémateux cutané

L'incidence du LE cutané dans le monde varie de 2,59 à 4,30/100 000/an(46). La prépondérance féminine persiste avec 73 à 90% de femmes d'un âge moyen de 32 à 54 ans. Ces chiffres sont fondés sur les rares analyses épidémiologiques disponibles, réalisées dans des populations précises : au Danemark(47) ; au Minnesota(48) ; en Suède(49) ; en Guinée française(50).

2. Présentations cliniques du lupus érythémateux

➤ Classification

Les manifestations cutanées du LE peuvent être isolées ou s'intégrer dans un tableau d'atteinte systémique multi-viscérale qu'il est nécessaire de rechercher systématiquement.

La classification proposée en 2010(51) selon une réflexion anatomopathologique, thérapeutique et pronostique est la plus pertinente. Nous l'utiliserons pour l'analyse de nos données :

- Manifestations cutanées spécifiques

LE dermo-épidermique : aigu(LEA), subaigu (LESA), chronique (LEC), indéterminé, dermo-épidermique bulleux, lupus engelure

LE dermique (LED): LE tumidus, infiltrat lymphocytaire de Jessner Kanof, mucinoses lupiques

LE hypodermique ou profond (LEP) : panniculite lupique

- Manifestations cutanées orientant vers une vasculopathie thrombotique

livédo *racemosa*, papules de Degos-like, atrophie blanche, purpura stellaire acral non infiltré, hémorragies en flammèche, nécrose cutanée, anétodermie, thrombophlébite

- Manifestations cutanées de lupus érythémateux neutrophilique

LE bulleux, dermatose neutrophilique urticarienne, vasculite urticarienne au cours du LE, pustulose amicrobienne des plis

- Manifestations autres

fibromes éruptifs, phénomène de Raynaud, alopecie, calcinose, dermatite granulomateuse interstitielle, sclérodactylie...

Le LES implique une atteinte non limitée à la peau (rhumatologique, rénale, cardiaque, digestive, neurologique, hématologique...) et peut ne pas comporter de manifestation dermatologique du tout. Son diagnostic est facilité par les critères de l'ACR (American College of Dermatology) déterminés en 1971 puis révisés en 1982 et 1997 ou les critères du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) établis en 2003 et révisés en 2012(52) et plus récemment les critères EULAR/ACR (European League Against Rheumatism) établis en 2019(53) (Tableau 1). Ces trois classifications intègrent des critères dermatologiques.

En effet, certaines manifestations cutanées du LE sont plus fréquemment associées à un LES que d'autres(54,55) :

- **le LEA** est quasiment toujours associé à un LES actif et évolue de façon parallèle à ce dernier. Au diagnostic de LES, il est présent dans 40% des cas et survient au cours de l'évolution chez 60 à 70% des patients ;
- les patients atteints de **LESA** remplissent dans 50% des cas 4 ou plus des critères ACR mais seuls 10 à 15% développent une atteinte systémique sévère(56,57). Cette entité est associée à des anticorps anti-SSA/Ro dans 70 à 90% des cas. Son évolution est indépendante de l'atteinte systémique. Parfois, il est induit par un médicament qu'il faut s'astreindre à rechercher ;
- **le LE indéterminé** est rarement associé à un LES ;

- l'association d'un **LEC** à un **LES** est peu fréquente : il s'intègre dans un **LES** dans 5% des cas lorsqu'il est localisé et dans 20% des cas lorsqu'il est de présentation diffuse(58) ;
- 18 à 33% des cas de **lupus engelure** s'associent à un **LES**(59,60) ;
- **le LED et le LEP** sont rarement associés à un **LES** ;
- les lésions qui orientent vers une vasculopathie thrombosante s'intègrent presque toujours dans un **LES**, tout comme les manifestations neutrophiliques et les manifestations diverses non classées.

➤ **Sémiologie des manifestations spécifiques du lupus érythémateux cutané**

Les différentes manifestations dermatologiques spécifiques du LE(55,61–63) :

- Le lupus érythémateux cutané aigu (LEA)

L'aspect clinique est celui de macules congestives bien délimitées, surmontées parfois par de fines squames pityriasiques et parfois de croûtes. Il peut s'y associer une sensation de chaleur. Il se localise dans les zones photo-exposées comme le nez, les joues – respectant le sillon nasogénien – (érythème malaire dit « en aile de papillon » ou en « vesperilio »), les paupières, le front, le décolleté et le dos des mains sur les zones interarticulaires. Moins fréquemment, il peut toucher les paumes et les plantes, la face interne des coudes et les genoux. Il ne laisse pas de cicatrice. Une atteinte de la muqueuse buccale à type d'érosions peut être associée. (Figure 1)

- Le lupus érythémateux cutané subaigu (LESA)

Dans sa présentation psoriasiforme, il consiste en des papules et plaques peu épaisses, érythémateuses vives, bien limitées, comportant de fines squames. Dans sa présentation annulaire, les plaques sont polycycliques avec un renforcement en périphérie pouvant être croûteux et un éclaircissement central pouvant être grisâtre. Ces deux variétés peuvent s'associer. Elles peuvent comporter des télangiectasies mais il n'y a ni hyperkératose ni induration. Elles sont habituellement photo-distribuées : haut du dos, décolleté, faces latérales du cou, faces d'extension des bras et dos des mains avec respect des articulations interphalangiennes. L'évolution n'est pas cicatricielle mais peut laisser une atrophie minimale et/ou une hypopigmentation. (Figures 2)

- Le lupus érythémateux cutané chronique (LEC)

L'éruption typique, qui peut faire suite à une exposition solaire, est constituée de plaques bien limitées érythémateuses en périphérie, parcourues de fines télangiectasies et surmontées par une hyperkératose adhérente ayant un renforcement folliculaire en « clou » ou en « bouchon kératosique ». Il se localise au visage (typiquement : arête du nez, pommettes tempes, conques des oreilles), sur le cuir chevelu et dans les formes dites discoïdes disséminées, sur le décolleté, les avant-bras et les mains. L'évolution est caractérisée par une atrophie centrale cicatricielle avec un aspect hypochrome télangiectasique pouvant se pigmenter secondairement et une alopécie définitive lorsqu'il se localise dans le cuir chevelu ou les régions pileuses. Des lésions unguéales dystrophiques et une atteinte buccale peuvent s'associer. (Figure 3)

- Le lupus engelure

Localisé aux extrémités (orteils, talons, doigts, nez, oreilles, coudes, genoux), il correspond à des papules érythémateuses violacées, infiltrées mal limitées pouvant être prurigineuses ou douloureuses. La distinction clinique avec des engelures classiques est délicate : la présence chez la femmes et une persistance au-delà des saisons froides pourraient être des arguments en faveur d'un lupus engelure(60). Il s'associe souvent au lupus discoïde. (Figure 4)

- Le lupus érythémateux cutané indéterminé

Sont considérées comme lésions cutanées indéterminées celles comportant une histologie typique mais une sémiologie ne concordant pas avec les formes aiguës, subaiguës, chroniques et engelures.

- Le lupus érythémateux dermo-épidermique bulleux

Il s'agit d'atteintes cutanées lupiques ayant une évolution bulleuse du fait de la vacuolisation de la membrane basale. Il est primordial de distinguer ce type d'atteinte cutanée d'un lupus bulleux à proprement parler, qui ne correspond pas à un détachement épidermique par vacuolisation et nécrose de la jonction dermo-épidermique associée à un infiltrat lymphocytaire mais à une dermatose bulleuse auto-immune avec des IgG anti-collagène VII et un infiltrat neutrophilique(64).

- Le lupus érythémateux dermique (LED)

Il se manifeste sous la forme de papules, de nodules et de plaques œdémateuses, érythémateuses, sans modification épidermique, sur le tronc et les zones photo-exposées. L'infiltrat de Jessner et Kanof est plus arciforme. Le lupus tumidus correspond à des plaques

très œdémateuses à surface lisse, comportant des bords nets et saillants. Les mucinoses lupiques sont en général moins infiltrées et siègent dans les régions pré-sternale ou médiadorsale. (Figure 5)

- La panniculite lupique/lupus érythémateux hypodermique ou profond (LEP)

Il consiste en des nodules fermes, indolores, bien limités, sans modification de la surface cutanée en regard. L'ulcération est rare mais l'évolution se fait vers des cicatrices déprimées cupuliformes caractéristiques, pouvant se calcifier. Il se localise en général au niveau des bras, des fesses et des joues. (Figure 6)

3. L'arsenal thérapeutique dans le lupus érythémateux cutané

Il est important dans toute prise en charge de LE, de rappeler l'importance de la photoprotection et de l'arrêt du tabac.

Le LE cutané peut ne nécessiter qu'un recours aux topiques, proposés dans un premier temps pour les atteintes minimales à modérées. Il s'agit de **dermocorticoïdes** forts ou très forts (ayant l'AMM) ou de **tacrolimus topique** (hors AMM)(65).

Lorsqu'un traitement systémique est nécessaire, les molécules recommandées en première intention sont **les APS** qui ont l'AMM dans cette indication : hydroxychloroquine et chloroquine en France(65). En effet, dans l'étude prospective de l'EUSCLE (European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus)(66), elles ont respectivement permis une amélioration chez 86,9 et 81,5% des patients atteints de LE cutané. De toutes les

thérapeutiques, les APS arrivent, en termes d'efficacité, en 2^e position après la corticothérapie générale (94,3%). De plus, ils ont une action préventive sur d'éventuelles poussées systémiques, une action favorable sur le bilan lipidique, ils diminuent le risque thrombotique et la survenue de maladies inflammatoires et enfin, ils majorent la survie globale(67,68).

En seconde intention, les auteurs du PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) sur le lupus érythémateux réactualisé en 2019 recommandent(65) :

- **le thalidomide**, disponible en prescription hospitalière dans le cadre d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation). Dans les recommandations européennes, il n'est proposé qu'en 3^e ligne en association avec les APS(69).
- **le méthotrexate** (hors AMM), préféré au thalidomide dans les recommandations européennes.

En 3^e intention se situe un bio-médicament arrivé récemment sur le marché : **le bélimumab**. Il s'agit d'un anticorps anti-BlyS (anti-B lymphocyte stimulator) ayant l'AMM en association, dans le traitement du LES avec présence d'auto-anticorps et échec d'un traitement standard. En effet, sa place dans le traitement de l'atteinte cutanée isolée ne fait pas encore consensus. Cela pourrait se préciser très prochainement compte tenu des quelques études et publications disponibles en faveur d'une efficacité, même en l'absence d'une atteinte systémique(70). Il est disponible sous forme injectable seulement. Son délai d'action est de 3 à 6 mois(71).

Le cellcept est évoqué dans les recommandations européennes en 3^e ligne de traitement en associations aux APS(69).

La dapsons ne trouve sa place dans le PNDS, que dans les thérapeutiques d'exception pour la prise en charge du LE cutané résistant aux traitements standards, aux côtés des **réti**noïdes et du **lé**nalidomide(65). On peut noter que, dans les recommandations européennes, la dapsons est proposée en 2nde ligne, de préférence en association aux APS. De même, les rétinoïdes y sont proposés en 2nde intention, notamment pour les atteintes discoïdes hyperkératosiques palmo-plantaires(69).

La corticothérapie générale n'occupe plus qu'une maigre place dans le traitement du LE cutané compte tenu de ses nombreux effets secondaires. Elle peut éventuellement être utilisée dans les formes diffuses, toujours en association(65,69).

Les manifestations neutrophiliques du LE, quant à elles, répondent mal aux APS. Au contraire, la dapsons occupe une place centrale et indiscutable dans leur prise en charge.

Force est de constater que dans les manifestations dermatologiques spécifiques du LE, mis à part le consensus sur l'utilisation des APS, les thérapeutiques de 2^e ligne restent discutées et varient d'une recommandation à l'autre. La présence fréquente de manifestations neutrophiliques ou de dysrégulation du système immunitaire inné chez les patients atteints de LE n'est pas anodine. Elle suggère la participation d'autres mécanismes que l'auto-immunité, principale étiologie avancée dans le LE jusque-là. Ainsi, nous proposons de revoir la place de la dapsons, molécule très active sur l'inflammation PNN-médiée et possédant d'autres mécanismes d'action mal élucidés, dans le traitement des manifestations dermatologiques spécifiques du LE.

MATERIEL ET METHODES

A. Recherche exhaustive de la littérature

Une recherche exhaustive sur la base de données MEDLINE a été réalisé le 24/01/2020, sans limite en ce qui concerne l'ancienneté des publications, avec les mots clefs : « lupus erythematosus » AND « dapsone ». Il y avait 190 articles correspondant à cette recherche. Il n'y en avait pas davantage avec une recherche plus étendue : « dapsone » AND (« lupus erythematosus » OR « lupus tumidus » OR « lupus profundus » OR « lupus chilblain » OR « lupus panniculitis » OR « reticular erythematous mucinosis » OR « papulonodular mucinosis »). Les titres et les résumés des articles en français, anglais et allemand ont été lus. Ont été exclus : les revues générales ne rapportant pas de cas clinique ; les articles ne traitant pas des manifestations cutanées spécifiques du LE ; les articles ne mentionnant pas la dapsone ; les doublons.

B. Analyse des données

Au sein même de ces articles, ont été écartés : les cas ne rapportant pas de manifestation cutanée spécifique de LE et ceux n'ayant pas été traités par dapsone. L'association à un LES n'était pas un critère d'exclusion.

Pour chaque cas inclus, nous avons analysé : l'âge, le sexe, l'ancienneté des symptômes, le type de manifestation cutanée (selon la classification énoncée dans *GENERALITES, B. 2. Présentations cliniques du lupus érythémateux*), la topographie, l'association à un LES (étaient considérés comme LES les cas remplissant les critères du score de l'EULAR/ACR 2019 (Tableau 1)), la présence d'une histologie cutanée, les traitements pris antérieurement, les traitements pris simultanément à la dapsone, la posologie, la durée du traitement par

dapsone, les effets indésirables rapportés, les résultats et la durée de traitement ayant permis un résultat.

Ont été considérés comme **répondeurs** les patients ayant eu une résolution complète ou au minimum partielle des symptômes, en présence ou non d'effets secondaires. Ont été considérés comme **non répondeurs** les patients n'ayant eu aucune amélioration ou au contraire une aggravation sous traitement et ceux n'ayant pas pu poursuivre le traitement du fait d'effets indésirables avant même d'avoir pu observer un effet positif ou non.

Le type d'atteinte cutanée pouvait être isolé ou associé à d'autres. Dans les cas où il coexistait 2 types ou plus de LE cutané chez un même patient, il était comptabilisé une fois pour l'analyse globale mais une fois également pour chaque analyse en sous-groupe.

Exemple : 1 patient atteint simultanément de LEC et de LEP traité efficacement par dapsone était considéré comme 1 répondeur dans l'analyse globale, comme 1 répondeur dans le sous-groupe LEC mais également comme 1 répondeur dans le sous-groupe LEP.

Cette méthode était également appliquée pour le calcul du nombre de patient selon la topographie et selon les traitements pris avant la mise sous dapsone.

Exemple : 1 patient traité par corticothérapie et APS par le passé était comptabilisé 1 fois dans le groupe « total », 1 fois dans le groupe « APS » et 1 fois dans le groupe « corticothérapie ».

Dans les situations où les données étaient trop peu précises, nous avons appliqué les pourcentages donnés pour la cohorte entière aux cas isolés inclus dans notre cohorte.

Exemple : lorsque les auteurs affirmaient que 50% des 34 patients avaient été traités par une bithérapie mais que seuls 31 des patients avaient été inclus dans notre cohorte, nous avons appliqué les 50% aux 31 patients, soit 15,5 patients traités par bithérapie.

RESULTATS

(Figure 7, Tableau 2)

Sur les 190 articles obtenus par notre recherche exhaustive, 36 ont été retenus et lus dans leur totalité(9,72–106). Un article obtenu en dehors de cette recherche a été ajouté(70). Il s'agissait, pour la majorité, de rapports de cas – de 1 à 17 cas par article – et, dans une moindre mesure, de séries de cas – de 4 à 40 cas. Au total, 195 cas ont été comptabilisés. Parmi ces derniers, 27 ont été exclus selon les critères suscités (*cf. MATERIEL ET METHODE*) :

- Ruzicka(9) : 7 cas sont décrits. Ont été exclus pour l'analyse : 1 cas de LES avec atteinte cutanée à type d'urticaire et 2 cas de LES comportant une atteinte cutanée diffuse non détaillée ;
- Su(84) : 5 cas sont décrits. Ont été exclus : 4 cas non traités par dapsone ;
- Morruzzi(100) : 4 cas sont décrits. Un cas non traité par dapsone a été exclu ;
- Park(101) : 17 cas sont décrits. Ont été exclus : 15 cas non traités par dapsone ;
- Klebes(72) : 34 cas sont décrits. Ont été exclus : 3 cas de LES dont les manifestations cutanées n'étaient pas renseignées ;
- Wuyts(104) : 2 cas sont décrits. Un cas non traité par dapsone a été exclu.

Finalement, **168 cas** ont été comptabilisés et inclus dans l'analyse des données.

A. Description de la cohorte

(Tableau 3)

La majorité des cas répertoriés étaient des femmes, au nombre de 100 (77%) pour 30 hommes, soit un ratio homme/femme de 0,3. L'information n'était pas connue pour 38 cas. La moyenne d'âge était de 39 ans au moment de la prise en charge (de 4 à 77 ans) avec une médiane de 36 ans.

En moyenne, les manifestations cutanées avaient débuté 83 mois avant la prise en charge. Elles étaient plus anciennes lorsqu'un traitement préalable à la dapsone avait été donné : 85 mois en moyenne contre 49 mois en l'absence de traitement préalable.

Treize patients avaient 2 ou plus types d'atteinte cutanée simultanées.

Il y avait :

- 3 cas de LEA (2%) : 3 femmes (100%) ;
- 22 cas de LESA (13%) : 20 femmes (91%) et 2 hommes ;
- 133 cas de LEC (79%) : 70 femmes (73%), 26 hommes et 37 cas pour lesquels le sexe n'était pas précisé ; 58 cas de LEC localisé, 18 cas de LEC disséminé et 57 cas non précisés ;
- 8 cas de LED (5%) : 7 femmes (88%) et 1 homme ;
- 10 cas de LEP (6%) : 7 femmes (78%), 2 hommes et 1 cas dont le sexe n'était pas précisé ;
- 7 cas de lupus engelure (4%) : 1 femme (50%), 1 homme et 5 cas dont le sexe n'était pas précisé.

Dans 50 cas (30%), une histologie cutanée avait été réalisée et concordait avec le diagnostic de LE. Douze études en immunofluorescence directe (7%) avaient été faites en peau saine et/ou en peau lésionnelle. Huit d'entre elles montraient des dépôts pouvant s'accorder avec le diagnostic (67%).

Dans 84 cas (50%), il y avait une atteinte céphalique (dont 62 cas qui correspondaient à une atteinte céphalique isolée), dans 18 cas (11%), il y avait une atteinte du tronc (région cervicale comprise) et, dans 31 cas (19%), il existait une atteinte des membres (dont 4 cas qui correspondaient à une atteinte isolée des membres). Dans 72 cas (43%), la localisation n'était pas précisée.

L'atteinte cutanée du LE s'intégrait dans un LES dans 13 cas (8%), selon les critères de l'EULAR/ACR 2019 (Tableau 1).

Cent-quinze cas (68%) avaient déjà eu un ou des traitements systémiques avant l'introduction de la dapsonne. Parmi ces patients, 92 (55%) avaient déjà été traités par un APS, 29 (17%) avaient déjà eu une corticothérapie générale, 5 (3%) du thalidomide et 3 (2%) du méthotrexate. Les autres traitements plus anecdotiques introduits antérieurement étaient : clofazimine, minocycline, rétinoïdes, aziathioprine, mycophénolate mofétil, colchicine, cyclophosphamide, ciclosporine, belimumab. Trente-et-un patients avaient, par ailleurs, déjà été traités par topique (19%) : dermocorticoïdes plus ou moins forts et, dans un cas, pimécrolimus.

La dapsonne était prise de façon concomitante à un autre traitement systémique dans 37,5 cas (22%). Plus précisément, elle était associée avec :

- APS pour 24,5 cas (14%) ;
- Corticothérapie systémique pour 8 cas (5%) ;
- APS et corticothérapie systémique pour 3 cas (2%) ;
- APS, corticothérapie systémique et méthotrexate pour 1 cas (0,5%) ;
- Belimumab pour 1 cas (0,5%).

Pour la plupart des traitements combinés, la dapsone était ajoutée au traitement déjà en cours. Seuls 2 patients considérés comme répondeurs, *in fine*, avaient nécessité l'adjonction d'un autre traitement systémique du fait d'une réponse insuffisante sous dapsone (méthylprednisolone pour l'un(9), méthotrexate pour l'autre(101)).

Dans 79,5 cas (47%), la dapsone était prescrite seule. La notion d'une prise associée avec un autre traitement systémique n'était pas connue pour 51 patients.

B. Traitement par dapsons

(Tableau 4)

1. Analyses globales

La dose moyenne de dapsons était de 84 mg par jour (25 à 150 mg par jour). La durée moyenne de traitement était de 158 jours (14 à 600 jours, soit environ 5 mois).

Sur 168 cas traités par dapsons, il y avait 105 répondeurs (63%) dont 1 qui, malgré un contrôle de la maladie, avait arrêté le traitement suite à une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) à JC virus(98).

La durée moyenne de traitement pour un obtenir une réponse était renseignée pour 22 patients et/ou groupes de patients. Elle était de 66 jours, soit 2 mois. Les quartiles étaient les suivants : Q1 = 30 jours ; Q3 = 90 jours. Cela signifie que 75% des patients étaient répondeurs à partir de 90 jours (soit 3 mois) de traitement (Tableau 5).

Parmi les 63 patients non répondeurs, 20 (32%) étaient non répondeurs car ils avaient été contraints de stopper le traitement du fait d'effets secondaires plus ou moins graves. Au total, 21 patients (13%) avaient arrêté le traitement du fait d'effets secondaires (pour rappel, 1 patient répondeur avait été contraint de stopper la dapsons pour un effet indésirable grave). Les effets secondaires concernaient au moins 33 patients (de 33 à 73 patients soit de 20 à 43%, certaines données étant trop peu précises pour permettre de chiffrer cela avec exactitude). Par ordre de fréquence, étaient rapportés : anémie (n> 8), méthémoglobinémie (n=5), toxidermie à type d'exanthème maculopapuleux (n=4), syndrome d'hypersensibilité (n=4 avec une moyenne d'apparition de 28 jours (de 14 à 42 jours)), dyspnée (n=3), fièvre

(n=2), DRESS (n=1), hépatite isolée (n=1), LEMP (n=1), neuropathie sensitive périphérique régressive à l'arrêt du traitement (n=1), ulcères buccaux (n=1), dépression (n=1), vertige (n=1), malaise (n=1). Parmi ces patients, on comptabilisait 2 décès. L'un était consécutif à un syndrome d'hypersensibilité survenu sous dapsonne et prednisone (prednisone 40 mg pendant plus de 4 semaines et dapsonne 50 mg pendant 4 semaines)(86). L'autre faisait suite à une LEMP chez une patiente dont l'atteinte cutanée était associée à un lupus érythémateux systémique actif (péricardite, anti-DNA positifs et consommation du complément) sous trithérapie (prednisone à petites doses depuis 25 ans, parfois majorée jusqu'à 60 mg sur maximum 3 semaines consécutives et prescrite à la dose de 2,5 mg par jour sur les 3 derniers mois ; hydroxychloroquine introduite 15 ans auparavant, prescrite à la dose de 600 mg par jour sur les 11 derniers mois ; dapsonne 100 mg sur les 3 derniers mois)(98).

2. Analyses en sous-groupes

Selon une analyse des données par sous-groupe en fonction du type d'atteinte cutanée, étaient répondeurs :

- 2 cas sur 3 des LEA (67%) ;
- 15 cas sur 22 des LESA (68%) ;
- 82 cas sur 133 des LEC (62%) ;
 - o 45 cas sur 58 des LEC localisés (78%) ;
 - o 8 cas sur 18 des LEC disséminés (44%) ;
- 2 cas sur 8 des LED (25%) ;
- 8 cas sur 10 des LEP (80%) ;
- 4 cas sur 7 des lupus engelure (57%).

Sur les 13 patients chez qui l'atteinte cutanée spécifique s'intégrait dans un LES, 9 (69%) étaient répondeurs.

Sur les 115 cas ayant déjà bénéficié d'un traitement antérieur, 61,5 (54%) étaient répondeurs après la mise sous dapsone. Seuls les 2 traitements antérieurs les plus fréquents ont été étudiés. Étaient répondeurs après mise sous dapsone :

- 49,5 cas sur les 92 ayant reçu des APS au préalable (comme seule 1^{ère} ligne ou non) (54%) ;
- 15 sur les 29 cas ayant reçu une corticothérapie systémique (comme seule première ligne ou non) (52%).

À noter que certains patients avaient été traités par plusieurs lignes différentes avant la mise sous dapsone, avec notamment parfois, APS et corticothérapie de façon concomitante.

Parmi les 13 cas n'ayant pas bénéficié de traitement antérieur à la dapsone (sachant que l'information était manquante pour 40 cas), 9 étaient répondeurs (69%).

Sur les 37,5 patients ayant eu un traitement systémique combiné à la dapsone, 24,5 étaient répondeurs (66%). Plus précisément :

- APS et dapsone : 15,5 cas étaient répondeurs sur les 24,5 cas (63%) ;
- Corticothérapie et dapsone : 4 cas étaient répondeurs sur les 8 cas (50%) ;
- APS, corticothérapie et dapsone : les 3 cas étaient répondeurs (100%) ;
- APS, corticothérapie, méthotrexate et dapsone : l'unique cas était répondeur (100%) ;
- Belimumab et dapsone : le seul cas ainsi traité était répondeur (100%).

Sur les 79,5 patients sous dapsone seule (qu'un traitement antérieur ait été administré ou non), 44,5 étaient répondeurs (56%).

Une analyse des données en fonction de l'ancienneté des symptômes – c'est-à-dire, en fonction de la précocité d'introduction de la dapsone – a été réalisée. Pour ce faire, nous avons formé 2 groupes : début de la dapsone entre 0 et 24 mois d'évolution des symptômes ; début de la dapsone après 24 mois d'évolution. (Il n'y avait qu'un seul cas où la dapsone avait été introduite entre 12 et 24 mois, rendant une répartition en 3 groupes non pertinente). Cinquante cas, dont l'ancienneté des symptômes n'était pas connue, n'ont pas été inclus dans cette analyse en sous-groupes. Ainsi, pour un délai d'introduction de la dapsone :

- De 0 à 24 mois : 11 sur 17 étaient répondeurs (65%) ;
- De plus de 24 mois : 54 sur 101 étaient répondeurs (53%).

Le taux de répondeurs était donc un peu plus important chez les patients traités précocement que chez ceux traités après 2 années d'évolution, avec une différence de 12% (cependant non significative : p-value de 0,3887 en utilisant le test du Chi-2) (Tableau 6).

Aucune analyse du taux de réponse en fonction de la posologie maximale de dapsone n'a été réalisée car, d'une part, la posologie n'était pas renseignée pour 84 cas (soit la moitié de la cohorte) et, d'autre part, la majorité des cas (66 sur les 84 renseignés) avait été traitée par un maximum de 100 mg de dapsone. Seuls 3 cas avaient été traités par un maximum de 25 mg de dapsone, dont 2 étaient des enfants de 10 et 4 ans(77,88) ; 7 cas avaient été mis sous 50 mg de dapsone ; 6 cas sous 75 mg ; 2 cas sous 150 mg.

DISCUSSION

1. Résultats globaux

Cette revue de la littérature regroupe 168 cas de manifestations spécifiques de LE cutané pris en charge par dapsons. Elle permet de mettre en évidence une efficacité non négligeable de cette dernière, de l'ordre de 63%. Son délai d'action est évalué à 2 mois en moyenne.

2. Population étudiée

(Tableau 7)

L'échantillon de patients obtenu par cette revue exhaustive de la littérature est globalement comparable aux quelques études disponibles sur des populations de patients atteints de LE cutané. Le ratio homme/femme est de 1/3 (77% de femmes), pour une littérature qui le situe à 1/3 à 9 (73 à 90% de femmes)(47–50). Toutefois, cette proportion ne s'applique habituellement pas aux LED, où le pourcentage féminin est plus faible : 60%, soit un ratio homme/femme de 2/3 (33% de femmes)(66). Cette différence n'est pas mise en évidence dans la population étudiée ici où 88% des LED concerne des femmes. La moyenne d'âge de 39 ans est comprise dans les chiffres de la littérature, soit entre 32 et 54 ans. La répartition des types de LE cutanés est également globalement superposable à la littérature : 79% de LEC pour 62 à 79% dans la littérature, 13% de LESA pour 6 à 21% dans la littérature, 5% de LED pour 0 à 1% dans la littérature et 6% de LEP pour 0 à 5% dans la littérature. La population étudiée ici est donc relativement représentative du LE cutané, si ce n'est la présence très légèrement plus marquée de LED et de LEP ainsi que la prépondérance féminine inhabituelle dans le sous-groupe LED.

La durée moyenne d'évolution de la symptomatologie cutanée avant mise sous dapsone est de presque 7 ans. Ce délai est lié, d'une part, à quelques cas de diagnostics tardifs et, d'autre part, pour la majorité, à des patients pris en charge initialement par d'autres lignes thérapeutiques sur plusieurs mois, voire années.

3. Analyses en sous-groupes

Les analyses en sous-groupe en fonction du type de LE cutané semblent être en faveur d'une excellente efficacité sur les panniculites lupiques (80%) et d'une efficacité non négligeable, comparable, sur les LEA, LESA, LEC et lupus engelures (autour de 60%). Au sein du groupe des LEC, l'efficacité est bien plus importante pour les LEC localisés (78%) que pour les LEC disséminés (44%). Ces derniers sont, en effet, réputés plus difficiles à prendre en charge. En revanche, l'efficacité est bien moindre pour les LED (25%). Ces résultats en fonction du type de LE cutané sont à modérer du fait du faible effectif de certains sous-groupes, notamment des sous-groupes LEA, LED, LEP et lupus engelure.

La réponse est meilleure lorsque la dapsone est donnée en association à un autre traitement (66% d'efficacité contre 56% dans le groupe dapsone seule) et ce, surtout lorsque l'association concerne un APS (63% de réponse). Cela ne se vérifie pas lorsque la dapsone est associée à une corticothérapie systémique seule (50% de réponse).

Lorsque les manifestations cutanées s'intègrent dans un tableau de LES, le taux de réponse n'est pas moins bon puisque 69% de ces cas sont répondeurs (pour mémoire, la réponse globale est de 63%). Pour la plupart de ces cas, seule la réponse cutanée est renseignée, ne permettant pas d'estimer l'efficacité de la dapsone sur les atteintes systémiques. Dans un cas, en plus de l'atteinte cutanée, la thrombopénie est également améliorée(80) et dans un autre la

consommation du complément diminuée(87). Certains cas ont bénéficié d'un autre traitement pour la gestion de l'atteinte systémique associée : 1 cas de péricardite a été pris en charge par corticothérapie générale avant l'ajout de dapsons pour l'atteinte cutanée réfractaire(98) ; 1 cas de glomérulonéphrite lupique a été efficacement traité par cyclophosphamide cependant inefficace sur l'atteinte cutanée(90) ; 1 cas dont l'atteinte rénale, d'apparition postérieure au traitement de l'atteinte cutanée par dapsons, a été prise en charge par cyclophosphamide et prednisolone(82). Une analyse chez des patients atteints de LES spécifiquement serait à réaliser pour obtenir davantage de données concernant un potentiel effet de la dapsons sur les atteintes extra-cutanées. Ces données, cependant, permettent d'affirmer que la présence d'un LES n'est pas un facteur de résistance à la dapsons en ce qui concerne la prise en charge de l'atteinte cutanée.

Parmi les patients non répondeurs à une première ligne ou plus de traitements, la moitié a évolué favorablement sous dapsons (54%). Ces résultats en font une alternative pertinente lors d'un échappement à une première ligne thérapeutique. Il est aussi intéressant de noter que les patients traités par dapsons en première ligne sont plus souvent répondeurs que ceux ayant déjà bénéficié d'un autre traitement (69% contre 54%). Ces mêmes patients ont des manifestations de LE cutané moins anciennes lors de la mise sous dapsons : 49 mois en moyenne contre 85 mois d'évolution pour les patients ayant bénéficié d'un traitement antérieur. Ainsi, on peut supposer que la plus grande efficacité chez les patients vierges de traitement antérieur est liée à une prise en charge plus précoce. En effet, l'analyse du nombre de répondeurs en fonction de l'ancienneté des symptômes avant mise sous dapsons montre une différence de 12% – certes, non significative – entre une introduction précoce (avant 24 mois d'évolution du LE cutané) et tardive (au-delà de 24 mois d'évolution). Cette différence de résultat entre le groupe des patients non répondeurs à une première ligne thérapeutique et

le groupe des patients vierges de tout traitement, pourrait également être expliquée par le fait qu'un échec à une 1^{ère} ligne thérapeutique soit prédictif d'une maladie difficile à traiter.

4. Profil de tolérance

(Tableaux 8 à 10)

Treize pourcent des patients ont arrêté le traitement suite à un effet secondaire. Plus largement, entre 20 et 43% ont rapporté au moins un effet secondaire. Ils sont le plus souvent mineurs, à type d'anémie ou plus rarement, de méthémoglobinémie asymptomatique, d'exanthème maculopapuleux, de dyspnée, de fièvre, de neuropathie sensitive périphérique réversible, d'ulcères buccaux, de dépression, de vertige et de malaise. Certains effets secondaires sont plus sévères comme le cas de DRESS, les 4 cas de syndrome d'hypersensibilité dont 1 a été compliqué du décès du patient et le cas de LEMP, d'évolution également fatale. Pour ce dernier, l'imputabilité directe de la dapsonsone reste discutable puisqu'il est survenu sous une association de traitements (dapsonsone, hydroxychloroquine et prednisone) et dans un contexte de LES actif avec consommation du complément. De plus, quelques travaux soulèvent la question de l'imputabilité des traitements dans les cas de LEMP et suggèrent que la pathologie initiale soit en fait, le réel déclencheur(107). Au total, 2 décès ont été constatés sous dapsonsone, soit 1% de la cohorte, ce qui n'est de loin, pas négligeable.

Deux articles obtenus lors de la revue de la littérature, concernant chacun un cas de syndrome d'hypersensibilité ayant nécessité l'arrêt de la dapsonsone, n'ont pas été inclus dans l'analyse(108,109). En effet, ils ne remplissent pas les critères méthodologiques choisis, à savoir la notion du type de LE cutané (manifestation spécifique ? neutrophilique ?), qui n'est pas précisé et qui ne peut l'être malgré la lecture complète des rapports. L'un deux concerne un homme de 33 ans qui a développé un syndrome d'hypersensibilité après 28 jours de

traitement par prednisone 40 mg et dapsones 50 mg quotidien. L'issue a été fatale. L'autre concerne une femme de 75 ans dont le traitement par dapsones 100 mg par jour s'est compliqué à J10 du même effet indésirable (syndrome d'hypersensibilité). L'arrêt de la dapsones et la mise sous corticothérapie systémique a permis une bonne évolution. Le nombre d'effets indésirables graves est donc potentiellement sous-estimé du fait de notre méthodologie stricte. Ces 2 cas soulignent néanmoins une nouvelle fois la gravité potentielle des effets secondaires sous dapsones mais surtout, leur précocité d'apparition dans l'histoire du traitement.

Le profil de tolérance de cette cohorte s'accorde avec les données de la pharmacovigilance sur la dapsones, obtenues entre 1983 et 1998(11) (Tableau 8). Les effets secondaires les plus rapportés sont également des cytopénies. Pour le reste, il s'agit de toxidermies à type d'exanthème maculopapuleux, de DRESS, de syndromes d'hypersensibilité, d'hépatites médicamenteuses isolées, de troubles psychiatriques et de neuropathies périphériques axonales selon une répartition relativement semblable à celle observée ici. Cinq décès ont été rapportés dont 3 d'imputabilité certaine (1%).

Ce profil s'accorde également avec celui décrit dans la littérature (Tableau 9). Kannan et al.(110) rapportent des effets secondaires majoritairement à type de neuropathie et de troubles digestifs chez 42% des patients non lépreux et chez 37% des patients lépreux. Ces troubles n'ont pas entraîné d'arrêt de traitement. Aucun effet secondaire sérieux hématologique n'a été observé et aucun décès rapporté. Dans une autre étude sur la dapsones dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique, Estève et al.(111) observent des effets indésirables chez 31% des patients, surtout à type de toxidermie et de méthémoglobinémie. Un arrêt a été

nécessaire chez 21% des patients et une diminution de dose chez 10%. Aucun décès n'a été observé.

Ainsi, les données sur les effets secondaires observés dans cette cohorte sous dapsone rejoignent dans leur répartition celles de la pharmacovigilance et concordent à la proportion d'effets secondaires observés dans d'autres cohortes disponibles dans la littérature.

Une comparaison de ce profil de tolérance a été faite au regard des autres traitements disponibles et recommandés en 1^{ère} ou 2^e ligne dans le LE cutané, à savoir les APS, le thalidomide et le méthotrexate. (Tableau 10)

Dans l'étude rétrospective sur la tolérance de l'hydroxychloroquine de Tétu et al.(68), la moitié des patients rapporte un effet secondaire, majoritairement sous forme de troubles digestifs ou d'atteinte dermatologique. Dans 3% des cas cependant, sont rapportés des effets indésirables sévères à type de maculopathies. Ils ont entraîné jusqu'à 19% d'arrêt de traitement. Il existe par ailleurs sous **APS**, des cas de cardiomyopathie, de troubles du rythme(112), de nécrolyse épidermique toxique(113,114) ou encore plus rarement de neuro-myotoxicité(115), ayant parfois engagé le pronostic vital. Pour mémoire, les APS peuvent être administrés pendant la grossesse sans répercussion sur cette dernière et l'allaitement est possible malgré un faible passage dans le lait maternel(42).

Les effets secondaires du **méthotrexate** touchent entre 68 et 87% des patients. Il s'agit pour la plupart de troubles digestifs, d'asthénie, de perturbation du bilan hépatique et de pancytopenies périphériques modérées. Dans l'étude rétrospective sur le LE cutané de Wenzel et al.(116), 16% des patients ont arrêté le traitement des suites d'un effet secondaire. Des

effets indésirables graves sont également décrits sous traitement, avec jusqu'à 2% d'infections sévères, 0,5% de complications hépatiques au-delà de simples perturbations biologiques et 0,5% d'atteinte pulmonaire sévère(117). Plusieurs cas d'évolution fatale des suites de cirrhose hépatique, de choc septique ou encore de fibrose pulmonaire sont rapportés, également sous de faibles doses(117–119). Par ailleurs, il est mutagène et tératogène et ne peut de ce fait être utilisé chez la femme enceinte, chez qui une contraception est requise. Il est déconseillé pendant l'allaitement(42).

Le thalidomide est un traitement immunomodulateur dont les effets secondaires sont nombreux et amènent dans 24 à 55% des cas à un arrêt du traitement, selon les études portant sur son utilisation dans le LE cutané(120,121). Dans la revue de la littérature de Chasset et al.(120), il s'agit d'une somnolence (40%), de neuropathies périphériques (22%, persistante à l'arrêt du traitement dans 4% des cas) et d'évènements thromboemboliques (2%). Quelques cas d'évolution fatale sous thalidomide sont décrits, des suites d'embolie pulmonaire, d'infarctus(122), d'hépatite fulminante(123), d'hypertension artérielle pulmonaire(124) ou encore de réactivation virale(125). Enfin, il est également responsable d'une tératogénicité majeure avec un risque élevé de mort *in utero* et d'anomalies congénitales graves, à type de phocomélie principalement(10,126).

Ainsi, les effets secondaires et le taux d'arrêts engendrés semblent moins fréquents sous dapsonne que sous APS, thalidomide ou méthotrexate. Ce constat est toutefois à modérer par la différence de durée totale des traitements dans les études sélectionnées. Celle-ci est de 6 ans (médiane) dans l'étude sur les APS(68), elle est de 25 mois (moyenne) pour le méthotrexate dans l'étude de Wenzel et al.(116), de 63 mois (moyenne) pour le thalidomide dans la revue de la littérature de Chasset et al.(120), contre 5 mois (moyenne) pour la cohorte de ce travail.

De plus, des effets indésirables graves pouvant être définitifs ou fatals peuvent survenir sous toutes ces thérapeutiques même s'ils restent rares. La plupart de ces derniers sous APS, méthotrexate ou thalidomide se développe de façon insidieuse (rétinopathie, cirrhose hépatique, hémopathie, cancer, neuropathie, insuffisance cardiaque) et peut s'en trouver de ce fait, plus délicat à dépister et à surveiller. Au contraire, les accidents les plus redoutés sous dapsone comme le syndrome d'hypersensibilité et la méthémoglobinémie, peuvent respectivement se dépister précocement et se monitorer facilement.

Au total, le profil de tolérance globale de la dapsone est intéressant en comparaison aux APS, au méthotrexate et au thalidomide. Néanmoins, elle peut entraîner des effets indésirables graves d'évolution parfois fatale, ce qui incite à une vigilance accrue les premiers mois de traitement en particulier. En effet, l'apparition d'une méthémoglobinémie est plus fréquente les 2 premières semaines et le syndrome d'hypersensibilité est généralement décrit dans les 6 premières semaines (avec une moyenne de survenue à 4 semaines). Ces délais sont le fruit des données de la cohorte présentée ici et ils concordent avec ceux de la littérature (*cf. GENERALITES, B. 5. Effets secondaires*). Toutefois, passée cette période à risque, la dapsone est habituellement bien tolérée et les effets secondaires rapportés rares. Par conséquent, son instauration doit, essentiellement les 2 premiers mois, s'accompagner d'une surveillance biologique rapprochée et d'une véritable éducation thérapeutique – signalement précoce des effets secondaires (asthénie, dyspnée, cyanose, fièvre, apparition de lésions cutanées inhabituelles), bilan biologique immédiat sur point d'appel clinique et suspension du traitement.

5. Place de la dapsonne dans l'arsenal thérapeutique du lupus érythémateux cutané

(Tableau 10)

La dapsonne tient une place considérable dans les manifestations neutrophiliques associées au LE, bien au-delà de ses traitements classiques. Les manifestations spécifiques – *a fortiori* non neutrophiliques – sont, quant à elles, habituellement prises en charge par **les APS** : la chloroquine et l'hydroxychloroquine en France. D'une efficacité de l'ordre de 80%, il persiste de nombreux cas sans réponse au traitement ou qui échappent après un contrôle initial. Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail (*cf. GENERALITES*), la 2^e ligne recommandée en France est représentée par le méthotrexate et le thalidomide.

Le méthotrexate permet une amélioration chez 65 à 98% des patients traités pour un LE cutané, notamment dans les LESA et les LEC localisés (moins efficace dans les LEC disséminés)(66,116).

Le thalidomide, quant à lui, permet entre 78 et 90% de réponse favorable dans le traitement des manifestations cutanées du LE(66,120,127,128). Les études comparatives disponibles ne mettent pas en évidence de différence significative entre les différents types d'atteinte.

Pour mémoire, il y a une réponse chez 63% des patients sous **dapsonne**, plus marquée dans les LEP (80%) et les LEC localisés (78%) et moindre dans les LED (25%).

Le délai d'action des APS est d'environ 3 mois et celui du méthotrexate de 1 à 3 mois(129). Il est de 8 semaines sous dapsonne en moyenne, dans la cohorte présentée ici. Il est encore plus court pour le thalidomide, avec une amélioration des symptômes dès 2 semaines de traitement, à 8 semaines pour une amélioration complète(130).

Il n'est pas question de remettre en cause la place **des APS** qui, en plus d'être d'une efficacité remarquable, ont également une action bénéfique extra-cutanée (augmentation de la survie globale, effet anti-thrombotique, protection vis-à-vis du développement d'un diabète, d'une dyslipidémie et d'autres maladies inflammatoires (*cf. GENERALITES*)), un profil de tolérance satisfaisant sur le long cours, une surveillance relativement peu contraignante (NFS et bilan hépatique mensuels sur 3 mois puis bi-annuel, consultation ophtalmologique annuelle) et la possibilité d'être utilisés chez la femme enceinte.

L'efficacité **du méthotrexate** est plus variable mais reste supérieure à celle de la dapsone. Souvent mal toléré et responsable de plus d'effets secondaires, il comporte par ailleurs l'inconfort d'être sous forme injectable – la forme orale étant rarement aussi efficace et souvent moins bien tolérée, donc moins prescrite. Egalement tératogène, il nécessite une contraception mais son protocole de prescription et de délivrance est moins lourd que celui du thalidomide. Il est également contre-indiqué pendant l'allaitement.

Le thalidomide est certes bien plus efficace que la dapsone dans les manifestations cutanées spécifiques du LE et ce, un peu plus rapidement. Cependant, il est plus souvent arrêté des suites d'effets indésirables. De plus, il est hautement tératogène donc contre-indiqué chez la femme enceinte et durant l'allaitement. Il nécessite alors, une contraception efficace et un protocole de prescription et de délivrance lourd (accord de soins écrit, prescription mensuelle subordonnée à un test de grossesse sanguin négatif, suivi dans un carnet adapté) chez les femmes en âge de procréer, qui constituent, comme nous l'avons vu auparavant (*cf. GENERALITES*), la majorité de la population concernée par le LE cutané. Une contraception est également nécessaire lors de la prescription chez l'homme. Par ailleurs, il est pro-thrombotique alors qu'une action contraire est recherchée dans le LE, qui peut notamment

s'accompagner d'un SAPL (syndrome des anticorps anti-phospholipides) ou d'une thrombophilie. Il est soumis à prescription hospitalière. Enfin, aucun taux de rechute à l'arrêt de la dapsonne n'a pu être établi ici mais Chasset et al.(120) estiment ce dernier à 70% à l'arrêt du thalidomide.

Au regard de ces constats, il semble que la dapsonne puisse trouver sa place en 2^e ligne thérapeutique dans les manifestations cutanées spécifiques du LE ou lorsqu'il existe une contre-indication aux APS. Elle paraît même plus adaptée que le thalidomide, du fait de l'absence d'action pro-thrombotique, de la possibilité de poursuite chez la femme enceinte et d'effets secondaires moins fréquents, malgré une efficacité moindre. Pour mémoire, la dapsonne est également déconseillée durant l'allaitement. Sa place aux côtés du méthotrexate et du thalidomide est donc justifiée, d'autant que son profil de contre-indication, de tolérance et de surveillance est différent de ces derniers. Cette considération est, au demeurant, déjà avancée dans les recommandations européennes(69), où la dapsonne est proposée dès la 2^e ligne thérapeutique, associée aux APS de préférence.

Enfin, la dapsonne apporte d'excellents résultats dans les cas de LEP, là où le méthotrexate et le thalidomide sont moins intéressants. Ce constat amène à penser que la dapsonne, en cas d'échec des APS dans la prise en charge des LEP, pourrait y être utilisée préférentiellement. Au contraire, elle ne semble pas intéressante dans la prise en charge des LED où son efficacité est faible.

6. Limites et biais

Seules les limites et les biais encore non discutés jusqu'ici seront exposés.

La limite principale de ces résultats est liée au biais de publication. En effet, le nombre de cas non répondeurs a peut-être été sous-estimé, ces cas étant très probablement moins enclins à être publiés.

Les différentes publications utilisées pour cette revue de la littérature sont hétérogènes : cas isolés et séries de cas. Les quelques grandes séries de cas incluses dans ce recueil de données étaient parfois imprécises, compliquant les analyses en sous-groupes qui ont été effectuées avec des données non détaillées au cas par cas. Aussi, lorsque les données n'étaient pas disponibles, certains calculs avaient été effectués sur un nombre de cas plus restreints.

Enfin, ont été considérés comme LES les patients qui remplissaient les critères EULAR/ACR 2019. Or, les données nécessaires à ce score n'étaient pas toujours renseignées. Aussi les cas de LE cutanés s'intégrant dans un LES ont-ils peut-être été sous-estimés.

CONCLUSIONS

La dapsonsone, ancien colorant industriel utilisé comme anti-bactérien à partir des années 30 mais surtout comme anti-lépreux, a rapidement trouvé son indication dans la prise en charge de dermatoses non infectieuses. Elle possède un effet anti-infectieux, dont le mécanisme est connu, et des propriétés anti-inflammatoires qui, quant à elles, ne sont que partiellement élucidées. Cette action anti-inflammatoire repose en grande partie sur une inhibition du chimiotactisme et des fonctions des polynucléaires neutrophiles mais également sur d'autres interactions à plusieurs niveaux de la cascade inflammatoire, dont certaines sont encore à l'état d'hypothèses. Ainsi, elle représente un traitement de choix dans la prise en charge des maladies neutrophiliques, mais peut aussi avoir un intérêt dans les pathologies inflammatoires dont le mécanisme n'est pas exclusivement médié par les neutrophiles.

L'objectif de ce travail était d'estimer l'utilisation, l'efficacité et la sécurité de la dapsonsone dans les manifestations spécifiques dermatologiques du lupus érythémateux – à savoir le lupus érythémateux aigu, subaigu, chronique, dermique, la panniculite lupique et le lupus engelure – afin de préciser sa place dans l'arsenal thérapeutique disponible.

Pour ce faire, une revue de la littérature des cas de manifestations dermatologiques spécifiques de lupus érythémateux avait été réalisée le 24/01/2020 sur la base de données MEDLINE avec les mots clefs : « lupus erythematosus » AND « dapsonsone », sans limite en ce qui concerne l'ancienneté des publications.

Cent soixante-huit cas avaient été retenus pour l'analyse. Leurs caractéristiques cliniques et épidémiologiques étaient relativement comparables à celles des cohortes disponibles dans la littérature sur le lupus érythémateux cutané. Les différences résultaient dans la présence plus

importante de cas de lupus érythémateux dermique et profond et dans la part plus importante de femmes dans le sous-groupe de lupus érythémateux dermique.

Au total, 105 patients avaient obtenu une amélioration complète ou au minimum partielle des manifestations cutanées du lupus érythémateux sous dapsons, soit 63%. Ces résultats étaient encore meilleurs dans les sous-groupes lupus érythémateux chronique localisé (78%) et lupus érythémateux profond (80%). Il n'y avait par contre, que peu de réponse dans le sous-groupe lupus érythémateux dermique (25%). Ces constats n'étaient pas influencés par la présence d'une atteinte systémique, qui concernait 13 cas. La dapsons pouvait chez certains malades, être associée à d'autres traitements systémiques. Les résultats étaient meilleurs lorsqu'un antipaludéen de synthèse était associé : 63% de réponses contre 56% dans les cas où la dapsons étaient prise seule. Ils étaient moins bons par contre, lorsqu'une corticothérapie systémique était associée : 50% de réponse seulement. Son délai d'action était estimé à 2 mois en moyenne.

La tolérance sous dapsons était marquée par l'apparition d'effets indésirables chez 20 à 43% des patients. Il s'agissait pour les plus fréquents d'anémies et pour les plus graves de syndrome d'hypersensibilité ou « dapsons syndrome ». Treize pourcents des patients avaient arrêté le traitement du fait d'un effet indésirable et 2 décès étaient rapportés : l'un des suites d'un syndrome d'hypersensibilité et l'autre des suites d'une LEMP. Tous deux étaient survenus sous une association de traitement comportant notamment, une corticothérapie systémique. La LEMP survenait de surcroît, chez une patiente atteinte d'un lupus érythémateux systémique.

Les recommandations françaises placent les antipaludéens de synthèse en 1^{ère} ligne thérapeutique dans la prise en charge des manifestations spécifiques du lupus érythémateux cutané. Cela est justifié par une efficacité inégalée, une action bénéfique plus large sur la maladie, une bonne tolérance et une facilité d'utilisation. En 2^e ligne, sont proposés le méthotrexate et le thalidomide.

Ce travail accorde à la dapsonne une certaine légitimité en tant que 2^e ligne thérapeutique, seule ou en association aux antipaludéens de synthèse, malgré un taux de réponse un peu moindre (63% contre 65 à 98% pour le méthotrexate et 78 à 90% pour le thalidomide). D'une part, elle semble plus intéressante sur les panniculites lupiques (80% d'efficacité chez les 10 malades traités). D'autre part, elle est mieux tolérée (20 à 43% d'effets secondaires contre 68 à 87% sous méthotrexate ; 13% d'arrêt pour effet secondaire contre 24 à 55% sous thalidomide). Contrairement au thalidomide, elle n'a pas d'action pro-thrombotique, dans une pathologie où l'on peut craindre un syndrome des anti-phospholipides et de façon générale une thrombophilie. Enfin, il est envisageable de la poursuivre chez la femme enceinte au contraire du méthotrexate et du thalidomide, ce qui en fait un atout majeur dans la prise en charge d'une pathologie comme le lupus érythémateux, représenté dans $\frac{3}{4}$ des cas par des femmes. Elle ne peut cependant pas être poursuivie lors de l'allaitement.

Ainsi, cette revue de la littérature a permis de réviser la place accordée à la dapsonne dans la prise en charge des manifestations spécifiques dermatologiques du lupus érythémateux. Elle apporte des arguments en faveur de son intégration dans la réflexion du praticien, dès la nécessité d'une 2^e ligne thérapeutique ou lorsqu'il existe des contre-indications à l'utilisation d'antipaludéens de synthèse, notamment dans le lupus érythémateux discoïde localisé et dans la panniculite lupique, où son efficacité est très satisfaisante. Elle peut, de plus, être

poursuivie lors d'une grossesse. Une éducation thérapeutique du malade et une surveillance rapprochée, principalement les 2 premiers mois de traitement, sont cependant de mise puisque, malgré un profil de tolérance satisfaisant, certains effets indésirables graves peuvent survenir en début de prise en charge.

Elargir ainsi l'éventail thérapeutique de la prise en charge des manifestations spécifiques du lupus érythémateux cutané permet au praticien de jouir davantage d'options pour un choix le plus adapté au cas par cas. Car, même si l'efficacité de la dapsonne est légèrement en deçà, son profil global différent apporte des cartes supplémentaires au regard de certaines situations.

Afin de préciser encore l'apport de la dapsonne dans la prise en charge du lupus érythémateux, il serait intéressant d'évaluer son effet sur les manifestations extra-cutanées et sur le taux de rechute à l'arrêt du traitement.

VU

Strasbourg, le 15 juin 2020

Le Président du Jury de Thèse

Professeur Bernard CRIBIER

VU et approuvé

Strasbourg, le 30 JUIN 2020

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILLA



ANNEXES



Figure 1. Lupus érythémateux aigu.

Photographies provenant de la collection de la Clinique Dermatologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

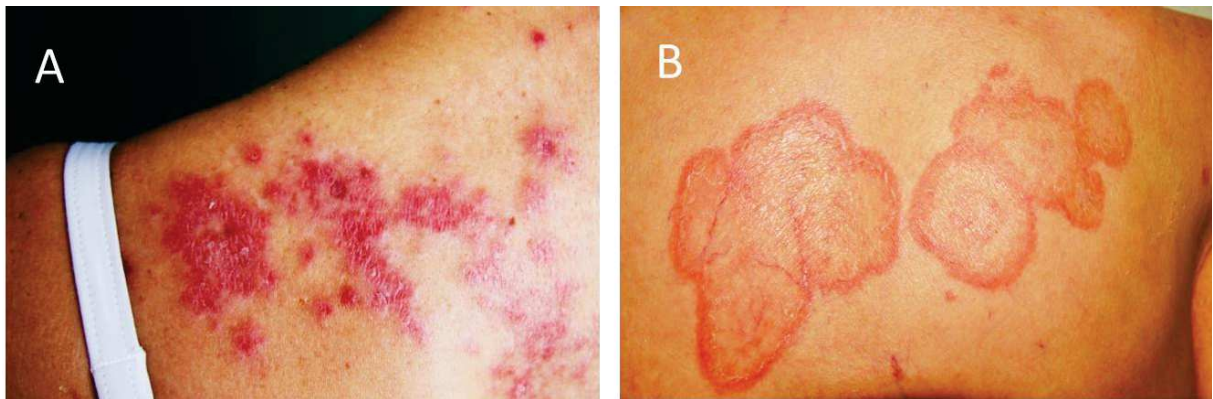


Figure 2. A. Lupus érythémateux subaigu psoriasiforme, B. Lupus érythémateux subaigu annulaire.

Photographies provenant de la collection de la Clinique Dermatologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.



Figure 3. Lupus érythémateux chronique.

Photographie provenant de la collection de la Clinique Dermatologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.



Figure 4. Lupus engelure.

Photographies provenant de la collection de la Clinique Dermatologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.



Figure 5. Lupus érythémateux dermique sous forme d'infiltrat de Jessner et Kanof.

Photographie provenant de la collection de la Clinique Dermatologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.



Figure 6. Panniculite lupique.

Photographie provenant de la collection de la Clinique Dermatologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

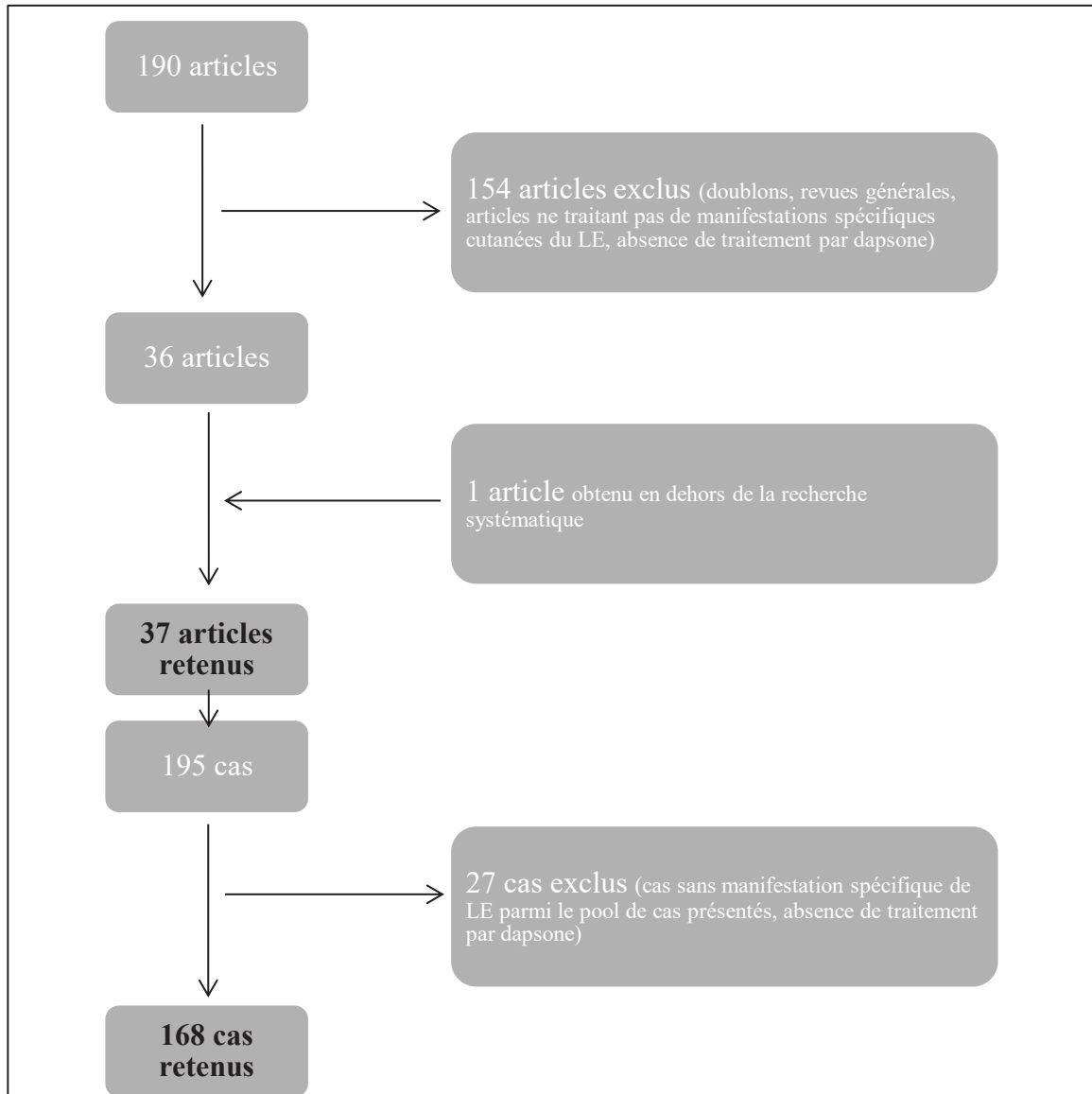


Figure 7. Résultats. Diagramme de flux.

Critère obligatoire : anticorps antinucléaires (ANA) \geq 1/80^e sur cellules Hep2 ou test équivalent			
Groupes de critères clinique et critères	Score	Groupes de critères immunologiques et critères	Score
Constitutionnel Fièvre	2	Anticorps anti-phospholipides Anticardiolipines ou Anti-beta2GP1 ou anticoagulant circulant	2
Neuropsychiatrique Délire Psychose Convulsion	2 3 5	Système du complément C3 ou C4 bas C3 et C4 bas	3 4
Cutanéo-muqueux Alopécie non cicatricielle Erosions buccales LESA ou lupus discoïde LEA	2 2 4 6	Anticorps spécifiques Anti-DNA natif ou anti-Sm	6
Séreuses Epanchement pleural ou péricardique Péricardite aiguë	5 6		
Musculo-squelettique Atteinte articulaire	6		
Hématologique Leucopénie Thrombocytopénie Hémolyse d'origine auto-immune	3 4 4		
Rénal Protéinurie > 0,5 g/24h Néphrite lupique de classe II ou V Néphrite lupique de classe III ou IV	4 8 10		
Ces critères sont valables s'ils ne peuvent pas être expliqués par une autre cause. Une occurrence au moins est suffisante pour comptabiliser un critère. Les critères n'ont pas besoin d'être simultanés. Dans chaque groupe de critères, seul le score le plus élevé est comptabilisé dans le calcul du score final.			
Seront considérés comme LE systémique tous les cas avec : 1 critère clinique au minimum ET \geq 10 points			

Tableau 1. Généralités. Score EULAR/ACR 2019.

Références de l'article – année de publication – auteur principal – (référence)			Type d'étude	N patients inclus	Sexe	Type d'atteinte cutanée	N répondeurs
1981	Ruzicka	(9)	RC	4	2H/2F	LEC	2
1982	Coburn	(73)	RC	1	1F	LEC	1
			SC	16	13F/3H	LEC	8
1982	Jakes	(74)	SC	5	ND	1 LEP, 4 LEC	2
1984	Mc Cormack	(75)	RC	2	2F	LESA	2
1984	Nguyen	(76)	SC	40	26F/14H	LEC	34
1986	Fenton	(77)	RC	1	1H	LESA	1
1986	Lindskov	(78)	SC	33	ND	33 LEC dont 5 avec lupus engelure	16
1988	Ashinoff	(79)	RC	2	2F	LEC	0
1988	Moss	(80)	RC	1	1F	LEC	1
1989	Yamada	(81)	RC	1	1H	LEC-LEP	1
1990	Holtman	(82)	RC	1	1F	LES	1
1992	Kraus	(83)	RC	1	1F	LEC	0
1994	Su	(84)	RC	1	1H	LEC-lupus engelure	1
1995	Szeremeta	(85)	RC	1	1F	LEC-lupus bulleux	0
1996	Mok	(86)	RC	2	1F/1H	LESA	0
1996	Tsutsui	(87)	RC	1	1F	LESA	1
1998	Abe	(88)	RC	2	2F	LEC	2
1998	Böhm	(89)	RC	1	1H	LEP	1
1999	Neri	(90)	RC	1	1F	LEA-LESA-LEC	1
2000	Cardinali	(91)	RC	1	1F	LEA	1
2000	Saeki	(92)	RC	1	1F	LEA-LEP	0
2000	Von Schmiedeberg	(93)	RC	1	1F	LESA-LED	0
2001	Davies	(94)	RC	1	1F	LEC	1
2001	Hochedez	(95)	RC	1	1F	LESA	1
2005	Cassey	(96)	RC	1	1F	LEC	0
2006	Ujiié	(97)	RC	1	1F	LEP	1
2008	Stahl	(98)	RC	1	1F	LESA	1
2009	Kieu	(99)	RC	1	1F	LESA	0
2009	Morruzzi	(100)	RC	3	3F	1 LED-LEP-lupus engelure, 1 LED-LESA, 1 LEC	0
2010	Park	(101)	RC	2	2F	1 LEC-LEP, 1 LEP	2
2010	Romero-Maté	(102)	RC	1	1F	LEC	0
2016	Klebes	(72)	SC	31	25F/H	19 LEC, 8 LESA, 4 LED	19
2017	Saito	(103)	RC	1	1F	LEP	1
2017	Wuyts	(104)	RC	1	1F	LED	0
2018	Ohashi	(105)	RC	1	1F	LEP	1
2019	Zampeli	(106)	RC	1	1F	LESA	1
2019	Dresco	(70)	RC	1	1F	LEC	1
Total				168	100F/30H		105

RC : rapport de cas, SC : série de cas, H : homme, F : femme, LEA : lupus érythémateux aigu, LESA : lupus érythémateux subaigu, LEC : lupus érythémateux chronique, LED : lupus érythémateux dermique, LEP : lupus érythémateux profond

Tableau 2. Résultats. Revue de la littérature.

Caractéristiques		N (%)	N total= 168	
Epidémiologiques	Sexe	Femmes : 100 (77) Hommes : 30 (23) ND : 38		
	Age moyen à la prise en charge	39 ans		
	Ancienneté des symptômes cutanés (moyenne)	83 mois		
Cliniques	Type d'atteinte cutanée	LEA	3 (2)	
		LESA	22 (13)	
		LEC	133 (79) – 58 localisés, 18 disséminés, 57 ND	
		LED	8 (5)	
		LEP	10 (6)	
		Lupus engelure	7 (4)	
	Topographie	Tête	84 (50) – Tête seule 62 (37)	
		Tronc	18 (11) – Tronc seul 0 (0)	
		Membres	31 (19) – Membres seuls 4 (2)	
		Non précisé	72 (43)	
Atteinte systémique	LES associé	13 (8)		
Histologiques	Nombre de cas biopsiés	50 (30) – 50 (100) évocatrices de lupus		
	Nombre d'IFD réalisées	12 (7) – 8 (67) avec présence de dépôts évocateurs		
Traitements systémiques	Pris antérieurement	Total	115 (68)	
		APS	92 (55)	
		Corticothérapie	29 (17)	
		Thalidomide	5 (3)	
		Méthotrexate	3 (2)	
	Pris en association à la dapsonsé – ND pour 51 patients	Total	37,5 (22)	
		APS	24,5 (14)	
		Corticothérapie	8 (5)	
		APS + Corticothérapie	3 (2)	
		APS + Corticothérapie + Méthotrexate	1 (0,5)	
	Belimumab	1 (0,5)		
Dapsonsé prise sans autre traitement associé – ND pour 51 patients		79,5 (47)		

Type de LE cutané	N dont le sexe est connu	Femmes n (%)	Hommes n (%)
LEA	3	3 (100)	0 (0)
LESA	22	20 (91)	2 (9)
LEC	96	70 (73)	26 (27)
LED	8	7 (88)	1 (12)
LEP	9	7 (78)	2 (22)
Lupus engelure	2	1 (50)	1 (50)

ND : donnée non disponible, LE : lupus érythémateux, LEA : lupus érythémateux aigu, LESA : lupus érythémateux subaigu, LEC : lupus érythémateux chronique, LED : lupus érythémateux dermique, LEP : lupus érythémateux profond, LES : lupus érythémateux systémique, APS : antipaludéens de synthèse

Tableau 3. Résultats. Description de la cohorte.

Traitement par dapsons	Dose moyenne	84 mg
	Durée moyenne	158 jours

Résultats		N (%)	N répondeurs (%)	N non répondeurs (%)
Global		168 (100)	105 (63)	63 (37) – dont 20 arrêts pour EI (32)
En fonction du type d'atteinte cutanée	LEA	3 (2)	2 (67)	1 (33)
	LESA	22 (13)	15 (68)	7 (32)
	LEC total	133 (79)	82 (62)	51 (38)
	LEC localisé	58 (34)	45 (78)	13 (22)
	LEC disséminé	18 (11)	8 (44)	10 (56)
	LED	8 (5)	2 (25)	6 (75)
	LEP	10 (6)	8 (80)	2 (20)
	Lupus engelure	7 (4)	4 (57)	3 (43)
LES associé		13 (8)	9 (69)	4 (31)
En fonction de la prise d'un traitement antérieur	Total	115 (68)	61,5 (54)	53,5 (46)
	APS	92 (55)	49,5 (54)	42,5 (46)
	Corticothérapie	29 (17)	15 (52)	14 (48)
En l'absence de traitement antérieur – pas de données pour 40 cas		13 (8)	9 (69)	4 (31)
En fonction de la prise d'un traitement concomitant – ND pour 51 patients	Total	37,5 (22)	24,5 (66)	13 (34)
	APS	24,5 (14)	15,5 (63)	9 (37)
	Corticothérapie	8 (5)	4 (50)	4 (50)
	APS + Corticothérapie	3 (2)	3 (100) – dont 1 cas répondeur décédé secondairement (stahl2008)	0 (0)
	APS + Corticothérapie + Méthotrexate	1 (0,5)	1 (100)	0 (0)
	Belimumab	1 (0,5)	1 (100)	0 (0)
Dapsons prise sans autre traitement associé – ND pour 51 patients		79,5 (47)	44,5 (56)	35 (44)

ND : donnée non disponible, EI : effet indésirable, LE : lupus érythémateux, LEA : lupus érythémateux aigu, LESA : lupus érythémateux subaigu, LEC : lupus érythémateux chronique, LED : lupus érythémateux dermique, LEP : lupus érythémateux profond, LES : lupus érythémateux systémique, APS : antipaludéens de synthèse

Tableau 4. Résultats. Traitement par dapsons.

	Délai avant réponse (jours)
N données disponibles	22
Moyenne	66
Ecart-type	58
Minimum	7
Q1	30
Médiane	36
Q3	90
Maximum	210

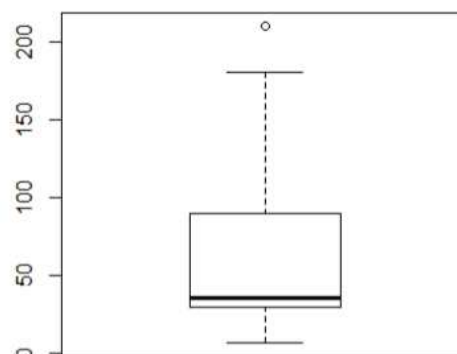


Tableau 5. Résultats. Délai nécessaire à l'obtention d'une réponse sous dapsone.

Ancienneté des symptômes au moment de la mise sous dapsone	Total n	Répondeurs n (%)	Non répondeurs n (%)
0 à 24 mois	17	11 (65)	6 (35)
> 24 mois	101	54 (53)	47 (47)
Total	118	65 (55)	53 (45)

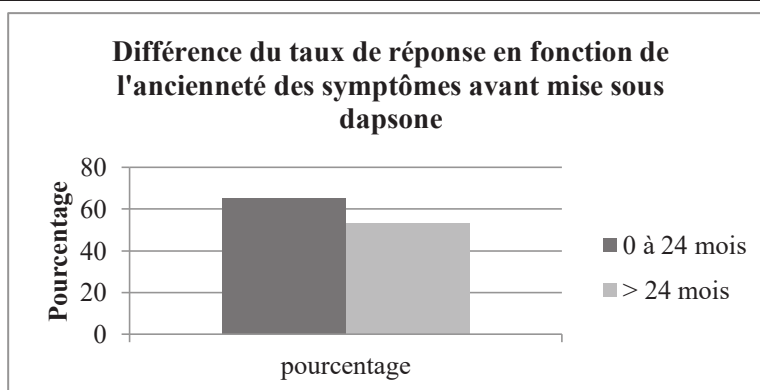


Tableau 6. Résultats. Réponse en fonction de l'ancienneté des manifestations cutanées au moment de la mise sous dapsone.

	Population de la cohorte présentée	Petersen (47)	Grönhagen (49)	Jarukitsopa (48)	Deligny (50)
Moyenne d'âge (ans)	39	50	54	48	32
Femmes (%)	77	82	75	73	90
LEC (%)	79	62	79	74	78
LESA (%)	13	20	16	21	6
LED (%)	5	1	5	0	0
LEP (%)	6	0		3	0
Autre (%)	6	17		2	16

LEA : lupus érythémateux aigu, LESA : lupus érythémateux subaigu, LEC : lupus érythémateux chronique, LED : lupus érythémateux dermique, LEP : lupus érythémateux profond, LES : lupus érythémateux systémique

Tableau 7. Discussion. Représentativité de la cohorte étudiée.

Effets secondaires	Cohorte sous dapsone n (%) n total d'effets secondaires = 35 (pour 33 patients)	Données de pharmacovigilance de 1983 à 1998 n (%) n total = 249
Cytopénies	13 (37)	117 (47)
Toxidermies	4 (11)	39 (16)
Syndrome d'hypersensibilité ou DRESS	5 (14)	29 (11)
Hépatite médicamenteuse isolée	2 (6)	27 (11)
Troubles psychiatriques	3 (9)	20 (8)
Neuropathie	1 (3)	7 (3)
Autre	7 (20)	10 (4)
Décès	2 (6) (dont 1 véritablement imputable)	5 (2) (dont 3 véritablement imputables)

Tableau 8. Discussion. Comparaison des effets secondaires de la cohorte par rapport aux données de la pharmacovigilance.

Etude	Cohorte sous dapsone	Kannan et al.(110)	Estève et al.(111)
Effets secondaires (%)	20 à 43	37 à 42 (lépreux et non lépreux respectivement)	31
Type le plus fréquent	anémie, toxidermie	polyneuropathie, troubles digestifs	toxidermie, méthémoglobinémie
Arrêt pour effet indésirable (%)	13	0	21

Tableau 9. Discussion. Comparaison du profil de tolérance de la dapsone présenté ici avec la littérature.

	Dapsone (selon la cohorte présentée ici)	APS (selon Tétu et al.(68))	Méthotrexate (selon Wenzel(116) et Solomon et al.(117))	Thalidomide (selon Chasset(120), Cesbron(121), Olivier-Abbal et al.(122))
Durée de traitement (mois)	5 (moyenne)	72 (médiane)	25 (moyenne)	63 (moyenne – Chasset et al.)
Efficacité globale (%)	63	80 à 86	65 à 98	78 à 90
Effets secondaires (%)	20 à 43	54	68 à 87	ND
Arrêt pour effet indésirable (%)	13	19	16	24 à 55

ND : donnée non disponible, APS : antipaludéens de synthèse

Tableau 10. Discussion. Comparaison du profil de tolérance de la dapsone par rapport aux autres thérapeutiques utilisées dans le LE cutané.

REFERENCES

1. Faure S. Les sulfamides antibactériens. *Actualités pharmaceutiques*. 2009 Jan;48(481):45–8.
2. Wozel G. The story of sulfones in tropical medicine and dermatology. *Int J Dermatol*. 1989 Feb;28(1):17–21.
3. Molinelli E, Paolinelli M, Campanati A, Brisigotti V, Offidani A. Metabolic, pharmacokinetic, and toxicological issues surrounding dapsone. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019 May;15(5):367–79.
4. Lang PG. Sulfones and sulfonamides in dermatology today. *J Am Acad Dermatol*. 1979 Dec;1(6):479–92.
5. Goldman L. Promacetin therapy of dermatitis herpetiformis. *AMA Arch Derm Syphilol*. 1952 Feb;65(2):233.
6. Cornbleet T. Sulfozone (diasone) sodium for dermatitis herpetiformis. *AMA Arch Derm Syphilol*. 1951 Dec;64(6):684–7.
7. Bielicky T, Trapl J. Nichtvernarbender chronischer Erythematodes. *Arch Klin Exp Dermatol*. 1963 Oct 9;217:438–56.
8. Matthews CN, Saihan EM, Warin RP. Urticaria-like lesions associated with systemic lupus erythematosus: response to dapsone. *Br J Dermatol*. 1978 Oct;99(4):455–7.
9. Ruzicka T, Goerz G. Dapsone in the treatment of lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology*. 1981;104(1):53–7.
10. Collectif. VIDAL 2019 : Le Dictionnaire. 95th ed. Vidal; 2019. 3648 p.
11. Begon E, Chosidow O, Wolkenstein P. Disulone. *Ann Dermatol Venereol*. 2004 Dec;131(12):1062–73.
12. Venkatesan K. Clinical pharmacokinetic considerations in the treatment of patients with leprosy. *Clin Pharmacokinet*. 1989 Jun;16(6):365–86.
13. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res*. 2014 Mar;306(2):103–24.
14. Uetrecht J, Zahid N, Shear NH, Biggar WD. Metabolism of dapsone to a hydroxylamine by human neutrophils and mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988 Apr;245(1):274–9.
15. Wozel G, Blasum C, Winter C, Gerlach B. Dapsone hydroxylamine inhibits the LTB₄-induced chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes into human skin: results of a pilot study. *Inflamm Res*. 1997 Oct;46(10):420–2.

16. Tingle MD, Mahmud R, Maggs JL, Pirmohamed M, Park BK. Comparison of the metabolism and toxicity of dapsone in rat, mouse and man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Nov;283(2):817–23.
17. Larrey D. Polymorphisme génétique du métabolisme hépatique des médicaments. *Médecine sciences*. 1986 Sep;2(7):364–72.
18. Coleman MD. Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol*. 1993 Nov;129(5):507–13.
19. Farhi D, Bégon E, Wolkenstein P, Chosidow O. Dapsone (Disulone®) en dermatologie. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie*. 2005 May 1;2(2):103–17.
20. Harvath L, Yancey KB, Katz SI. Selective inhibition of human neutrophil chemotaxis to N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine by sulfones. *J Immunol*. 1986 Aug 15;137(4):1305–11.
21. Wozel G, Lehmann B. Dapsone inhibits the generation of 5-lipoxygenase products in human polymorphonuclear leukocytes. *Skin Pharmacol*. 1995;8(4):196–202.
22. Bonney RJ, Wightman PD, Dahlgren ME, Sadowski SJ, Davies P, Jensen N, et al. Inhibition of the release of prostaglandins, leukotrienes and lysosomal acid hydrolases from macrophages by selective inhibitors of lecithin biosynthesis. *Biochem Pharmacol*. 1983 Jan 15;32(2):361–6.
23. Schmidt E, Reimer S, Kruse N, Bröcker EB, Zillikens D. The IL-8 release from cultured human keratinocytes, mediated by antibodies to bullous pemphigoid autoantigen 180, is inhibited by dapsone. *Clin Exp Immunol*. 2001 Apr;124(1):157–62.
24. Debol SM, Herron MJ, Nelson RD. Anti-inflammatory action of dapsone: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemoattractant-induced signal transduction. *J Leukoc Biol*. 1997 Dec;62(6):827–36.
25. Abe M, Shimizu A, Yokoyama Y, Takeuchi Y, Ishikawa O. A possible inhibitory action of diaminodiphenyl sulfone on tumour necrosis factor-alpha production from activated mononuclear cells on cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 2008 Nov;33(6):759–63.
26. Booth SA, Moody CE, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD. Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function. *J Invest Dermatol*. 1992 Feb;98(2):135–40.
27. Thuong-Nguyen V, Kadunce DP, Hendrix JD, Gammon WR, Zone JJ. Inhibition of neutrophil adherence to antibody by dapsone: a possible therapeutic mechanism of dapsone in the treatment of IgA dermatoses. *J Invest Dermatol*. 1993 Apr;100(4):349–55.
28. Stendahl O, Molin L, Dahlgren C. The inhibition of polymorphonuclear leukocyte cytotoxicity by dapsone. A possible mechanism in the treatment of dermatitis herpetiformis. *J Clin Invest*. 1978 Jul;62(1):214–20.

29. Bozeman PM, Learn DB, Thomas EL. Inhibition of the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase by dapsone. *Biochem Pharmacol.* 1992 Aug 4;44(3):553–63.
30. Theron A, Anderson R. Investigation of the protective effects of the antioxidants ascorbate, cysteine, and dapsone on the phagocyte-mediated oxidative inactivation of human alpha-1-protease inhibitor in vitro. *Am Rev Respir Dis.* 1985 Nov;132(5):1049–54.
31. Kwon M-J, Joo H-G. Dapsone modulates lipopolysaccharide-activated bone marrow cells by inducing cell death and down-regulating tumor necrosis factor- α production. *J Vet Sci.* 2018 Nov 30;19(6):744–9.
32. Haute Autorité de Santé. Chlorure de méthylthioninium proveblue 5 mg/ml, solution injectable. Commission de la transparence; 2011 Jul.
33. Rosen PJ, Johnson C, McGehee WG, Beutler E. Failure of methylene blue treatment in toxic methemoglobinemia. Association with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Intern Med.* 1971 Jul;75(1):83–6.
34. Waldinger TP, Siegle RJ, Weber W, Voorhees JJ. Dapsone-induced peripheral neuropathy. Case report and review. *Arch Dermatol.* 1984 Mar;120(3):356–9.
35. Homeida M, Babikr A, Daneshmend TK. Dapsone-induced optic atrophy and motor neuropathy. *Br Med J.* 1980 Nov 1;281(6249):1180.
36. Rhodes LE, Coleman MD, Lewis-Jones MS. Dapsone-induced motor peripheral neuropathy in pemphigus foliaceus. *Clin Exp Dermatol.* 1995 Mar;20(2):155–6.
37. Méry L, Dega H, Prost C, Dubertret L. Polynévrite sensitive induite par la dapsone (Disulone®). *Ann Dermatol Venerol.* 2003 Apr;130(4):447–9.
38. Tangamornsuksan W, Lohitnavy M. Association Between HLA-B*1301 and Dapsone-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018 01;154(4):441–6.
39. Jandus P, Harr T. Allergie aux sulfamides et réactivité croisée. *Rev Med Suisse.* 2013 Apr 17;9(382):798–802.
40. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med.* 2003 Oct 23;349(17):1628–35.
41. Webster GF. Is topical dapsone safe in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient and sulfonamide-allergic patients? *J Drugs Dermatol.* 2010 May;9(5):532–6.
42. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cited 2020 Apr 18]. Available from: <https://lecrat.fr/>
43. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Feb;39(4):257–68.

44. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011 Dec 1;365(22):2110–21.
45. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov;13(11):1082–9.
46. Chasset F, Francès C. Current Concepts and Future Approaches in the Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus: A Comprehensive Review. *Drugs*. 2019 Jul;79(11):1199–215.
47. Petersen MP, Möller S, Bygum A, Voss A, Bliddal M. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus and the associated risk of systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Denmark. *Lupus*. 2018 Aug;27(9):1424–30.
48. Jarukitsopa S, Hoganson DD, Crowson CS, Sokumbi O, Davis MD, Michet CJ, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus in a predominantly white population in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(6):817–28.
49. Grönhagen CM, Forede CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol*. 2011 Jun;164(6):1335–41.
50. Deligny C, Clyti E, Sainte-Marie D, Couppie P, Huong DLT, Piette JC, et al. Incidence of chronic cutaneous lupus erythematosus in French Guiana: a retrospective population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Feb;62(2):279–82.
51. Lipsker D. The need to revisit the nosology of cutaneous lupus erythematosus: the current terminology and morphologic classification of cutaneous LE: difficult, incomplete and not always applicable. *Lupus*. 2010 Aug;19(9):1047–9.
52. Costedoat-Chalumeau N, Francès C, Pouchot J, Piette J-C. Les nouveaux critères de classification du lupus systémique (SLICC). *Rev Med Interne*. 2014 Aug;35(8):487–90.
53. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151–9.
54. Vera-Recabarren MA, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 308 patients stratified by gender. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Oct;35(7):729–35.
55. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2014 Mar;48–49:14–9.
56. Cohen MR, Crosby D. Systemic disease in subacute cutaneous lupus erythematosus: a controlled comparison with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994 Sep;21(9):1665–9.

57. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun Rev.* 2005 Jun;4(5):253–63.
58. Rowell NR. The natural history of lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 1984 May;9(3):217–31.
59. Millard LG, Rowell NR. Chilblain lupus erythematosus (Hutchinson). A clinical and laboratory study of 17 patients. *Br J Dermatol.* 1978 May;98(5):497–506.
60. Viguier M, Pinquier L, Cavelier-Balloy B, de la Salmonière P, Cordoliani F, Flageul B, et al. Clinical and histopathologic features and immunologic variables in patients with severe chilblains. A study of the relationship to lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 2001 May;80(3):180–8.
61. Saurat J-H, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle J-M. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.* 6th ed. Elsevier Masson; 2017. 1288 p.
62. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology.* Seventh Edition. Mc Graw Hill Education; 2013.
63. Fabbri P, Cardinali C, Giomi B, Caproni M. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7):449–65.
64. Merklen-Djafri C, Bessis D, Frances C, Poulalhon N, Debarbieux S, Cordel N, et al. Blisters and Loss of Epidermis in Patients With Lupus Erythematosus: A Clinicopathological Study of 22 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(46):e2102.
65. Amoura Z. *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lupus Systémique.* 2017.
66. Sigges J, Biazar C, Landmann A, Ruland V, Patsinakidis N, Amler S, et al. Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2013 May;12(7):694–702.
67. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):195–205.
68. Tétu P, Hamelin A, Lebrun-Vignes B, Soria A, Barbaud A, Francès C, et al. Prévalence des effets indésirables de l'hydroxychloroquine (Plaquénil®) dans une population dermatologique : étude rétrospective sur 102 patients. *Ann Dermatol Venereol.* 2018 Jul;145(6–7):395–404.
69. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, Caproni M, Dreher A, Frances C, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of

- Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Mar;31(3):389–404.
70. Dresco F, Puzenat E, Delobean M, Salard D, Lihoreau T, Pelletier F, et al. Lupus érythémateux cutanés réfractaires traités par béliumab : étude descriptive monocentrique. *La Revue de Médecine Interne*. 2020 Mar;41(3):152–9.
 71. Garval E, Pennaforte J-L, Jaussaud R, Servettaz A, Bernard P, Reguiat Z. Traitement du lupus érythémateux par le béliumab en pratique courante : étude rétrospective de 15 malades. *EM-Consulte*. 2018 Jan;145(1):5–12.
 72. 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 (Basel)*. 2016;232(1):91–6.
 73. Coburn PR, Shuster S. Dapsone and discoid lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology*. 1982;106(1):105–6.
 74. Jakes JT, Dubois EL, Quismorio FP. Antileprosy drugs and lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1982 Nov;97(5):788.
 75. McCormack LS, Elgart ML, Turner ML. Annular subacute cutaneous lupus erythematosus responsive to dapsone. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Sep;11(3):397–401.
 76. Nguyen-Van-Ut null. Traitement du lupus érythémateux chronique par la sulfone-mère (DDS). *Ann Dermatol Venereol*. 1984;111(12):1125.
 77. Fenton DA, Black MM. Low-dose dapsone in the treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 1986 Jan;11(1):102–3.
 78. Lindskov R, Reymann F. Dapsone in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologica*. 1986;172(4):214–7.
 79. Ashinoff R, Werth VP, Franks AG. Resistant discoid lupus erythematosus of palms and soles: successful treatment with azathioprine. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Nov;19(5 Pt 2):961–5.
 80. Moss C, Hamilton PJ. Thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus responsive to dapsone. *BMJ*. 1988 Jul 23;297(6643):266.
 81. Yamada Y, Dekio S, Jidoi J, Ozasa S. Lupus Erythematosus Profundus. *The Journal of Dermatology*. 1989;16(5):379–82.
 82. Holtman JH, Neustadt DH, Klein J, Callen JP. Dapsone is an effective therapy for the skin lesions of subacute cutaneous lupus erythematosus and urticarial vasculitis in a patient with C2 deficiency. *J Rheumatol*. 1990 Sep;17(9):1222–5.
 83. Kraus A, Jakez J, Palacios A. Dapsone induced sulfone syndrome and systemic lupus exacerbation. *J Rheumatol*. 1992 Jan;19(1):178–80.

84. Su WP, Perniciaro C, Rogers RS, White JW. Chilblain lupus erythematosus (lupus perniosis): clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis*. 1994 Dec;54(6):395–9.
85. Szeremeta W, Dohar JE. Dapsone-induced methemoglobinemia: an anesthetic risk. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1995 Aug;33(1):75–80.
86. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Toxicities of dapsone in the treatment of cutaneous manifestations of rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 1998 Jun;25(6):1246–7.
87. Tsutsui K, Imai T, Hatta N, Sakai H, Takata M, Takehara K. Widespread pruritic plaques in a patient with subacute cutaneous lupus erythematosus and hypocomplementemia: response to dapsone therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Aug;35(2 Pt 2):313–5.
88. Abe M, Ishikawa O. Guess what!. Discoid lupus erythematosus with an unusual clinical appearance mimicking sporotrichosis. *Eur J Dermatol*. 1998 Dec;8(8):579, discussion 580-581.
89. Böhm I, Bruns A, Schupp G, Bauer R. ANCA-positiver Lupus erythematosus profundus. Erfolgreiche Therapie mit niedrig dosiertem Dapson. *Hautarzt*. 1998 May;49(5):403–7.
90. Neri R, Mosca M, Bernacchi E, Bombardieri S. A case of SLE with acute, subacute and chronic cutaneous lesions successfully treated with Dapsone. *Lupus*. 1999;8(3):240–3.
91. Cardinali C, Giomi B, Caproni M, Fabbri P. Maculopapular lupus rash in a young woman with systemic involvement. *Lupus*. 2000;9(9):713–6.
92. Saeki Y, Ohshima S, Kurimoto I, Miura H, Suemura M. Maintaining remission of lupus erythematosus profundus (LEP) with cyclosporin A. *Lupus*. 2000;9(5):390–2.
93. Von Schmiedeberg S, Rönnau AC, Schuppe HC, Specker C, Ruzicka T, Lehmann P. Kombination der Antimalariamittel Mepacrin und Chloroquin bei therapieresistentem kutanem Lupus erythematosus. *Hautarzt*. 2000 Feb;51(2):82–5.
94. Davies MG, Newman P. Linear cutaneous lupus erythematosus in association with ipsilateral submandibular myoepithelial sialadenitis. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Jan;26(1):56–8.
95. Hochedez P, Vasseur E, Staroz F, Morelon S, Roudier Pujol C, Saiag P. Lupus subaigu gyrate récurrent. *Ann Dermatol Vénéréol*. 2001 Mar;128(3 Pt 1):244–6.
96. Cassetty CT. Chronic cutaneous lupus erythematosus mimicking pseudoxanthoma elasticum. *Dermatol Online J*. 2005 Dec 30;11(4):26.
97. Ujiie H, Shimizu T, Ito M, Arita K, Shimizu H. Lupus erythematosus profundus successfully treated with dapsone: review of the literature. *Arch Dermatol*. 2006 Mar;142(3):399–401.

98. Stahl NI. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a minimally immunosuppressed patient with systemic lupus erythematosus treated with dapsone. *J Rheumatol*. 2008 Apr;35(4):725–7.
99. Kieu V, O'Brien T, Yap L-M, Baker C, Foley P, Mason G, et al. Refractory subacute cutaneous lupus erythematosus successfully treated with rituximab. *Australas J Dermatol*. 2009 Aug;50(3):202–6.
100. Morruzzi C, Liu V, Bohbot A, Cribier B, Lipsker D. [Four cases of photopheresis treatment for cutaneous lupus erythematosus refractory to standard therapy]. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 Dec;136(12):861–7.
101. Park HS, Choi JW, Kim B, Cho KH. Lupus erythematosus panniculitis: clinicopathological, immunophenotypic, and molecular studies. *Am J Dermatopathol*. 2010 Feb;32(1):24–30.
102. Romero-Maté A, Castaño-Suárez E, García-Donoso C, Martínez-Morán C, Meseguer-Yebra C, Borbujo J. Unsuccessful treatment of recalcitrant cutaneous discoid lupus erythematosus with photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010 Jun;26(3):156–8.
103. Saito A, Okiyama N, Saito K, Tanaka R, Maruyama H, Fujimoto M. Case of facial lupus erythematosus profundus with intractable ulceration successfully treated with dapsone. *J Dermatol*. 2017 May;44(5):e89–90.
104. Wuyts L, Dandelooy J, Siozopolou V, Lambert J, Aerts O. Mepacrine as successful monotherapy for refractory Jessner-Kanof disease: still an important drug in the dermatologic armamentarium. *J Dermatolog Treat*. 2017 May;28(3):276–8.
105. Ohashi T, Matsumura N, Yamamoto T. Successful treatment with dapsone for lupus profundus accompanied by xanthomatous reaction. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(2):e3–4.
106. Zampeli E, Moutsopoulos HM. Dapsone: an old drug effective for subacute cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 01;58(5):920–1.
107. Berntsson SG, Katsarogiannis E, Lourenço F, Moraes-Fontes MF. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Etiology. *Case Rep Neurol*. 2016 Apr;8(1):59–65.
108. Shuster J. Dapsone and liver failure. *Nursing*. 1998 Jan;28(1):75.
109. Christiansen J, Tegner E, Irestedt M. Dapsone hypersensitivity syndrome in a patient with cutaneous lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol*. 1999 Nov;79(6):482.
110. Kannan G, Vasantha J, Rani NV, Thennarasu P, Kousalya K, Anuradha P, et al. Drug Usage Evaluation of Dapsone. *Indian J Pharm Sci*. 2009;71(4):456–60.
111. Estève C, Samson M, Guilhem A, Nicolas B, Leguy-Seguin V, Berthier S, et al. Efficacité et tolérance de la dapsone en traitement de seconde ligne de la thrombopénie immunologique de l'adulte. *La Revue de Médecine Interne*. 2016 Dec 1;37:A138–9.

112. Tönnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy - a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013 Jun;35(3):434–42.
113. Lateef A, Tan K-B, Lau TC. Acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis induced by hydroxychloroquine. *Clin Rheumatol*. 2009 Dec;28(12):1449–52.
114. Murphy M, Carmichael AJ. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with hydroxychloroquine. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Jul;26(5):457–8.
115. Siddiqui AK, Huberfeld SI, Weidenheim KM, Einberg KR, Efferen LS. Hydroxychloroquine-induced toxic myopathy causing respiratory failure. *Chest*. 2007 Feb;131(2):588–90.
116. 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;153(1):157–62.
117. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, Lu F, Corrigan C, Colls J, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Feb 18;
118. Gaïes E, Ben Sassi M, Charfi R, Lakhali M, Klouz A, Trabelsi S, et al. Fatal methotrexate toxicity in a patient treated for an ectopic pregnancy. *Thérapie*. 2016 Jun;71(3):348–50.
119. Rondon F, Mendez O, Spinel N, Ochoa C, Saavedra C, Penaranda E, et al. Methotrexate-induced pulmonary toxicity in psoriatic arthritis (PsA): case presentation and literature review. *Clin Rheumatol*. 2011 Oct;30(10):1379–84.
120. Chasset F, Tounsi T, Cesbron E, Barbaud A, Francès C, Arnaud L. Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):342-350.e4.
121. Cesbron E, Bessis D, Jachiet M, Lipsker D, Cordel N, Bouaziz J-D, et al. 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;79(1):162–5.
122. Olivier-Abbal P, Teisseyre A-C, Montastruc J-L, French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Comparison of serious adverse reactions between thalidomide and lenalidomide: analysis in the French Pharmacovigilance database. *Med Oncol*. 2013 Dec;30(4):733.
123. Dabak V, Kuriakose P. Thalidomide-induced severe hepatotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Mar;63(4):583–5.
124. Hattori Y, Shimoda M, Okamoto S, Satoh T, Kakimoto T, Ikeda Y. Pulmonary hypertension and thalidomide therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2005 Mar;128(6):885–7; author reply 887-888.

125. Curley MJ, Hussein SA, Hassoun PM. Disseminated herpes simplex virus and varicella zoster virus coinfection in a patient taking thalidomide for relapsed multiple myeloma. *J Clin Microbiol.* 2002 Jun;40(6):2302–4.
126. Haute Autorité de Santé. Thalidomide Celgene® 50 mg gélule : Recommandation rendue dans le cadre de la procédure de prise en charge dérogatoire prévue à l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale. 2019 Sep.
127. Knop J, Bonsmann G, Happle R, Ludolph A, Matz DR, Mifsud EJ, et al. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1983 Apr;108(4):461–6.
128. Cuadrado MJ, Karim Y, Sanna G, Smith E, Khamashta MA, Hughes GRV. Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens. *Am J Med.* 2005 Mar;118(3):246–50.
129. Beylot-Barry M, Le Maitre M, Goujon C. Méthotrexate. *EM-Consulte.* 2019 Jun;146(6–7):459–65.
130. Cortés-Hernández J, Torres-Salido M, Castro-Marrero J, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J. Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: prognostic factors of clinical outcome. *Br J Dermatol.* 2012 Mar;166(3):616–23.

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : TARZOLF Prénom : Gaëlle

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :



A Strasbourg, le 16.06.2020

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME

Introduction – La dapsonsé représente un traitement de choix pour les manifestations à médiation neutrophilique, notamment celles associées au lupus érythémateux (LE). L'objectif de ce travail est d'estimer son efficacité et sa sécurité dans les manifestations spécifiques dermatologiques du LE, ainsi que d'en préciser la place dans l'arsenal thérapeutique disponible.

Matériel et méthodes – Une recherche exhaustive des cas de manifestations dermatologiques spécifiques de LE a été réalisée le 24/01/2020 sur la base de données MEDLINE avec les mots clefs : « lupus erythematosus » AND « dapsonsé », sans limite en ce qui concerne l'ancienneté des publications.

Résultats – Cent soixante-huit cas avaient été retenus pour l'analyse. L'âge moyen à la prise en charge était de 39 ans avec un sexe-ratio de 0,3. Treize patients avaient une association de 2 ou plus types de manifestation cutanée spécifique de LE. La cohorte comportait ainsi : 3 LE aigus, 22 LE subaigus, 133 LE chroniques, 8 LE dermiques, 10 panniculites lupiques et 7 lupus engelure. Chez 13 patients, l'atteinte cutanée s'intégrait dans un LE systémique. Cent-cinq patients (63%) avaient obtenu une amélioration complète ou au minimum partielle des symptômes. Selon une analyse en sous-groupes, étaient répondeurs : 67% des LE aigus, 68% des LE subaigus, 62% des LE chroniques, 25% des LE dermiques, 80% des panniculites lupiques et 57% des lupus engelure. Parmi les patients atteints de LE systémique, 9 (69%) avaient répondu au traitement. Des effets secondaires étaient constatés chez 33 à 73 patients (20 à 43%), le plus souvent à type d'anémie et 21 patients (13%) avaient arrêté la dapsonsé des suites d'un effet secondaire. Deux décès étaient rapportés sous traitement.

Discussion – Cette revue de la littérature a permis une meilleure appréciation de l'utilisation de la dapsonsé dans les manifestations dermatologiques spécifiques du LE. Malgré un taux de réponse moindre elle est, d'une part, très efficace dans les panniculites lupiques et les lupus érythémateux chroniques localisés et, d'autre part, peu pourvoyeuse d'effets indésirables. Ces derniers doivent tout particulièrement être pistés en début de prise en charge puisqu'ils sont précoces, réversibles, faciles à monitorer et donc évitables. Ainsi, la dapsonsé n'a pas sa place en 1^{ère} ligne thérapeutique, contrairement aux antipaludéens de synthèse qui sont préconisés dans les recommandations françaises et européennes, mais devrait être considérée par le praticien dès la nécessité d'une 2^e ligne.

Rubrique de classement : DES de Dermatologie et Vénérologie

Mots-clefs : lupus érythémateux, lupus érythémateux cutané, dapsonsé, traitement

Président : Monsieur le Professeur Bernard CRIBIER

Assesseurs : Monsieur le Professeur Dan LIPSKER

Monsieur le Professeur Jean-Christophe WEBER

Madame la Professeur Anne-Sophie KORGANOW

Adresse de l'auteur : 72 route de l'Hôpital 67100 STRASBOURG