



Association Pemphigus Pemphigoïde France
22 rue des Boulangers 75005 PARIS
Téléphone : 01 43 25 42 88 ou 06 24 24 81 01

Lettre d'information N°27– Novembre 2018

Sommaire

Une association, pourquoi ?	p.2
Comment notre système immunitaire dysfonctionne et entraine une maladie bulleuse auto-immune Par le Professeur Philippe MUSETTE	p.3
Dessin de Dominique Gilliet	p.43
Rappel sur le fonctionnement de l'association	p.44
Historique de la maladie de Jean-François	p.45
Conditions et bulletin d'adhésion ou de don à l'APPF	p.49

Une association pourquoi ?

Cette association (loi de 1901) a été créée par des malades et leurs familles en mars 2005.

Buts de l'association

1. **Fournir informations, contacts et soutien aux personnes atteintes** de pemphigus ou pemphigoïdes, dermatose à IGA linéaire, épidermolyse bulleuse acquise à leurs parents, à leurs amis et aux personnes qu'ils aident, afin de mieux vivre avec ces maladies et d'essayer de compenser les effets secondaires des médicaments.

2. **Informers le public, les médecins, les dentistes, les administrations, ...** sur ces maladies « rares », pour éviter les diagnostics erronés ou tardifs augmentant la gravité de la maladie et les non prises en charge des traitements.

3. **Pousser les recherches** relatives aux mécanismes de ces maladies et à de nouveaux traitements, afin de trouver des médicaments plus ciblés et moins agressifs.

4. **Faire connaître les résultats** de ces recherches.

5. **Etre une source d'information** pour les médecins, les chercheurs et tous les professionnels de santé qui soignent ces malades ou s'intéressent à ces maladies, pour mieux faire prendre en compte les handicaps qu'elles entraînent.

6. **Se faire connaître du grand public, des pouvoirs publics** et établir des liaisons avec d'autres groupes, réseaux d'associations, fondations... poursuivant les mêmes buts en France et hors de France ainsi qu'avec les groupements qui rassemblent d'autres malades atteints d'autres maladies auto-immunes ou maladies rares.

7. Pour atteindre ses objectifs, l'association réalise :

- un **site Internet** (www.pemphigus.asso.fr),
- une « **Lettre d'information** » de liaison et d'échanges, comportant des conférences-questions-discussions avec des professionnels de la santé invités, des témoignages,...
- « **Les nouvelles de l'association** » dans lesquelles elle tient les personnes qui ont pris contact au courant de leurs droits, des colloques, congrès, rencontres, recherches qui peuvent les intéresser ainsi que des actions de leur association.

L'APPF a participé, avec les centres de références, à l'établissement de : **fiches d'informations** sur nos maladies pour les patients et le public, et à l'élaboration des **Protocoles Nationaux de Diagnostics et de Soins (PNDS) pour nos maladies, publiés sur le site de la Haute Autorité de Santé.**

Elle diffuse un **tract** pour alerter le public, les médecins et dentistes sur les symptômes de nos maladies et faciliter le diagnostic, des **brochures adaptées** à différents publics et un **dépliant** sur l'association et ses activités, un **livret sur les « soins de la peau et des muqueuses »**, un livret sur « Les Maladies bulleuses auto-immunes », diagnostic, traitements...

Documents à demander à l'APPF :

Association Pemphigus Pemphigoïdes France, 22 rue des Boulangers 75005 PARIS

Téléphone : 01 43 25 42 88 ou 06 24 24 81 01

Site Internet : www.pemphigus.asso.fr

Ecoute téléphonique auprès

d'Hélène : 06 87 11 40 26,

de Bernadette pour le Sud Ouest : 06 83 39 53 20

et

de Jenny pour l'Est, au 06 34 68 74 57

Comment notre système immunitaire dysfonctionne

et entraine une maladie bulleuse auto-immune

Intervention du Professeur Philippe Musette

Présentée lors de la Rencontre de l'Association Pemphigus Pemphigoïde France (APPF)

Du 26 mai 2018

Nous recevons le Professeur Philippe Musette de l'Hôpital Charles Nicolle du CHU de Rouen, dermatologue, chercheur et spécialiste des maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) et des maladies toxiques d'origine médicamenteuses. Nous le remercions très vivement d'avoir accepté de nous aider à comprendre notre système immunitaire et ses dysfonctionnements entraînant nos maladies bulleuses auto-immunes.

Introduction par le Prof. Musette :

Bienvenue aux courageux qui ont bravé les problèmes de transport. Je vais vous parler du système immunitaire de façon générale, pour comprendre ce qu'est le Pemphigus et les Pemphigoïdes et d'envisager ce que sont les nouveaux traitements de ces pathologies (maladies) en rapport avec le fonctionnement du système immunitaire. Dans ma présentation, je ne ferai pas de la vulgarisation, mais je vais vous présenter les choses simplement, pour que des personnes d'horizons différents qui n'ont pas fait d'études en biologie comprennent comment cela fonctionne. Cette présentation est totalement en rapport avec les connaissances scientifiques actuelles et est conçue pour être compréhensible par tous. Ceci a pour corollaire (conséquence) que si vous ne comprenez pas quelque chose, dites-le-moi tout de suite et je vous réexpliquerai. Il n'y a pas de mauvaise question. Finalement se poser des questions que tout le monde, est une bonne façon de progresser.

I- Le système immunitaire

Le système immunitaire est présent partout dans le corps et c'est un élément extrêmement important, parce qu'il **va se défendre contre les infections**. Par exemple, une pneumonie est due à une bactérie qui entre dans les poumons et s'y développe. Le système immunitaire, présent nous défend lorsqu'une bactérie entre dans les poumons.

Le système immunitaire est aussi en relation avec des endroits où il y a énormément de bactéries, par exemple dans le tube digestif. Dans le tube digestif est un organe qui contient plus de bactéries qu'il n'y a de cellules dans l'ensemble du corps humain. Il y a un « challenge » qui consiste à la fois à répondre à ce qui est considéré comme pathogène (à

l'origine d'une maladie) et faire que les bactéries du tube digestif qui sont très utiles restent et continuent à proliférer.

Il y a évidemment la peau, dont nous allons parler, qui est en permanence en contact avec des agents infectieux. Mais même si elle constitue une barrière mécanique, le système immunitaire peut être amené à répondre à la présence de bactéries, de virus, ou de parasites, dans la peau.

Les principaux sites de la réponse immunitaire sont les ganglions, ainsi que la rate, et les cellules produites dans la moelle osseuse, qui se reproduisent et vont ensuite dans le sang, pour circuler dans le système lymphatique. Ce système circulant défend le corps humain contre les infections.

Le système immunitaire joue aussi un rôle très important dans la réponse contre le cancer, en effectuant une réponse immunitaire, ciblant les cellules tumorales (cellules qui se multiplient, de façon anormale). Évidemment, dans certains cas, le système est dépassé et une maladie se développe.

1- Les cellules du système immunitaire

Nous allons parler de deux types de cellules importantes du système immunitaire :

- **Les cellules, les lymphocytes B, dont le rôle essentiel est de sécréter des anticorps,** qui sont des molécules qui vont se fixer sur des microbes, ce qui leur donne un signal, qui va **détruire les microbes**. Les lymphocytes B peuvent aussi se fixer sur des cellules infectées par un virus, et le signal va être donné de détruire la cellule infectée par le virus. Donc, les anticorps sont des molécules, des protéines, produites dans le but de se fixer sur des agents pathogènes (qui donnent la maladie), ou également sur des cellules cancéreuses ;
- **Les lymphocytes T sont, eux, capables directement de reconnaître par exemple une cellule infectée par un virus et de la tuer.** Les lymphocytes T ont un récepteur sur leur membrane, qui leur permet de voir ce qui ne va pas et d'éliminer les bactéries et les virus, au cours de la réponse immunitaire.

Dans les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) au sens large, c'est-à-dire la Pemphigoïde des muqueuses, la Pemphigoïde bulleuse, le Pemphigus... etc., sont des maladies qui sont causées par des anticorps. Dans ces maladies, les anticorps produits, au lieu de reconnaître les microbes, ils vont reconnaître la peau, se déposer dans la peau et exercer leur pouvoir d'activation du système immunitaire, pouvoir de destruction, dans la peau ; et c'est pour cela que l'on va avoir un décollement, et donc une bulle, parce qu'une partie de la peau très précise va être détruite à ce moment-là.

Donc au cours de ces maladies bulleuses auto-immunes, il y a une production anormale d'anticorps qui vont se fixer dans la peau et qui provoquent des lésions et par conséquent un décollement cutané (de la peau). Normalement, chez quelqu'un qui n'est pas

malade, les cellules ne doivent pas produire d'anticorps. Par exemple, dans le pemphigus, quand on dose des anticorps particuliers, les anticorps anti-desmoglérines qui sont les ciblent dans la peau, les personnes qui ne n'ont pas de Pemphigus n'ont pas d'anticorps anti-desmoglérines. **Lorsque ces anticorps anti-desmoglérines sont présents lors de l'analyse, cela permet de faire le diagnostic de la maladie Pemphigus.**

2- Le rôle des ganglions lymphatiques et de la rate

Les ganglions sont présents partout dans le corps. Lorsqu'on a une inflammation ou une infection, les ganglions changent de taille, ils grossissent parce que les cellules (lymphocytes B et T) vont dedans. Les ganglions sont un endroit où les lymphocytes B et T vont communiquer entre eux. Pour une bonne réponse anticorps, il faut que les lymphocytes T activent les lymphocytes B, et réciproquement. Ces deux types de cellules dialoguent ensemble et s'activent d'une façon synergique pour produire une réponse immunitaire et ce mécanisme de collaboration entre les deux types de cellules se situe dans la rate et dans les ganglions.

3- Que sont les lymphocytes B

Ce sont les lymphocytes B qui causent la maladie. Les lymphocytes sont situés au début dans la moelle osseuse (à ne pas confondre avec la moelle épinière), puis comme toute cellule, ils vont se transformer et « mûrir », jusqu'à devenir des lymphocytes B adultes ou matures, puis ce qu'on appelle des plasmocytes c'est à dire des lymphocytes B capables de produire des anticorps. Le lymphocyte, au début n'a pas d'anticorps, puis il a des anticorps à sa surface, puis il devient capable de produire des anticorps qui vont alors dans le sang, ce qui, pour les malades atteints de MBI, provoque la maladie.

Donc, le lymphocyte B qui est dans la moelle osseuse au départ, acquiert un anticorps en surface, ensuite il circule, va dans la rate, rencontre les lymphocytes T, après il devient une cellule qui s'appelle un plasmocyte qui est l'aboutissement d'un lymphocyte B et à ce moment-là, il produit l'anticorps. Quand l'anticorps circule dans le sang, c'est ainsi qu'il peut assurer une défense contre les infections, mais aussi provoquer la maladie auto-immune.

Les lymphocytes B, une fois devenus matures et capable de sécréter les anticorps, ont une mémoire immunitaire: certains lymphocytes B, qui ont des anticorps contre des agents infectieux, restent vivants et continuent à produire des anticorps.

L'exemple suivant illustre ce mécanisme : en 1918, il y a eu un épisode de grippe très grave, la « grippe espagnole ». Il y a encore des personnes vivantes aujourd'hui, très jeunes à cette époque, ces personnes ont encore aujourd'hui la mémoire immunitaire de cette grippe-là, 100 ans après. C'est-à-dire qu'un plasmocyte apparu au cours d'une infection comme la grippe, 100 ans après, est encore présent dans le corps de ces personnes aujourd'hui âgées, et produit

encore des anticorps contre cette grippe. C'est donc un système qui garde en mémoire ce qui s'est passé.

Il semblerait que le mécanisme ne soit pas le même pour les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI), et cela fort heureusement, parce que sinon elles dureraient toute la vie.

4- Les anticorps

L'anticorps, lorsqu'il est à la surface de la cellule, avant d'être produit, il y a un système de maturation : l'anticorps reconnaît ce qu'il doit reconnaître (**l'antigène** – un élément étranger le virus ou la bactérie...) et avec le temps il a de plus en plus de capacité à bien se fixer sur sa cible. Il devient de plus en plus dangereux, pour la maladie auto-immune, mais également pour les virus, bactéries...etc. Le système est bien fait.

Il y a donc des anticorps contre les virus, les bactéries, les parasites, les cellules cancéreuses...etc. et **on peut se demander pourquoi des maladies auto-immunes, et pourquoi on ne ferait pas des anticorps contre les constituants de la peau, par exemple ou tout autre élément de notre corps.**

En fait, il y a normalement un mécanisme, qui fait que, quand on reconnaît des antigènes (des cibles) qui appartiennent au soit, ces lymphocytes B ne peuvent pas se multiplier ou disparaissent.

Dans les maladies bulleuses auto-immunes, les lymphocytes B vont produire des auto-anticorps (des anticorps contre ce qui appartient au soit)

La **question, non tranchée**, part du constat que chez les personnes bien portantes, soit ces anticorps existent en toute petite quantité mais sont cachés et n'ont pas le droit de se multiplier, soit ils sont inexistantes. Et au cours de l'apparition de la maladie bulleuse auto-immune, ils apparaissent, du fait d'un mécanisme qu'on n'a pas encore compris et identifié.

Je pense, et c'est le sujet de la recherche sur laquelle je travaille en ce moment, qu'il en existe un tout petit peu chez tout le monde, mais que pour un motif quelconque, il n'y a pas d'expansion ou de gain de maturation des lymphocytes B. Les personnes ne produisent pas normalement de lymphocytes B avec des anticorps qui peuvent donner la maladie auto-immune. Je pense que c'est cela le mécanisme de tolérance. Normalement, on est tolérant aux éléments de son propre corps. Dans le cas d'une maladie bulleuse auto-immune, on n'est pas tolérant. Et donc **l'espoir, quand on traite le patient atteint de MBAI, est de reprogrammer le système immunitaire, pour qu'il redevienne « tolérant » et que la maladie ne se reproduise pas.**

II- Mécanisme de la maladie

1- Maladie bulleuse auto-immune et anticorps

C'est donc le plasmocyte, issu de l'évolution du lymphocyte B, qui produit l'anticorps.

- Dans le Pemphigus, les anticorps ont deux cibles. Ce sont celles qui assurent la cohésion de la partie superficielle des cellules de la peau : la « desmogléine 1 » et la « desmogléine 3 ». Les anticorps se déposent, en réseau, dans la partie superficielle de la peau, et cela produit une inflammation, un signal à la cellule sur laquelle l'anticorps est déposé, cela provoque un décollement et un « trou » se forme dans la peau ;
- Dans la Pemphigoïde bulleuse, la Pemphigoïde des muqueuses... etc., il y a aussi des anticorps, qui reconnaissent des antigènes différents, « BP180 » principalement et « BP230 » dans la Pemphigoïde bulleuse, « BP180 » surtout dans la Pemphigoïde des muqueuses. Le mécanisme est le même. Les dépôts sont linéaires, dans la peau, provoquant une bulle.

C'est le mécanisme de la maladie. Il y a plusieurs formes de Pemphigus : le Pemphigus superficiel, qui atteint principalement la peau ; et le Pemphigus de la peau et des muqueuses dit vulgaire ou profond.

Il y a donc deux types d'antigènes possibles dans le Pemphigus : « desmogléine 1 » et « desmogléine 3 ».

- Si on n'a que la « desmogléine 1 », il y a un décollement uniquement superficiel de la peau, parce que à cet endroit-là seule la « desmogléine 1 » assure la cohésion. La « desmogléine 1 » est attaquée et cela produit un décollement superficiel (Pemphigus Superficiel)
- Si on n'a que la « desmogléine 3 », la « desmogléine 3 » assure la cohésion dans les muqueuses. Donc dans ce cas-là il y a une atteinte muqueuse (Pemphigus vulgaire)
- Si on a à la fois la « desmogléine 1 » et la « desmogléine 3 », il y a une atteinte à la fois des muqueuses et cutanée (de la peau).

Ainsi, on peut commencer par avoir un Pemphigus superficiel avec des atteintes de la partie superficielle de la peau mais pas des muqueuses (parce que l'on avait des anticorps « anti-desmogléines 1 »), puis cela peut évoluer avec également des anticorps « anti-desmogléines 3 ».

La maladie peut changer de forme, et la maladie peut commencer, par exemple, avec uniquement une atteinte muqueuse, due à la présence d'anticorps « anti-desmogléines 3 », puis voir les deux types d'anticorps se développer, avec, par la suite, une atteinte cutanée également.

Tout le monde a des « desmogléines », les « desmogléines 1 » et les « desmogléines 3 » mais tout le monde n'a pas de Maladie Bulleuse Auto-immune (MBAI). Et dans le cas de développement d'une MBAI, ces « desmogléines » sont attaquées par des anticorps : les

anticorps, en se trompant, vont attaquer le « système de collage », assuré par les « desmogléines ».

Les « desmogléines » assurent la cohésion de la peau, ou des muqueuses ; et la maladie se développe avec atteinte cutanée ou muqueuses, en fonction des anticorps « anti-desmogléines », selon qu'il s'agit des 1 ou des 3. Dans certains cas, il n'y a que des anticorps « anti-desmogléines 1 », et dans d'autres il y a à la fois les anticorps « anti-desmogléines-1 » et « anti-desmogléines 3 », sans que la raison ne soit connue à ce jour. Le lymphocyte B se dérègle, en direction des « desmogléines 1 », ou des « desmogléines 3 », ou des deux.

Les anticorps se déposent autour de chaque cellule [de la peau ou des muqueuses], et cela finit par provoquer un décollement et une bulle. En faisant une biopsie (prélèvement d'un petit morceau de peau ou de muqueuses), on peut en regardant le résultat de la biopsie déterminer s'il s'agit d'un Pemphigus ou d'une Pemphigoïde, selon la forme de ces dépôts.

Combien de temps vivent les anticorps qui nous attaquent ?

Pour les anticorps, on parle de demi-vie. Une demi-vie est le temps, à l'issue duquel la moitié de ces anticorps disparaissent. Normalement, la demi-vie des anticorps est de trois semaines à un mois.

Par exemple si vous avez des anticorps anti-desmogléine, au bout d'un mois, la moitié des anticorps anti-desmogléine a disparu...etc.

2- Maladie bulleuse auto-immune et Inflammation

Question : *Une maladie bulleuse auto-immune est-elle une inflammation ?*

- **Prof. Musette :** Quand il y a une réponse du système immunitaire globale, elle peut être liée à une infection, comme un abcès, qui est une importante inflammation. Certaines maladies inflammatoires, comme les maladies articulaires, provoquent une inflammation des articulations. Avec les MBAI (Pemphigus, Pemphigoïde...etc.), la réponse est essentiellement immunitaire, et plus petite, c'est-à-dire essentiellement au niveau des lymphocytes B (même si les lymphocytes T interviennent également). La réponse fait peu intervenir le système inflammatoire, sauf dans la Pemphigoïde bulleuse, où il y a quand même une inflammation, à la jonction dermo-épidermique.

Schématiquement, on peut dire que :

- dans le Pemphigus, il n'y a pas d'inflammation importante,
- dans la Pemphigoïde bulleuse, il y a une inflammation, à la jonction dermo-épidermique,
- dans la Pemphigoïde des muqueuses, il y a une « petite inflammation », intermédiaire.

C'est la différence entre ces maladies par rapport à l'apparition d'inflammation. Lorsqu'il y a inflammation, c'est rouge et éventuellement chaud et gonflé, autour de la bulle. Dans le

Pemphigus, ce n'est pas rouge autour de la bulle, alors que par exemple dans les pemphigoïdes bulleuse c'est plus ou moins rouge, avec des manifestations inflammatoires.

Il y a un « système inflammatoire » : schématiquement, lorsqu'il y a une réponse immunitaire des lymphocytes B et des lymphocytes T, il y a d'autres globules blancs qui peuvent venir. Par exemple, si vous avez une infection avec du pus, ce ne sont pas des lymphocytes B et des lymphocytes T qui sont présents, mais ce qu'on appelle des « polynucléaires neutrophiles » (PNN). Alors, tout le système immunitaire et le système inflammatoire agissent. C'est alors un degré supérieur de l'inflammation, mis en évidence par l'examen au microscope, qui n'est pas aussi important que dans le cas d'une infection bactérienne, par exemple.

III- Les thérapeutiques (les traitements des maladies)

1- Maladie bulleuse et cortisone

Question : *Quelle est l'action de la cortisone ?*

- **Prof. Musette :** Si vous prenez des corticoïdes (de la cortisone), pour traiter votre maladie, la cortisone agit sur l'inflammation, comme elle le fait pour contrer une inflammation dans toutes les maladies. Mais les corticoïdes ont aussi la particularité de détruire les lymphocytes B « activés », c'est-à-dire ceux qui vont produire les auto-anticorps. Par l'administration de corticoïdes, dans le Pemphigus ou la Pemphigoïde bulleuse, vous avez une diminution des auto-anticorps, liée à l'action des corticoïdes sur les lymphocytes B. Les corticoïdes ont ces deux effets, notamment, mais aussi d'autres effets. La cortisone est une petite molécule, avec de nombreux effets, suffisamment pour écrire un livre à ce sujet, en termes d'effets secondaires.... [rires dans la salle].

Question : *Existe-t-il une autre solution que les corticoïdes (pour éviter les effets secondaires) ?*

- **Prof. Musette :** On va voir qu'il y a une autre solution. Le cortisol est sécrété naturellement par le corps, joue un rôle dans le corps humain. Cela a été une grande découverte dans les années 50, mais la cortisone a des effets secondaires multiples.

Un traitement de Cortisone, même à haute dose, sur un temps court, c'est-à-dire s'il ne dure que quelques mois, jusqu'à moins d'un an, a des effets secondaires limités. Concernant la quantité de cortisone absorbée, par exemple, dans le protocole RITUXIMAB avec corticoïdes, les corticoïdes sont pris pendant 3 à 6 mois, et il y a moins d'effets secondaires que si on prend de la cortisone pendant un an. Il y a moins d'effets secondaires si la cortisone est prise pendant une courte période, car la cortisone dérègle plusieurs systèmes, comme le mécanisme de contrôle du poids, ... etc. La cortisone, prise sur une courte durée, n'a pas le temps de dérégler le corps humain. Lorsque la cortisone est prise pendant un an, il faut une décroissance lente de la dose absorbée.

2- Maladie bulleuse et RITUXIMAB

Question : *Peut-on être traité au RITUXIMAB, si on a été traité avant à la cortisone, et si oui quelles sont les conditions ?*

- **Prof. Musette :** Oui, bien sûr. **Les conditions de recours au RITUXIMAB dépendent de la gravité de la maladie.** En effet, si la maladie se trouve contrôlée avec une dose très basse de corticoïdes, ce peut être préférable de contrôler la maladie avec de la cortisone à cette très faible dose. On peut estimer qu'on peut prendre du CORTANCYL (un corticoïde) à hauteur de 4-5mg par jour. Cette dose qui correspond à l'équivalent de ce que le corps secrète par lui-même.

Par exemple, les malades qui ont une maladie auto-immune qui peut rechuter, alors qu'ils sont entre 5 et 9 mg par jour, je maintiens leur dose à 7-8 mg par jour, ce qui est une dose très basse. Ils peuvent garder cette dose-là, à vie, et sans effet secondaire de la corticothérapie. Avec des doses si basses que cela, il n'y a pas d'effet secondaire. Le CORTANCYL comme le SOLUPRED sont des corticoïdes, parmi d'autres ; et il n'y a pas de problème à être traité par l'un ou par l'autre. Globalement, tous les corticoïdes ont le même effet, même si je sais qu'il y a des idées qui circulent selon lesquels certains corticoïdes sont mieux que d'autres, mieux absorbés.

Nous avons montré l'effet du RITUXIMAB sur des patients atteints de Pemphigus graves, où qui ne répondaient pas aux corticoïdes dans une étude publiée en 2007. L'idée de traiter le Pemphigus, qui n'a pas été traité auparavant (on dit « en première intention »), par l'association d'une corticothérapie de courte durée associée à l'administration de RITUXIMAB, d'emblée, est une publication de 2017. Cette idée est nouvelle et innovante.

De façon générale, **pour prouver que quelque chose est efficace il faut mener un essai clinique. Il faut le prouver, scientifiquement**, même si on pense à priori que c'est la bonne voie. Avant de lancer des traitements applicables à tous les patients affectés par une pathologie, il faut avoir la preuve de ce que l'on avance, et obtenir la preuve de quelque chose est souvent difficile.

Remarque : *Je retiens que quand on est traité au RITUXIMAB on a encore des anticorps pendant deux ou trois mois, et on garde les anticorps, soit circulants dans sang, soit dans la peau, soit dans les muqueuses. Est-ce bien cela ?*

- **Prof. Musette :** Oui, c'est exact. Et c'est la raison pour laquelle au début du traitement avec du RITUXIMAB on administre aussi des corticoïdes. Cela permet d'avoir un effet plus rapide.

Question : *Mon mari a un Pemphigus depuis six mois. On a dosé les taux d'anticorps et il n'y avait pas d'anticorps, avant le début du traitement. Comment cela se fait-il ?*

- **Prof. Musette :** En médecine, il y a des « dogmes », et parfois il y a des cas difficiles. Il y en a en médecine : il y a ce qui se passe dans 98% des cas, ce qui se passe dans 90% des cas, et ce qui se passe seulement dans 1 à 2% des cas. C'est-à-dire qu'il y a des malades, pour lesquels on dit à l'examen qu'il s'agit d'un Pemphigus.

On recherche alors les anticorps dans la peau et on constate que le taux d'anticorps est légèrement positif, et on ne détecte pas d'anticorps circulants dans le sang. Pourtant on a la conviction que les symptômes sont ceux du Pemphigus. On va donc en pratique refaire les examens jusqu'à avoir une certitude. Mais ce n'est pas la majorité des cas. Normalement l'examen des différents points permet de faire le diagnostic de la maladie.

Si le malade a eu le traitement approprié pour le Pemphigus, alors que le test de présence d'anticorps était négatif, **cela veut dire que le médecin était convaincu qu'il s'agissait d'un Pemphigus, avait alors d'autres arguments lui permettant de poser le diagnostic de Pemphigus.**

Question : *Pouvez-vous préciser ce que sont les **anticorps circulants** ? Et si on peut rechuter dans la maladie Pemphigus, quand on n'a pas d'anticorps circulants ?*

- **Prof. Musette :** Les anticorps circulants sont des anticorps qui circulent dans le sang. On peut très bien rechuter [dans le cas du Pemphigus] si on n'a pas d'anticorps circulants.

On peut avoir présence d'anticorps pas très actifs par rapport à leur cible mais en grande quantité dans le sang, on n'a alors pas de maladie [Pemphigus] et un taux élevé d'anticorps. Par ailleurs on peut avoir des anticorps extrêmement actifs, mais à des taux très bas, et alors on va avoir du mal à détecter les anticorps, et pourtant la personne va avoir la maladie [le Pemphigus].

Il y a des cas encore plus compliqués : un test permet de détecter la présence d'anticorps, ce qui veut dire que l'on met la desmoglérine dans un tube, en vue de les détecter ; mais cette desmoglérine peut avoir une configuration un peu différente de la desmoglérine située dans la peau. On a alors du mal à détecter les anticorps, mais il s'agit de cas très particuliers.

Question : *Je comprends qu'on ne peut pas se baser sur le taux d'anticorps pour savoir si la personne va faire une rechute (ou pas) [de Pemphigus]. Est-ce exact ?*

- **Prof. Musette :** Normalement si, on peut se baser sur la présence d'anticorps pour savoir si le malade va faire une rechute ou pas, cela dans 90% des cas. C'est donc un bon indicateur. Si le taux d'anticorps d'une personne remonte très vite, avec des « petits » symptômes, comme une plaque sur le cuir chevelu, le médecin va décider de traiter tout de suite, anticipant une rechute. Le médecin se base ainsi beaucoup sur le taux des anticorps. Deux examens sont pratiqués : l'examen du sang, pour les anticorps circulants, l'examen de la peau, pour les anticorps déposés dans la peau.

Question : *Que veut dire traiter « vite » ?*

- **Professeur Musette :** cela dépend du choix fait par le médecin, de l'état clinique du patient... etc. Traiter « vite » veut dire que le médecin voit le patient en consultation, a demandé une prise de sang, reçu le résultat, si le malade présente des anticorps élevés, n'avait plus rien depuis six mois, et présente juste une plaque dans les cheveux, le médecin va proposer de traiter, recommencer une cure de RITUXIMAB si la dernière cure remonte par exemple à deux ans.

Question : *Peut-on avoir une cure de RITUXIMAB, sans corticoïdes ? Des essais thérapeutiques en ce sens ont-ils déjà été effectués ?*

- **Prof. Musette :** Non aux deux questions. Mais j'ai déjà traité des patients avec du RITUXIMAB et sans corticoïdes associés, cela dans quelques cas très particuliers, où il y avait une contre-indication sévère, par exemple dans le cas d'un Pemphigus sévère avec une contre-indication aux corticoïdes. Mais on ne peut pas généraliser. Je vais vous parler ensuite de « vraies » études thérapeutiques sur ce sujet.

L'exemple que je vous citais ne constitue pas un résultat établi.

L'association de corticoïdes au moment de la perfusion de RITUXIMAB permet aussi de traiter de possibles effets secondaires sur le moment, comme apparition d'urticaire...etc. Mais cette pratique pour éviter des effets indésirables est alors plus quelque chose de pratique. Il s'agit en fait en pratique d'empêcher l'apparition éventuelle d'une allergie.

Question : *Combien peut-on recevoir, au total, de cures de RITUXIMAB ?*

- **Prof. Musette :** Autant de cures de RITUXIMAB que nécessaire. Vous verrez dans le protocole de soins (*Protocole National de Diagnostic et de Soins – PNDS -consultable sur le site de la Haute Autorité de Santé – HAS*), qu'avec la phase d'induction (au départ), on traite à J0 (le premier jour) et J15 (le 15^e jour), et on peut recommencer à 6 mois, à 18 mois. C'est habituel. Mais il est aussi possible d'administrer une cure de RITUXIMAB tous les 6 mois, si nécessaire, si le Pemphigus est vraiment sévère et le nécessite. En pratique, dans un Pemphigus normal, on fait la cure de 2 perfusions, puis on arrête et on regarde ce qui se passe, avant d'envisager d'administrer éventuellement une nouvelle cure, si l'état du malade le requiert.

Question : *Qu'en est-il de la Pemphigoïde cicatricielle ?*

- **Prof. Musette :** C'est différent pour la Pemphigoïde cicatricielle. Un essai clinique va prochainement être mené concernant cette maladie. Nous allons élaborer, un « PHRC » [*un Programme hospitalier de Recherche clinique*] national, afin de comparer d'une part le RITUXIMAB et d'autre part l'ENDOXAN.

Il y a effectivement des cas de patients atteints de Pemphigoïde cicatricielles qui ont été collectés, qui ont fait l'objet de publications, mais il n'y a pas d'essai clinique en tant que tel pour la Pemphigoïde cicatricielle, comme dans le cas du Pemphigus.

Question : *J'aurais souhaité savoir l'origine de la maladie ?*

- **Prof. Musette :** Moi aussi, madame, j'aimerais le savoir [rire soutenu dans la salle]. Nous ne savons en effet pas pourquoi les lymphocytes B se mettent à dysfonctionner et à produire des auto-anticorps. Le corps médical n'a pas d'explication, à ce jour. Ce n'est pas une « maladie inconnue », parce que l'on sait que ce sont les anticorps qui provoquent la maladie, et on sait que ce sont les lymphocytes B qui génèrent les auto-anticorps. On sait également traiter et guérir la maladie dans 90% des cas. Mais on ne sait pas pourquoi ces auto-anticorps sont générés.

Question : *N'y-a-t-il pas une différence entre connaître l'origine et la cause d'une part et connaître les facteurs déclenchant d'autre part ? A-t-on des pistes ?*

- **Prof. Musette :** Il y a une différence : on peut très bien connaître les mécanismes qui font que cela dysfonctionne. On peut progresser dans ce sens-là, sans comprendre quels sont les facteurs à l'origine de la maladie. Il y a des pistes recherche : les lymphocytes B auto-actifs (contre soi-même) existent chez tout le monde, pour une raison encore inconnue, cela se généralise et ils se développent. C'est une piste.

Question : *Y-a-t-il des facteurs déclenchant, le stress est-il un facteur déclenchant ?*

- **Prof. Musette :** c'est tout le problème des facteurs immunitaires et des facteurs déclenchant. C'est vrai pour d'autres maladies auto-immunes, telles que la polyarthrite Rhumatoïde, ou la sclérose en plaque... Souvent les gens disent qu'ils ont été extrêmement stressés et que la maladie est apparue après ou les gens ne trouvent pas de causes particulières. Le rapport entre le stress et la réponse immunitaire est objectivé dans certaines expériences, ce n'est pas très établi scientifiquement mais pourquoi pas.

Question : *Et les médicaments ?*

- **Prof. Musette :** Il y a certains médicaments inducteurs de Pemphigus et Pemphigoïdes qui sont assez rares. Certains ont dit que cela pouvait être des infections parasitaires, il y a des causes qui peuvent être suspectées. On ne connaît pas tous les facteurs qui interviennent.

Un piste pour la Pemphigoïde bulleuse est que le système immunitaire de la personne âgée est complètement différent du système immunitaire de la personne jeune cela pourrait expliquer qu'il y ait moins de tolérance chez le sujet âgé. Le système immunitaire vieillit. C'est moins vrai pour le pemphigus.

Question : *Y-a-t-il une augmentation du nombre de cas de Pemphigus et Pemphigoïde ?*

- **Prof. Musette :** Je n'ai pas les chiffres exactes, mais on les mesure de mieux en mieux avec les centres de références maladies rares. On trouve donc plus de personnes malades mais c'est certainement un effet dû à un meilleur diagnostic. Et il ya des facteurs confondants : la population vieillît pour les pemphigoïdes bulleuses et les pemphigus sont mieux pris en charge par les centres de référence et les centres de compétences. Il y a eu de gros progrès.

Le Rituximab

Le rituximab est un anticorps qui reconnaît une molécule du nom de « CD-20 » qui est fixée sur les lymphocytes B. Lorsque cet anticorps contenu dans le rituximab se fixe sur le lymphocyte B porteur de CD 20, il induit la disparition des lymphocytes B. Donc on va soigner une maladie qui produit des anticorps, par un autre anticorps agissant sur les lymphocytes B.

Le problème est que le « CD-20 » est exprimé au cours de la différenciation des lymphocytes B, jusqu'au lymphocyte B très différencié, mais pas sur les plasmocytes qui produisent les anticorps. C'est-à-dire, la cellule B va devenir le plasmocyte, il va produire l'anticorps et il

disparaît. Quand on élimine les lymphocytes B avec l'anti CD20, mais on ne va pas éliminer les plasmocytes, cellules qui produisent les anticorps qui attaquent la peau.

Je me souviens de l'époque où nous avons traité le premier malade au monde avec du RITUXIMAB, alors que j'étais immunologiste, Chef de clinique à l'Hôpital Saint Louis, j'aurais pu me dire que la cellule qui va produire l'anticorps n'est pas touchée, que cela n'allait jamais marcher.

La médecine et la science ne sont pas toujours « corrélées ». A l'époque, la patiente était un cas extrêmement rare, pour laquelle aucune des thérapeutiques connues ne marchait. Un médicament venait de sortir dans le traitement du lymphome (en 1999 donc) pour enlever les lymphocytes B dans les tumeurs. Nous avons alors discuté avec les hématologues, qui nous ont suggéré d'essayer ce traitement, qui allait supprimer les lymphocytes B et de voir si ce traitement allait fonctionner pour le pemphigus.

Question : *Pourquoi, lorsque les lymphocytes B sont supprimés, ils arrivent quand même aux plasmocytes ?*

- **Prof. Musette :** La raison est que les plasmocytes ont besoin de se renouveler. Lorsqu'on élimine les lymphocytes B, dans les maladies auto-immunes, le plasmocyte qui produit l'auto-anticorps responsable de la maladie auto-immune ne peut pas être renouvelé. On élimine la source d'anticorps auto-immune (ici contre notre peau), en coupant le robinet de lymphocytes B. En revanche, les plasmocytes anti-infectieux restent.

Par exemple, si on traitait par RITUXIMAB les patients atteints par la grippe de 1918 dite « grippe espagnole », ils garderaient la mémoire de la grippe, mais perdraient la mémoire de leur réponse auto-immune. Cette tentative en 1999, en essayant le RITUXIMAB, n'était pas gagnée d'avance et a permis une avancée. Il faut savoir que les plasmocytes anti-infectieux, bien établis ne meurent jamais ou se renouvellent très petits (on ne sait pas exactement quel est le mécanisme), mais certains pensent qu'ils ne meurent jamais. Il est possible que des cellules restent quiescentes (ne meurent jamais).

De plus, les lymphocytes B produisant les anticorps jouent un rôle de régulation, d'activation du système immunitaire, de collaboration avec les lymphocytes T. Finalement, on prend la décision, en traitant avec le RITUXIMAB, d'éliminer les lymphocytes B pendant 6 à 9 mois chez un patient, alors que les lymphocytes B ont un rôle important !

Si on faisait la même chose sur les lymphocytes T en les supprimant, le patient serait alors sujet à des infections. Ce ne serait pas possible d'éliminer tous les lymphocytes T, parce que les personnes ne pourraient pas survivre à une élimination des lymphocytes T, du fait des infections qui se développeraient en leur absence.

En revanche, éliminer les lymphocytes B induit assez peu d'effets secondaires.

Question : *Peut-on dire que tous les lymphocytes B portent un « CD-20 » ?*

- **Prof. Musette** : Tous les lymphocytes B doivent porter un « CD-20 » naturellement. Si on administre du RITUXIMAB à une personne en bonne santé, on lui élimine tous ses lymphocytes B.

Quand on considère des patients traités par rituximab avec un Pemphigus embêtant ou grave ou qu'on n'arrivait pas à traiter par corticoïdes ou qui avaient des contre-indications aux corticoïdes (cf. une étude publiée dans « The New England Journal of Medicine »), dans 85% des cas les patients étaient en rémission après 2 ans. Cela s'associe à une diminution des anticorps anti-desmoglérines 1 et des anticorps anti-desmoglérines 3. Mais cela ne se vérifie pas chez tous les patients. C'est une des premières surprises que nous avons eues. **En fait les desmoglérines 1 suivent mieux l'évolution de la maladie que les desmoglérines 3 dans la plupart des cas**, mais il y a des patients chez lesquels il reste des anticorps. En revanche, les patients qui rechutent gardent eux toujours des anticorps. Il y a bien sûr toujours des cas particuliers. De façon générale, le critère déterminant pour vérifier cette présence d'anticorps anti-desmoglérines 1 et 3 est : le résultat des tests est-il supérieur à 20 ?

Lorsqu'on élimine les lymphocytes B, les lymphocytes B qui reviennent sont dits « naïfs », ils sont différents. On récupère des lymphocytes B « de bébé », comme ceux qui sont dans le cordon ombilical. Les lymphocytes B qui reviennent sortent de la moelle épinière et sont tous « naïfs ». Normalement, il n'y a plus de lymphocytes B générateurs de la maladie. Ils ont normalement été détruits.

Les plasmocytes sont les cellules qui produisent les anticorps. Le taux d'anticorps « IGG » ne bouge pas après le rituximab. On continue ainsi à produire des anticorps, raison pour laquelle on ne fait pas trop d'infections. En revanche, il y a un autre type d'anticorps qui est un « pré-anticorps », non encore arrivé à maturité, et celui-ci diminue un peu.

Dès le début, nous nous sommes posé la question des infections. En effet les anticorps contre la maladie diminuent, mais est-ce que les anticorps produits par exemple après la vaccination antitétanique ou le pneumocoque diminuent ? En fait, ils ne diminuent pas, et nous avons mesuré cela jusqu'à 6 ans.

Il n'y a donc pas de diminution des anticorps contre les agents infectieux. Pour expliquer cela, on pense que les plasmocytes anti-infectieux ont une demi-vie importante et vivent très longtemps comme dans le cas de la grippe de 1918. Et comme ils n'expriment pas le « CD20 » on ne les élimine pas. En revanche, ils n'ont pas besoin d'être renouvelés par les lymphocytes B. Ils se renouvellent et perdurent par eux-mêmes.

Question: *Pourquoi préconise-t-on le vaccin contre le pneumocoque ?*

- **Prof. Musette** : Il y a une grande différence entre la médecine et la science. C'est-à-dire que le fait de vous vacciner augmente vos chances de ne pas avoir d'effet secondaire infectieux. Vacciner est une mesure globale et schématiquement on comprend pourquoi il n'y a pas d'infections en enlevant les lymphocytes B comme c'est le cas lorsqu'on enlève les lymphocytes T. On ne peut pas survivre à une suppression des lymphocytes T.

Dans notre étude, en enlevant les lymphocytes B, nous avons eu trois effets secondaires infectieux sur 20 patients, et il y a quelques cas dans une autre étude, mais les effets secondaires infectieux ne concernent pas tout le monde tout le temps. Et nous voulions en comprendre la raison.

En revanche, par la suite, on prend des précautions avec les malades. On suit les vaccinations, on vérifie notamment que les malades n'ont pas d'hépatite B active, et d'autres points. C'est la différence entre ce que l'on comprend de la médecine du point de vue de la recherche et la médecine pratique. Il y a une différence et il ne faut pas utiliser les données de la science directement sur les malades.

Question : *Quel sont les effets d'une chimiothérapie ?*

- **Prof. Musette :** La chimiothérapie a pour effet de détruire les cellules qui sont en cours de multiplication et les cellules cancéreuses. Cela détruit aussi, en partie, par exemple les lymphocytes circulants, mais pas complètement, et également les lymphocytes T.

Par exemple dans le cas du HIV (sida), maladie dans laquelle les lymphocytes T sont détruits, avant les traitements récents, il y avait de très graves effets secondaires infectieux.

Question : *Certains malades nous appellent en nous disant qu'on leur propose une « chimiothérapie », alors qu'il s'agit de RITUXIMAB, et, à cause de ce mot, ils se disent qu'ils ont un cancer. Le mot de chimiothérapie provoque des craintes, associées au cancer (perte de cheveux...).*

- **Prof. Musette :** La chimiothérapie est normalement réservée aux petites molécules, toxiques. Or le **RITUXIMAB est un anticorps monoclonal**, ce qui est différent, utilisé par ailleurs dans le lymphome, c'est-à-dire un type de cancer, et qui **est plutôt une « biothérapie »**. Mais les abus de langage sont courants et vous avez raison de le souligner, car les mots peuvent avoir des effets dévastateurs. Cependant comme le RITUXIMAB est aussi utilisé dans le lymphome, il y a un abus de langage, courant, mais non justifié.

On parle de « biothérapies » parce qu'il s'agit de médicaments dérivés directement de molécules biologiques (tirées du vivant). L'anticorps est dérivé directement de molécules biologiques. On transforme des molécules qui sont normalement exprimées dans le corps humain. C'est une révolution majeure apparue à la fin du XXème et au XXIème siècle.

Question : *On entend dire que le RITUXIMAB est « chimérique », c'est-à-dire que dans sa composition il y a à la fois des molécules animales et des molécules humaines. Qu'en est-il ?*

- **Prof. Musette :** Cela a beaucoup évolué. En fait, au début le RITUXIMAB était produit en immunisant une souris et ajoutant une partie d'anticorps humains, pour que ce soit acceptable par l'homme et pour qu'il n'y ait pas de rejet. Par la suite, on a été capable de produire des anticorps complètement humains. Je ne sais pas ce qu'il en est des génériques du RITUXIMAB disponibles aujourd'hui, mais le **RITUXIMAB est constitué d'un mélange entre des molécules humaines et animales d'où le terme**

de chimérique. Mais cela ne pose aucun problème, parce que ce qui compte est la structure constituant le médicament.

Question: *On dit que plus la composition du RITUXIMAB est constituée d'éléments humains, et non animaux, moins cela aura de conséquences. Quelles conséquences ?*

- **Prof. Musette :** Plus le RITUXIMAB est constitué à partir d'éléments humains, plus on pense que les patients ne vont pas produire d'anticorps contre ce médicament pour le bloquer. C'est l'unique raison, et c'est également le cas pour les anti-TNF contre le psoriasis.

C'est vrai, mais cela va aussi dans le sens du développement des laboratoires. Les laboratoires sont allés vers des molécules, à juste titre, de plus en plus humaines, et disent que tel médicament complètement humain va être mieux toléré qu'un autre médicament qui est moins humain.

Question : *Pouvez-vous nous rappeler la signification de chaque syllabe dans le nom du médicament RITUXIMAB, car je crois que dans la dénomination commune internationale (DCI), chaque syllabe permet de comprendre de quoi est fait le médicament et comment il est produit ?*

RI TU XI MAB : chaque syllabe a un sens en effet. Par exemple : XI MAB dans RI TU XI MAB veut dire d'origine chimérique c'est-à-dire à la fois animal (murin c'est-à-dire souris) et humain. MAB veut dire Monoclonal Antibody c'est-à-dire anticorps monoclonal.

Question : *Pourquoi le RITUXIMAB s'appelle-t-il MABTHERA ?*

- **Prof. Musette :** MABTHERA est le nom de diffusion, en Europe, du médicament RITUXIMAB. RITUXAN est son nom de diffusion aux Etats Unis. En fait, les laboratoires commercialisent les médicaments, selon les pays, selon les noms qui « sonnent » le mieux dans la langue du pays. C'est le laboratoire Roche qui a décidé de donner le nom de MABTHERA au RITUXIMAB et aurait pu en donner un autre. Le MABTHERA est le nom commercial du RITUXIMAB, qui est le nom de la molécule active.

Les génériques doivent comporter le nom de la molécule active dans leur nom commercial.

Les anticorps que portent les lymphocytes B à leur surface, après le RITUXIMAB, sont plus divers et différents. Ils sont naïfs. C'est-à-dire qu'on a vraiment nettoyé le système immunitaire.

Nous avons comme résultat 86% de malades ayant la maladie contrôlée au bout de deux ans, dans le cas de ces Pemphigus très difficiles, avec une diminution ou disparition des lymphocytes B, une diminution des anticorps, et la restauration d'une diversité des lymphocytes B, très différente. Il s'agit de lymphocytes B qui sont naïfs, qui n'ont pas les mêmes anticorps à leur surface.

La question qu'on s'est posée était de savoir si nous avions une rémission, c'est-à-dire que les patients allaient rechuter ; ou bien si nous avions définitivement soigné les patients, question ambitieuse. On s'est demandé quelle était l'évolution au long cours pour ces patients.

Il s'agissait d'un nombre réduit de patients, une vingtaine. En fait, six ans et demi après, ces patients ont été revus, et les examens ont été refaits, à l'identique (anticorps, réponse lymphocytaire B...etc.). Il s'agissait de Pemphigus très difficiles à traiter, mais un tiers des patients n'avaient pas fait de rechute, et étaient donc guéris définitivement, ce qui est incroyable. Deux tiers des patients avaient fait des rechutes et étaient revenus. Pour 80% de ces deux tiers, du RITUXIMAB avait à nouveau été administré, ce qui avait contrôlé la maladie.

Ceci voulait dire à cette époque-là qu'il était possible de guérir du Pemphigus avec le RITUXIMAB, qu'il était aussi possible de rechuter après le traitement, mais que dans ce cas une nouvelle administration de RITUXIMAB marchait, informations importantes et positives.

Une question que l'on se posait était : est-ce que les lymphocytes B auto-immuns, qui ont l'anticorps qui reconnaît la desmoglérine à leur surface, disparaissent-ils ou pas ?

On voit chez les patients en complète rémission qu'ils diminuent très fortement, six ans et demi après (ce qui est très longtemps après) mais **qu'il existe encore en quantité moindre des anticorps qui reconnaissent la desmoglérine, qui sont de type « IgM », ce qui veut dire que ce sont des anticorps qui n'ont pas beaucoup d'affinités (d'attraction) avec la desmoglérine, ce sont des anticorps qui ne donnent pas la maladie ; d'ailleurs le Pemphigus à IgM n'existe pas comme type de maladie.**

Finalement il reste donc un embryon de réponse immunitaire, pas efficace, et la réponse efficace a quasiment disparu. Cela veut dire que la raison pour laquelle la maladie ne recommence pas est probablement due à un blocage à cet endroit-là. La menace de retour de la maladie est là, mais la maladie ne revient pas.

L'idée est que parmi les lymphocytes B, il existe des lymphocytes B qui sont capables de réguler l'immunité. On a montré que six ans et demi après un traitement avec le RITUXIMAB, chez les patients concernés et en rémission complète, il y avait plus de lymphocytes B régulateurs. C'est-à-dire qu'il y avait des lymphocytes B qui bloquaient la transformation des lymphocytes B IgM, en lymphocyte B IgG pathogènes. Et ces lymphocytes B sont naïfs. Cela veut dire que les lymphocytes B naïfs, comme ceux du nouveau-né, ont une capacité de blocage de l'auto-immunité.

Nous sommes arrivés au schéma suivant : le RITUXIMAB élimine les lymphocytes B qui donnent la maladie, mais aussi induit les lymphocytes B naïfs, qui bloquent le fait que ces

lymphocytes B puissent devenir des lymphocytes B qui produisent des anticorps qui vont faire la maladie.

Il y a donc deux mécanismes :

- L'élimination des lymphocytes B auto-réactifs ;
- Leur régulation ou leur blocage, pour éviter qu'ils ne reviennent.

Question : *Comprend-on pourquoi cela fonctionne ainsi ?*

- **Prof. Musette :** L'explication est que les lymphocytes B naïfs sont des lymphocytes B qui ont des propriétés régulatrices et qui sont secrétés tout au long de la vie, mais en grande quantité lorsque les enfants sont jeunes, pour éviter que le système immunitaire ne s'active contre soi-même.

Question: *Combien de temps les lymphocytes B naïfs vivent-ils ?*

- **Prof. Musette :** Les lymphocytes B vivent assez longtemps. En effet, six ans et demi après injection de RITUXIMAB, il y avait toujours des lymphocytes B naïfs. Le fait d'avoir bloqué, au moyen du RITUXIMAB, le renouvellement des lymphocytes B, n'empêche pas que soient produits six ans et demi après des lymphocytes B, régulateurs ou naïfs. Avec le RITUXIMAB on bloque à la fois les mauvais et les bons lymphocytes B. Les lymphocytes B naissent de la moelle osseuse, qui en produit en permanence, mais les nouveaux lymphocytes B produits sont naïfs, « propres » et régulateurs.

Question : *Vous nous avez parlé des interactions entre lymphocytes B et lymphocytes T. Etant donné que les lymphocytes B sont supprimés, que se passe-t-il concernant ces interactions ?*

- **Prof. Musette :** Il n'y a pas d'effets pour les lymphocytes T, du fait de la suppression des lymphocytes B au moyen du RITUXIMAB, parce que les lymphocytes T ont d'autres cellules qui les activent, des cellules présentatrices. Les lymphocytes T peuvent se passer des lymphocytes B, et peuvent dialoguer avec d'autres cellules. Il y a toujours des interactions entre les lymphocytes B et les lymphocytes T, mais dans une moindre mesure. Les lymphocytes B naïfs secrètent une substance qui bloque les interactions avec les lymphocytes T.

Question : *Pourquoi dit-on qu'en prenant du MABTHERA, on voit ses anticorps « formatés » ?*

- **Prof. Musette :** Avec le MABTHERA, le mécanisme du médicament est d'éliminer les lymphocytes B, jusqu'à ce qu'il n'y en ait plus aucun. Ainsi, les cellules qui reviennent sont différentes, et n'ont plus la mémoire des auto-anticorps à l'origine de la maladie. Après ce traitement, environ un tiers des patients ont été guéris définitivement. Dans les maladies bulleuses auto-immunes, c'est la première fois que l'on réussit à obtenir un tel résultat.

3- Traitement des malades moins graves

Après avoir observé que pour les patients les plus graves, six ans et demi après le traitement RITUXIMAB il y avait d'une part des patients qui étaient guéris, et d'autre part des patients dont la maladie était contrôlée en retraitant avec le RITUXIMAB, on s'est dit qu'on allait **essayer le traitement au RITUXIMAB pour tous les nouveaux cas de Pemphigus, quelle que soit la gravité.**

Il y a des Pemphigus avec des atteintes profuses (étendues) importantes, et d'autres avec des atteintes plus localisées. Nous avons comparé des patients traités de deux manières :

- Avec uniquement des corticoïdes, soit à une dose de 1mg par kilo / jour pendant 12 mois, dans les formes intermédiaires ou moyennes de Pemphigus, et 1,5mg par kilo/ jour pendant 18 mois dans les formes sévères, ou
- Avec un traitement extrêmement court, à une dose beaucoup plus faible de corticoïdes, soit 0,5mg à 1mg par kilo/ jour, selon la sévérité, pendant trois à six mois, combiné à du RITUXIMAB, au début d'abord, puis une seconde fois, à 1 an ou 1 an et demi.

Ainsi notre protocole a été conçu en tenant compte de ce que nous avons constaté précédemment.

En fait, mécaniquement, les patients qui se trouvent dans le « bras » (*le groupe*) avec du RITUXIMAB reçoivent trois fois moins de corticoïdes que ceux dans le « bras » (*le groupe*) avec uniquement des corticoïdes.

Le résultat de notre étude est complètement incroyable et constitue un progrès majeur :

- Le « bras » avec des corticoïdes : 30% de patients en rémission complète, à deux ans ;
- Le « bras » avec corticoïdes et RITUXIMAB : 90% de patients en rémission complète, à deux ans.

C'est un progrès majeur.

Question : *Avez-vous essayé le RITUXIMAB seul ?*

- **Prof. Musette :** De mémoire, nous avons utilisé le RITUXIMAB seul, chez un seul patient

Il faut savoir que ce que je vous présente ici est le résultat de 15 ans de travail, de recherches, de réflexions... etc. Ces études doivent être menées bien évidemment en tenant compte de ce que l'on pense, sans faire n'importe quoi et dans le respect des malades. C'est-à-dire que des personnes ont été incluses dans des protocoles, en suivant des règles d'éthique. Il y a une progression intellectuelle, sur 15 ans, qui a permis de créer quelque chose de logique et de construit, argumenté, cohérent, dans le respect des malades et des règles d'éthique. On ne fait pas n'importe quoi.

Par ailleurs, je ne prends pas la décision, seul, de traiter un malade avec du RITUXIMAB : il y a une personne humaine, on ne fait pas n'importe quoi.

Par exemple, dans la maladie lymphome, il y a des lymphomes du cuir chevelu, qui sont donc des tumeurs des lymphocytes B. Auparavant, le traitement consistait en : chimiothérapie

associée à du RITUXIMAB. Un jour, les médecins se sont aperçus que le RITUXIMAB seul marchait aussi bien, en fait parce que le RITUXIMAB détruit les lymphocytes B. Donc, désormais, dans les lymphomes du cuir chevelu, qui ne sont pas des lymphomes très graves, on traite avec du RITUXIMAB seulement.

Ainsi, le progrès est possible, mais en respectant un fonctionnement par étape et raisonné.

Question : *Quel a été le résultat pour le patient qui a eu du RITUXIMAB seulement ? Je précise que dans mon cas, le RITUXIMAB seul a fonctionné.*

- **Prof. Musette :** Cela a fonctionné dans ce cas précis, mais je préfère ne pas en parler, parce qu'il est prématuré de tirer des conclusions sur un ou quelques cas seulement.

Il faut savoir qu'une étude sur au moins 90 patients, publiée dans « Lancet » [Publication de référence dans le monde médical], demande un travail considérable.

Je ne peux pas dire, après avoir traité un ou deux patients avec du RITUXIMAB seul, et pour lesquels cela a marché, que l'on peut généraliser et que cela va marcher pour vous.

Question: *Est-ce qu'un jour il y aura un protocole avec le RITUXIMAB seul ?*

- **Prof. Musette :** Ce n'est pas d'actualité, mais c'est une hypothèse que je serai tenté d'essayer.

Question: *N'y aurait-il pas moyen d'utiliser autre chose que les corticoïdes, en association avec le RITUXIMAB ?*

- **Prof. Musette :** Dans cette hypothèse, on va pouvoir s'intéresser à la possibilité d'utiliser les inhibiteurs de la Thyrosinase de Bruton, un nouveau traitement, associé à du RITUXIMAB. On n'utiliserait alors pas de corticoïdes.

Question: *Vous avez rappelé tout à l'heure qu'en traitant un malade il s'agit d'une personne, mais cette personne, si elle prend des corticoïdes, va subir les effets secondaires.*

- **Prof. Musette :** Je vous comprends. Mais trois mois de corticothérapie, c'est peu.

Question : *Le malade a parfois été traité par corticothérapie au long cours, pendant 5 ou six ans, avec des effets secondaires associés !*

- **Prof. Musette :** Nous allons voir les résultats, y compris concernant les effets secondaires. La situation, selon laquelle les patients avaient les effets secondaires des corticoïdes, devrait changer : **Dans l'hypothèse, testée au moyen de ce protocole, les patients n'auraient que trois mois de corticothérapie.**

Remarque dans la salle [avec émotion] : *On me dit en rémission, mais j'ai toujours des symptômes, résultant selon moi à priori de la corticothérapie au long cours et le RITUXIMAB ne m'est pas proposé.*

- **Prof. Musette :** Je comprends tout à fait, Madame. Mais, en fait, il s'agit d'une question, intime, du rapport ou de la relation entre le malade et son médecin. Il s'agit de savoir quel est l'objectif. Concernant votre cas particulier, je ne peux pas répondre, parce que je ne suis pas en consultation.

Pour apporter une réponse à votre question, je vais prendre l'exemple du psoriasis. Il y a des patients qui ont des taches de psoriasis un peu partout sur le corps, mais cela ne les dérange pas trop. Alors, on ne va pas leur administrer une biothérapie. En revanche, dans le cas d'un malade pour lequel son psoriasis ne lui atteint que les ongles sur une petite surface, mais avec une importante répercussion pour cette personne, on va alors lui proposer un traitement maximum. C'est cela que le médecin doit mesurer, c'est-à-dire l'impact de la maladie sur la vie du patient.

Je peux vous délivrer une information scientifique sur l'état ou l'avancement de la pratique et de la recherche sur les maladies. Cependant, je vois des patients quotidiennement et il y a un échange et une discussion entre nous, lors des consultations. J'écoute leurs difficultés et la façon dont ils ressentent leur maladie. Je comprends par ailleurs tout à fait votre question, mais elle relève du rapport intime entre le malade et son médecin.

Il faut savoir, par ailleurs, que tout traitement a ses avantages et ses inconvénients. Même si le RITUXIMAB constitue une avancée et un progrès, majeur, il y a tout de même quelques risques. C'est un médicament qui n'est pas totalement anodin. Donc, à un patient, que le médecin n'estime pas en situation de rechute, il ne va pas proposer à priori de RITUXIMAB. Par contre, s'il y a une souffrance, le médecin va intégrer cet élément. Mais la question est très difficile. Il faut voir les personnes et discuter avec elles, en consultation, pour pouvoir apporter une réponse. Schématiquement, en cas de rechute, soit celle-ci est évidente et on propose de refaire du RITUXIMAB, soit ce n'est pas évident. De plus, il y a des éléments objectifs et constants, mais chaque patient est différent. Il faut que le patient et le médecin discutent, apprécient la situation exacte du patient et sa manière de la vivre.

Question : *Lorsqu'un patient entre dans le protocole tel que celui que vous nous présentez, y-a-t-il des limites ?*

- **Prof. Musette :** Oui, bien sûr. Le protocole est publié depuis 2017. Il va y avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Par ailleurs, dans un protocole, concernant les lésions, on est obligé de mesurer les lésions. On est obligé de les voir, avant et après le traitement.

Question : *Cela veut-t-il dire que, par exemple la personne qui posait à l'instant sa question pourrait entrer dans un protocole, ce en fonction de la nature et de l'étendue des lésions ? ou bien ce ne serait pas possible, parce que ses lésions ne sont pas facilement visibles ?*

- **Prof. Musette :** Le protocole est terminé. Nous sommes aujourd'hui hors protocole. Dans le cas de cette personne, c'est une question de discussion entre elle et son médecin, de qualité de la relation.

Question : *Concernant le RITUXIMAB, n'y-a-t-il pas aussi une question de prix du médicament RITUXIMAB, pour l'hôpital ? Pourrions-nous avoir des restrictions, par exemple parce que l'hôpital pourrait considérer que c'est un traitement cher ?*

- **Prof. Musette :** Non. Ce traitement n'est pas trop cher, par rapport à d'autres traitements, si on ne considère que le coût du médicament, sans intégrer le coût de

l'hospitalisation. Il y a des médicaments beaucoup plus chers, par exemple dans le psoriasis. Je ne vois pas comment nous pourrions être embêtés au motif du coût du médicament (RITUXIMAB), pour une maladie rare, concernant un traitement très efficace, mis en œuvre sur un nombre limité de patients, cela ne constitue pas un problème financier (cf. nombre limité de malades).

Les enjeux, de types financiers par exemple, sont plutôt dans le cancer. En effet, le cancer est une maladie assez fréquente, pour laquelle les thérapeutiques qui changent fréquemment et sont très chères. Alors que le RITUXIMAB est un médicament ancien maintenant. Si les médecins sont embêtés pour raisons de coût, c'est dans le cancer.

Question : *Certains patients nous ont dit, alors qu'ils étaient traités dans un hôpital militaire, avoir entendu l'hôpital dire qu'ils ne faisaient plus le RITUXIMAB, qu'il fallait alors aller dans un autre hôpital pour en bénéficier. Qu'en pensez-vous ?*

- **Prof. Musette :** Votre question concerne l'organisation de la médecine militaire. Il y a, malheureusement, un important désengagement de l'Armée dans la médecine. Par exemple, l'hôpital du Val de Grâce a été fermé. Il me semble que le service de dermatologie de l'hôpital Percy aussi. C'est un problème, général, de désengagement de l'Armée dans la médecine thérapeutique.

Question: *Nous, en Belgique, ne sommes pas traités avec le RITUXIMAB. Nous avons uniquement, comme traitements, le CELLCEPT et les corticoïdes. Pourquoi ? Alors il faut venir en France, pour être traité.*

- **Prof. Musette :** Je ne sais pas. C'est étonnant. Cela m'étonnerait qu'en Belgique on n'utilise pas le RITUXIMAB. Je n'ai pas la réponse. L'information concernant le RITUXIMAB est connue dans le monde entier, aux USA, au Japon, en Europe... etc.

Remarque : *Il y a, à l'hôpital Avicenne, plusieurs malades, sont venus de Belgique. Il en est de même au centre de Rouen.*

- **Prof. Musette :** Je comprends.

Remarque : *[avec émotion]: Je suis moi d'origine cubaine, et à Cuba, nous n'avons pas de moyens, comme dans les pays développés. Franchement, chez nous, on fait tout, sans aucun moyen. La maladie Pemphigoïde, à Cuba, n'est pas connue des médecins. De même qu'en Belgique, on n'est pas traité comme en France.*

- **Prof. Musette :** Nous, la communauté scientifique et les médecins menant des travaux de recherche, communiquons les résultats de nos travaux dans des revues scientifiques ou lors de congrès. J'étais, récemment, à Singapour, pour faire un exposé sur le RITUXIMAB. Le RITUXIMAB est utilisé à Singapour. Des médecins de Malaisie, d'Indonésie, étaient venus au Congrès. Ces médecins vont diffuser l'information dans leur pays, pour que le traitement soit utilisé là-bas.

Concernant le point que vous soulignez [la différence entre les pays], moi je suis d'accord. Mais, vous comme moi, ne pouvons pas avoir une action directe sur ce point. On ne peut pas prendre son téléphone, appeler les gouvernements, et leur dire de changer telle ou telle manière de faire dans leur pays. Cela ne marche pas ainsi. En revanche, pour nous médecins,

le fait de publier les résultats d'études, d'aller dans les congrès, et de faire connaître les résultats de ces études, cela va aboutir, à terme, à ce que les choses changent.

L'organisation de la santé au niveau mondial fait que lorsqu'il y a une découverte ou avancée, celle-ci soit publiée dans une revue scientifique médicale, avec des répercussions dans le monde entier. Et alors, même si on n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament, on peut se prévaloir, lorsqu'un médecin soigne un patient, du fait que le résultat d'une recherche a fait l'objet d'une publication.

Responsable de l'APPF : *Nous verrons, cette après-midi, comment les médecins spécialistes des maladies rares se regroupent, au niveau européen, et forment ainsi un réseau, afin de mieux diffuser les bonnes pratiques. Nous avons, par ailleurs, plusieurs pays européens qui souhaitent que les malades des différents pays se constituent en associations de malades, afin de compter, demander, et obtenir des avancées. L'idée est de se regrouper, entre pays, en vue d'avoir un certain poids, face à ces nouveaux médicaments.*

- **Prof. Musette :** Le rôle des associations est important. Pour reprendre le cas du mélanome, un nouveau traitement va être utilisé chez un patient, à Rouen. Ce traitement coûte très cher. Nous médecins avons commencé à dire ce que nous allions faire. L'hôpital a posé des questions, étant donné le coût, élevé, du traitement. Les associations de malades sont intervenues et le problème [initial, de coût du médicament] a été réglé. En résumé, le travail du médecin est d'apporter la preuve de l'efficacité d'un traitement, de continuer à traiter les patients et de faire les bons choix. Cela fonctionne ainsi dans les pays démocratiques : s'il y a une pression des citoyens, un scandale possible parce qu'un médicament disponible n'est pas utilisé ayant pour effet que les personnes sont mal soignées dans un pays, ce n'est pas tolérable pour un gouvernement. En revanche, les collaborateurs des ministères, conseillers... etc., ne savent pas tout, ont de nombreux dossiers en charge, et cela peut être un facteur explicatif. En fait, nous sommes dans un monde, dans lequel il faut se battre, constamment, parce que les choses évoluent beaucoup et vite, en cette fin de XXème et début de XXIème siècle, dans le domaine médical et de la science. C'est ainsi une bataille constante, pour tous les sujets, qu'il convient de mener.

Question : *Y-a-t-il des études [avec le RITUXIMAB] dans le cas de la Pemphigoïde cicatricielle ?*

- **Prof. Musette :** Il y a des cas où le RITUXIMAB marche, dans le cas de la Pemphigoïde cicatricielle. Nous allons, prochainement, commencer une étude, de même ampleur que celle-ci [pour le Pemphigus], mais pour la Pemphigoïde cicatricielle et les Pemphigoïdes des muqueuses. A priori, dans cette étude, il y aura un bras avec ENDOXAN, un bras avec RITUXIMAB. Le PHRC, qui est le programme de recherche hospitalier, a été écrit, de façon rigoureuse, par M. Pascal Joly, Mme Catherine Prost, et moi-même (qui suis responsable de la partie analyse immunologique). Nous avons obtenu un PHRC national, ce qui n'est pas facile. L'étude devrait commencer en 2019. Il faut comprendre que nous, médecins, sommes bloqués par des problèmes administratifs, compliqués. Mener une étude n'est pas évident. L'idée est de voir, sur la base de la population de malades rentrant dans

l'étude, si le RITUXIMAB est plus efficace que l'ENDOXAN, et si oui dans quelle mesure.

Remarque de l'association : *Il faut savoir que pour cette étude le médecin proposera au patient d'intégrer l'étude thérapeutique. Le patient aura un protocole, détaillant ce à quoi le malade s'engage et ce qui va se passer. Le patient devra le lire, puis donner (ou non) son consentement. A tous moments, le malade pourra arrêter de participer à l'essai thérapeutique, s'il le souhaite.*

- **Prof. Musette :** Il faut savoir que c'est une maladie, dans laquelle il peut y avoir des rechutes. En cas de rechute de malades participant à l'essai, ce sera géré, au cas par cas de façon adaptée.

Question : *Si on écarte l'argument du coût du RITUXIMAB, cela veut dire que le RITUXIMAB va être proposé dans les cas de maladie sévère, ou de rechute, ou suite à un événement qui le justifie. Selon ma compréhension, l'idée est que ne sont pas justifiés les cas où la maladie est active, mais n'est pas « dérangement » pour la vie du malade. Nous savons, par notre vécu, qu'il peut y avoir des signes, légers au début, qui augmentent par la suite. Pour quelle raison n'autorise-t-on pas ces patients à bénéficier d'une cure de RITUXIMAB au moment où cela démarre doucement, pour éventuellement éviter de provoquer la suite, qui est beaucoup plus importante et sans doute plus difficile à traiter après. C'est pour moi une contradiction, que je n'arrive pas à comprendre.*

- **Prof. Musette :** Je vous remercie pour votre question, parce que c'est exactement la question que nous nous sommes posée, en 2017, au moment de la publication de l'article. Nous y avons répondu et le tableau est là : si on utilise la corticothérapie, seule, en première intention (au départ) dans un Pemphigus, il y a 30% de malades dont le Pemphigus est « contrôlé », à mettre en parallèle d'un résultat de 90% de malades dont la maladie est « contrôlée », avec du RITUXIMAB. Cela veut dire qu'il faut utiliser, tout de suite, en première intention, le RITUXIMAB. Je suis d'accord avec vous, au vu des résultats de cette étude. C'est un résultat qu'il a fallu prouver au moyen d'un essai thérapeutique et ce n'était pas évident au départ C'est-à-dire **qu'on a le droit maintenant de proposer le RITUXIMAB en première intention, suite à cette publication.**

Remarque: *Vous parlez, vous, de la première intention. Je vous parle, moi, de la vie quotidienne du malade, au long cours, jusqu'à son décès, qui peut avoir une maladie active, sans être en danger à un moment donné. C'est différent, selon moi.*

- **Prof. Musette :** A ce moment-là, il faut utiliser la thérapeutique la plus efficace et le RITUXIMAB. Il n'y a pas d'hésitation à avoir, selon moi.

Remarque: *Si. Il y a une hésitation, parce que si vous interrogez les malades ici présents, même des années après, les désagréments de la maladie active sont toujours là.*

- **Prof. Musette :** Effectivement, la maladie peut rechuter. On a vu qu'il y a rechute dans deux cas sur trois. A cet égard, c'est la décision du médecin, de réutiliser le RITUXIMAB, ou pas, en cas de rechute. Cela dépend de la gravité de la rechute. Une maladie qui ne rechute pas et qu'on a traitée par le RITUXIMAB, cela fait partie des 10% qui ne « répondent mal » au RITUXIMAB.

Remarque: *Je parle des lésions qui apparaissent de temps en temps, et ne gênent pas. Vous faisiez référence tout à l'heure à l'exemple de l'atteinte aux ongles. C'est ce dont je parle.*

- **Prof. Musette :** Votre question a un rapport avec la relation entre le malade et le médecin, et est aussi liée à la question du rapport entre bénéfice et risque d'un traitement. A nouveau, je ne peux pas répondre dans votre cas précis, parce que cela relève de la relation « intime » entre les deux personnes que sont le malade et son médecin. Lorsque je vois en consultation quelqu'un qui a des « petites » rechutes, alors qu'à l'issue de dix jours de corticothérapie locale ces lésions disparaissent, je ne vais pas « sortir le gros arsenal » et proposer le RITUXIMAB. C'est la question : bénéfice-risque. En revanche, si cette personne a quelque chose d'handicapant, comme une ou des lésion(s) dans la bouche, localisation où les lésions sont très embêtantes, cela justifie d'utiliser le RITUXIMAB.

Mais, si objectivement, je pense que s'il n'y a pas d'indication pour un médicament (le RITUXIMAB, par exemple), alors je ne prescrirai pas le médicament. Par contre, comme dans le cas du psoriasis des ongles dont je parlais précédemment, une petite lésion peut « pourrir la vie » de quelqu'un, ce qui amène le médecin à faire un « pas thérapeutique » que l'on peut considérer « excessif », mais qui en fait ne l'est pas, au vu de la demande exprimée par le patient. C'est compliqué. Je ne peux pas répondre de façon générale, sans avoir vu la personne en consultation. Devant un auditoire, comme vous aujourd'hui, je ne peux répondre. Il faut comprendre aussi que cela dépend également des médecins. Les médecins sont des personnes comme les autres, et ont chacun une vision du risque, qui est scientifique, rigoureuse, et médicale, mais qui n'est pas absolue. En soi, la définition du risque n'est elle-même pas absolue. La définition du ressenti du malade n'est, elle aussi, pas absolue. C'est pour cela que ces questions font partie de la relation entre la malade et son médecin, doivent être l'objet d'une discussion.

Question : *Quand on a des problèmes, après avoir arrêté les traitements, et qu'on continue à avoir des symptômes, on considère, donc, étant donné qu'on n'a plus de bulles, qu'il ne faut surtout plus utiliser de cortisone. Est-ce bien cela ?*

- **Prof. Musette :** Par exemple, vous pouvez avoir un sentiment de « peau sèche » alors que votre maladie bulleuse est complètement guérie. Il y a d'autres causes de sécheresse de la peau, comme il y a d'autres causes de « grattage ». Le médecin peut donc penser que ces symptômes ne sont pas en rapport avec le Pemphigoïde. Par exemple, lorsqu'on fait des enquêtes auprès des patients, il y a des choses qui n'étaient pas connues, le fait, par exemple, que l'on guérisse complètement d'une lésion buccale, mais que l'on puisse avoir encore une sensation désagréable dans la bouche. S'intéresser à cela est un progrès que l'on fait. Ce sont des choses que l'on découvre, en interrogeant les patients. **Les patients disent que finalement après leur guérison, la bouche n'est pas redevenue normale. Il y a l'ancienne attitude de la médecine, qui était de dire au patient que puisqu'il est guéri, c'est bon. Il y a par ailleurs la façon, moderne, de la médecine, qui consiste à chercher à apporter une réponse à cette demande du patient.** Mais la question est de savoir quelle réponse doit être apportée : avec des traitements locaux?, avec des traitements de confort ? Alors que le test de présence d'anticorps est négatif, le médecin ne pas remettre du RITUXIMAB,

juste du fait d'une sensation désagréable dans la bouche. Ainsi la médecine doit traiter ces demandes, au cas par cas. Ce n'est pas simple.

Question: *Ne serait-ce pas l'occasion de dire que le médecin hospitalier devrait justifier ce qu'il prescrit ? Doit-il se justifier vis-à-vis de son hôpital ?*

- **Prof. Musette :** Non. Pour prescrire un traitement, le médecin doit être convaincu qu'il s'agit du traitement qu'il doit prescrire au malade, et ce en accord avec le malade. Le médecin n'est pas du tout obligé de se justifier vis-à-vis de l'hôpital. Il n'y a d'ailleurs peu de contrôles. J'en suis sûr. Dans le cancer, par exemple, vous êtes obligé d'avoir eu des échecs avec le traitement de première intention, avant de pouvoir utiliser certains traitements, en deuxième ou troisième intention. Ou pour utiliser les anti-TNF, dans le psoriasis, vous êtes obligé d'avoir eu des échecs avant avec le traitement de première intention préconisé pour le psoriasis. En revanche, le Pemphigus est une maladie rare, et la décision est laissée à l'appréciation du médecin.

Question: *Vous parliez du ratio bénéfice-risque. Peut-on dire un mot de la LEMP ?*

- **Prof. Musette :** La LEMP est une atteinte cérébrale, due à la réactivation d'un virus. C'est une maladie, très grave, dégénérante du cerveau, liée à l'utilisation de multiples immunosuppresseurs, y compris du RITUXIMAB. **La LEMP a été décrite surtout chez des personnes ayant des polyarthrites rhumatoïdes, et qui avaient plusieurs immunosuppresseurs.** C'est pour cela que je considère que dans le Pemphigus **il faut utiliser les corticoïdes avec du RITUXIMAB, ou les corticoïdes avec du CELLCEPT, mais pas les corticoïdes associés à la fois au RITUXIMAB et au CELLCEPT. Le CELLCEPT est un autre immunosuppresseur que le RITUXIMAB.** Il n'y a aucune démonstration mettant en évidence qu'utiliser plusieurs immunosuppresseurs différents, dans le Pemphigus, soit plus efficace qu'un seul. Alors, autant n'utiliser qu'un seul immunosuppresseur, à savoir le plus efficace, associé toujours à un peu de corticoïdes. On peut, par ailleurs, être amené à utiliser un autre immunosuppresseur, mais ce pour des raisons médicales. Il faut savoir que multiplier le risque d'effets secondaires n'est pas souhaitable.

Question: *Je crois que rien n'a été publié à ce sujet. Un de vos confrères disait qu'il ne fait jamais de RITUXIMAB en même temps que l'IMMUREL ou le CELLCEPT, mais certains médecins continuent à le faire. Qu'en pensez-vous ?*

- **Prof. Musette :** Il n'y a pas de publication sur ce sujet. C'est exact. Mais le confrère que vous citez et moi partageons le même point de vue par rapport à cette question, sans nous être concertés. Il faut savoir qu'il y a aussi des cas particuliers. Je pense que les immunoglobulines, associées au RITUXIMAB, sont un traitement qui ne sert à rien. Les américains l'utilisent, suite à une publication d'article. Par exemple, au centre de Rouen, est arrivée il y a un an environ une personne avec un décollement cutané, de Pemphigus, sur quasiment 100% de la surface du corps. Dans un cas extrême comme celui-là, j'ai utilisé les deux traitements en même temps, alors que ce n'est pas une pratique que l'on recommande de façon générale. On a mis : des corticoïdes à dose forte, des immunoglobulines, et le RITUXIMAB en même temps. Il fallait agir, parce qu'il y avait un risque vital, du fait du décollement cutané. J'ai préconisé quelque chose, qui n'est pas un dogme, pour être efficace immédiatement

dans un tel cas extrême. Ainsi, un médecin peut être amené à prendre des décisions médicales, alors que ce qu'il va pratiquer n'est pas recommandé de façon générale, par exemple s'il y a un risque vital. C'est toute la difficulté de la médecine, et aussi la raison pour laquelle c'est un métier. Sinon, vous iriez sur internet, qui vous sortirait un traitement [rire dans la salle].

Question: *Est-il prévu de délivrer le RITUXIMAB, en ambulatoire, pour éviter le(s) séjour(s) à l'hôpital?*

- **Prof. Musette :** Cela pourrait être pratiqué en hospitalisation à domicile, sous forme de perfusion. Pour moi, les malades ne viennent pas souvent à l'hôpital. Les patients viennent pour le RITUXIMAB à J0, à J15, à un an, et éventuellement ultérieurement si besoin. Ce n'est pas fréquent. **Ce ne serait pas impossible, théoriquement, d'administrer le RITUXIMAB en hospitalisation à domicile.** Il faut savoir que le Pemphigus est une maladie complexe, et un contact régulier avec le médecin qui vous suit est une bonne chose. Moi, je préfère voir les patients.

Question: *Une personne dans la salle demande ce qu'il en est de la fatigue.*

- **Prof. Musette :** La corticothérapie excite au début, et on peut être fatigué par la suite.

Question: *Dans le protocole dont vous avez parlé, vous avez parlé de J1, de J15 et un an après; mais pourquoi pas six mois après la première administration de RITUXIMAB ? Par exemple, mon mari a comme protocole : six mois, un an, et 18 mois. Pourquoi ?*

- **Prof. Musette :** La raison en est que le peu de rechutes, dans le bras RITUXIMAB, qui surviennent, surviennent à 12 mois. D'où l'idée qu'il faut faire le RITUXIMAB à six ou neuf mois. On ne le sait pas. Dès six mois, il y a des patients qui commencent à être en rémission complète. A 18 mois, il y a 76% dans le bras RITUXIMAB, au regard de 9% dans le bras avec corticoïdes seuls. Donc, le RITUXIMAB induit une réponse plus rapide que les corticoïdes, seuls. IL y a un effet, rapide, du RITUXIMAB, qui est indéniable.

De plus, le délai, pour obtenir une complète rémission, c'est-à-dire une rémission sans traitement, est de neuf mois dans le bras RITUXIMAB et de 22 mois dans le bras avec les corticoïdes seuls.

Enfin, et c'est le résultat le plus intéressant, le temps pendant lequel on reste guéri, est de deux mois en moyenne avec les corticoïdes, et de 15 mois en moyenne avec le RITUXIMAB avec les corticoïdes, soit un temps moyen sept fois plus élevé.

Les rechutes

Les rechutes ont lieu lorsque les anticorps augmentent. Et en fait, c'est le cas essentiellement dans le bras avec les corticoïdes seuls. Cela survient, et tout le monde l'a constaté, à la diminution au niveau de 20mg des corticoïdes. En dessous de 20mg, c'est là que les maladies auto-immunes rechutent de façon générale.

La tolérance/ Effets secondaires

La tolérance est meilleure dans le bras RITUXIMAB que dans le bras avec les corticoïdes, avec une différence assez importante en termes d'effets secondaires chez les patients, de l'ordre de 30% d'effets secondaires dans le bras RITUXIMAB, et le double dans le bras avec les corticoïdes. C'est intéressant, parce que les principaux effets secondaires sont : diabète, syndrome de Cushing, myopathie, effets cardio-vasculaires, fractures ; soit tous les effets secondaires des corticoïdes, donnés en plus grande quantité, plus longtemps. Ainsi le RITUXIMAB permet de diminuer les effets secondaires des corticoïdes. Concernant les infections, il n'y en a que dans 11% des cas.

Question: *C'est pour cela que les patients, même lorsqu'ils sont guéris de leurs bulles, il leur reste les effets secondaires de la corticothérapie. Ainsi, ils ne s'estiment jamais guéris, parce qu'on ne revient jamais comme avant. Quand on a des fractures osseuses, des problèmes cardiaques, et des problèmes d'yeux, c'est pour la vie...*

- **Prof. Musette :** Selon le « terrain » du malade, les effets secondaires peuvent s'améliorer, s'arrêter, ou perdurer. Cela dépend du « terrain » du malade. Les effets secondaires sont, majoritairement, dus aux corticoïdes. Dans le bras RITUXIMAB, il y avait un peu de corticoïdes. Par exemple, les infections sont un effet secondaire possible du RITUXIMAB et également des corticoïdes.

Question: *Tous les malades parlent de la fatigue, en répondant à une enquête que nous avons menée à l'APPF. Qu'en est-il ?*

- **Prof. Musette :** Les personnes qui ont un Pemphigus et qui sont traitées sont fatiguées, en général. Mais, la maladie, la prise en charge, les soucis associés, fatiguent. Il y a des hospitalisations, des traitements multiples ; cela peut être compliqué, et cela fatigue.

En résumé

Dans le bras RITUXIMAB, il y a 2,6 fois plus de rémissions complètes, une rémission sept fois plus longue, une quantité de corticoïdes absorbée trois fois moindre, et deux fois moins d'effets secondaires, que dans le bras avec les corticoïdes seuls.

C'est le résultat que nous avons publié dans « The Lancet » en 2017.

IV- Les nouvelles stratégies/ Recherche de nouveaux traitements

Parmi les nouvelles stratégies, je vais vous citer deux choses :

- Un nouveau traitement, objet d'un essai mondial, au sujet duquel j'ai eu des nouvelles, lorsque j'ai été à Orlando, qui concerne la Tyrosinase de Bruton.

- Une autre piste, envisagée dans le cas de la souris.

1- La Tyrosikinase de Bruton (essai clinique PRN 1008)

Le lymphocyte B a son anticorps à la surface, pour que lorsque l'antigène (desmogléine) vient s'y fixer, cela active la cellule B et qu'elle se transforme en plasmocyte, c'est-à-dire qu'elle s'active. Il faut que cela passe par les molécules appelées du nom de Tyrosikinase de Bruton. Lorsqu'on inhibe la Tyrosikinase de Bruton, on inhibe l'activation des lymphocytes B, de façon générale.

On ne supprime pas les lymphocytes B, mais les empêche de s'activer.

La Tyrosikinase de Bruton est une petite molécule, et il y a un effet plus général lorsqu'on l'inhibe (la stoppe), notamment : sur les « macrophages », sur l'inflammation, sur la réponse auto-immune. Cet effet, plus général, est également de nature complexe.

Cet essai en est à un stade très préliminaire. Les résultats ne sont pas publiés, ne sont pas analysés, à ce stade. Il est donc très difficile, à ce stade, de parler des éventuels effets secondaires de cette thérapie. Nous n'avons que des résultats préliminaires, à ce stade. J'étais très récemment à Orlando, et ai vu le médecin australien qui coordonne cette étude internationale, qui n'en est qu'à un stade très préliminaire, à ce jour. A ce stade, elle trouve qu'il y a de 40 à 60% des patients, avec un Pemphigus, qui répondent à ce traitement, et, avec un nombre très limité de patients, elle ne constate pas d'effet secondaire majeur.

Ce que je veux vous dire est que cet essai est aussi mené en France.

Question: *Ce nouveau médicament, PRN-1008, se prend en comprimé, est donc assez facile à prendre ?*

- **Prof. Musette :** Pour ce nouveau médicament, nous n'en sommes qu'à l'étude préliminaire. En revanche, tout ce que je vous ai exposé précédemment, avant de parler de ce nouveau médicament, il s'agit de choses sûres, validées. Pour ce médicament, on en est au stade de l'étude préliminaire seulement. Le médicament est actif au bout de 2 à 4 semaines. L'activation est à priori plus rapide que le RITUXIMAB, pour lequel le délai est de 3 à 6 mois.

Question: *Ce médicament est-il combiné avec de la corticothérapie ?*

- **Prof. Musette :** On peut traiter tous les patients, mais cet essai est compliqué. C'est-à-dire que les patients peuvent être inclus dans l'étude, même s'ils ont déjà un peu de corticothérapie, du moment qu'ils rechutent.

Question: *Ce médicament est-il couplé avec un autre ?*

- **Prof. Musette :** On peut utiliser d'autres médicaments, mais on ne met pas plusieurs médicaments en même temps.

Question: *ce médicament est pour quelles indications ?*

- **Prof. Musette** : L'indication de ce médicament est pour les Pemphigus qui rechutent. Mais je ne peux pas vous donner de détails précis, parce que je ne fais pas partie de ce protocole.

Question: *Combien de temps faut-il prévoir, entre les résultats de cette étude et l'utilisation éventuelle par des malades ?*

- **Prof. Musette** : Tout d'abord, cela dépend des résultats de l'étude, parce que si le résultat de l'étude est moyen ce n'est pas la même chose que si le résultat de l'étude montre que le médicament est très performant. C'est une étude ouverte. Je ne sais pas exactement combien ils prévoient de recruter de patients. **On en saura plus dans un ou deux ans.** Une étude similaire a déjà été menée chez le chien. Les résultats seront connus bientôt.

2- Piste de traitement chez la souris

Il faut savoir qu'il y a des cellules, dans les leucémies chez l'enfant, qui sont capables de tuer les cellules leucémiques. On prend un lymphocyte T. On lui met un anticorps dessus, qui va reconnaître, par exemple, le CD-20. **Le lymphocyte T, modifié, va être injecté chez le patient, se fixer sur les lymphocytes B, et les tuer.** En revanche, ce n'est pas l'anticorps qui tue les lymphocytes B, mais c'est la cellule T. C'est l'idée d'un traitement qui a déjà été utilisé aux USA.

A l'Université de Pennsylvanie, une chercheuse a eu l'idée de prendre un lymphocyte T, et de lui rajouter la desmogléine. Donc les lymphocytes B, qui reconnaissent la desmogléine, vont se coller aux lymphocytes T, qui vont les tuer. Ainsi, **les lymphocytes B qui reconnaissent la desmogléine sont détruits. On se dit que si on détruit les lymphocytes B qui reconnaissent la desmogléine, on va pouvoir éliminer les lymphocytes B qui causent la maladie.**

Jusqu'à présent, cela ne marche que chez la souris, et le passage de ce traitement à l'homme est pour le moins hypothétique. C'est un exemple de progrès, conceptuel, qu'on peut faire. C'est-à-dire qu'avec le RITUXIMAB on élimine tous les lymphocytes B. Or, avec ce système de régulation, on éliminerait tous les lymphocytes B qui reconnaissent la desmogléine, la cible du Pemphigus. Le lymphocyte T est plus fort que le lymphocyte B et est cytotoxique (il tue directement).

Question: *Qu'en est-il de la RGX-113, un nouveau médicament en cours de développement, au sujet duquel nous avons vu un article ?*

- **Prof. Musette** : Je ne le connais pas. Savez-vous ce que c'est comme type de molécule ? Peut-être que d'autres médecins sont au courant ou connaissent ?

Question: *Si le traitement que vous présentiez marche pour la souris, pourquoi est-ce complexe de faire la même chose sur l'homme ?*

- **Prof. Musette** : Chez l'homme, on doit avoir une cellule, qu'on injecte chez l'homme, et qui marche chez tout le monde, sans être rejetée. Il faut une cellule humaine,

sûre qu'on construise avec la desmogléine, ce qui est possible, puis on l'injecte chez l'homme. Ces types de cellule existent, et sont utilisées dans les leucémies... etc.

Question : *Vous dites qu'on injecte une cellule. Est-ce que faire une injection suffit pour toucher toutes les cellules ?*

- **Prof. Musette :** Il y a des cas, dans des leucémies, complètement réfractaires aux autres traitements, où cela a marché. Il va y avoir alors une injection de cellules, en quantité suffisante, qui vont se fixer sur les cellules à éliminer, qu'elles vont éliminer. Cela a été pratiqué sur des humains, y compris des enfants, ayant une leucémie.

Question: *Pourquoi n'est-ce pas pratiqué pour l'homme ?*

- **Prof. Musette :** La raison en est que l'Université de Pennsylvanie n'a toujours pas donné son accord pour appliquer ce traitement à l'homme. Il y a plusieurs paramètres qui entrent en jeu. Ce sont des choses assez complexes. Je tenais juste à vous donner un aperçu.

Question : *Vous nous disiez tout à l'heure que le RITUXIMAB était un médicament devenu assez commun et qu'on n'allait pas tarder à avoir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Mais pour cela, il faut que le laboratoire qui fabrique le RITUXIMAB demande l'AMM. Jusqu'à maintenant, le laboratoire Roche, qui fabrique le RITUXIMAB, n'était pas intéressé, parce que nous sommes peu de patients. Et l'AMM ou l'extension de l'AMM est une démarche lourde, et chère. D'autre part, le laboratoire Roche nous avait répondu que nous [les malades de maladies bulleuses auto-immunes] constituons une population à risque, le laboratoire ne souhaitant pas qu'il y ait d'éventuels décès contribuant à « ternir » l'image du RITUXIMAB. Alors ? Avons-nous une chance de pouvoir officiellement utiliser le rituximab ?*

- **Prof. Musette :** Pourtant, il y a des démarches qui sont effectuées en Europe et aux Etats Unis. Vous présentez les choses, d'une façon, disons, particulière. C'est le problème des laboratoires. Nous, médecins, lorsque nous avons fait le premier essai thérapeutique, nous sommes allés démarcher le laboratoire. Ils nous ont répondu qu'ils utilisent le RITUXIMAB dans le lymphome, faisaient un milliard de chiffre d'affaire ; le Pemphigus ne les intéressait pas du tout, qu'il n'y a pas de marché, qu'ils ne voulaient pas le faire, que cela ne les intéressait pas. Au vu de ces arguments, nous avons dit qu'il y avait des malades, qu'on avait essayé et que cela avait bien marché, qu'on souhaitait faire l'essai quand même. Le Pemphigus est la maladie la plus intéressante, au point de vue immunologique, parce qu'on connaît la cible, parce que les anticorps sont pathogènes ; contrairement aux autres maladies où les mécanismes sont plus compliqués.

Nous avons indiqué que s'il était prouvé que le RITUXIMAB était efficace dans le Pemphigus, on pourrait penser à des usages possibles dans d'autres maladies, comme les maladies neurologiques, ou les maladies hématologiques, par exemple. Nous avons ainsi argumenté, et sommes arrivés à défendre notre projet, et nous avons pu conduire l'essai thérapeutique. Le laboratoire est ainsi passé du statut de « méchant industriel », considérant que le Pemphigus est une maladie sans intérêt, à une position consistant à admettre que c'est une maladie intéressante, que ce sont des patients auxquels on va rendre service, dans un contexte où il existait le « Plan maladies rares », ce qui allait permettre d'être « investi » dans

le médias. C'est un ensemble. Lorsque nous sommes allés les voir, en 2001 ou 2002, les plans « maladies rares » n'étaient pas aussi développés qu'aujourd'hui.

Selon moi, les laboratoires sont pragmatiques. Les laboratoires vont dire qu'ils ont très peur, d'une part d'utiliser des médicaments chez des patients, susceptibles de faire des effets secondaires, et d'autre part qu'on leur reproche la survenance d'effets secondaires, alors que le laboratoire savait que ceux-ci étaient possibles. Nous, médecins, ne sommes pas accusés en général, en cas de problème, mais les laboratoires, eux, sont accusés.

Si on prend un autre exemple, le cas du vaccin de la dengue. On fait un vaccin. Quand les enfants sont contaminés par la dengue, ils ont une maladie plus grave, et certains meurent. Cela n'empêche pas que dans certains pays, on va tout de même vacciner contre la dengue. Vacciner (ou pas) contre la dengue, dépend du fait que les personnes sont beaucoup exposées (ou non) à la dengue. Les décès récents sont à l'origine d'un impact d'image, très négatif, pour le laboratoire SANOFI, qui fabrique le vaccin contre la dengue. Le pire est qu'on s'aperçoit qu'ils ont travaillé avec des chercheurs de l'Institut Pasteur ; et un chercheur a préconisé une stratégie différente de vaccin, du fait d'un risque d'aggravation de la maladie. Certains peuvent prétendre, à tort le cas échéant, d'avoir « dissimulé » des éléments.

Personnellement, je ne veux pas « faire de procès » au laboratoire. Je cite cet exemple pour illustrer qu'il va être alors dit au laboratoire : « Vous le saviez et n'avez rien dit » [suspicion de dissimulation, de la part du laboratoire fabriquant le vaccin]. Mais est-ce vrai qu'ils ont fait exprès de continuer, malgré la réserve ? Une personne avait dit quelque chose, dans un contexte. Les laboratoires peuvent être accusés de tout. Ils se méfient donc énormément.

Mais là aussi, cela a beaucoup évolué, avec les différents scandales sanitaires : l'hormone de croissance d'abord, puis le sang contaminé, ...etc. Dans le cas de l'hormone de croissance, on extrayait Le Prion d'hypophyses de cadavres. Le système de purification, à l'époque, était insuffisant, mais nous ne le savions pas. Par la suite, est venue la technologie, permettant de produire les protéines, sans qu'il y ait de problème. Dans le cas du sang contaminé, il y a eu injection à des populations de sang qui avait été contaminé. Je veux dire qu'à chaque fois qu'il y a un scandale ou une affaire, il y a souvent quelque chose de sous-jacent. Tout cela fait qu'il y a des progrès. Les laboratoires, au début, ont fait très attention. Selon moi, il doit y avoir un progrès, des efforts, de part et d'autre, pas seulement des laboratoires. C'est-à-dire qu'il faut que les laboratoires fassent des progrès, mais également, d'autre part, que les personnes comprennent mieux ce que sont les effets secondaires des médicaments. Il y a en effet des effets secondaires, prévisibles, des médicaments.

Aussi, ce qui est terrible avec les effets secondaires des médicaments, est qu'on va mener une étude thérapeutique à partir de, disons, 90 patients, dans le Pemphigus, par exemple, ce qui va prendre de 3 à 4 ans. En revanche, si on mène un essai thérapeutique pour le cancer, on peut facilement inclure 2.000 patients dans l'étude [parce que le nombre de malades est beaucoup plus important]. Donc, un effet secondaire, qui arrive dans un cas sur 10.000, ne sera pas vu dans un essai thérapeutique sur 90 patients [cas du Pemphigus]. Ainsi, un tel effet secondaire ne sera vu que dans la vraie vie. Par ailleurs, c'est très important également de mesurer les

effets secondaires dans la vraie vie. Dans la vraie vie, on expose un plus grand nombre de patients, et il y a des choses qui peuvent alors se révéler. Ce point est très difficile à comprendre. L'Alliance Maladie Rare est un « progrès citoyen ». Il y a aujourd'hui des progrès à réaliser, au niveau des laboratoires, mais aussi des citoyens, de manière à ce que ces derniers comprennent mieux les tenants et les aboutissants.

Question: *Certains malades nous disent qu'ils ne lisent surtout pas la notice des médicaments, parce que sinon ils seraient enclins à ne pas les prendre ?*

- **Prof. Musette :** C'est pire que cela. Lorsque vous lisez une notice de médicament, vous n'avez plus envie de prendre le médicament [brouhaha dans la salle]. Si vous êtes médecin, vous avez en face de vous un malade qui vous décrit un effet secondaire du médicament, en consultation, alors que vous n'aviez pas entendu parler de cet effet secondaire. Vous regardez alors la notice du médicament. La notice est si complexe que vous n'arrivez pas à trouver l'effet secondaire évoqué. Les notices sont aujourd'hui sur plusieurs des pages.

C'est un problème. Notamment, le mécanisme d'action d'un médicament n'est pas développé dans la notice. Pour faire évoluer cela, il faudrait changer la loi, qui traite du contenu des notices de médicament. Il y a une loi qui traite de ce sujet. La réglementation est européenne et impose de mentionner dans la notice d'un médicament les effets secondaires. Mais il y a tellement d'effets secondaires, mentionnés dans les notices, qu'on ne sait plus exactement ce qu'il en est. Le médecin sait à peu près quels sont les effets secondaires du médicament qu'il prescrit. Mais il y a tellement d'effets secondaires, mentionnés dans la notice, sans que l'on sache lesquels arrivent (ou non), que c'est une difficulté. Les notices sont un problème pour les patients comme pour les médecins. Notamment, la notice d'un médicament comme une biothérapie est très fournie.

Question : *Lorsque j'ai parlé au médecin de la notice du médicament, difficile à lire, celui-ci m'a répondu que c'était une obligation légale d'avoir une notice aussi détaillée, mais que dans mon cas ce n'était pas la peine de la lire en entier.*

Pourquoi alors noter tous les effets secondaires dans la notice d'un médicament ?

- **Prof. Musette :** C'est compliqué. Moi, en tant que médecin, lorsque je vois en consultation un patient qui m'explique qu'il a vu dans la notice qu'il y a tel ou tel effet secondaire, indésirable, et que donc il est susceptible d'avoir cet effet secondaire, je ne peux ni dire au malade de ne pas s'informer en ne lisant pas la notice, traitant des effets secondaires, ni lui donner l'assurance que, dans son cas précis, il n'aura pas d'effet secondaire. C'est difficile. Nous médecins, ne pouvons rien faire.

Question: *A ma connaissance, la relation, entre les médicaments pour les effets secondaires et les médicaments pour la maladie, très souvent n'est pas rapprochée. C'est-à-dire qu'on a les prescriptions des différents médicaments sur des ordonnances différentes, par des prescripteurs différents. Cela est perfectible, je pense ?*

- **Prof. Musette :** Nous, médecins, faisons souvent attention aux effets secondaires et aux effets entre les médicaments. Quand on voit un patient avec une maladie

complexe, on lui demande la liste des traitements qu'il prend, afin d'en tenir compte. C'est important.

Question: *Concernant l'ostéodensitométrie, est-il important de la prescrire de façon systématique, ou seulement en cas de fracture ?*

- **Prof. Musette :** Cela dépend de la durée de la corticothérapie, de l'exposition aux corticoïdes.

Question : *Qu'en est-il du test au Synacthène ?*

- **Prof. Musette :** Ce que l'on fait quand on arrive à 4-5mg de Cortancyl. On passe alors à 20mg d'hydrocortisone, quelque fois 30mg. En gros, le Cortancyl est cinq fois plus efficace que l'hydrocortisone. Ainsi c'est à peu près équivalent. Après on peut faire le test au Synacthène.

On voit ainsi si les glandes surrénales fonctionnent. Le test au Synacthène permet de voir si les glandes surrénales remarchent. Si c'est le cas, on arrête définitivement. Mais ce test n'a rien d'urgent. Il y a d'autres bases. Si les glandes surrénales ne marchent pas, on garde alors l'hydrocortisone, à vie [rire dans la salle].

Question: *l'hydrocortisone est comme le cortisol, que nous sécrétons naturellement ?*

- **Prof. Musette :** Il faut savoir que 20mg d'hydrocortisone, 5mg de Cortancyl, et la sécrétion naturelle, c'est pareil. Par ailleurs, le MEDROL est peu près pareil que le Cortancyl.

Question: *En prenant de l'hydrocortisol à 30mg, si on a une insuffisance et on est fatigué, va-t-on à un moment donné ne plus être fatigué ?*

- **Prof. Musette :** Si vous prenez de l'hydrocortisol, à 30mg, la fatiguen'est pas due à l'insuffisance surrénalienne. Elle est due à la maladie, ou à autre chose, parce que vous n'êtes pas en insuffisance surrénale à priori, si vous prenez de l'hydrocortisol.

Question: *Les pommades, telles que le Dermoval, un corticoïde, sont-elles, elles aussi, « dangereuses », avec des effets secondaires, également ?*

- **Prof. Musette :** Concernant les effets secondaires systémiques (dans l'ensemble du corps), comme lorsque les corticoïdes sont absorbés par voie orale, non, il n'y en a pas. En revanche, concernant les effets secondaires cutanés (sur la peau), comme la fragilité cutanée, ce sont des choses qui sont le facteur le plus limitant de l'utilisation des dermocorticoïdes.

Question: *Cela dure pendant combien de temps ? Quand on suit un traitement de Dermoval pendant sept mois, alors on arrête, puis continue à s'hydrater la peau une fois par jour, mais les récides et les boutons par la suite durent combien de temps ?*

- **Prof. Musette :** La rechute, dans la Pemphigoïde bulleuse, peut survenir constamment, à l'arrêt du traitement. Savoir que les effets secondaires des dermocorticoïdes sont très variables, d'un patient à l'autre, d'une peau à l'autre ; et on ne sait pas pourquoi.

Question: *Quels sont les effets secondaires cutanés des dermocorticoïdes ?*

- **Prof. Musette :** Ce peut être la peau fine, devenant fragile, la peau qui se met facilement à saigner. Il y a les Purpura de Bateman, comme on les appelle, sur la peau ; à ne pas confondre avec le prurigo, quelque chose de différent, qui peut être en rapport avec la suite d'une Pemphigoïde.

Question: *J'ai une question, en rapport avec les effets secondaires. J'ai une Pemphigoïde bulleuse, diagnostiquée, ai été traitée pendant deux ans avec des corticoïdes, en crème, ai été mise sous d'autres traitements que je n'ai pas supportés. Comme me traiter est devenu compliqué, on a pris les « grands moyens » dans mon cas, parce que j'ai une autre pathologie, une autre maladie auto-immune en même temps, on m'a mise sous XOLAIR, un médicament utilisé en pneumologie. Les médecins se sont aperçus que pour les personnes, comme moi, qui ont d'autres facteurs associés, cela peut marcher ; ils me disent que sur la base d'une vingtaine de patients, il n'y a pas d'effet secondaire ; or, j'ai des effets secondaires. Au début, c'est un syndrome grippal, qui s'atténue au bout de quelques jours. J'ai un Gougerot [syndrome de Gougerot-Sjögren]. Est-ce que le médicament n'a pas réveillé le Gougerot ? J'ai des myalgies, des problèmes dans la tête... etc. Je pense que les médecins n'ont pas assez de recul par rapport à la maladie, elle-même. Je suis quand-même consciente que j'ai un bienfait d'un côté, même si il y a des effets indésirables par ailleurs. Qu'en pensez-vous ?*

- **Prof. Musette :** Il y a quelques cas de malades qui ont été rapportés, dans lesquels le XOLAIR marche, pour traiter la Pemphigoïde bulleuse. Par ailleurs, le Gougerot peut évoluer, indépendamment de la Pemphigoïde bulleuse, sans que le XOLAIR ait joué un rôle. Je ne saurais pas répondre à votre question. C'est très compliqué d'y répondre. Cependant, il n'est pas impossible qu'une maladie auto-immune évolue, alors qu'une autre maladie auto-immune, chez le même patient, est contrôlée. C'est compliqué. La Pemphigoïde bulleuse est secrétée par des immunoglobulines IgG, et avec ce traitement on élimine les IgE, qui normalement ont peu de rôle, et cela marche. Ainsi, la médecine n'est pas toujours aussi simple que la science !

Question: *Le XOLAIR est un immunosuppresseur également ?*

- **Prof. Musette :** Oui, en partie.

Question: *La DISULONE est un immunosuppresseur aussi ?*

- **Prof. Musette :** Oui, en partie. La DISULONE est un antibiotique, ayant un effet immunosuppresseur, et anti-inflammatoire également. Mais ce n'est pas un immunosuppresseur, dans le sens où vous auriez un effet secondaire infectieux, induit par le médicament. On peut supporter la DISULONE à long terme, sans difficulté.

Question : *J'ai vu que la composition de la DISULONE, en France, n'est pas la même qu'en Belgique. Il y a un ajout de fer dans le médicament vendu en France, alors qu'en Belgique, la DAPSONE est vendue sans ajout de fer dans les comprimés. Pourquoi ?*

Remarque : *Nous avons ce problème en France. Des malades sont mis sous DISULONE, et ont un taux de ferritine qui augmente significativement. Ils doivent donc prendre de la DISULONE, qui est le même médicament mais sans ajout de fer, le fer ayant été ajouté historiquement pour éviter une anémie. Or la DAPSONE n'est pas vendue en France. Il y a*

de la DAPSONE en Belgique, mais on n'a pas le droit d'aller l'acheter là-bas, et il faut que l'hôpital demande une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU), pour qu'on fasse venir la DAPSONE en France, que le malade se procure alors auprès de la pharmacie de l'hôpital ; et la DAPSONE disponible par ce moyen en France coûte très cher, alors que la DAPSONE coûte très peu cher.

Question: *Pourquoi n'est-il pas possible de passer les examens, en ville et sur prescription des dermatologues de ville, plutôt qu'à l'hôpital ?*

- **Prof. Musette :** Théoriquement, ce serait possible. Mais la raison est liée à la formation des dermatologues de ville. Si l'on compte qu'il y a 60 nouveaux cas de Pemphigus, par an. Le fait qu'un dermatologue de ville suive un malade du Pemphigus ne va pas être fréquent, ou être très rare, ou même ne jamais arriver dans la vie professionnelle du médecin. Les médecins préfèrent donc adresser le malade à des spécialistes, qui ont plus l'habitude des maladies. En revanche, je suis moi, par exemple, en relation très suivie avec les dermatologues réunionnais. Les dermatologues de la Réunion suivent les maladies bulleuses auto-immunes au cabinet médical. D'un autre côté, ils en ont conscience, et m'appellent alors pour avoir des conseils, et si cela ne va pas, il y a quand même un hôpital sur place, qui peut adresser le malade dans un centre de référence. En fait, c'est une question d'habitude. C'est-à-dire que si vous prenez une ville française de taille moyenne, il y aura plusieurs dermatologues, et ces dermatologues ne sont pas habitués à suivre des Pemphigus. Ils préfèrent, vu le maillage hospitalier de la France, qui est quand même bon, adresser le malade à un dermatologue hospitalier spécialisé dans ces maladies dermatologiques.

Remarque: *Pour le Pemphigus, comme pour toutes les autres maladies auto-immunes bulleuses qui nous concernent, nous avons des **Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS)**, c'est-à-dire des documents, rédigés, qui expliquent la maladie, la façon dont on la diagnostique, la façon dont on la soigne, selon que la maladie est sévère ou non, en première intention, en seconde intention, ... etc. Il vient d'être republié un PNDS, pour le Pemphigus, pour lequel il avait été demandé que l'association APPF relise le projet, qui intègre cette fois le RITUXIMAB. C'est un document qui est normalement conçu pour les médecins dermatologues. Nous, association, avons obtenu que ce PNDS commence par un chapitre pour les généralistes. L'objectif est que les généralistes détectent s'il y a tel ou tel symptôme et envoie le malade à un spécialiste. Pour ceux que cela intéresse, ces PNDS sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS). Il suffit de taper PNDS, puis le nom de la maladie : ex Pemphigus. Ce protocole, d'environ 30 pages, n'est à priori pas conçu pour les malades, mais plutôt pour les médecins. Ce PNDS explique comment actuellement on conseille aux dermatologues de soigner les Pemphigus. 7 PNDS différents existent pour nos 7 MBI.*

J'ajouterais que c'est très intéressant, lorsqu'on est patient, de transmettre ce document au médecin traitant. Dans le cas de mon mari (c'est lui qui est malade), son médecin traitant était vraiment enchanté d'avoir ce document, avec des éléments sur la maladie.

- **Prof. Musette :** Je vous disais qu'il est rare, pour un dermatologue de ville, de rencontrer un patient ayant un Pemphigus. Ceci est encore plus vrai concernant les généralistes. Les PNDS sont évidemment utiles, pour les patients, pour les médecins,

pour les généralistes. De plus, la collaboration, dans les maladies bulleuses auto-immunes, avec les généralistes et avec les infirmières de ville, est essentielle. On peut prendre l'exemple le plus frappant : le traitement d'un malade, par DERMOVAL, en ville, pratiqué par une infirmière, et suivi par son médecin traitant. Ceci est tout à fait possible.

Par exemple, lorsque je vois des enfants qui ont de très l'eczéma appelé aussi une dermatite atopique (peau sèche avec démangeaisons, rougeurs...), j'écris alors au médecin généraliste, qu'il faut qu'il suive le malade. Sauf que la dermatite atopique est plus fréquente qu'un pemphigus et les médecins généralistes en voient, et se sentent donc à l'aise pour traiter cette maladie ; alors que dans le cas d'une maladie très rare avec seulement 60 à 100 cas nouveaux par an, le généraliste, d'une part ne peut pas tout connaître, et d'autre part ne peut pas être à l'aise, puisqu'il n'en voit pas. Ces PNDS sont donc extrêmement importants, pour l'ensemble des personnes concernées (malades, médecins, infirmières...etc.).

Remarque : *C'est l'association qui nous a informés de l'existence de ces documents. L'association a vraiment un rôle très important. La première des choses que j'ai faite a été de téléphoner à l'association. J'ai parlé à deux personnes différentes, qui nous ont indiqué l'existence de ces PNDS, que nous avons récupérés sur internet. Mon mari, lorsqu'il est allé à la première consultation chez le dermatologue, était très content d'avoir pu étudier ce PNDS auparavant. Il y a en effet trop d'informations données en même temps, lors de la première consultation, et on ne peut intégrer et comprendre tous les éléments transmis, lors de cette première consultation.*

- **Prof. Musette :** Exactement. Je suis tout à fait d'accord avec vous, et ce n'est pas du tout spécifique pour les maladies bulleuses auto-immunes. C'est vrai, en particulier, dans le cancer. Le médecin doit annoncer, en même temps : le type de cancer, ce qui va se passer, comment cela va se passer, les effets secondaires... etc. Pour le cancer, on a fait des dispositifs d'annonce, pour expliquer aux malades, la situation dans laquelle ils sont. Ce que l'on voit quotidiennement, avec le cancer, est que vous passez 30 minutes à donner des explications à une personne, malade, dans un contexte où elle ressent l'émotion. Puis la personne rentre chez elle, et a le sentiment que le médecin ne lui a rien dit. Cela veut dire qu'au moment de la consultation et de l'annonce, le patient était sous le coup de l'émotion, à un moment où il y a un mélange de plusieurs choses, qui empêchent le patient de retenir. Ainsi, vis-à-vis de la famille, le médecin passe pour quelqu'un qui n'a pas donné d'explication. Finalement, le point est que lorsque le médecin explique au patient, ce dernier reçoit plusieurs informations nouvelles, d'un seul coup et il y a une charge émotionnelle forte pour le patient. Le médecin doit donc passer du temps, pour expliquer.

Remarque: *Il ne faut pas oublier, aussi, qu'il y a le **problème du langage**. Lorsque le médecin pense avoir expliqué simplement, il emploie parfois par exemple des termes, comme pathologie, alors que des gens ne savent pas que cela veut dire maladie. Il y a donc, dans la façon dont le médecin parle, tout un problème de vulgarisation du langage, qui généralement n'est pas encore poussé jusqu'au bout.*

- **Prof. Musette** : Une étude est parue. **Le temps, moyen, qu'un médecin laisse parler un patient, sans l'interrompre, est de moins d'une minute.** Le médecin coupe régulièrement le patient. Ce sont les résultats d'une étude, disponible sur internet.

Remarque: *C'est très difficile de « mettre des mots aux maux ». C'est aussi difficile d'expliquer à un dermatologue, spécialiste hospitalier, comme vous, ce que l'on ressent. Lors de l'annonce du diagnostic, si on n'est pas accompagné par une tierce personne, on ne peut pas ingurgiter toutes les informations transmises. On peut avoir beaucoup de questions. C'était mon cas, et je n'ai pas posé la moitié des questions que j'avais préparées.*

- **Prof. Musette** : Pour prendre deux exemples, la tierce personne est très importante, lors d'une consultation, parce qu'en fait on va donner des informations au patient, qui le concernent, qui peuvent être graves. Par la suite, le patient va y réfléchir à nouveau et certaines choses vont devenir confuses dans sa tête, du fait qu'il va y repenser. Ainsi, la présence de la tierce personne aide souvent. J'aime bien voir les patients en présence d'un proche, puis par la suite on revoit le malade en tête à tête. Sinon, **l'errance diagnostique, si on prend les maladies bulleuses, est quand même l'atteinte muqueuse.** Le patient va voir le généraliste, le dentiste, puis cela traîne. On ne sait pas poser le diagnostic. Cette errance est l'exemple typique, où la plainte du patient, douloureuse, qui peut être liée à des lésions, qui peuvent être assez petites visuellement, où on peut avoir une errance diagnostique très importante, jusqu'à arriver à un diagnostic. C'est quelque chose qu'il faut souligner. Lorsqu'il y a une éruption généralisée, avec des bulles sur tout le corps, en général on voit qu'il y a un problème majeur, du ressort de la dermatologie. Mais lorsque les signes sont petits, même avec un retentissement fonctionnel très important, cela peut être une source de d'errance importante pour le patient.

Remarque : *Dans le PNDS pour le Pemphigus, nous avons obtenu tout un chapitre sur les soins de la bouche et des lèvres. Il nous manque encore le signe de Nikolsky, c'est-à-dire lorsqu'on perd la peau même sans bulle, comme par exemple celle du visage, ce qui est extrêmement douloureux car dans ce cas les soins ne sont pas prévus. Nous avons encore une « bagarre à mener », pour obtenir que ces éléments, qui ne semblent pas essentiels pour les médecins, mais sont vraiment importants pour nous, soient pris en compte.*

Par exemple, pour obtenir des « ordonnances justifiées et expliquées ». Si l'ordonnance contenait un tableau, récapitulant par exemple que tel médicament est pour le cœur, tel autre médicament est pour la gorge en indiquant également comment ils agissent, un tel document pourrait être relu par le malade, donné aux « aidants », qui très souvent sont démunis, notamment pour les Pemphigoïdes bulleuses, où les patients sont âgés. Il y a énormément de choses à faire, concernant la consultation, les ordonnances multiples, et les multi-pathologies résultant des effets secondaires... ce qui donne des relations avec les médecins de nature extrêmement variée et pas toujours bonnes.

- **Prof. Musette** : Vous avez entièrement raison.

Question: *Il y a aussi les médecins spécialistes de la bouche ?*

- **Prof. Musette** : Parmi les stomatologues, il y a ceux, spécialistes de ce qui est en rapport avec la mâchoire et les dents, et ceux, très rares, qui sont spécialistes de la

muqueuse. Les centres de référence ont évidemment leur médecin stomatologue, spécialisé dans les muqueuses, et que cela intéresse. De nombreux stomatologues sont plus spécialisés sur les articulations.

Remarque: *Ce n'est pas évident de trouver un médecin, compétent pour pratiquer la biopsie, notamment de la muqueuse.*

- **Prof. Musette :** Tout à fait. Je dirais que le prélèvement est plus compliqué dans la Pemphigoïde des muqueuses, que dans le cas du Pemphigus, parce que dans le Pemphigus, pour avoir l'histologie et le décollement, on peut prélever à côté de la bulle ; et pour avoir le dépôt d'anticorps, c'est bon quel que soit l'endroit où on prélève (sauf à l'endroit où la peau est détruite). Le prélèvement dans le cas du Pemphigus n'est pas un problème. En revanche, dans le cas de la Pemphigoïde des muqueuses, non seulement c'est difficile au niveau histologique, mais aussi au niveau du dépôt des anticorps, souvent faible, et c'est difficile, pour l'endroit à prélever. Il y a donc trois difficultés cumulées. Le Prof. PROST a donc très bien fait de préciser cela. Quand on dit « histologie », cela veut dire qu'on ne regarde pas les anticorps, mais seulement leur image, avec une coloration.

Remarque: *Je pense qu'il faut aussi se rapprocher de son pharmacien : celui-ci peut détecter des incompatibilités entre différents médicaments prescrits. En indiquant à son pharmacien qu'on a une maladie rare, au vu des prescriptions, il peut être questionné sur les effets secondaires des médicaments prescrits et donner un avis.*

- **Prof. Musette :** Il a été clairement démontré que les patients qui sont impliqués dans leur maladie, qui s'occupent de leur maladie et comprennent bien les tenants et aboutissants de leur maladie, sont mieux soignés et ont un meilleur pronostic que les autres patients. C'est très important. Il faut s'informer et être vigilant. Des erreurs peuvent arriver. Il peut y avoir des facteurs de confusion. Si le malade contrôle les choses, vérifie que tout se passe bien, c'est très important pour sa bonne prise en charge.

Il y a eu une **évolution dans la médecine**. On va reprendre l'exemple du Cancer. Aujourd'hui, vous avez des traitements très innovants, des biothérapies, des immunothérapies... etc. Le **patient est un acteur de sa maladie**, parce que cela va être complexe pour lui de gérer son traitement, et les patients veulent savoir, regardent les informations disponibles sur internet... etc. Avant, on disait au malade qu'il avait quelque chose dans le corps, et qu'on allait le traiter, sans plus. Aujourd'hui, la société évolue, et ce avec tous les acteurs de la société. Dans le domaine médical, cette évolution se déroule, collectivement, avec : les médecins, généralistes comme hospitaliers, qui sont tous deux importants, le personnel paramédical, qui est important, le patient, les associations de malades, qui sont eux aussi très importants. C'est ainsi que l'on progresse, et ceci est vrai dans toute la société. Nous sommes **en train de vivre une révolution, en réseau, et c'est du aussi au développement des moyens de communication**. Ces évolutions se sont déroulées, quand même, sur un temps très court. C'est pour cette raison que nous devons, tous, être dynamiques, et nous battre, ensemble, et avancer ; parce que tout change.

Remarque : *S'informer, comme malade, demande beaucoup d'investissement. Souvent, les malades ne connaissent pas leurs droits. Les droits des malades peuvent être totalement ignorés, dans certains cas.*

Remarque: *Selon moi, ce n'est pas un problème de droits du patient. Le problème, que je n'arrive pas à comprendre, est que quand on a un problème et que le médecin n'apporte pas de réponse, il faudrait que le médecin puisse dire à son patient : « Moi, je ne suis pas compétent. Je vais vous orienter vers telle personne ou structure ». Selon moi, c'est cela qui manque, juste cela.*

- **Prof. Musette :** Il y a différents degrés, à considérer. Par exemple, on peut faire un test ELISA, une prise de sang à l'hôpital, puis un dosage à l'hôpital, qui rend alors un résultat au médecin, mais ne l'envoie pas au patient. C'est la procédure normale. En général, lorsque vous allez dans un laboratoire de ville, le résultat est envoyé au patient [ainsi qu'au médecin]. En revanche, lorsque le médecin vous voit en consultation, **si vous voulez des résultats, une photocopie du document peut être faite, remise au patient, ou envoyée au patient après photocopie. Le patient, s'il le souhaite, doit alors le demander. C'est un droit du patient.** Ce que je veux dire c'est qu'il y a deux façons d'obtenir cette communication. Si vous souhaitez, par exemple, le résultat d'un examen biologique, prise de sang par exemple, vous le dites lors de la consultation, puis soit le médecin l'imprime et vous donne le document, soit il le transmet à la photocopie, pour qu'une copie vous soit envoyée par la poste. Je procède ainsi. Si vous êtes en situation de souhaiter avoir communication de l'intégralité de votre dossier, parce que vous allez déménager par exemple, alors le médecin vous dit qu'il va faire faire la photocopie du dossier, par le secrétariat, et va vous l'envoyer. Tout ceci se passe dans le cadre d'une relation directe entre le patient et son médecin, et ne pose jamais de problème. En revanche, si vous réclamez l'intégralité de votre dossier, sous la forme d'un courrier adressé à la direction de l'hôpital, qui va mandater quelqu'un, qui va alors demander au Chef du service, qui en général ne suit pas personnellement le patient, qui va alors demander au praticien hospitalier...etc...c'est plus lourd !

Remarque: *dans mon cas, j'ai été dans un Centre de Référence, en hôpital de jour, et je n'ai pas reçu le compte-rendu.*

- **Prof. Musette :** Si c'était en hôpital de jour, il doit normalement y avoir un compte-rendu. Vous pouvez, selon moi, le demander à votre médecin. De même, en général, on met dans le compte-rendu les résultats des examens biologiques pratiqués.

Question: *Qu'est-ce exactement que l'examen ELISA ?*

- **Prof. Musette :** L'ELISA consiste à mettre la desmogléine au fond d'un puits (un trou) dans une plaque, on ajoute le sérum, c'est-à-dire le sang, du patient, et s'il y a des anticorps, ils se déposent, et ainsi on révèle les anticorps. Cela sert à savoir, s'il y a des anticorps, lesquels, et à les doser. La technique ELISA, en soi, prend peu de temps, deux heures environ. Le problème est que ce test est pratiqué pour des maladies rares, alors qu'il se vend par plaquettes de test. On attend ainsi de remplir tous les puits de la plaquette de test, pour faire le test ELISA [du fait du coût]. Ce serait vraiment du gâchis de faire un test, alors que la plaquette n'est pas totalement remplie.

Remarque: *Justement, j'ai eu un test ELISA, en janvier, et je n'ai pas le résultat.*

- **Prof. Musette :** Vous pouvez écrire au médecin qui vous a vu, pour lui demander communication du résultat du test (si vous n'allez pas le voir prochainement, bien sûr).

Pour certains patients je rajoute leur adresse, parce qu'ils souhaitent recevoir le résultat du test. Cette pratique, dans les maladies complexes, est bien. En revanche, si vous êtes proche de votre médecin traitant, il vous communiquera le résultat. Vous savez que quand vous êtes en consultation, les courriers dictés sont des courriers de routine, souvent, et vous pouvez le plus souvent entendre le médecin les dicter ou enregistrer. Ce n'est pas la peine non plus de demander copie de pièces qui ne sont pas essentielles. Mais, les comptes-rendus d'hôpital de jour et résultats d'exams, c'est bien de les avoir, notamment dans une maladie complexe, parce que si un jour vous devez être hospitalisé en urgence, ou à l'étranger, si vous avez un document récapitulatif, cela se passera mieux.

Question: *N'avait-on pas parlé d'une carte, pour les malades ?*

Responsable de l'APPF : *Il y a une **carte d'urgence**, qui va être faite pour nous, qui va être mise en place dans le cadre de la filière de santé FIMARAD. On en parlera ultérieurement.*

- **Prof. Musette :** Une carte est utile. Mais d'un autre côté, quelqu'un qui voit le diagnostic et est médecin généraliste, avec un, deux ou trois compte-rendu, saura mieux gérer la situation, notamment le dernier.

Question: *J'ai découvert, en 2008, que j'avais une dianapathie monoclonale. Ma question, aujourd'hui, est de savoir si le fait d'avoir cela peut avoir un lien avec l'apparence d'une Pemphigoïde bulleuse ?*

- **Prof. Musette :** Cela peut être associé. Il peut y avoir une association, entre ces maladies. On ne peut rien y faire, mais on doit être attentif, à tout ce qui nous arrive.

Question: *Est-ce possible de guérir d'une Pemphigoïde bulleuse ? Ou bien est-ce que, au mieux, la Pemphigoïde bulleuse peut devenir en rémission, sans guérir ?*

- **Prof. Musette :** On peut guérir d'une Pemphigoïde bulleuse. Mais elle peut aussi revenir ! La Pemphigoïde bulleuse est beaucoup plus fréquente que le Pemphigus.

Il nous reste à vous remercier, Professeur Musette. Merci beaucoup d'avoir partagé vos connaissances en vous mettant à notre portée. Merci de votre disponibilité et de vos réponses aux multiples questions qui ont peut-être un peu compliqué votre exposé !! Le Professeur Musette avait prévu d'intervenir pendant 45 minutes environ ...et finalement l'échange a duré presque trois heures. Nous avons surtout la chance que le Professeur Musette soit à l'origine des soins par le RITUXIMAB. Il est le premier à avoir commencé d'utiliser le RITUXIMAB, dans nos maladies. C'est aussi grâce à lui que nous pouvons en bénéficier. Merci !

- **Prof. Musette :** Cet échange a été fructueux.

FIN

PANEL 1: A doctor in a white coat with a stethoscope sits at a desk, holding a book. A patient sits opposite him, looking confused. A speech bubble from the doctor contains a complex mathematical formula: $\Rightarrow \sqrt{\frac{1+4-}{2} + 0} \cdot \frac{1}{2} + 1 - \frac{1}{2} + 0$. A thought bubble above the patient contains a question mark.

PANEL 2: The patient is running towards a vertical directory of hospital departments. The departments listed are: **RADIOLOGIE**, **SCANNER**, **CHIRURGIE**, **URGENCES**, and **LABORATOIRE**. The patient is running towards the **URGENCES** (Emergency) department.

PANEL 3: The patient is running away from a hospital entrance marked with a green cross. He is holding a first aid kit. A thought bubble above him says "ET... SI... JE..." (And... if... I...). A speech bubble from him says "PRENAIS PLUTÔT..." (I would rather...).

PANEL 4: The patient is lying in bed, asleep, with "zzz" indicating snoring. A thought bubble above him says "DES VACANCES?" (A vacation?). The bed is surrounded by various pills and capsules.

SIGNATURE: D.G.

Association Pemphigus Pemphigoïde France
Lettre d'information n° 27 – Novembre 2018

Prochains rendez-vous 2018-2019

Marche des maladies Rares, samedi 8 décembre 2018

Dans le cadre du Téléthon, l'Alliance Maladies Rares (AMR) organise une marche de 7 km à travers Paris. Un bus de la RATP suit la marche afin de permettre à ceux qui en ont besoin de se reposer. Pour en savoir plus, contactez Isabelle au 06 24 24 81 01 ou le site de l'AMR.

Rencontre et Assemblée Générale de l'APPF, samedi 18 mai 2019

Rencontre APPF, samedi 16 novembre 2019

Nos rencontres sont organisées à Paris dans les locaux de l'Alliance Maladies Rares. Nous bénéficions de locaux prêtés grâce aux fonds récoltés par l'AFM téléthon. Le téléthon c'est aussi permettre aux malades de se pouvoir se retrouver.

Rappel...

L'association Pemphigus Pemphigoïde France est une association loi régie par la loi de 1901. Elle n'a pas les moyens d'avoir des locaux qui lui soient propres et **tous ses membres actifs sont bénévoles.**

L'APPF ne reçoit aucune subvention de l'Etat, son fonctionnement n'est assuré que par vos dons, adhésions et actions montées par des bénévoles au profit de l'association.

Ayant donné la priorité à l'information des malades et de leur famille, l'APPF envoie le plus largement possible les documents qui peuvent vous aider. Il n'est donc pas nécessaire d'être adhérent pour recevoir nos « Lettres d'information », nos « Nouvelles de l'association », nos fiches ou nos brochures.

Cependant **les frais postaux deviennent de plus en plus lourds pour l'APPF** et nous constatons que de nombreux courriers nous reviennent. C'est pourquoi, **il serait préférable**, si cela est possible pour vous, que vous nous fournissiez **une adresse mail** afin que nous puissions vous faire parvenir ces documents via internet.

L'adhésion à l'APPF est de 30 euros. Pour **les personnes en grande difficultés financières**, le Bureau peut proposer au vote du Conseil d'Administration une **cotisation réduite**. **N'hésitez pas à nous contacter.**

A noter également que l'APPF est reconnue d'Intérêt Général par conséquent **66 % de votre cotisation d'adhésion et/ou de vos dons sont déductibles des impôts** sur le revenu. Vous recevrez au premier trimestre de l'année suivante un reçu fiscal correspondant au don/adhésion que vous aurez versé l'année précédente.

HISTORIQUE DE LA MALADIE de Jean-François

Mai/Juin 2014

Premières apparitions d'aphtes dans la bouche, sur les muqueuses, avec des interruptions de quelques jours et ce jusqu'en Juillet/Août 2014 où ces aphtes sont devenus insistants, avec une durée d'une semaine environ à chaque fois, sur la langue, au palais, sur les joues d'où des difficultés pour manger et parler.

1ère visite chez un « guérisseur » : magnétisme et autres incantations ainsi que la prise de tisane contre l'acidité ⇒ léger mieux

Récidive rapide : 1ère visite chez un médecin homéopathe : traitement avec plusieurs sortes de granules ⇒ aucune amélioration

2ème visite chez un autre médecin homéopathe + magnétiseur : traitement prières (non remboursées)

3ème visite chez un médecin ORL car douleurs dans la gorge. Il pense plutôt à des reflux gastriques : traitement « GAVISCON »

Septembre 2014

4ème Visite en Gastro entérologie Clinique privée : conseil de compléter les explorations déjà faites par un dosage des vitamines B12, folates, bilan martial, électrophorèse des protéines et dosage des immunoglobulines de type IgA – Traitement : arrêt de Lanzor (contre les douleurs d'estomac) et ordonnance de bains de bouche à base d'aspirine et supplémentation en vitamine C – en cas d'aggravation consulter un ORL

5ème Visite en Service Médecine Interne d'une clinique privée : contrôle des lésions – **DIAGNOSTIC** : Aphthose unipolaire chronique sans argument pour une maladie inflammatoire ou auto-immune ou une maladie de BEHCET ; une cause locale doit être recherchée – prendre avis auprès d'un stomatologue

6ème Visite en Stomatologie : ne trouve rien – traitement « Buccobet 0,1 mg à sucer » (un corticoïde) et bicarbonate en bain de bouche

Octobre 2014

7ème Visite et 2ème visite en Médecine Interne HOPITAL SAINT-ELOI CHU de Montpellier : **DIAGNOSTIC** : aphthose buccale récidivante inexplicée – la présence d'anticorps anti SSB doit faire rechercher un syndrome de Gougerot Sjögren qui pourrait aggraver l'aphthose en cas de syndrome sec – arrêt des traitements (Colchicine et Buccobet) afin de tester leur efficacité – examens à faire : radiographies du squelette, dosage des chaînes légères libres et du myélogramme

Bains de bouche au SOLUPRED (corticoïde plus fort) ⇒ Amélioration

8ème Visite et Hospitalisation le 04/12/2014 au CHU pour examens : Radiographie corps entier– Myélogramme sur ponction de moelle osseuse – Biopsie de glande salivaire - **CONCLUSION** : Aphthose favorisée par carence en Zinc – Syndrome de Gougerot-Sjögren – MGUS IgG Kappa à re-contrôler

2015

9^{ème} Visite et Consultation du 05/02/2015 au CHU : dosage de contrôle du zinc + NFS + ionogramme sanguin, créatinine et PSA : normal

TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec injection du 23/01/2015 = aucun argument pour une hémopathie évolutive ni une tumeur solide

Reprise du Buccobet et Colchimax ⇒ Amélioration

Traitement = colchicine à 1 mg/jour pendant 3 mois et diminution du buccobet

10^{ème} Visite et Consultation du 30/04/2015 au CHU : nouvelle poussée d'aphtose buccale importante avec des lésions millimétriques croûteuses du tronc – aucun facteur déclenchant – limitation de l'alimentation – traitement par probiotiques sans effet – introduction d'un traitement par Salagen pour stimuler les sécrétions salivaires –évaluation dermatologique au CHU demandée afin d'envisager un traitement par Thalidomide

Prochain rendez-vous : Août 2015

11^{ème} Visite et Consultation du 04/05/2015 Dr BEAUVAIS Dermatologue privé qui demande = Biopsie centrée sur une bulle intra épidermique de type acantholytique supra basal –

Conclusion : l'histologie standard est compatible avec un **Pemphigus vulgaire** – A confronter avec l'immunofluorescence : absence de dépôts immuns en maille de filet au niveau de l'assise basale seule visible sur le prélèvement

Commentaires : **ces constatations ne permettent pas de confirmer un pemphigus vulgaire**

12^{ème} Visite le 15/05/2015 le Dr BEAUVAIS m'envoie en dermatologie au CHU de Montpellier

13^{ème} Visite - Grâce à mon dentiste j'ai rendez-vous le 20/05/2015 avec le Professeur J. TORRES, Service d'Odontologie du CHU de Montpellier qui confronte ses résultats avec le Dr GIRARD en Dermatologie

Le 26/05/2015 : DECOUVERTE DE LA MALADIE (enfin, après 1 an et treize visites de médecins) : Pemphigus vulgaire

Traitement : d'abord 1 dose de Prevenar puis 1 injection de Pneumo 23 (vaccins pour éviter une infection pulmonaire du fait d'un traitement de Rituximab prévu qui abaisse les défenses immunitaires) puis 6 semaines plus tard, **le 16 Juin 2015**, première perfusion de Rituximab avec corticothérapie systémique (J1)

1^{er} Juillet 2015 : 2^{ème} perfusion de Rituximab (J15)

Septembre 2015 : Hospitalisation du 07 au 24/09 au M.I.T. pour Pneumocystose post RITUXIMAB (baisse des défenses immunitaires) - Traitement efficace par Bactrim – pas de lésions de pemphigus au cours de l'hospitalisation – nouveau protocole de décroissance de la corticothérapie : 35 mg le 21/09 jusqu'à 2 mg le 27/05/2016

05/07/2016 : Perfusion d'entretien de RITUXIMAB (M12) et Test au Synacthène négatif d'où poursuite de l'hydrocortisone 30 mg/j – reprise du Bactrim 1/j x 3 jrs

14/10/2016 : Test au Synacthène négatif avec non réactivité des surrénales – Traitement de sortie inchangé : hydrocortisone – Absence de récurrence du pemphigus après J1, J15 et M12 de RITUXIMAB

Juillet 2017 : apparition de nouvelles érosions buccales (face latérale langue et frein) mise en place bain de bouche de Cortancyl 40 mg ⇒ pas d'amélioration : décision d'hospitalisation

pour nouvelle cure de RITUXIMAB. Ac anti desmogléine 3 + : 153 UR/I en 07/2017 (versus 110UR/I en 05/15)

Hospitalisation du 09/11 au 10/11/2017 : Cure d'entretien de RITUXIMAB – traitement de sortie : reprise d'une prophylaxie (reprise de médicament en prévention) par Bactrim

★★★★

CONCLUSION

Un contexte de stress lié à mon activité professionnelle (entreprise d'électricité) + un projet familial pour ma fille (création et installation d'un Centre Equestre avec construction des bâtiments, relations avec les entreprises assez difficiles, coordination de l'ensemble des travaux) peuvent expliquer un climat propice peut-être à l'opportunité de ces lésions.

Ensuite des visites médicales par épisodes assez éloignés : manifestement je ne trouve pas la bonne personne, celle qui connaît la maladie ; pour le bon diagnostic il a fallu UN AN environ d'hésitations et de recherches bien que le service de dermatologie du CHU de Montpellier soit centre de compétence pour les maladies bulleuses auto-immunes !

Ensuite tout s'enchaîne très vite une fois le diagnostic posé :
Traitement cortisone pour enlever les lésions cutanées et buccales suivi d'un traitement au RITUXIMAB au bout d'UN AN (Juillet 2015) puis un deuxième un an après – le traitement prévu à M18 n'a pas eu lieu vu l'amélioration et repoussé à plus d'un an suite à une récurrence (Novembre 2017) qui est la dernière injection reçue.

Hélas, après la première injection, pneumocystose due à la baisse de mes défenses immunitaires mais heureusement bien maîtrisée et guérie avec l'antibiotique BACTRIM, traitement qui a perduré UN AN pour éviter la récurrence.

Depuis fin 2017 : rémission de la maladie

J'évite toutefois certains aliments comme noix, tomate, gruyère, confiture abricot, en fait l'acidité en général et le Stress en particulier

J'ai eu la chance de ne pas trop souffrir de cette maladie, les traitements ont été efficaces et je les ai supportés facilement.

Le Service DERMATO du CHU de MONTPELLIER a été efficace et le suivi régulier m'a aidé dans ma maladie

Beaucoup de courage et de patience à tous.

Jean-François L. - Nov 2018

Bulletin d'adhésion 2019

Association Pemphigus Pemphigoïde France

Merci de remplir le bulletin d'adhésion et de le retourner à l'adresse suivante :

Mme Isabelle GENTILE – APPF - 30 bis rue Alexandre Dumas
02600 VILLERS-COTTERÊTS

Qui souhaite adhérer à l'association ?

Le ou la malade....O / La famille de..... O / Un ou une ami(e) de..... O

La personne qui adhère accepte-t-elle que ses coordonnées soient communiquées à un(e) adhérent(e) de sa région ? Chaque fois après avoir été prévenue et avoir donné son accord.

OUI O NON O

RENSEIGNEMENTS concernant l'adhérent (e)

NOM.....PRENOM.....

Adresse.....

.....

Téléphone (s).....

Email :

O Je souhaite devenir membre **adhérent** ou **ré adhérer**, je verse la cotisation 2019 de 30€ (ou plus si vous le souhaitez), je verse la somme de euros.

O Je souhaite devenir membre **bienfaiteur**, je verse la cotisation 2019 de 100 € (ou plus), Je verse la somme de euros.

O Je souhaite seulement faire **un don** à l'association, je verse la somme de euros.

***Chèque** à libeller à l'ordre de : Association Pemphigus et à adresser à Isabelle Gentile*

Ou vous pouvez aussi régler **par virement**, demandez un RIB à Isabelle Gentile et envoyez lui votre bulletin d'adhésion par courrier (voir adresse en haut de cette feuille) ou par mail à ifgentile@free.fr Merci !

Par ailleurs, je souhaite recevoir de la documentation sur

O les Pemphigus O les Pemphigoïdes OU O la maladie de Hailey Hailey ou de Darrier

Date et Signature

ATTENTION : Nos documents sont systématiquement envoyés à tout adhérent ou donateur, **cochez** la case suivante **si vous NE désirez PAS ou PLUS les recevoir** :

Je ne désire PAS ou PLUS les recevoir O

Ces données sont inscrites dans notre fichier pour pouvoir vous communiquer des informations. Seule notre association est destinataire de ces données. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification ou de suppression de ces données.