



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

Lettre d'information N°28 – Mai 2019

Sommaire

| | |
|--|------|
| Une association, pourquoi ? | p.2 |
| « Nos médicaments, parlons-en ensemble ! » Conférence du Dr. Christelle LE ROUX-VILLET, Dermatologue au Centre de référence des Maladies bulleuses auto-immunes, conférence du 17 novembre 2018 | p.3 |
| Rappel sur le fonctionnement de l'association | p.46 |
| Chercher une assurance emprunteur et Pemphigus | p.47 |
| Prochains Rendez-vous en 2019 | p.49 |
| Conditions et bulletin d'adhésion ou de don à l'APPF | p.50 |

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 qui les aident, afin de mieux vivre avec ces maladies et d'essayer de compenser les effets secondaires des médicaments.
- 2. Informer 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

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.

NOS MEDICAMENTS PARLONS-EN ENSEMBLE !

Conférence du Dr. Christelle LE ROUX-VILLET

Dermatologue au Centre de référence des Maladies bulleuses auto-immunes
de l'hôpital AVICENNE

Association Pemphigus Pemphigoïde France – le 17 novembre 2018

Une responsable APPF :

Nous allons entamer cette journée par la conférence du Dr Christelle Le Roux sur les médicaments que nous prenons, la consultation, et l'ordonnance ; ce sont des thèmes sur lesquels nous rencontrons tous des problèmes, tous les jours et sur lesquels nous avons encore beaucoup de travail à réaliser.

Certes, certains d'entre vous, soignés à l'hôpital Avicenne (où travaille le Dr Le Roux) nous indiquent qu'ils n'ont pas de problème. Il faut rappeler qu'Avicenne est un « Centre de référence » qui est exemplaire.

Les remontées que nous avons par ailleurs, par mail et par téléphone, nous montrent que trop souvent les malades hésitent à prendre les médicaments prescrits aux doses indiquées et pendant le temps indiqué.

Pourquoi ?

**Ils nous disent ne pas comprendre à quoi servent ces médicaments.*

**Trop souvent aussi les médicaments leur font peur, parce que les notices sont extrêmement alarmantes, avec plusieurs pages d'effets indésirables, parfois très graves.*

**Enfin, certains « étouffent » sous les médicaments : avec des médicaments et des soins pour la maladie (généralement corticoïdes et autres anti-inflammatoires plus immunosuppresseurs) auxquels s'ajoutent des médicaments pour éviter leurs effets secondaires (calcium, vitamine D, potassium) puis ceux pour soigner les maladies dues aux effets indésirables installés (diabète, tension, arythmie, fractures, infections, glaucome...). On arrive à avoir jusqu'à 8 ou 10 médicaments par jour. Et il faut alors parfois, en plus, soigner l'estomac, avoir un traitement pour dormir et encore un pour les douleurs ! Et couronner le tout avec un anti-dépresseur !*

La question est de savoir comment on vit avec tout cela. On vit mal. On est tous tentés de « bricoler » soi-même son ordonnance à l'aveugle : prendre par exemple tel médicament à demi-dose seulement (au motif qu'il ne serait pas très bon pour moi), ou tel autre médicament un jour sur deux (« pour laisser souffler mon corps »), ou à ne pas prendre du tout tel autre (« qui ne me réussit pas » ou « qui d'après la notice est un poison »). Et tout cela sans bien en

comprendre les conséquences.

Nous allons donc essayer, grâce au Dr Le Roux, de comprendre ce qu'il y a dans nos médicaments, comment ils fonctionnent, leur rôle, afin de pouvoir en discuter avec le médecin et de les utiliser en sachant pourquoi...

Le Docteur Christelle Le Roux-Villet :

Je remercie Madame de Felice ainsi que l'équipe de l'APPF de me donner la parole lors de cette rencontre. Ce sujet nous préoccupe effectivement tous. Vous, malades, car vous êtes confrontés à votre ordonnance mais pour nous, médecins, ce type de rencontre avec l'association de malades nous est extrêmement utile : le médecin part du principe que ce qui est écrit sur l'ordonnance est compris et que le traitement prescrit est suivi, ce qui n'est pas toujours le cas. C'est bien que nous, médecins, prenions conscience de cette réalité, et réfléchissions à la façon d'instaurer un dialogue le meilleur possible et une compréhension la meilleure possible, autour de l'ordonnance et des prises médicamenteuses.

I- Plan de la présentation

Ma présentation est en plusieurs parties :

- Une partie importante, qui avait déjà été préparée pour les « patients-relais » de l'association, concerne **les médicaments** qui sont prescrits habituellement dans les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI). Il s'agit de **comprendre leur fonctionnement et leur utilité**.
- Une autre partie traite de **vocabulaire**, à savoir du vocabulaire utilisé quotidiennement par les médecins, ce qu'il est utile pour vous patients de connaître. De plus, le fait pour nous médecins de vous présenter ce lexique nous oblige à utiliser des termes plus simples. La bonne terminologie se situe probablement à mi-chemin : nous, médecins, devons faire des efforts ; mais de votre côté il y a aussi des mots irremplaçables pour nous. **Ainsi il convient que les patients s'approprient certains termes de vocabulaire ou osent poser des questions, ce qui ne peut qu'aider le malade à comprendre son ordonnance ou son traitement.**
- Enfin, j'ai préparé quelques diapositives, qui concernent plus **les questions** que m'avait adressées la responsable de l'APPF, Madame de Felice, sachant qu'il s'agit plus de questions **au sujet desquelles il convient d'échanger ou de discuter**. Ces dernières diapositives sont assez synthétiques, mais c'est finalement sur ce sujet que nous allons passer le plus de temps, puisqu'il s'agit des questions que vous vous posez. En même temps, je n'ai pas forcément LA réponse à ces questions. C'est donc utile que nous échangions. N'hésitez donc pas à m'interrompre, ce qui me permettra de mieux répondre à vos interrogations. Bien sûr, je n'ai pas la prétention de tout connaître et de

pouvoir répondre à toutes vos questions. Par rapport à ces questions, il n'y a pas forcément de réponse unique et chaque médecin peut avoir des réponses différentes, selon son expérience et sa personnalité.

II- Vocabulaire

Nous allons commencer par le vocabulaire et je vais vous présenter des termes qui nous semblent, à nous médecins, très naturels ; mais ne le sont pas forcément pour vous, malades. Les diapositives que je vous présente ici ont déjà été mises sous forme de document rédigé, mais la correction n'est pas encore achevée. Lorsqu'il sera terminé, il sera disponible pour l'association.

II-1- Les différents types de traitements

Pour nous médecins, il y a plusieurs types de traitement, selon la façon dont ils sont administrés :

- **Traitement par voie générale** : c'est pour nous un traitement qui est différent du traitement local [sur la peau ou la muqueuse], qui passe donc par la circulation sanguine. C'est aussi ce que l'on appelle un **traitement systémique**, c'est-à-dire qu'il est diffus dans le corps, et va logiquement aller agir aux endroits du corps où l'on souhaite qu'il agisse, mais il va aller également à d'autres endroits du corps; et c'est ainsi que le traitement est éliminé, par le foie ou par le rein, selon un mécanisme propre à chaque médicament ;

Parmi les médicaments administrés par voie générale, il y a :

- Les médicaments appelés « **per os** », terme spécifique et médical qui désigne les médicaments que l'on prend par la bouche, qu'on avale. On emploie aussi les termes : **administration par voie orale, ou par voie buccale** ;
- Les **traitements « parentéraux »**, terme qui signifie que le médicament passe par la paroi, et qui désigne les médicaments administrés par injection(s), c'est-à-dire les piqûres, qu'elles soient :
 - **Intraveineuses** : traitement administré directement par voie sanguine, par exemple ce que l'on appelle couramment les « chimiothérapies »,
 - **Sous-cutanées** : traitement administré sous la peau, par exemple les anticoagulants utilisés pour fluidifier le sang,
 - **Intramusculaires** : traitement administré dans un muscle, par exemple un vaccin.
- Les **traitements « locaux »**, par opposition aux traitements « parentéraux » :
 - **Sur la peau, ou cutanés** : utilisation le plus souvent des crèmes ou des pommades, mais aussi parfois des lotions ou des gels ;

- **Sur les muqueuses** : utilisation le plus souvent des crèmes ou des pommades ;
 - **Dans l'œil** : utilisation de collyres ;
 - **Dans la bouche** : utilisation de bains de bouche ou de pommade adhésive.
- Les **pommades et crèmes** : La différence entre une pommade et une crème est simplement sa consistance (la pommade est plus consistante). La crème est par ailleurs souvent blanche ou jaune, alors que la pommade est souvent translucide, comme de la vaseline. On considère que sur la peau, lorsqu'il n'est pas nécessaire de graisser en plus la peau, on mettra plus facilement de la crème, qui est plus facilement absorbée en totalité. Sur les muqueuses, la pommade est souvent mieux supportée et adhère plus, donc on favorise plus souvent la pommade sur les muqueuses.
- Les **traitements d'appoint ou adjuvants** : Un traitement d'appoint, ou adjuvant, est un traitement complémentaire, destiné à compléter l'action du traitement principal.

Par exemple dans le pemphigus, on utilise en premier la cortisone ou corticoïdes, mais à côté il y a également d'autres médicaments sur l'ordonnance. Il y a :

- Les traitements d'appoint qui vont traiter les effets secondaires ;
- Les traitements d'appoint qui vont compléter l'action du corticoïde.

Le traitement d'appoint est noté sur l'ordonnance en même temps que le traitement principal. Le plus souvent, il s'agit d'un traitement local, dont le but est de soulager ce que le patient ressent au départ, et qui est souvent ce pourquoi il vient consulter initialement : les douleurs, les brûlures, la gêne pour l'alimentation par exemple, ou le grattage sur la peau. Le traitement d'appoint peut être simplement prescrit en attendant que le traitement principal fasse son effet. Ce peut être aussi un traitement qui complète l'action du traitement principal. Ainsi, lorsqu'on ajoute un immunosuppresseur aux corticoïdes, ce traitement complète l'action du traitement principal. Il a vraiment tout son intérêt dans l'arsenal des traitements possibles. Le traitement d'appoint est souvent un traitement local ou disons supplémentaire.

Mais il y a une exception dans le cas de la pemphigoïde bulleuse, maladie qui n'est peut-être par la maladie pour laquelle vous venez aujourd'hui, mais qui fait partie des MBAI (Maladies Bulleuses Auto-Immunes), et qui ne touche que la peau. Comme cette maladie ne touche que la peau et de plus touche souvent des personnes âgées, on a imaginé un traitement qui soit purement local et qui évite le passage par le sang et donc les possibles effets secondaires indésirables, liés à ce passage par le sang. Le dermocorticoïde, ou corticoïde sur la peau, qui est utilisé est un corticoïde fort, et souvent on n'utilise que ce traitement-là, en tout cas au début de la maladie. Son efficacité et le fait qu'il entraîne peu d'effets

secondaires ont été montrés, il y a une quinzaine d'années, et il a progressivement remplacé les corticoïdes que l'on prenait par la bouche. Ce dermocorticoïde est le corticoïde local le plus fort disponible et utilisé, à fortes doses, puisqu'on utilise plusieurs tubes à la fois, en recouvrant tout le corps. Au début le dermocorticoïde est appliqué tous les jours, et souvent sur une peau où il y a des plaies, et donc avec un passage sanguin par absorption transcutanée du traitement, mais qui est quand même moindre que si le patient avalait un médicament par la bouche.

II-2- Les phases ou étapes du traitement

Les termes utilisés quotidiennement pour caractériser les phases d'un traitement sont :

- Phase d'attaque,
- Phase de décroissance,
- Phase d'entretien.

La **phase d'attaque** a pour but l'absence d'apparition de nouvelle(s) lésion(s), et au moins un début de guérison des lésions initiales. Les lésions sont les bulles, les rougeurs, les plaies, que l'on peut avoir sur la peau, dans la bouche ou au niveau d'autres muqueuses. Cette phase prend souvent plusieurs semaines. C'est à ce stade (à ce moment) qu'on a les doses les plus fortes des médicaments.

Puis, vient la **phase de décroissance** qui consiste à diminuer les doses de médicaments. **Ce n'est pas parce que tout va bien qu'on arrête brutalement les médicaments.** Les traitements pour les MBAI sont souvent au long cours [durent longtemps]. Cette diminution, plus ou moins rapide, est souvent très réfléchie et n'est pas effectuée au hasard. On sait vraiment comment il faut diminuer les doses de médicament(s). La façon dont il faut diminuer les doses pour que tout se passe bien est assez clairement déterminée par l'expérience ou par les essais thérapeutiques, mais il est bien sûr possible d'adapter la décroissance à l'état du patient et à sa tolérance des médicaments. **Cette phase de décroissance peut prendre plusieurs mois.**

Selon les maladies, il y a ensuite une **phase d'entretien** qui consiste à trouver le traitement minimal efficace pour le patient, qui permette que la maladie ne paraisse pas active et le traitement soit bien supporté. Trouver la dose minimale efficace permet de réduire les effets secondaires liés à ce traitement, souvent proportionnels à la dose. Il faut savoir que les effets secondaires peuvent être ressentis, ou non. Par exemple, avec les corticoïdes, même à petite dose, il peut y avoir un effet secondaire en diminuant la densité osseuse. C'est pour cela qu'on ne ressent pas forcément les effets secondaires : l'ostéoporose ne se perçoit pas s'il n'y a pas de fracture.

Ainsi on cherche vraiment la dose minimale de(s) médicament(s). Les médecins souhaitent que cette phase d'entretien soit la plus courte possible, mais elle est souvent nécessaire, pendant plusieurs mois, avant d'envisager un arrêt du traitement au moment où le risque de rechute

paraît moindre. Cela dépend des maladies, des schémas de traitement qui ont été choisis au départ, et évidemment de la réponse de la maladie au traitement et de la tolérance du malade.

II-3 La numération formule sanguine

Les médecins demandent souvent de faire des prises de sang, et demandent quasiment aux malades de savoir les interpréter, pour pouvoir adapter le traitement. Ce peut être utile de connaître certains termes, pour pouvoir lire les résultats et être en mesure de voir de quoi il retourne dans les résultats d'analyses sanguines. Lors d'une prise de sang, souvent plusieurs tubes sont prélevés.

Dans la **numération formule sanguine (NFS)**, on mesure : le **taux d'hémoglobine**. L'hémoglobine est ce qui transporte l'oxygène, qui arrive dans l'air aux poumons, vers tous les organes. Par exemple, lorsque les sportifs se font transfuser, la finalité est d'augmenter ce taux d'hémoglobine, pour avoir plus d'oxygène donc de carburant pour leurs muscles. Le taux d'hémoglobine est le reflet de la capacité à oxygéner les organes. On n'a pas envie de faire diminuer ce taux d'hémoglobine sous un certain seuil. Même si parfois certains médicaments peuvent le faire diminuer, il y a des limites acceptables ;

- Le **VGM**, qui est le **volume globulaire moyen**, qui correspond à la taille des globules. Selon les médicaments, cela peut être intéressant à connaître : lorsque les globules rouges sont trop gros, c'est parfois qu'il y a un manque de vitamine B ; et si les globules sont trop petits, ceci peut être dû à un manque de fer. Ce sont des paramètres qui peuvent nous intéresser, dans le cadre de la maladie et de son traitement ;
- Les **leucocytes**, c'est-à-dire les globules blancs. On mesure le nombre total de globules blancs, qui est un reflet des défenses immunitaires du malade ;
- Les **polynucléaires neutrophiles**, leur taux en général ne bouge pas avec les traitements, sauf parfois avec les corticoïdes qui peuvent le faire augmenter, ; ce sont les globules qui agissent en premier, lorsqu'il y a un problème d'infection, ils se précipitent et agissent sur le lieu de l'infection ; leur augmentation peut donc être un signe d'infection.
- Les **polynucléaires éosinophiles**, qui peuvent être augmentés dans la pemphigoïde bulleuse et en cas d'allergie, en particulier à un médicament.
- Les **lymphocytes**, sont souvent la cible des médicaments immunosuppresseurs et en particulier les **lymphocytes B**, qui vous intéressent souvent, du fait que les lymphocytes B sont la cible du traitement par le MABTHERA (autre nom : RITUXIMAB). Sur la numération pratiquée en laboratoire de ville, on aura le taux global de lymphocytes, mais pas le taux de lymphocytes T et de lymphocytes B, parce que cet examen se pratique plus souvent à l'hôpital, coûte cher. Nous préférons avoir des résultats en provenance d'un même laboratoire pour effectuer des comparaisons ;

- Les **plaquettes**, qui sont des petites cellules qui vont, lorsqu'il y a une brèche (ouverture) au niveau d'une veine ou autre vaisseau sanguin, se précipiter à l'endroit de la brèche et faire un pansement [coagulation] à l'intérieur de la veine. En général, le taux de plaquettes reste normal au cours de la maladie et des traitements qui ne modifient pas le taux de plaquettes ;
- Le **plasma** du sang est le liquide dans lequel sont tous les globules. On voit un globule blanc. Il y a différents types de globules blancs. Les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes n'ont pas la même apparence. On voit aussi les globules rouges, qui sont visibles en grand nombre au microscope.

II-4 Les noms des médicaments

- Il faut savoir qu'on utilise plusieurs noms pour le même médicament. Les patients se posent ainsi parfois des questions, parce qu'on leur parle d'un médicament et il y a un autre nom de médicament sur leur ordonnance ou encore sur la boîte délivrée par le pharmacien, d'où confusions possibles. Or il y a plusieurs noms pour le même médicament :
- Le **nom commercial** du médicament, voire les différents noms commerciaux si un médicament est commercialisé par plusieurs laboratoires, chacun va donner un nom différent à son médicament, en essayant qu'il soit plus facile à retenir par le médecin et par le malade ;
- Le **nom de la molécule active** ou nom chimique.

Certains médecins vont utiliser plus facilement un nom particulier plutôt qu'un autre pour le même médicament ; donc même entre nous, la désignation des noms de médicament peut varier. Je vais par exemple utiliser pour désigner un médicament son nom commercial et pour un autre médicament le nom de la molécule, et je ne peux pas vous dire pourquoi, juste une question d'habitude. Il est utile de connaître les deux noms (le nom commercial et le nom de la molécule), aussi parce que le médecin peut mettre un nom commercial sur l'ordonnance, alors que le pharmacien va donner au malade le médicament générique qui porte toujours le nom de la molécule active.

Question dans la salle : Qu'en est-il de la substitution du médicament générique au médicament prescrit par le médecin sur l'ordonnance ?

Réponse du Dr Le Roux : Entre un médicament et son générique, il s'agit de la même molécule active, c'est-à-dire du même principe actif, il n'y a a priori pas de différence d'efficacité entre un médicament et son générique, mais une différence de prix (les laboratoires doivent effectuer des études de « bioéquivalence » pour prouver que la concentration dans le sang du générique est comparable à celle du médicament original). Il peut y avoir des différences au niveau des autres composants c'est-à-dire des excipients. Cependant, les excipients, connus pour avoir des « effets notoires » ne peuvent pas être utilisés dans les génériques si ceux-ci sont absents dans le médicament initial. Il faut savoir que les composants autres que la molécule active donnent plutôt des intolérances (effets qui

ne contre-indiquent pas de façon formelle la reprise du traitement), plutôt qu'une vraie allergie contre-indiquant la reprise du médicament et liée à la molécules active. Cependant, en fonction de ce que le malade rapporte comme intolérance ou différence d'efficacité du générique, le médecin pourra noter « médicament non substituable » sur l'ordonnance pour que le pharmacien délivre le médicament original.

***Responsable de l'APPF :** J'ai cru voir qu'il y avait désormais un texte qui exigerait que l'on donne désormais le nom d'un médicament selon la DCI (Dénomination commune internationale), c'est-à-dire le nom de la molécule active, et qu'en plus, éventuellement, soit ajouté le nom commercial du médicament. Si j'ai bien compris, l'ordonnance doit désormais mentionner le nom de la molécule active, que l'on peut par ailleurs retrouver dans les notices de tous les médicaments prescrits sous des noms commerciaux. Si les deux noms d'un médicament peuvent être mis ensemble sur l'ordonnance, ce serait un plus pour les malades.*

Réponse : Vous êtes souvent plus informés de ce type de texte que nous médecins. Personne ne nous a dit qu'il fallait faire ainsi désormais. A ma connaissance, nous n'avons pas reçu d'instruction ou d'incitation claire dans ce sens. Mais en pratique nous le faisons de plus en plus afin que les patients ne soient pas « perdus ». Par exemple, pour la DOXYCYCLINE, molécule utilisée pour l'acné, on a de moins en moins tendance à mettre sur l'ordonnance un des noms commerciaux, parce qu'on sait que le pharmacien va délivrer un générique. Inscrire le nom commercial est plus perturbant qu'autre chose, et nous médecins nous habituons à nommer les médicaments avec leur nom générique c'est à dire sa DCI. Dans le nom des médicaments génériques, le nom de la molécule apparait, on sait plus facilement de quoi on parle. Lorsqu'on indique le nom commercial d'un médicament, dans une présentation ou sur une boîte de médicament, on doit marquer un petit « R » à côté dans un rond, qui indique qu'il s'agit du nom commercial et non du nom de la molécule : ®.

III-Médicaments utilisés dans les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI)

Tout d'abord une précision importante : quand je vais parler de médicaments antiinflammatoires pour les MBAI, ce ne sont pas les mêmes « anti-inflammatoires » dont on parle couramment, prescrits en cas de lumbago, sciatique, tendinite ..., comme par exemple le VOLTARENE, le PROFENID. Ceux-ci ne sont pas des traitements des MBAI. Le terme d'« anti-inflammatoire » désigne ici un mécanisme d'action et non une classe médicamenteuse.

III-1 Médicaments utilisés dans les MBAI

Les différents médicaments utilisés dans les MBAI sont :

- **Les médicaments anti-inflammatoires** suivants :
 - Les corticoïdes, ou CORTISONE. On parle de corticothérapie, et quand ils sont appliqués sur la peau, on les appelle les dermocorticoïdes, le préfixe derm- signifiant peau ;

- La DISULONE® (médicament antiinflammatoire, même si ce n'est pas explicite sur la notice)
 - La SALAZOPYRINE®
 - Les CYCLINES
 - La COLCHICINE ;
- Les **médicaments immunosuppresseurs classiques**, qui diminuent la réaction immunitaire : l'ENDOXAN®, le CELLCEPT®, le METHOTREXATE, l'IMUREL®, le NEORAL®, le SANDIMMUN® et les corticoïdes, qui ont aussi une activité immunosuppressive en plus de l'action anti-inflammatoire ;
 - Les **traitements biologiques**, qui ont une action beaucoup plus ciblée, vont agir en général sur une cellule ou une molécule, contrairement aux immunosuppresseurs classiques qui ont une action beaucoup plus globale. Il y a : le RITUXIMAB qui est le plus utilisé (bien connu sous le nom de MABTHERA®), le XOLAIR®, et les anti-TNF, sur lesquels je ne vais pas m'attarder aujourd'hui parce que ce ne sont pas des médicaments de référence des MBAI ;
 - Les **traitements ou médicaments associés**, qui ont pour objet de permettre une meilleure tolérance. Ils sont prescrits en fonction du traitement principal utilisé et de la tolérance du patient à ce médicament, et non systématiquement pour tous les patients. Il y a :
 - L'ACIDE FOLIQUE, complément de la Disulone®
 - Le CALCIUM associé à la VITAMINE D, quasi-systématiquement en cas de prise de corticoïdes,
 - Le POTASSIUM, éventuellement et non systématiquement, en cas de prise de corticoïdes (les corticoïdes favorisent l'élimination du potassium par les urines),
 - Un PROTECTEUR GASTRIQUE, éventuellement, pour protéger l'estomac.
- Cela dépend des patients, mais si un patient prend une dose importante de corticoïdes pendant une durée de trois semaines, on peut voir une diminution du potassium dans le sang, éliminé dans les urines ; il peut y avoir des répercussions au niveau du cœur. Ainsi on surveille, et supplémente éventuellement en potassium, les patients sous corticoïdes.
- Les **vaccins**, qui sont des médicaments et servent à prévenir des infections plus susceptibles de survenir sous immunosuppresseurs ou biologiques.

Question (personne dans la salle) : *Sous corticoïdes, j'avais des crampes. Était-ce dû au manque de potassium ?*

Réponse du Dr Le Roux : Oui, les crampes peuvent être dues au manque de potassium. Lorsqu'un patient est sous corticoïdes, on fait une prise de sang et regarde ce paramètre ainsi que différents électrolytes, dont le potassium, dans l'ionogramme sanguin. A priori, lorsqu'il y a un manque de potassium, on donne une supplémentation en potassium. Mais le manque de potassium, comme le manque de magnésium ou la déshydratation, peut donner des crampes. Il y a plusieurs causes possibles.

III-2 Mécanisme d'action des médicaments utilisés dans les MBAI

III-2-1 Les corticoïdes :

Les corticoïdes sont un médicament dérivé d'une hormone naturelle, fabriquée par la glande surrénale. Nous avons dans le corps plusieurs glandes qui fabriquent des hormones. La glande surrénale est située au-dessus du rein et le touche. C'est un vieux médicament à notre échelle, cependant un médicament récent à l'échelle de la médecine, qui a remporté un prix Nobel de médecine en 1950. Au départ ce médicament avait été utilisé pour traiter les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, maladie auto-immune qui touche les articulations, avec un gonflement important et de l'inflammation au niveau de ces articulations. Les corticoïdes, même s'ils ne permettent pas de guérir la polyarthrite rhumatoïde, soulagent, diminuent l'inflammation et, par leur action immunosuppressive, diminuent les autoanticorps présents dans cette maladie. Les molécules de synthèse sont : la PREDNISONE, la PREDNISOLONE, et la METHYLPREDNISOLONE (MEDROL®), elles ont une puissance d'action différente. Cette puissance se mesure par rapport à la cortisone naturelle :

* Effet de la PREDNISONE et de la PREDNISOLONE = Effet de la cortisone naturelle x 4 ;

* Effet de la METHYLPREDNISOLONE (MEDROL®) = Effet de la cortisone naturelle x 5.

Le MEDROL® est de moins en moins utilisé, parce qu'il n'est pas disponible dans tous les dosages. Il est vrai que nous médecins aimons bien avoir la dose exacte d'un médicament à disposition. Si on doit prescrire par exemple 1mg, 10mg, 12mg ou 17mg, l'idéal est d'avoir le conditionnement d'un médicament sous forme de 1mg, 2mg, 5mg... etc. On utilise ainsi en général la PREDNISONE (CORTANCYL®, nom commercial).

La cortisone est un médicament très largement prescrit. Ainsi, au moins 1% de la population française prend de la cortisone par voie générale. Plus on avance en âge plus on a de risque d'être « sous cortisone », car la probabilité de devoir en prendre augmente avec l'âge. La cortisone agit sur les récepteurs à cette hormone. C'est une molécule qui va activer par voie sanguine de nombreuses cellules dans l'organisme. Le cortisol (la cortisone) agit sur tellement de cellules qu'on ne peut pas vivre sans. La plupart des hormones ont un intérêt ou une fonction précise pour le corps, et il y a des hormones moins importantes. Ce n'est pas le cas du cortisol (de la cortisone).

La cortisone a trois actions potentielles ou propriétés :

- **Propriétés antiallergiques** : pour les patients qui gonflent après une piqure de guêpe (exemple d'allergie) on va prescrire de la cortisone. Cette propriété n'a pas d'intérêt dans les MBAI, mais c'est une des prescriptions.
- **Propriétés anti-inflammatoires** : une inflammation se produit lorsque des protéines fabriquées là où se situe un problème dans le corps vont entraîner des gonflements, de la rougeur, et une sensation de « tension » ou de douleur : c'est cela l'inflammation. La cortisone a un effet sur la diminution de l'activité de ces protéines, elle diminue l'inflammation.

- **Propriétés immunosuppressives** : la cortisone influe au niveau de la réaction immunitaire et diminue la masse de tissus lymphoïdes qui sont les organes où sont stockés certains globules blancs (les lymphocytes) dans différentes parties du corps : la moelle osseuse (l'os est vivant), les ganglions, la rate également. La cortisone diminue le nombre de lymphocytes B et T (les lymphocytes qui sont en lien avec la production d'autoanticorps), ainsi que d'autres catégories de globules blancs.

Les deux dernières propriétés nous intéressent tout particulièrement dans les MBAI.

Les **indications principales des corticothérapies prolongées** sont les suivantes :

- Les maladies pulmonaires : asthme, bronchite, inflammation chronique du poumon
- Les maladies rhumatologiques : la polyarthrite rhumatoïde, par exemple
- Les maladies dermatologiques, avec 10% des patients sous corticothérapie
- Les maladies cancéreuses dans certains cas
- Ainsi que dans d'autres maladies.

La corticothérapie est utilisée dans les MBAI dans les cas suivants :

- Dans la **pemphigoïde bulleuse** : soit en corticothérapie locale forte (sur la peau), soit en corticothérapie générale, par voie orale, avec des demi-doses : 1/2 mg par kilo
- Dans le **pemphigus** : soit en corticothérapie générale, par voie orale, avec des doses fortes, soit en corticothérapie locale, en appoint, pour renforcer le traitement.

En revanche, dans la **pemphigoïde des muqueuses** il a été montré que la corticothérapie par voie générale n'a pas beaucoup d'intérêt. Elle peut soulager, mais de façon temporaire, et le problème par la suite est qu'il est alors difficile d'arrêter ce médicament alors qu'il n'a pas un effet suffisant. **On évite donc de l'utiliser par voie générale.**

Incidence des corticoïdes

Les corticoïdes agissent sur plusieurs cellules, et les équilibres suivants peuvent être déréglés par la corticothérapie : le poids (action sur la sensation de satiété et au niveau du pancréas qui fabrique l'insuline), l'humeur (au niveau cérébral), les os (à long terme avec l'ostéoporose), les muscles (difficulté à fabriquer du muscle sous corticoïdes), l'estomac (c'est un antiinflammatoire, agressif pour la paroi intestinale). Ils diminuent, par l'action immunosuppressive, la résistance aux infections, peuvent avoir un effet sur la tension artérielle en l'augmentant, sur le taux de sucre, le cholestérol, les triglycérides, la peau (qui est souvent plus fine), sur les yeux (cataracte potentiellement accélérée par les corticoïdes), et sur la tension oculaire (la tension du liquide qui est dans les yeux : glaucome).

Ces effets, heureusement, ne sont pas systématiques, et sont très variables en fonction : de la dose, du patient, de son âge, des autres maladies et traitements associés. On comprend que lorsqu'on donne une forte dose de corticoïdes, soit cinq fois la dose que nous avons naturellement dans le sang, il y a forcément des effets à plusieurs niveaux.

Il y a aussi une incidence surrénalienne : lorsqu'on avale chaque jour une importante dose de

cortisone, alors la glande surrénale devient paresseuse et fabrique moins de cortisol. Elle se met au repos, et par la suite lorsqu'on arrête la cortisone, elle a du mal à fonctionner à nouveau. C'est ce qu'on appelle l'insuffisance surrénalienne. Donc, à l'arrêt des corticoïdes, il faut parfois supplémenter avec un équivalent du cortisol naturel au niveau de sa puissance d'action, appelé hydrocortisone. C'est aussi une des raisons pour lesquelles on diminue progressivement la cortisone. En effet la glande surrénale va se remettre plus facilement en route si elle a des incitations progressives à le faire. Un test est possible pour savoir si la glande surrénale s'est bien réveillée : le **test au Synacthène**. On injecte quelque chose qui est censé stimuler la glande, puis on mesure si du cortisol est produit dans le sang.

En dehors du fait qu'un arrêt brutal des corticoïdes peut avoir un effet sur la maladie, cela peut aussi avoir une conséquence générale, si on n'a plus de cortisol fabriqué par la glande surrénale. Cela peut engager le « pronostic vital » (mettre la vie en danger), puisqu'en cas de stress il n'y a alors pas de réaction au niveau de la tension et on peut avoir ce qu'on appelle un choc : les autres organes ne sont pas assez irrigués et il peut y avoir des soucis. Ce n'est donc pas anodin d'arrêter complètement la corticothérapie, même pour l'ensemble du corps et pas seulement pour la maladie.

Modalités de prescription de la corticothérapie

Le plus souvent on donne une dose élevée de corticoïdes au départ, puisqu'on veut avoir une action rapide et surtout efficace. Ensuite on diminue les doses, en fonction de l'absence (ou non) de nouvelles lésions et de la réaction de la maladie au médicament. C'est pour cela que les médecins vous font revenir très régulièrement. Nous médecins avons confiance dans le médicament, mais souhaitons vérifier ce qui se passe. Le rythme de la diminution est assez bien codifié, et il convient de surveiller que la diminution n'entraîne pas de réapparition des symptômes du départ. En général, on commence avec une dose forte, puis diminue assez rapidement, puis de plus en plus doucement au fur et à mesure que l'on va trouver la dose qui va permettre que la maladie soit au repos.

Par exemple, pour la Pemphigoïde bulleuse, avec le DERMOVAL, c'est codifié et assez simple : on début ont met du DERMOVAL tous les jours pendant six semaines environ (cela dépend du nombre de lésions au départ), puis un jour sur deux pendant quatre semaines, puis un jour sur trois, puis une fois par semaine. On s'adapte en pratique à la maladie et au patient.

Traitement des effets de la corticothérapie sur les différents organes

- Le **poids** est surveillé : on demande au patient de se peser et la mesure non médicamenteuse employée est d'adapter l'alimentation, en diminuant éventuellement l'apport calorique ;
- Pour l'**humeur** et le sommeil, on demande au patient de prendre les corticoïdes le matin, parce que c'est un excitant et plus on le prend tard dans la journée, plus on peut mal dormir ;
- Pour calmer l'**anxiété**, il y a des mesures médicamenteuses et on peut s'il y a des difficultés à dormir éventuellement prescrire un médicament pour favoriser le sommeil ;

- Pour les **os**, on prescrit une ostéodensitométrie, sachant qu'en cas de fractures, l'ostéoporose est déjà installée, et de l'exercice (bouger !), parce que cela renforce les os ; la mesure médicamenteuse est la supplémentation en calcium et vitamine D, et éventuellement si l'ostéoporose est installée un traitement contre l'ostéoporose ;
- Pour les **muscles**, comme on a plus de mal à les fabriquer, il faut encourager leur fabrication, par de l'exercice.
- Pour le **potassium**, on surveille l'ionogramme, avec des prises de sang et on supplémente si besoin ;
- Pour l'**estomac**, cela dépend vraiment de la dose de corticoïdes et de la réponse du patient. Les corticoïdes sont parfois très bien tolérés, même à grosses doses, mieux que les anti-inflammatoires non stéroïdiens prescrits par exemple pour un lumbago. Ce n'est donc pas systématique, mais on peut associer les corticoïdes avec des protecteurs gastriques ;
- On sait que la **tension artérielle** est en partie dépendante de la quantité de sel absorbée. La diminution du sel dans l'alimentation peut avoir un effet positif sur la prise de poids et un intérêt pour diminuer le risque d'hypertension artérielle sous corticothérapie. Il s'agit d'une surveillance à faire soit chez soi, soit à l'hôpital, soit auprès du médecin traitant. Il peut y avoir des traitements antihypertenseurs, si nécessaire ;
- Pour la **glycémie**, on surveille par la prise de sang. L'alimentation joue un rôle positif également, lorsqu'elle est pauvre en sucres. Mais on peut avoir besoin, lorsqu'un diabète apparaît malgré tout, de mesures médicamenteuses ;
- Pour les **cholestérol et triglycérides**, même si c'est quelque chose à surveiller à long terme, on sait que ce n'est pas quelque chose qui entraîne des soucis rapidement. Il peut y avoir un effet négatif sur le fonctionnement des artères qui apparaît à long terme. On surveille par la prise de sang ces paramètres, et adapte l'alimentation, et peut donner un traitement médicamenteux ;
- Pour les **infections**, le plus souvent on prescrit uniquement des vaccins, puisqu'on n'entraîne pas, comme dans le cas des patients greffés, une diminution majeure de leur système immunitaire pour laquelle ils doivent prendre un antiviral, un antibiotique au long cours... etc., pour vraiment prévenir les infections, qui peuvent être très fréquentes chez eux. Avec les traitements pour les MBI, il s'agit plutôt d'un effet préventif au moyen de vaccins, et on n'a normalement pas la nécessité de prendre de traitements contre les virus ou les bactéries de façon chronique ;
- Pour les **yeux**, on recommande une surveillance également ;
- Pour la **peau**, il n'y a malheureusement pas grand-chose à faire, sinon apporter du confort, avec des pommades éventuellement, pour diminuer la sécheresse de la peau ou la sensation d'inconfort, lorsque la peau devient vraiment très fine.

Médicaments qui peuvent être prescrits en parallèle d'une corticothérapie

- Du CALCIUM et de la VITAMINE D ;
- L'INIPOMP®, un protecteur gastrique ;
- L'ACTONEL®, traitement contre l'ostéoporose ;
- Le DIFFU K pour éviter les pertes en potassium.

Question : *Vous avez dit tout à l'heure que les médecins aiment bien que les analyses de sang soient faites toujours dans le même laboratoire. Pourquoi ?*

Réponse : La raison est que les normes peuvent changer d'un laboratoire à l'autre. On aime aussi comparer entre eux les résultats des examens à partir des prises de sang à diverses dates. A titre d'exemple, dernièrement nous avons vu le résultat de la prise de sang d'un patient dont le potassium était élevé. J'ai ainsi pu regarder le résultat de la prise de sang antérieure, puisqu'il apparaît sur le résultat lorsqu'elle a été effectuée dans le même laboratoire. Dans ce cas, le résultat était arrivé par fax ; ainsi avoir le résultat antérieur avec le dernier résultat est plus simple et nous évite d'aller rechercher le dossier ou de chercher dans l'ordinateur. Dans le laboratoire, la valeur du patient était quasiment normale.

Question : *Sait-on à quel moment il faut passer de la cortisone à l'hydrocortisone ?*

Réponse : Prendre de l'hydrocortisone équivaut à arrêter la cortisone. Cela veut dire qu'on arrête le traitement par corticoïdes. L'hydrocortisone sert à pallier un déficit par rapport au taux normal de cortisol dans le sang. On peut donner de l'hydrocortisone :

- Systématiquement à l'arrêt de la cortisone. Certains médecins se disent que cela permet à la glande surrénale de récupérer, en donnant pendant six mois puis font un test après six mois, ou ne font pas de test, parce qu'il y a des symptômes en cas d'insuffisance de cortisol et on peut surveiller certains signes ;
- ou, lorsqu'on peut arrêter les corticoïdes, en dessous de 5mg au total, on fait le test au synacthène, qui permet de savoir si on a besoin d'hydrocortisone ou pas. Quand je dis 5mg de corticoïdes, il s'agit de 5mg de CORTANCYL®. Pour le MEDROL® c'est 4mg.

Question : *Quelle est la particularité des glucocorticoïdes ?*

Réponse : La glande surrénale fabrique effectivement des glucocorticoïdes mais aussi des minéralocorticoïdes. Ils n'ont tout simplement pas le même rôle. Les glucocorticoïdes vont notamment jouer sur la tension. Ce n'est pas la même hormone.

Question : *Du fait l'ostéoporose induite par les corticoïdes, n'y-a-t-il pas une norme pour prescrire l'ostéodensitométrie régulièrement, toutes les 2 ou 3 ans par exemple ?*

Réponse : Il n'y a pas forcément de norme, parce que l'apparition de l'ostéoporose va dépendre de l'âge du patient, également du fait que c'est un homme ou une femme, puisqu'on sait que les femmes sont plus sujettes de façon naturelle à l'ostéoporose. Sinon, lorsque l'examen a déjà été fait une fois, il n'y a pas de principes pour dire dans combien de temps il faut le refaire. Et encore cela dépend de la pratique de chaque rhumatologue, de la dose de traitement et du contexte. L'idéal est de faire une ostéodensitométrie, lorsqu'on sait qu'on démarre un traitement au long cours avec des corticoïdes, au départ ou dans les premiers mois du traitement par corticoïdes, puis d'en refaire une, environ deux ou trois ans après, afin de voir s'il y a une tendance à la diminution de la densité osseuse. C'est en comparant deux ostéodensitométries,

que l'on peut constater que cela reste stable et se dire alors qu'il n'est pas nécessaire de surveiller aussi fréquemment la densité osseuse. Cela dépend aussi de la dose de corticoïdes. Les dermatologues se font souvent aider par les rhumatologues pour cela.

Question : *Dans mon cas, la corticothérapie a provoqué une cervicalgie et a fait fondre les muscles. Il est important de faire du sport. Ma rhumatologue m'a dit qu'il serait bien de faire trois heures de sport par semaine, eu égard à la dose de cortisone que j'avais eue. Je ne le savais pas et n'ai pas été suffisamment attentif à cela. Un suivi par un rhumatologue est-il possible ? Les dermatologues ne pourraient-ils pas avertir les patients avant que l'ostéoporose ne s'installe ?*

Réponse : C'est une bonne remarque. Tout à fait. C'est un point sur lequel il faudrait réfléchir. Mais il est vrai que c'est très compliqué pour nous d'avoir un avis d'un médecin rhumatologue, déjà au sein de notre hôpital. Mais c'est quelque chose qui pourrait être fait dans le cabinet d'un rhumatologue de ville.

Il faut comprendre que nous médecins ne savons pas tout, chaque patient va réagir différemment. Par ailleurs, dans certains cas lors de l'annonce de la maladie, il y a tellement d'informations à donner au départ, qu'on ne va pas forcément insister lors de ces consultations sur certains points. Par ailleurs, tout peut se discuter, et c'est bien de faire du sport. Il nous arrive aussi de prescrire de la kinésithérapie, pour le renforcement musculaire. Il est possible aussi que parfois on veuille faire les choses seul, alors que nous médecins devrions nous reposer plus sur les confrères. Il y a aussi des sujets qui sont à la limite de notre spécialité, la dermatologie. Votre remarque est pertinente.

Question : *Les analyses biologiques (prises de sang) doivent être faites à quelle fréquence ? Même question pour le test au Synacthène ?*

Réponse : La fréquence des analyses biologiques dépend de la dose de corticoïdes, mais également du patient également, c'est-à-dire de ses autres traitements et pathologies. Par exemple, pour un patient sous diurétique, médicament antihypertenseur, on va surveiller de façon un peu plus rapprochée son taux de potassium. Également, pour un patient qui a un taux de lymphocytes un peu limite au départ, on va surveiller ce paramètre de façon plus attentive. On peut dire que pour un patient qui a au début une forte dose de corticoïdes (ou de DISULONE®), on fait une prise de sang toutes les deux semaines, puis on espace petit à petit les prises de sang, et lorsque le traitement est stabilisé on fait une prise de sang tous les trois à six mois.

Pour les tests au Synacthène, on attend souvent plus de deux mois entre les tests. Selon qu'on observe que la glande est à 70% ou à 98% de la production normale de cortisol, on ne fait pas le test avec la même fréquence.

Question : *Je suis sous corticothérapie et ma dose de corticoïdes va être baissée par le médecin. Or mon prochain rendez-vous est dans un an. Est-ce que l'hydrocortisone est systématiquement prescrite, lorsqu'on baisse les doses de corticoïdes ?*

Réponse : La prescription d'hydrocortisone n'est pas systématique lorsque la dose de corticoïdes est diminuée. Cela dépend un peu de l'histoire de chacun, et également du médecin. **La première chose qui apparait quand on a un déficit de cortisol dans le sang est la fatigue, et également l'hypotension** (tension artérielle trop faible). Ainsi si en passant en dessous d'une dose de 5mg par jour de corticoïdes, vous vous sentez très fatigué, cela vaut la peine d'en parler à votre médecin généraliste ou directement au médecin qui a prescrit les corticoïdes.

***Question** : On a parlé des effets secondaires de la cortisone. L'hydrocortisone a-t-elle aussi des effets secondaires ?*

Réponse : On considère que l'hydrocortisone n'a pas d'effets secondaires, puisque c'est une supplémentation pour atteindre le taux normal de cortisol dans le corps. Après, on pourrait toujours imaginer les cas d'intolérance à l'excipient de l'hydrocortisone. Ce n'est pas exclu. Mais à ma connaissance, comme c'est une supplémentation, il n'y a pas d'effets secondaires.

***Question** : L'hydrocortisone et le cortisol sont-ils la même chose ?*

Réponse : A priori, non. L'hydrocortisone est un médicament synthétisé. Le cortisol, lui, est fabriqué par le corps. L'hydrocortisone, de fait, n'est pas la molécule pure, et il y a forcément quelque chose en plus dans la gélule ou le comprimé. Le cortisol et l'hydrocortisone ne sont donc pas strictement identiques. L'hydrocortisone est la supplémentation du cortisol naturel, lorsqu'il y a un déficit.

***Question** : Si nos glandes surrénales ne redémarrent pas, lors de la décroissance des corticoïdes, quelle est la dose minimale d'hydrocortisone pour combler l'insuffisance de production de cortisol naturel ?*

Réponse : Cela peut dépendre du résultat du test au Synacthène. La dose minimum est de 10mg par jour et en général on se base sur le gabarit de la personne. La dose d'hydrocortisone prescrite est en général entre 10mg et 40mg par jour.

***Question** : J'ai une question, par rapport à l'exercice. Au début le médecin dermatologue m'avait dit d'éviter tout sport dans lesquels on reçoit des coups, d'éviter la course à pieds, et de faire plutôt de la marche ou du vélo. Actuellement, je n'ai plus de cortisone et juste de l'hydrocortisone. A partir de quand, puis-je faire un sport dans lequel on peut prendre des coups ? [Rires dans la salle].*

Réponse : Peu importe, s'il n'y a pas de contre-indication rhumatologique, comme une fragilité osseuse particulière, et si les muscles tiennent le choc. Oui, peu importe. Mais effectivement la tête du fémur est souvent moins bien vascularisée sous cortisone. Cependant lorsqu'on arrête la corticothérapie, s'il n'y a pas eu une induction d'une ostéoporose, il n'y a pas de contre-indication à reprendre des sports un peu plus intensifs, progressivement. Si vous êtes en ostéopénie, vous pouvez courir, par exemple.

***Question** : Y-a-t-il un effet des corticoïdes sur les tendons ?*

Réponse : Non, il n'y a pas d'effet à ma connaissance. L'effet des corticoïdes serait plus par la diminution musculaire : quand un muscle est moins fort, on tire plus sur le tendon, qui est plus sollicité. Mais en soi il n'y a pas d'effet des corticoïdes sur les tendons. Ils n'induisent pas d'inflammation des tendons ou de tendinite. L'effet, s'il y en a un, serait par voie détournée.

***Témoignage :** Je faisais beaucoup de sport par le passé, j'en fais beaucoup moins maintenant. Pour ma part, j'ai de l'ostéoporose. J'ai continué à courir, à faire un petit peu de fitness, à petites doses, et l'année dernière j'ai couru un semi-marathon. Je veux dire que je n'ai pas eu de souci de ce côté. Il est vrai que chaque personne est différente. Mais j'ai continué à courir, deux à trois fois par semaine, avec un peu de renforcement musculaire. En revanche, j'ai pas mal de bleus, un peu partout sur le corps. Je suis un peu plus fatiguée après le sport.*

Réponse : Cela peut effectivement dépendre de la personne et de son état général. Par ailleurs, l'ostéonécrose (mort d'un fragment de tissu osseux qui ne se renouvelle pas) sous corticoïdes est quelque chose de rare. Après, chaque médecin peut avoir au cours de son expérience, vu des cas différents. Il y a des recommandations dites universelles, et il y a des recommandations, au cas par cas. Cela peut dépendre aussi de l'activité physique avant l'apparition de la maladie. Ce n'est par exemple pas une bonne idée de commencer à courir, alors que l'on a pris du poids sous corticoïdes. Il y a plusieurs facteurs liés au patient qui peuvent être considérés dans la recommandation, en plus de l'expérience propre du médecin.

Question : *Les corticoïdes stimulent les capacités physiques, non ?*

Réponse : Les corticoïdes à court terme sont effectivement un dopant global. L'effet dopant est dépendant de la dose et est efficace à court terme, à plus long terme le bénéfice pour les sportifs serait moindre car cela fait fondre leurs muscles. Les corticoïdes boostent l'ensemble des muscles. Je me souviens qu'un de mes proches s'était vu prescrire des corticoïdes, pour une sinusite, et cela l'avait stimulé à tel point qu'il voulait que je continue à lui en prescrire ...

Question : *J'ai une question sur les effets secondaires de la cortisone. Je prenais du MEDROL, au début à 64mg, puis on a diminué la dose jusqu'à atteindre 2mg. J'ai arrêté il y a un an et juste après cet arrêt j'ai eu des infections à répétition (grippe, bronchite... etc., maladies que je n'avais jamais eues avant) et à un moment donné, en me levant j'avais des difficultés à marcher. Le médecin m'a dit alors que c'était dû à l'arrêt du MEDROL. Y a-t-il un rapport ?*

Réponse : C'est possible que ce soit lié au fait que la glande surrénale n'était pas complètement opérationnelle au moment de l'arrêt de la corticothérapie, Je n'ai pas trop d'explication, notamment pour les infections. Mais pour la fatigue ou le manque de tonus, oui, ils sont possiblement dus à l'arrêt du médicament. Pour les infections, il n'y a à priori pas de lien avec l'arrêt du médicament, parce que les corticoïdes sont un immunosuppresseur, et diminuent l'immunité, donc la défense du corps par rapport aux infections. Mais on n'a pas forcément d'explication pour tout, et il peut aussi y avoir le hasard qui a fait que vous avez eu ces maladies, qui ont pu correspondre à une période de fatigue ou de fragilité chez vous.

Question : On a souvent des malades qui disent que lorsqu'ils arrêtent la cortisone, ils ont des douleurs. La cortisone étant anti-inflammatoire, y-a-t-il une période à passer ou quelque chose de particulier à faire pour que cette période soit la moins pénible possible ?

Réponse : La réponse médicale est celle du traitement des douleurs. Effectivement, les corticoïdes diminuent l'inflammation (par exemple l'arthrose donne des douleurs du fait de l'inflammation). On ne donne pas de corticoïdes au long cours pour l'arthrose, parce que l'on sait qu'on ne va pas guérir l'arthrose avec cela, que cela est nocif à long terme et n'est pas une maladie en soi. Mais **c'est assez logique que quand on arrête les corticoïdes - qui ont une action antiinflammatoire - l'on puisse avoir des douleurs articulaires.**

Témoignage : J'ai moi eu une tendinite qui a duré des mois, et de l'arthrose.

Réponse : Oui, c'est possible. On adresse alors le patient à un rhumatologue. Le traitement n'est pas forcément médicamenteux. Cela peut être des attelles, ou de la kinésithérapie.

III-2-2 La DISULONE (DCI : dapsoné)

La DISULONE® ne concerne pas (ou moins) le pemphigus, bien qu'encore prescrite dans des Pemphigus qui ne touchent que la peau, appelés **pemphigus superficiels, ni la pemphigoïde bulleuse**. La DISULONE® est prescrite **le plus souvent** dans le cas des **pemphigoïdes des muqueuses (appelées aussi souvent pemphigoïdes cicatricielles)**, des **épidermolyses bulleuses acquises** et différentes autres maladies bulleuses auto-immunes comme la dermatose à IgA linéaire ou la dermatite herpétiforme. C'est un médicament que nous utilisons particulièrement à l'Hôpital Avicenne car nous avons un recrutement de patients atteints de pemphigoïdes des muqueuses adressés en particulier par les stomatologues et par les ophtalmologues. **La DISULONE® est le traitement de base des pemphigoïdes des muqueuses.**

La dapsoné est une molécule très ancienne, découverte dans les années 1930, pour son activité antibactérienne. Depuis maintenant plusieurs dizaines d'années, c'est un traitement majeur prescrit dans la lèpre, en association avec d'autres médicaments antibiotiques.

Actions de la DISULONE®

La DISULONE® a deux actions :

- Une **action antibiotique**, qui empêche la multiplication de bactéries très particulières ; ce médicament ne pose aucun problème particulier de résistance aux antibiotiques. On a récemment entendu parler, sur les ondes, des problèmes de résistance des bactéries aux médicaments antibiotiques. Ce problème existe lorsqu'il s'agit d'antibiotiques à large spectre, c'est-à-dire qui agissent sur de nombreuses bactéries à la fois. **La DISULONE® est, elle, très spécifique et n'agit que sur certaines bactéries**, dont le bacille de la lèpre, voire quasiment exclusivement sur celui-ci. Elle est utilisée aussi dans le paludisme, donc vraiment dans des pathologies très spécifiques. Il ne faut pas

craindre, en prenant de la DISULONE®, une résistance au médicament. Elle n'est pas assimilable à la problématique des antibiotiques à large spectre et des résistances des bactéries à ces antibiotiques ;

- Une **action anti-inflammatoire**, raison pour laquelle nous l'utilisons dans les MBAI, à savoir par exemple contre la rougeur, l'œdème ou gonflement, la douleur que l'on peut avoir au niveau des plaies (érosions). La DISULONE® interagit avec certains globules blancs, dont les polynucléaires dont je vous parlais précédemment (ce sont les polynucléaires qui arrivent en premier lieu, lorsqu'il se passe quelque chose à un endroit donné dans le corps, pour voir s'ils peuvent éliminer le problème). La DISULONE® gêne leur migration, en ce sens que les polynucléaires ne détectent plus qu'ils doivent partir agir à un endroit du corps. En temps normal, lorsque les neutrophiles arrivent à l'emplacement du problème, ils participent à l'inflammation et cette inflammation permet de régler certaines choses, les polynucléaires peuvent absorber et éliminer certaines bactéries. La fièvre, par exemple, est liée aussi à l'inflammation. L'inflammation et tous les composants qui y sont liés sont souvent très utiles car ils permettent de résoudre un problème d'infection par exemple. L'inflammation peut donc avoir des effets positifs, mais dans le cas des MBAI ce n'est pas le cas car l'inflammation est secondaire à la présence des autoanticorps, qui ne devraient pas exister et que cette inflammation ne permet pas d'éliminer. L'inflammation devient chronique mais inutile on comprend donc que l'utilisation d'un anti-inflammatoire efficace dans les MBAI peut soulager la patiente en diminuant œdème, rougeur, douleur.

Utilisation de la DISULONE®

On utilise la DISULONE® dans plusieurs MBAI :

- La **dermatite herpétiforme** ;
- La **pemphigoïde cicatricielle**,
- L'**épidermolyse bulleuse acquise**,
- La **dermatose à IgA linéaire**,
- Quand ces 3 maladies se manifestent surtout sur les muqueuses (buccale, génitale, anale, œsophagienne, ORL et/ou oculaire), plus que sur la peau, on parle alors maintenant de pemphigoïdes **des muqueuses**, maladies pour lesquelles la disulone® est le médicament de référence, puisqu'il est suffisant dans plus de 75% des cas en général ;
- Le **lupus érythémateux vésiculo-bulleux**, qui est une rareté parmi nos maladies rares.

Question (Responsable de l'association) : *Les patients ne se rendent pas bien compte des différences entre nos MBAI, en termes d'action sur la peau ou les muqueuses. Pourrait-on les lister ?*

Réponse : Je vous renvoie pour cette question à l'excellent livret sur les MBAI, disponible auprès de l'association. Schématiquement, il y a deux grands groupes de maladies ;

- 1- Les pemphigus : le décollement se situe dans l'épiderme ;
- 2- Les maladies de la jonction, où le décollement se situe entre l'épiderme et le derme avec selon la cible des auto-anticorps :

- a. **La pemphigoïde bulleuse** (à part, car les érosions ne font pas de cicatrices), qui donne des bulles sur la peau et touche rarement les muqueuses (et dans ce cas essentiellement la bouche)
- b. Les **pemphigoïdes cicatricielles**,
- c. L'**épidermolyse bulleuse acquise**,
- d. La **dermatose à IgA linéaire**,
Quand ces 3 maladies se manifestent surtout sur les muqueuses (buccale, génitale, anale, œsophagienne, ORL et/ou oculaire), plus que sur la peau, on parle alors maintenant de **pemphigoïdes des muqueuses**, on a regroupé ces maladies sous le même terme car elles posent des problèmes communs : nécessité de la prise en charge par une équipe multidisciplinaire, problème de fibrose (apparition de cicatrices) et les traitements utilisés sont globalement les mêmes quel que soit le sous-type
- e. La **dermatite herpétiforme**
- f. Le **lupus érythémateux vésiculo-bulleux**

Certaines maladies ont été regroupées, mais les désignations anciennes des maladies n'ont pas été complètement abandonnées et sont toujours utilisées (car elles sont plus précises).

Structure de la peau

On sait qu'il y a trois couches dans la peau (l'épiderme, le derme, et l'hypoderme) et deux couches dans les muqueuses. Autant il y a une jonction nette entre l'épiderme et le derme (dans la peau), autant on peut dire que la jonction entre le derme et l'hypoderme n'est pas nette.

L'épiderme est constitué de nombreuses cellules, appelées kératinocytes, qui constituent 90% de sa structure, même s'il y a également d'autres cellules. Les cellules, en vieillissant, montent vers l'extérieur de l'épiderme, puis finissent par desquamer et se détacher toutes seules de l'épiderme. Lorsque l'on bronze, on accélère ce processus, et on peut voir les squames partir de la peau quand on pèle.

Dans le derme et l'hypoderme, il y a des cellules, mais aussi de nombreuses molécules qui constituent en particulier des fibres : les fibres élastiques qui donnent l'élasticité à la peau et les fibres de collagène qui assure une consistance solide.

Mécanisme d'apparition de la maladie dans les Pemphigus

Dans le Pemphigus, les autoanticorps vont se fixer sur les systèmes d'attache, c'est-à-dire les molécules, appelées desmosomes, qui permettent aux kératinocytes (principales cellules de la peau) de « coller » entre eux. Quand les autoanticorps qui sont au départ dans le sang vont se fixer sur les desmosomes, qui sont les agrafes qui collent entre elles les cellules, alors les cellules se détachent les unes des autres. Lorsque les cellules se détachent, comme la nature a horreur du vide, il y a des sérosités c'est à dire du liquide qui ressemble au sérum du sang, qui vont se mettre entre les cellules. Les cellules vont alors flotter dans une cavité emplies de liquide. Cela va se surélever petit à petit. Cette élévation est ce qu'on appelle la bulle. Mais la bulle est

fragile et très vite l'épiderme est à vif. Cela devient une érosion, que ce soit dans la bouche, sur la peau, ou ailleurs. Les médecins appellent « lésions », les bulles et les érosions.

Ainsi, dans les pemphigus, le problème se situe dans l'épiderme.

Question : *Pouvez-vous nous expliquer la différence entre les différents pemphigus : pemphigus superficiel versus pemphigus vulgaire ?*

Réponse : Dans le Pemphigus superficiel, cela se passe effectivement en superficie de l'épiderme, c'est-à-dire au niveau des kératinocytes qui sont déjà un peu vieux. Dans le desmosome, l'agrafe, il y a des molécules différentes, la desmogléine et d'autres. Si les anticorps sont plus localisés sur la desmogléine 1, c'est une partie plutôt superficielle de l'épiderme qui est impactée, décollée, d'où le nom de pemphigus superficiel, et si les anticorps sont localisés sur la desmogléine 3, le décollement sera alors plus profond, et c'est ce qu'on appelle le pemphigus vulgaire ou profond. Le décollement est alors plus profond, et aussi plus « symptomatique », c'est-à-dire que le patient ressent plus les douleurs. Le pemphigus superficiel n'a pas tout à fait le même aspect que le vulgaire sur la peau et il ne touche pas les muqueuses.

Mécanisme de la jonction entre épiderme et derme :

Au niveau de la jonction, il y a toujours les kératinocytes que l'on appelle kératinocytes basaux, qui sont les cellules les plus profondes de l'épiderme. Mais dans cette jonction, il y a aussi de nombreuses molécules, et notamment ce qu'on appelle les molécules BP180, qui servent à ancrer, accrocher, les kératinocytes dans la membrane basale, c'est-à-dire dans la jonction dermo-épidermique. **La molécule BP180 est assez longue.**

Si les anticorps ciblent la partie la plus haute de cette molécule, on va avoir une Pemphigoïde bulleuse, qui ne touche que la peau.

Si c'est plus l'autre partie de la BP180 qui est ciblée, on va avoir une Pemphigoïde cicatricielle. Ainsi, plus on descend en profondeur, comme avec les brûlures, plus la guérison sera longue et laissera des traces (cicatrices) (si vous vous brûlez avec votre plat au four, la brûlure sera superficielle et la guérison assez rapide ; si elle est plus profonde, la guérison prendra plus de temps). Je parle de façon schématique, parce qu'il y a aussi de nombreuses autres molécules qui s'imbriquent entre elles. La Pemphigoïde cicatricielle peut aussi être liée à une des autres molécules, mais cela se situe au niveau de la jonction.

Ensuite, on a la zone des fibrilles d'ancrage, avec le collagène 7, qui est importante et qui elle va attacher la jonction au derme.

Alors que l'épiderme est constitué surtout de cellules, le derme est lui constitué surtout de fibres, qui donnent la solidité à la peau et sont bien imbriquées entre elles. Ce ne sont pas des fibres, comme par exemple avec un paquet de macaroni, c'est très bien fait, avec une vraie architecture. On a des fibres de collagène, mais aussi des fibres élastiques, qui donnent l'élasticité de la peau.

Ainsi, lorsqu'on a une épidermolyse bulleuse acquise (EBA), les auto-anticorps sont dirigés contre le collagène 7, un des collagènes. On a alors plus de difficultés encore à cicatriser, car c'est plus profond.

Responsable de l'association : Ainsi ces maladies s'étagent en fonction de la profondeur dans la peau. La partie qui se décolle est celle que l'on voit apparaître dans les résultats du diagnostic. Excusez, Docteur, mon interruption, mais on ne comprend pas toujours le document que l'on reçoit avec le diagnostic de notre maladie, indiquant anti-desmogléine 1 ou 3, ou anti-PB180 ... on ne perçoit pas ce que cela veut dire.

Question : J'ai moi une EBA (Epidermolyse bulleuse acquise) depuis 7 ans, qui se passe au niveau de la bouche, et il y a vraiment un décollement de la gencive par rapport aux dents. En dentisterie, le dentiste fait le « test de la gencive », en l'écartant, et on s'aperçoit alors qu'il n'y a plus rien qui colle. Au bout d'un moment, il n'y a plus d'attache du tout. Avec l'âge aussi on a des problèmes de tartre. Il faut agir tout de suite au niveau de la plaque dentaire, pour bien nettoyer et éviter les bactéries. C'est très important dans ce cas d'aller faire des détartrages, très souvent, parce que les gencives ne collent plus du tout aux dents.

Réponse : Souvent dans les Pemphigus on ne voit pas le toit de la bulle, parce que la bulle se situe souvent très en surface si bien qu'elle est très fragile et éclate facilement. En revanche, dans le cas de maladie évoquée par Madame, on voit une vraie bulle. Dans tous les cas, on utilise le terme de bulle, parce que l'on voit des bulles au microscope. Mais ceci ne veut pas dire qu'en regardant à l'œil nu on va voir les bulles si elles ont éclaté.

Question : Est-ce que le diagnostic ne peut se faire qu'au microscope électronique, ou bien aussi par d'autres moyens ?

Réponse : Cela dépend de la maladie.

Question : Sait-on aujourd'hui pourquoi certains anticorps, les anti-BP180 ou anti-BP230, ne redescendent pas ? Ceci peut-il expliquer des réapparitions régulières de bulles ?

Réponse : Je ne suis pas sûre d'avoir bien compris le sens de la question. Dans la structure de la muqueuse, la BP180 a sa place et ne bouge pas. Sinon, les anticorps dans le sang ne descendent pas, parce qu'ils continuent d'être produits par le système immunitaire, et cela peut expliquer des rechutes, raison pour laquelle on n'arrête parfois pas le médicament si on détecte encore des auto-anticorps.

Effets et de la DISULONE® sur les Maladies Bulleuses Auto-Immunes (MBAI)

La DISULONE® est utilisée pour les maladies que l'on a vues plus haut.

Doses de DISULONE® prescrites

En général, la DISULONE® est prescrite à doses progressivement croissantes, contrairement aux corticoïdes, où on donne une forte dose au départ. On commence par des petites doses. Les comprimés de DISULONE® sont à 100mg, Une dose de 25mg représente un quart de

comprimé, c'est souvent la dose de départ. On augmente de façon très progressive, toutes les deux semaines.

Surveillance des patients sous DISULONE® et effets secondaires

En plus on fait une surveillance clinique, c'est-à-dire qu'on revoit le patient, on lui explique ce qu'il faut qu'il surveille : s'il n'est pas trop fatigué ou trop essoufflé, s'il n'a pas de douleurs dans la poitrine (symptôme d'une souffrance au niveau des artères du cœur). On fait des prises de sang, pour vérifier qu'il n'y a pas de signe d'allergie au médicament (certains globules blancs peuvent augmenter en cas d'allergie) et pour voir si l'hémoglobine ne baisse pas trop.

Ces précautions s'imposent parce que la DISULONE® entraîne deux phénomènes constants, ou effets secondaires, non recherchés et liés au médicament :

- Une **hémolyse**, c'est-à-dire une diminution de la durée de vie des globules rouges. Les globules rouges vivent normalement quatre mois ; et ils vont, sous DISULONE®, vivre moins longtemps. La conséquence est qu'il y a moins de globules rouges et qu'il y a moins d'hémoglobine (l'hémoglobine se situe dans les globules rouges), et cela entraîne ce que l'on appelle une anémie ;
- La **méthémoglobine**, une forme incompétente (inefficace) de l'hémoglobine, augmente dans le sang. C'est un peu le même effet secondaire : même si le taux d'hémoglobine est fort, si cette hémoglobine est incompétente pour jouer son rôle de transport de l'oxygène, l'effet est le même effet que si on en avait moins. Ces effets de la Disulone® dépendent des patients, et on tolère une petite anémie, mais on ne veut pas être en dessous de 10g d'hémoglobine, ni avoir un taux méthémoglobine supérieur à 7% parce qu'on sait que cela va avoir par la suite des conséquences au niveau cardiaque. On dit parfois à certains patients qu'ils ne peuvent avoir de la DISULONE®, même si on aimerait leur en prescrire pour leur maladie, parce que soit il y a déjà une anémie, soit ils ne supporteraient pas que l'on en induise une. En effet, quand on a des artères trop fines au niveau cardiaque, alors une diminution d'un petit peu de l'oxygène peut entraîner une souffrance du cœur, donc un infarctus, ou une angine de poitrine.

Par ailleurs, lorsqu'on a un déficit en G6PD qui est une enzyme qu'on a normalement dans le corps (on sait qu'on a tous des déficits de diverses choses dans le corps), on supporte moins bien la DISULONE®, parce que les globules rouges ont alors une durée de vie qui est encore plus courte et on est plus anémié.

Cette surveillance peut être effectuée par le généraliste ou par le dermatologue qui prescrit le traitement.

On parle d'autosurveillance lorsque le patient surveille lui-même les symptômes suivants :

- La **dyspnée** : l'essoufflement,
- L'**asthénie** : la fatigue,
- Les **douleurs d'origine cardiaque**.

On surveille aussi au moyen de la prise de sang,

- La **numération formule sanguine**,
 - la réticulocytose : la **bonne fabrication de globules rouges jeunes**, en remplacement des globules détruits,
 - le **taux d'haptoglobine**, pour vérifier l'effet du médicament,
 - la **méthémoglobinémie**, cf. seuil de 7% à ne pas dépasser.

Cet examen est fait essentiellement à l'hôpital, parce que lorsque c'est fait en ville, les prélèvements sont transportés, et le dosage par la suite n'est pas forcément fiable.

Les anomalies attendues sont les suivantes :

- Une **diminution du taux d'hémoglobine**, mais si ce taux est très élevé au départ, il peut finalement ne pas y avoir d'anémie. On parle d'anémie au-dessous d'un certain seuil d'hémoglobine, qui est différent selon qu'on est un homme ou une femme ;
- Une **augmentation du volume globulaire moyen**, parce que les jeunes globules rouges sont plus gros que les vieux globules rouges. Ainsi, en moyenne ils sont plus gros ;
- Une **augmentation des réticulocytes**. La moelle osseuse fabrique des globules rouges jeunes, ce qui est bon signe ;
- Une **diminution de l'haptoglobine** ;
- Une **augmentation de la méthémoglobine**, dans les proportions variables.

Ces anomalies sont « dose-dépendantes » : plus la dose de DISULONE® sera élevée, plus ces anomalies seront présentes. Par ailleurs, on supporte mieux une anémie, lorsqu'elle est progressive. On sait que quelqu'un qui perd du fer, pour une raison quelconque, par exemple un ulcère à l'estomac, va perdre du fer tous les jours pendant disons cinq ans. Finalement il ne se sentira pas fatigué, avec seulement 8 grammes d'hémoglobine. En revanche, si quelqu'un a un accident de la route et se met à saigner, passant de 13 à 8 grammes d'hémoglobine en quelques heures, son corps ne va pas s'habituer.

De même si la dose de DISULONE® est augmentée relativement progressivement, alors les patients supportent mieux l'anémie induite par la DISULONE®, avec la diminution de l'hémoglobine qui en résulte.

On donne une supplémentation en acide folique, qui est une vitamine, une des vitamines B, qui aide le corps à régénérer les globules rouges. Le corps a besoin d'éléments pour fabriquer les globules rouges, et les vitamines font partie de ces éléments.

Malheureusement, à côté de ces effets secondaires constants, mais assez bien maîtrisés, il peut y avoir des effets secondaires rares, indésirables, à savoir :

- Une **allergie**, par exemple une hépatite ;
- L'**accumulation de fer dans le foie en quantité trop importante**, liée au fait que dans la DISULONE il y a du fer : entre les globules rouges qui sont « cassés » en libérant du fer et la DISULONE® qui contient du fer, cela finit par faire trop de fer dans l'organisme, cela se dépose au niveau du foie ; on a des moyens pour y palier ;

- Et parfois mais très rarement une **neuropathie**, c'est-à-dire des sensations bizarres au niveau des nerfs, en général au niveau des mains et des pieds, parce que les nerfs ne supportent pas le médicament au bout de plusieurs mois ou plusieurs années.

Question : *Que veut dire le terme hématie ?*

Réponse : Le mot hématie veut dire globule rouge. Ce qui est mesuré avec les hématies est un comptage, un nombre. Mais il est vrai que finalement on ne regarde pas ce paramètre et on se base vraiment sur le taux d'hémoglobine.

Question : *J'avais les hématies qui avaient beaucoup diminué, mais le taux d'hémoglobine, lui, n'avait pas trop diminué. Qu'est ce qui peut expliquer cela ?*

Réponse : C'est possible, par exemple du fait que les globules rouges sont plus jeunes, il y a alors plus d'hémoglobine. Finalement, c'est l'hémoglobine qui transporte l'oxygène, donc c'est le paramètre qui nous intéresse le plus, et on ne regarde pas le taux d'hématies, cela même si ce taux apparaît en gras sur les résultats du laboratoire, suite à votre prise de sang, parce qu'il est anormal. Même s'il est anormal au vu des résultats d'analyses, ce n'est pas ce taux qui va nous dire d'arrêter ou ne pas augmenter la dose de la DISULONE®.

Question : *Dans mon cas, depuis que je prends de la DISULONE®, mon taux de lymphocytes a beaucoup diminué et je suis très en dessous des normes depuis que j'en prends. Le traitement peut-il expliquer cette baisse des lymphocytes ?*

Réponse : La baisse des lymphocytes n'est pas un effet secondaire systématique de la DISULONE, mais cela peut arriver effectivement. Par ailleurs, le taux de lymphocytes est souvent assez fluctuant, donc il est possible que la prise de sang ait correspondu à un moment où ils étaient bas. De même, il y a les normes du laboratoire, et on considère nous que si le taux est inférieur aux normes sans dépasser un seuil donné, il n'y a pas de conséquence, et on tolère donc un niveau inférieur aux normes (si cela reste au-dessus de 700/mm³, on tolère). Il y a donc les normes du laboratoire, et finalement les niveaux que nous tolérons, qui peuvent diverger. On va alors surveiller, de façon plus attentive ou fréquente, mais on sait qu'il n'y a pas pour autant de conséquences.

Question : *Avec la DISULONE®, il y a parfois des traitements d'attaque allant jusqu'à 100-150 mg / jour. Q1 : Faut-il une dose aussi élevée pendant la phase d'attaque ? Q2 ; Au niveau du traitement d'entretien, jusqu'à quelle dose minimale est-il possible de descendre ? Q3 : Est-ce un traitement à vie, ou peut-il être arrêté un jour ?*

Réponse :

Q1 : Lors d'un traitement d'attaque avec la DiSULONE®, on monte en général jusqu'à une dose de 1 à 2 mg / Kg (en fonction du poids du patient). Par exemple, si la personne pèse 70 Kg, on va augmenter la dose journalière de DISULONE jusqu'à au moins trois quarts de comprimé de 100 mg par jour. Mais le plus souvent on ne se base pas sur le poids de la personne,

mais sur l'efficacité du traitement sur la maladie et l'aspect clinique : on attend du médicament qu'il n'y ait plus de nouvelle bulle ou plaie qui apparaisse, et que le patient aille bien et n'ait

plus de symptômes. On peut donner parfois plus de 1 mg / Kg par jour et cela peut augmenter jusqu'à 2 mg / Kg, par jour. En général plus on est jeune, plus on supporte la DISULONE®. Il y a certains patients que l'on va augmenter jusqu'à 3 mg / Kg, par jour. J'ai déjà vu un enfant de 6 ans, qui avait 4 mg/ Kg par jour. On peut effectivement augmenter la dose, en fonction d'une part de l'effet, et d'autre part de la tolérance (comment c'est supporté).

Q2 : Au niveau de la dose d'entretien, on considère qu'en dessous de 1 mg / Kg par jour de DISULONE®, il y a un risque de rechute plus important ; et cela se vérifie quasiment tous les jours. Je ne dis pas qu'il n'est pas possible de rechuter avec une dose au-dessus de 1 mg / Kg par jour, mais en-dessous de cette dose, on prend un risque de rechute plus important. Par ailleurs, cela dépend aussi si la DiSULONE® est associée à d'autres médicaments ou pas. La norme est de 1 mg / Kg par jour si la DISULONE® est prescrite seule. Si la DISULONE® est prescrite associée avec de la SALAZOPYRINE®, on pourra peut-être baisser, parce que la DISULONE® sera associée avec un autre médicament.

Q3 : Je vais répondre à la question (médicament à vie ou pas), plus tard.

Question : *Est-ce que la DISULONE® empêche l'apparition d'autres lésions, plus précisément quand on a une maladie dans une localisation, est-ce que la DISULONE® empêche l'apparition de bulles dans les autres localisations possibles de la maladie ?*

Réponse : C'est effectivement le but, ou un des buts. De toute façon, on sait que quand vous avez une cloque dans la bouche, celle-ci finit souvent par guérir. Le fait de prendre le médicament peut aider à guérir un peu plus vite, mais la cloque finit par guérir. Le médicament va aussi agir pour empêcher l'apparition de nouvelles bulles, au niveau de la bouche si la localisation première est la bouche, mais aussi au niveau des autres localisations possibles. C'est pour cette raison que même lorsque les patients vont bien seulement avec un bain de bouche, lorsque la localisation des bulles est dans la bouche, s'ils ne veulent pas prendre de traitement oral, on les incite à prendre un traitement par voie orale tout de même, parce que l'on sait que la Pemphigoïde cicatricielle ou des muqueuses peut toucher aussi d'autres localisations que la bouche qui elles sont plus problématiques par exemple les yeux. C'est systématique de donner dans ce cas un traitement, pas forcément avec la DISULONE® (il y a d'autres possibilités). Nous conseillons, dans notre centre, un traitement par voie générale, ce pour éviter qu'il y ait d'autres localisations de la maladie, qui poseraient potentiellement plus de problèmes.

Question : *J'ai été sous DISULONE® pendant près de 9 mois et j'avais les Gamma-GT qui étaient assez basses. Cela peut-il être une conséquence de la prise de DISULONE® ? J'avais tous les symptômes associés à la DISULONE® : fatigue, problèmes respiratoires... etc.*

Réponse : Non, je ne crois pas. Les Gamma-GT sont une protéine au niveau du foie. Tant que les Gamma-GT sont dans la norme, sachant que les normes varient selon les laboratoires, il n'y a pas de problème. Par ailleurs, il y a des fluctuations normales des variables dans le corps et on ne reste pas toujours au même taux, pour un paramètre donné. Cela dépend de ce que l'on

mange, de ce que l'on boit, et de nombreux autres facteurs. A ma connaissance, la DISULONE® n'agit pas en faisant baisser le taux des Gamma-GT. Une variation des Gamma-GT est selon moi plus liée à l'alimentation. On sait par exemple que les Gamma-GT augmentent avec l'alcool, si on mange gras ou sucré. On sait que quand on prend des médicaments, on boit moins d'alcool. Cela peut l'expliquer. De nombreux facteurs peuvent jouer sur les Gamma-GT, mais pas la DISULONE®, à ma connaissance.

Question : *Y-a-t-il moyen de faire quelque chose (ou pas) par rapport à la sensibilité nerveuse au niveau des pieds, modifiée par la DISULONE® ?*

Réponse : Dans ce cas, en principe, on arrête la DISULONE®, sauf si ce n'est pas du tout gênant. Par ailleurs, on vérifie qu'il n'y a pas d'autre cause possible à la neuropathie, parce qu'il y a plein d'autres causes possibles de neuropathies, notamment d'autres médicaments, des déficits en vitamines, des maladies auto-immunes. Si la neuropathie est clairement liée à la DISULONE®, on envisage d'arrêter la DISULONE® et on voit si cela a un effet.

Question : *On a arrêté la DISULONE® depuis que je prends des corticoïdes et ma pemphigoïde cicatricielle n'a pas rechuté. La DISULONE® peut-elle être associée aux corticoïdes ?*

Réponse : Oui, tout à fait. La DISULONE® n'est pas classiquement associée aux corticoïdes dans cette maladie, mais il n'y a pas de contre-indication à prendre les deux en même temps. Cependant quand on estime qu'un médicament va suffire, alors il n'y a pas lieu d'en rajouter un autre. Lorsqu'on a un effet secondaire avec un médicament, ou lorsque ce médicament n'a pas d'effet, il est vrai que l'on a tendance à remplacer carrément le médicament initial. Quand on observe que le médicament agit mais de façon insuffisante, dans ce cas on ajoute un autre médicament (on parle d'association).

III -2- 3- Médicaments pouvant se substituer à la DISULONE®

Je vais maintenant vous lister plusieurs médicaments, qui peuvent remplacer la DISULONE. Ceci ne veut pas dire que c'est tel ou tel médicament qu'il vous faut, chaque cas étant particulier :

- 3-1- La **SALAZOPYRINE®** : il s'agit également d'un médicament ancien, développé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, actuellement utilisé plus dans les maladies inflammatoires du tube digestif : la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, maladies auto-immunes plus fréquentes que nos maladies bulleuses auto-immunes. Vous en avez peut-être déjà entendu parler. La SALAZOPYRINE® est souvent prescrite en complément de la DISULONE® ou bien s'il y a une contre-indication à la DISULONE®.

Les problèmes potentiels avec la SALAZOPYRINE® sont que cela donne souvent une gêne au niveau de l'estomac, ou des nausées. On augmente aussi très progressivement les doses, non pas à cause d'un problème d'anémie, mais parce

qu'il faut que le patient supporte le médicament sur le plan digestif. Cela dépend ainsi des patients, de leur gabarit (taille, poids).

On donne en général de 1 à 6 comprimés par jour, et on augmente souvent la dose de comprimés, par semaine. On dit bien aux patients de bien prendre le médicament au milieu du repas, de manger suffisamment si le médicament est pris au petit déjeuner, et de répartir dans la journée la dose prescrite, pour que l'effet soit constant dans la journée.

Rarement, il peut y avoir des allergies à la SALAZOPYRINE®, qui peuvent être problématiques. En particulier, les patients qui ont la peau noire réagissent mal plus souvent que les autres à ce médicament, parce qu'ils n'ont pas le même patrimoine génétique.

Ainsi, on hésite de plus en plus à utiliser la SALAZOPYRINE®, médicament plutôt d'appoint, qui ne suffit pas, seul ; et nous avons eu des problèmes d'allergie assez sévères et embêtants.

3-2- La **COLCHICINE** : il s'agit d'un médicament dont vous avez peut-être déjà entendu parler pour d'autres pathologies (maladies). C'est le traitement classique de la crise de goutte. Ce n'est pas un traitement que l'on donne au long cours (pendant longtemps), lorsqu'on a de la goutte, mais qui est utilisé au moment de la crise, lorsque celle-ci est très douloureuse.

La COLCHICINE entraîne souvent une diarrhée. Un laboratoire a fabriqué un médicament qui contient un anti-diarrhéique associé à la colchicine. Au lieu de la COLCHICINE, cela s'appelle le COLCHIMAX®.

Chaque personne réagit vraiment de façon différente à un même médicament : certaines personnes peuvent prendre six comprimés de COLCHICINE sans avoir aucun problème digestif, et d'autres personnes avec un seul comprimé de COLCHICINE ont des diarrhées. Dans ces cas-là, on prescrit le COLCHIMAX®.

Le COLCHIMAX® et la COLCHICINE sont surtout utilisés surtout les épidermolyses bulleuses acquises, qu'elles soient cutanées ou muqueuses. C'est un médicament qui ne nécessite pas de prise de sang particulière. Quand il est bien toléré, dès le départ, on peut le prendre pendant des années sans conséquences. Malheureusement, cela ne marche pas toujours.

Le mécanisme d'action du médicament est lui aussi anti-inflammatoire, puisqu'il agit sur les fameux globules blancs que sont les polynucléaires neutrophiles, dont le rôle est d'aller voir dès qu'il se passe quelque chose d'anormal dans le corps et participent à cette inflammation.

2-4-Les CYCLINES : Les cyclines sont une classe de médicaments qui sont aussi des antibiotiques, qui ont une action bactériostatique, ce qui veut dire que cela ne tue pas les bactéries mais les empêche de se multiplier, en attendant que le corps lui-même les élimine. Par opposition aux antibiotiques bactériostatiques, il y a des antibiotiques comme l'AMOXICILLINE ou le CLAMOXYL®, qui sont des antibiotiques bactéricides, qui tuent les bactéries.

Les CYCLINES, un peu comme la DISULONE®, agissent sur des bactéries très ciblées et c'est pour cette raison que ce n'est pas gênant d'en prendre au long cours. En dermatologie, c'est beaucoup plus utilisé comme anti-inflammatoire que comme antibiotique, parce que d'une part il y a peu de bactéries qui sont la cible de cet antibiotique et d'autre part celles-ci ne sont pas supprimées.

Les CYCLINES sont finalement un médicament de plus en plus utilisé dans les MBI, parce que l'on a remarqué que ce médicament est efficace. Par exemple, les anglais utilisent beaucoup ce médicament dans le cas de la pemphigoïde bulleuse, et nous en France utilisons ce médicament également pour la pemphigoïde bulleuse, et aussi de plus en plus pour les pemphigoïdes des muqueuses, lorsqu'elles sont peu étendues, parce que le médicament n'a pas une action très importante non plus, mais peut tout à fait suffire. Lorsque ce médicament suffit à traiter la maladie, on est alors content, parce que c'est un médicament qui est bien supporté, ne nécessite pas de prise de sang ni de surveillance particulière, et dont l'accumulation ne pose pas de problème non plus.

On recommande de prendre ce médicament pendant le repas, parce que l'on sait que si la gélule reste bloquée dans l'œsophage, cela irrite l'œsophage et c'est désagréable ; et également de le prendre le soir, parce que ce médicament sensibilise au soleil, c'est-à-dire que si l'on va au soleil juste après la prise, alors que le taux est élevé dans le sang, on peut alors avoir un « coup de soleil », même avec un ensoleillement pas très important.

III-2-4- Les médicaments immunosuppresseurs dit « classiques »

Je viens de finir avec les médicaments anti-inflammatoires, nous allons maintenant voir les médicaments immunosuppresseurs, que l'on appellerait « immunosuppresseurs classiques ». Ceux-ci sont utilisés souvent non pas en première intention, mais en deuxième intention [c'est-à-dire, après un premier médicament], ce en fonction de la gravité de la maladie, ou des rechutes éventuelles. Il y a toute une liste de médicaments dans cette catégorie :

- *L'ENDOXAN® : immunosuppresseur le plus utilisé dans les pemphigoïdes des muqueuses ;
- *Le METHOTREXATE® : immunosuppresseur le plus utilisé dans les pemphigoïdes bulleuses ;
- *Le NEORAL® : immunosuppresseur désormais utilisé assez rarement ;
- *L'IMUREL® et le CELLCEPT® : immunosuppresseurs utilisés dans le pemphigus.

Indications de ces médicaments :

Ces médicaments n'ont pas été développés au départ pour les MBAI, mais comme des **traitements anti-cancéreux**, notamment l'ENDOXAN, le METHOTREXATE, mais aussi l'IMUREL. Ces médicaments sont aussi utilisés dans la **prévention du rejet de greffe** (CELLCEPT et NEORAL) : lorsque l'on a une greffe de rein ou d'un autre organe, pour que le système immunitaire ne cherche pas à éliminer cette greffe, qu'il reconnaît comme étrangère au corps, il faut mettre ce système immunitaire au repos, et ces médicaments vont être prescrits pour éviter le rejet de la greffe. La troisième indication de ces médicaments ce sont les **maladies inflammatoires et auto-immunes**.

Mécanisme d'action de ces médicaments :

L'action première est cytostatique, et c'est celle utilisée dans les cancers : cela diminue la division cellulaire (les cellules lorsqu'elles se renouvellent se coupent en deux). En effet, une cellule normale contient de l'ADN et va fabriquer à nouveau de ce même ADN, puis la cellule se coupe en deux, ce qui constitue deux cellules ; les plus anciennes cellules meurent, et les nouvelles continuent à se diviser.

Quand il y a une division cellulaire, que l'on appelle anarchique, si cela commence à se diviser de façon anormale, avec en plus des erreurs lors de la copie de l'ADN, il peut apparaître un cancer.

Lorsque l'on prend ces médicaments-là, cela diminue la division cellulaire, et donc la division des cellules cancéreuses, qui se développent de façon trop rapide, et anormale. Cela diminue aussi la division des lymphocytes, dont on sait qu'ils sont responsables de la réaction immunitaire qui va fabriquer les autoanticorps. Cette action cytostatique est pour le cancer, mais donc aussi pour les MBAI. Ainsi l'action immunosuppressive passe par l'action cytostatique.

Dans le système immunitaire, on a de nombreuses cellules différentes, qui interagissent entre elles ; et le médicament diminue les interactions entre ces cellules, empêchant les phénomènes anormaux. C'est ce qui est utilisé pour éviter le rejet de greffe : on diminue la capacité du système immunitaire à réagir à quelque chose d'anormal, comme la greffe dans ce cas.

Le risque associé est un risque d'infection, ce qui est logique parce qu'on diminue la réaction immunitaire et du fait que l'on élimine moins vite les virus/bactéries, et on peut développer des infections.

Cela diminue les globules rouges et les plaquettes, ce qui est assez logique, puisque cela diminue la division des cellules, donc de toutes les cellules. Ainsi, globalement on a moins de cellules jeunes, que cela soit des cellules anormales mais aussi des cellules normales.

Il y a des risques propres à chacun des immunosuppresseurs. On sait que le système immunitaire a aussi un rôle dans l'élimination des premières cellules cancéreuses (on fabrique en effet plein de petits cancers quasiment en permanence), mais notre système immunitaire est vigilant, c'est-à-dire que lorsqu'il détecte une cellule qui lui paraît anormale, il fait en sorte de l'éliminer. Comme on diminue le système immunitaire, cette fonction de protection est modifiée et est alors moins efficace. Mais cet effet n'apparaît vraiment que pour des doses élevées et prolongées d'immunosuppresseur. Donc, en général cela ne concerne pas nos patients atteints de MBI, mais cela reste toujours un frein et un point de vigilance pour nous, médecins. En fait, cela concerne surtout les problèmes de rejet de greffe : si une personne est greffée à 30 ans, on espère qu'elle va avoir une espérance de vie normale, ce qui veut dire du CELLCEPT® à forte dose pendant 40 ans environ, avec en plus des corticoïdes et d'autres médicaments. Je ne veux pas vous inquiéter, mais je le cite tout de même ; et c'est pour cela qu'on ne prescrit pas cela à tout le monde, non plus. Ainsi, s'il est possible de s'en passer, c'est mieux et on s'en passe.

Moyens de diminuer les risques évoqués ci-dessus :

Il y en a plusieurs :

- a) On mesure la capacité du patient à tolérer le traitement, en fonction de son âge et des problèmes médicaux qu'il a pu avoir ;
- b) On fait des vaccins, pour prévenir les infections ;
- c) On adapte les doses au niveau le plus bas possible ;
- d) On surveille, notamment avec des prises de sang ;
- e) On limite l'utilisation du médicament dans le temps.

Question : *On m'a dit que j'allais avoir du METHOTREXATE® toute ma vie. Comment l'expliquer ?*

Réponse : C'est possible. Le METHOTREXATE n'est pas un immunosuppresseur puissant. En fait c'est toujours difficile de dire qu'un traitement devra être suivi à vie. En fait, on ne sait pas. Ce n'est pas le fait qu'on ne sait pas combien de temps va durer la vie [rire dans la salle]. En fait, on part du principe qu'il s'agit de maladies chroniques, qui vont durer toute la vie. Mais il n'est pas exclu qu'à un moment donné le système immunitaire se calme un peu, et que l'on puisse s'apercevoir du fait qu'en diminuant les doses cela ne se passe pas trop mal. Cette diminution éventuelle des doses se fait sous couvert de surveillance.

Question : *Il est question que je passe sous METHOTREXATE®, mais il y a déjà au départ un déficit en lymphocytes B. Le risque n'est-il pas qu'il y en ait encore moins, du fait de la moindre division cellulaire ? Quels sont les risques si cela diminue encore ?*

Réponse : Oui, cela peut diminuer. Les risques en cas de diminution sont ceux dont je viens de parler, avec en premier l'infection. Mais c'est toujours pareil : il y a les normes du laboratoire d'une part, et les taux qui lorsqu'ils sont dépassés posent vraiment un problème.

Question : *Ma maman est sous METHOTREXATE, depuis un mois. Combien de temps faut-il pour que cela fasse de l'effet ?*

Réponse : Cela prend plusieurs semaines.

III- 2- 5- Les médicaments biologiques

Les médicaments biologiques sont ceux qui ont apporté le plus de nouveauté ces dernières années, et ont permis des progrès dans la prise en charge de plusieurs des MBAI. Il s'agit d'une classe à part, parce que ces médicaments ne sont pas fabriqués de la même façon. Ces médicaments nécessitent d'avoir de la matière vivante pour les fabriquer, c'est-à-dire des cellules. Ce peut être des cellules animales ou humaines. On les cultive et cela permet de fabriquer ces médicaments.

5-1- Le **MABTHERA®** ou **RITUXIMAB** : C'est un anticorps, monoclonal, anti-CD20. Le CD-20 est présent à la surface des lymphocytes B, probablement pas de tous les lymphocytes B, mais d'une bonne partie des lymphocytes B. Cela détruit tous les lymphocytes B que l'on est capable de mesurer dans le sang. Parmi les globules blancs, les lymphocytes B ne sont pas en très grand nombre. Mais ils jouent un rôle dans la fabrication des auto-anticorps. C'est donc une cible sur laquelle on est content de pouvoir agir.

Au départ, cela a été fabriqué pour les situations où ces lymphocytes B deviennent cancéreux et donnent des lymphomes B. Le fait de détruire ces lymphomes B, cancéreux, avait beaucoup moins d'effets secondaires qu'une chimiothérapie classique et cela pouvait permettre de guérir de ces lymphomes, ils sont aussi très souvent utilisés en association avec des chimiothérapies et augmentent le taux de guérison. On a ensuite remarqué que ce médicament était efficace aussi dans les pathologies auto-immunes, ce qui est logique, puisque ce sont des globules blancs (lymphocytes) qui font partie de la réaction immunitaire et de la fabrication de ces auto-anticorps, que l'on voudrait éliminer.

Au départ, l'efficacité a été remarquée pour une variété particulière de pemphigus : les pemphigus paranéoplasiques, qui surviennent chez des personnes qui ont des cancers, notamment des cancers des lymphocytes. Pour les patients avec à la fois un pemphigus paranéoplasique et un lymphome B, on a remarqué qu'en utilisant du **MABTHERA®** / **RITUXIMAB**, d'une part on avait une amélioration au niveau du cancer et d'autre part que le pemphigus allait beaucoup mieux, alors qu'il s'agit de pemphigus très rares et surtout très sévères.

Puis, par la suite, on a utilisé le MABTHERA® / RITUXIMAB dans les pemphigus vulgaire et superficiel et les pemphigoïdes des muqueuses, à différents stades. Schématiquement, on l'a utilisé au début dans les cas où on ne savait plus quoi faire. En effet, on évite d'utiliser un nouveau médicament sur une maladie que l'on sait parfaitement traiter par ailleurs avec

D'anciens médicaments que l'on maîtrise. Progressivement, comme on a vu que le MABTHERA® / RITUXIMAB était efficace, ce avec des effets secondaires pas si importants que cela. On s'est alors senti de plus en plus autorisé à l'utiliser de façon de plus en plus précoce dans la maladie. **De plus, on a à ce jour montré que plus on l'utilise précocement, plus on a de chances de guérir, en ce qui concerne le pemphigus.**

Ceci a pris du temps. En 1997, il y a plus de 20 ans, les autorités de santé américaines l'ont autorisé dans le traitement du lymphome B. Il peut être de plus en plus utilisé aujourd'hui, même si ce n'est pas encore officiel, dans le traitement des pemphigus que l'on vient de diagnostiquer. Comme indiqué, cela détruit les lymphocytes B, et également plus ou moins les lymphocytes B « cachés ». Mais c'est difficile à prouver, parce qu'il faudrait pour cela prélever des morceaux de rate, de ganglion... etc., pour voir ce qui s'y passe. Ce traitement diminue aussi les coopérations avec d'autres cellules immunitaires. On aboutit à une action immunosuppressive, c'est-à-dire de diminution de la réaction immunitaire, mais beaucoup plus ciblée, parce qu'on agit que sur un type de lymphocyte et non sur l'ensemble des cellules. **Parfois on a réussi à éliminer complètement le clone (cellule qui se reproduit en se divisant) qui est responsable des autoanticorps dans le pemphigus.** Ce n'est pas systématique, mais c'est la première fois qu'on arrivait à montrer qu'un médicament était actif de cette façon dans le pemphigus (cf. publication d'une étude par les équipes françaises).

Les risques potentiels du MABTHERA® / RITUXIMAB

Il s'agit du risque d'**infection**, résultant de l'action immunosuppressive. En prévention, on vaccine les patients ; **on arrête les immunosuppresseurs classiques, parce que plus on a de médicaments qui diminuent les défenses, plus on a un risque d'infection**, ce qui est logique ; et on essaie de ne pas avoir une dose de corticoïdes trop élevée et trop longtemps. **Toute la difficulté est de savoir quelle dose de corticoïdes prescrire, combien de temps, et comment on diminue cette dose.** Il y a en effet des protocoles thérapeutiques, dans lesquels tout est bien codifié. Mais dans la vraie vie, notamment en cas de rechute, on n'est pas forcément dans le cas le plus simple. C'est alors plus en discutant, à partir de tous les éléments disponibles, y compris les prises de sang et le taux d'anticorps, que l'on peut déterminer comment diminuer les doses de corticoïdes. Le MABTHERA® / RITUXIMAB élimine complètement, pendant 9 à 12 mois, les lymphocytes B, c'est-à-dire ceux que l'on est capable de détecter dans le sang. Ils réapparaissent alors de façon progressive. Si on retraite dans cette période, entre 9 et 12 mois, la période d'immunosuppression se prolonge.

Administration du MABTHERA® / RITUXIMAB

Le schéma classique est de deux perfusions, par voie intraveineuse, de 1 gramme, à deux semaines d'intervalle. C'est la dose « de charge ». Sinon, pour entretenir un résultat, on ne va pas utiliser les mêmes doses. La première fois, le patient est hospitalisé en « hospitalisation traditionnelle » parce qu'on va perfuser le produit de façon un peu longue. Il faut que le patient supporte le produit et ne pas être pressé, la perfusion durant plusieurs heures. On préfère que la personne passe la nuit à l'hôpital, si la perfusion doit se prolonger dans la soirée, et non pas en hôpital de jour.

On donne, pour que le MABTHERA® / RITUXIMAB soit bien supporté, du paracétamol, des antihistaminiques, et un peu de corticoïdes, toujours par voie intraveineuse, avant que le patient ne reçoive le MABTHERA® / RITUXIMAB. Le but est que la perfusion se passe bien et soit bien tolérée, sans phénomène d'allergie ou de réaction au médicament.

5-2- Le RIXATHON®, médicament biosimilaire du MABTHERA® / RITUXIMAB

Il s'agit de la même molécule : le RITUXIMAB, mais fabriqué différemment. Il ne s'agit pas d'un médicament générique, c'est-à-dire un médicament qui diffère uniquement au niveau de l'excipient. Comme la molécule est fabriquée dans des cellules, il s'agit de la fabrication qui est un peu différente, dans le cas des médicaments biosimilaires. Au départ, **la question s'est posée de savoir si ces médicaments biosimilaires sont aussi efficaces.**

Plusieurs études ont montré que la réponse est oui. La raison pour laquelle on utilise des médicaments biosimilaires au MABTHERA® / RITUXIMAB est qu'ils sont 25-30% moins chers que celui-ci (1g de Rixathon coûte 1300 euros environ). Il y a eu un avis favorable à l'utilisation des médicaments bio-biosimilaires, ce qui n'est pas étonnant. Quand un médicament coûte cher, si un autre rendant a priori le même service coûte 30% moins cher, il peut être intéressant d'utiliser le médicament le moins coûteux. **De plus en plus, les patients nouvellement traités reçoivent un médicament biosimilaire. On continue d'utiliser le nom de MABTHERA® par abus, en fait car il s'agit de RIXATHON®.** C'est aussi le cas avec les patients anciennement traité avec du MABTHERA®, qui reçoivent aussi un médicament biosimilaire à la place du MABTHERA s'ils doivent être re-traités, à partir du moment où on les a préalablement informés de cela ; tout simplement parce que **la pharmacie de l'hôpital a de moins en moins le droit de délivrer le MABTHERA®.**

Le nom du biosimilaire du RITUXIMAB / MABTHERA est le **RIXATHON**. Nous venons juste de recevoir les plaquettes d'information pour les patients concernant le RIXATHON. IL peut avoir un petit délai entre les décrets, facilement applicables parce

qu'ils permettent une économie significative, et l'information. **Ce n'est pas toujours facile de mettre en place les supports d'information des patients : il faut utiliser les mots justes, et cela prend du temps.** De plus, ce n'est pas forcément fait au niveau national, mais par hôpital. **Retenir qu'on ne peut plus parler de MABTHERA®, mais plutôt de RITUXIMAB, le nom de la molécule, lorsqu'on dit au patient qu'il va recevoir un anti-CD20.**

5-3- Le XOLAIR®, médicament biologique utilisé depuis peu dans les MBAI

Le XOLAIR® est un anti-IgE. **Les IgE sont des anticorps fabriqués en grande quantité, lorsqu'il y a un problème allergique, notamment dans l'asthme ou l'urticaire chronique,** qui sont des indications de XOLAIR®. Dans les MBAI, notamment les pemphigoïdes bulleuses, on peut remarquer qu'il y a un fort taux d'IgE dans le sang. Lorsqu'on agit sur ces IgE, on peut avoir une nette amélioration. Mais on n'est cependant pas dans le cas d'un médicament bien établi pour les MBAI. Le XOLAIR® a été utilisé chez plusieurs patients avec des MBAI, avec une bonne efficacité. Mais ce n'est pas un médicament dont on va étendre l'utilisation de façon importante dans l'immédiat, notamment parce qu'il coûte cher, lui aussi. C'est également un médicament injectable, ce qui est contraignant. On préférera un médicament que l'on connaît, dont on sait qu'il marche, et qui est plus simple et moins coûteux. **Ceci pour dire qu'il y a des traitements nouveaux, ce notamment dans les médicaments biologiques.**

Question : Pourquoi faut-il prendre tel médicament plutôt le soir, ou le matin, ou bien à jeun ou pas à jeun ?

Réponse : Cela dépend des caractéristiques du médicament, qui sont détaillées dans la notice : cf. médicament pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Ceci est du domaine du chimique, en fait. Un médicament est plus ou moins bien absorbé. On attend d'un médicament que son taux dans le sang soit plutôt en plateau ou contraire en pic. Ces éléments conduisent à dire qu'un médicament doit être plutôt pris à jeun, si on veut qu'il y ait un pic dans le sang et que cela agisse vraiment rapidement. Ou bien on peut souhaiter que le médicament soit pris sous forme de plusieurs prises dans la journée, si on veut que son taux dans le sang soit plutôt continu ou en plateau. Quand il y a plusieurs prises, il est logique d'espacer les prises. Par exemple si on donne de la SALAZOPYRINE® de façon étalée dans la journée, en prendre à 16h, 18h et 20h n'a pas trop de sens. Il est mieux de répartir les prises au mieux dans la journée. Par ailleurs, **il faut prendre la SALAZOPYRINE® au cours des repas, parce que lorsqu'elle est absorbée avec de la nourriture, on ressent alors moins l'effet nauséux que le médicament peut induire ;**

Il y a aussi une question de tolérance du médicament. Par exemple, **il est mieux de prendre les corticoïdes le matin, parce qu'on sait que cela excite, et c'est mieux si on veut pouvoir s'endormir.** Avec la DOXYCYCLINE, on est plus sensible au soleil pendant les quelques heures après la prise. **Il est mieux de prendre ce médicament le soir.**

Question : Au bout de combien de temps un médicament agit-il ?

Réponse : L'action d'un médicament est rapide, en quelques heures, forcément du fait que le médicament est absorbé dans le sang. Le médicament va donc agir tout de suite dans l'organisme. Mais cela ne veut pas dire que l'on ressent tout de suite son effet. Les bulles dans le pemphigus sont peu inflammatoires, car la peau autour des bulles est saine ; alors que les bulles sont inflammatoires dans la pemphigoïde bulleuse, dans laquelle la peau autour des bulles est rouge et gonflée.

Ainsi si on utilise un médicament anti-inflammatoire, on va ressentir un effet beaucoup plus rapidement, lorsqu'il y a une inflammation. Dans les pemphigoïdes des muqueuses, il y a souvent une importante inflammation. Ainsi dans cette maladie on va ressentir au bout de quelques jours l'effet du médicament anti-inflammatoire beaucoup plus vite que dans un pemphigus, maladie dans laquelle il y a beaucoup moins d'inflammation.

L'action du médicament sur le système immunitaire et la fabrication des auto-anticorps est beaucoup plus longue : en effet **un anticorps qui vient d'être fabriqué vit pendant trois semaines**. Ainsi, à partir du moment où on bloque la fabrication d'anticorps, les vieux anticorps vont continuer à circuler dans le sang pendant trois semaines. Il est donc logique que cela prenne plus de temps et par ailleurs c'est un mécanisme plus complexe, qui met plus de temps à se mettre en place.

Pour la DISULONE®, comme on augmente les doses progressivement, on sera peut-être au niveau de la dose efficace, après un mois et demi ou deux mois de traitement. C'est donc logique de ne pas ressentir tout de suite les effets. C'est pour cela que l'on donne aussi un traitement local, parce que celui-ci est anti-inflammatoire, et va agir directement plus rapidement en soulageant les symptômes, en attendant que le médicament principal ait le temps d'agir.

Question : Puis-je arrêter mon traitement, lorsque cela va mieux ?

Réponse : J'aimerais bien vous dire oui, mais je ne peux pas. Le problème est que c'est lié à la nature de la maladie, qui est une maladie chronique. **Une maladie chronique n'est pas comme les maladies infectieuses, pour lesquelles une fois qu'on a éliminé la bactérie, il n'y a alors aucune logique à continuer de prendre l'antibiotique. Ce n'est pas non plus comme avec un traumatisme, un lumbago par exemple.** Dans ce cas, un événement à un moment donné a eu pour effet que se forme une inflammation. Comme cet événement ne se reproduit pas, au bout d'un moment on va pouvoir arrêter les médicaments anti-inflammatoires et les antalgiques. De même dans un cancer, quand on a éliminé les cellules cancéreuses, il n'y a pas de logique à continuer le traitement. On arrête dans ces trois cas le traitement du jour au lendemain.

Avec les MBAI, c'est différent, parce qu'on est dans le cas d'un dérèglement du système immunitaire, qui est chronique ; c'est-à-dire qu'on ne connaît pas la durée de vie de la maladie. On sait mettre la maladie en rémission, c'est-à-dire que le patient n'a plus

d'apparition de nouvelles lésions, de nouvelles bulles, ni de symptômes de la maladie en elle-même. Mais faire en sorte que le système immunitaire revienne dans son état d'avant la maladie, on ne sait pas le faire, de façon sûre. Cependant, on peut observer chez certains patients l'arrêt de la maladie, notamment le cas de patients dans la pemphigoïde bulleuse ou dans le pemphigus qui ne rechutent pas après plusieurs années ; mais **on ne sait pas de façon certaine provoquer un tel arrêt, c'est-à-dire la guérison à telle date**. On n'a pas le médicament qui va permettre la guérison certaine, on ne sait pas non plus dans quel délai celle-ci va apparaître, si on obtient cette guérison.

Donc, oui il est possible d'arrêter certains médicaments, notamment les soins locaux, une fois que le traitement principal a pris le relais. S'il y a une combinaison de plusieurs médicaments, on va essayer d'en arrêter un (ou plusieurs), en gardant le médicament dont on espère qu'il va empêcher la rechute. Par ailleurs, on va pouvoir arrêter les médicaments complémentaires, comme le potassium avec les corticoïdes, car on n'en a pas forcément besoin, une fois le médicament arrêté.

Mais on ne peut pas arrêter le médicament principal, dès que la maladie va mieux. Il y a deux cas de figure, lorsque la maladie va mieux :

- a. Il n'y a plus aucun symptôme ; alors en arrêtant prématurément le médicament, on risque la rechute ;
- b. On va mieux à 90%, avec seulement 10% des symptômes antérieurs ; alors en arrêtant le médicament, on réaggrave la situation.

Ainsi, on n'arrête pas le traitement, mais souvent on peut le diminuer, après un certain temps.

Il est vrai que les problèmes d'effets secondaires et d'intolérance se produisent surtout lorsqu'on a des fortes doses de traitement, et non pas quand on a des petites doses. On essaie d'ajuster au mieux les doses de médicament. L'arrêt des traitements doit se décider avec le médecin.

Un patient peut se dire qu'il préfère prendre le risque de rechuter. Prendre ce risque veut dire qu'il aura les mêmes symptômes qu'au départ, pour lesquels le patient avait consulté et qui donc n'étaient a priori pas agréables. On peut, en cas de rechute, avoir des effets à l'identique, voire pires ; obligeant à reprendre les médicaments à des doses plus fortes. Par exemple, ce n'est pas parce que la maladie a été contrôlée avec 75mg de DISULONE la première fois, que cette dose suffira la 2^{ème} fois. Par ailleurs, dans les pemphigoïdes des muqueuses, on sait que le problème se situe au niveau des cicatrices, notamment lorsqu'elles se situent au niveau des yeux ou ORL ; et il faut savoir qu'il n'est pas possible de revenir en arrière dans ces cas-là (cicatrices dans les yeux). Ainsi s'il y a une rechute ophtalmologique, cela ne pourra aller que de mal en pis. Ainsi, si on peut éviter des rechutes, c'est beaucoup plus satisfaisant.

Question : *Je comprends qu'en fait on n'est dans l'impossibilité réelle de guérir ces maladies [les MBA]. Mon médecin traitant, lui, m'a parlé d'une guérison possible, après environ cinq ans.*

Réponse : Je n'ai pas dit cela. J'ai dit que la guérison peut arriver ; mais qu'on ne sait pas dire dans quels cas ni en combien de temps on peut guérir. Il n'y a pas de règle, rien de systématique. C'est au cas par cas.

***Une responsable de l'association :** Il y a notamment des personnes à l'association, qui soit n'ont pas eu de rechute, soit ont eu une rechute après 7 ans, après 2 ans... etc. C'est très variable. Ce qui est certain c'est que la maladie a amené un changement dans leur mode de vie. Très souvent des modes de vie, disons « améliorés », avec un rythme de travail moins dur ou une alimentation plus saine.*

Réponse : En principe, en cas de rechute, le patient comprend aussi ce qui lui arrive, car il a déjà vécu cela auparavant. La prise en charge est alors plus rapide. Mais ce n'est pas toujours le cas, si la rechute se produit dans une localisation qui n'était pas touchée au départ.

***Question :** Pourriez-vous nous donner votre avis, sur ce qu'il faut manger (ou pas), le mode d'alimentation ?*

Réponse : On va en parler juste après.

***Question :** Puis-je « oublier » pour un temps court mes médicaments [Rire dans la salle] ?*

Réponse : On peut forcément, et cela peut arriver à tout le monde d'oublier ses médicaments, que ceux-ci soient importants ou pas.

***Question :** On a dans l'association des malades qui nous disent partir en WE, alors qu'ils ont 6 ou 7 médicaments à prendre chaque jour. Ils nous disent « je mets tel médicament de côté, ne vais pas le prendre pendant le WE ». Qu'en pensez-vous ? Il y a certainement parmi ces médicaments certains essentiels, et d'autres moins.*

Réponse : A propos des oublis volontaires [de prendre ses médicaments], je dirais **qu'il faut qu'il y ait une vraie discussion avec le médecin qui prescrit les traitements**. Il faut déjà que le patient sache quel est son médicament « principal ». Par exemple, oublier ses corticoïdes pendant une semaine n'a pas le même impact que d'oublier son protecteur gastrique, pendant la même période. **Il faut être en mesure de comprendre son ordonnance, pour savoir ce qui relève du traitement de la maladie, du traitement préventif des complications, du traitement local ...** Je dirais que **les oublis volontaires sont problématiques s'ils touchent le traitement principal et si le médecin n'est pas au courant**. Lorsque le médecin demande au patient s'il prend bien ses médicaments, il ne détaille pas forcément médicament par médicament. C'est plus simple si le patient dit ouvertement au médecin, ce qu'il a fait avec les traitements prescrits. Si le médicament n'est pas pris et que le médecin ne le sait pas, il va peut-être proposer un traitement plus fort, voire dans certains cas préconiser de lui administrer du RITUXIMAB, ce qui permettra de savoir exactement ce qu'il/elle a reçu [cas extrême]. C'est idiot d'en arriver là. C'est vrai que s'il y a du bricolage avec l'ordonnance, il y a alors une perte de confiance entre médecin et patient. Le médecin ne sait alors plus trop où il en est par rapport à son suivi de la maladie du patient. **Le médecin est par ailleurs suffisamment compréhensif pour comprendre que faire par exemple des bains de bouche trois fois par jour peut être**

vraiment pénible, que l'on travaille ou non, en fonction de son propre rapport au médicament, et de diverses choses. Chacun est vraiment différent, avec un rapport différent au médicament, et avec une conscience plus ou moins adaptée par rapport à l'importance de chacun des médicaments. **La solution passe vraiment par le dialogue.** Même si parfois la relation entre le patient et son médecin n'est pas de bonne qualité, je pense que dans tous les cas il vaut mieux que le médecin sache comment le patient a observé le traitement prescrit. Il faut que le patient le lui dise, dans tous les cas.

***Une responsable de l'association :** Il faut que le malade soit prêt à dire au médecin ce qu'il fait exactement à partir de la prescription de médicament qui lui a été faite, et qu'il explique pourquoi. Il a parfois de bonnes raisons.*

Réponse : Oui, tout à fait. Si on ne sait pas ce que le patient fait exactement à partir de la prescription de médicaments, on ne peut insister lors de la consultation sur le sujet de la pédagogie, ni expliquer pourquoi tel médicament est nécessaire. **Il y a toujours intérêt à ce qu'il y ait une discussion à propos des médicaments, de l'observance du traitement, lors de la consultation, soit pour que le médecin puisse insister sur l'importance d'un médicament particulier, ou au contraire pour qu'il y ait une concertation en vue de l'adaptation des doses pour les médicaments secondaires en fonction des effets secondaires constatés.** Cela permet d'adapter les posologies et cela coûte moins cher aussi. La solution sur ce sujet passe à mon avis surtout par du dialogue entre le médecin et le patient.

***Question :** si on réalise à 22h le soir qu'on a oublié de prendre ses corticoïdes le matin, faut-il les prendre le soir, ou attendre la prise du lendemain matin ?*

Réponse : Je dirais que c'est préférable de sauter, et ne prendre le médicament que le lendemain matin ; mais il ne faut pas que cela se produise trop fréquemment. Toutes ces questions passent par du dialogue entre le patient et son médecin.

5-4 - Les médecines alternatives

Il faut déjà comprendre que nous, dermatologues à l'hôpital, n'y connaissons pas grand-chose, voire rien. Ainsi, si vous nous parlez de choses que nous ne connaissons pas, on ne va pas pouvoir vous répondre que c'est formidable ou vous inciter à continuer. Il ne faut donc pas attendre forcément un assentiment du médecin hospitalier. On ne connaît pas forcément la méthode de la médecine alternative dont le patient parle, ni ce qui est attendu de cette méthode... etc.

Par ailleurs, la médecine alternative doit être un allié, et non remplacer et se substituer à la médecine classique. Si cette médecine alternative marchait, toute seule, [pour guérir les MBI], je pense que cela se saurait. L'homéopathie existe depuis longtemps. Si vraiment l'homéopathie guérissait le cancer, je pense que cela se saurait. Je ne dis pas qu'il faut éliminer les médecines alternatives. Je dis qu'il ne faut pas qu'elles remplacent la médecine courante dite conventionnelle. Il faut qu'elles soient un allié, à mon avis, **qu'elles favorisent tout ce qui**

est bien être physique. Notamment, si on parle du yoga, il a été montré que toute activité physique pratiquée à une dose raisonnable induit une meilleure santé. C'est le cas aussi de tout ce qui permet de lutter contre le stress. On sait pertinemment que le stress agit de façon défavorable sur la MBAI. Le médecin va être favorable aux pratiques favorisant l'exercice, réduisant le stress... etc., c'est-à-dire ayant globalement un impact positif sur le corps.

5-4- Alimentation équilibrée

Je ne suis pas du tout nutritionniste. On sait qu'on a gagné plusieurs années d'espérance de vie, non seulement grâce aux nouveaux traitements médicamenteux, mais aussi grâce à l'alimentation, variée, équilibrée, et en suffisamment grande quantité. Je pense que le mode d'alimentation ne doit pas devenir une obsession. On voit des patients, pesant 45Kg, qui disent qu'après avoir fait une prise de sang on leur a dit qu'ils étaient intolérants au gluten ; qu'ils ont alors arrêté le gluten, puis le lactose, puis autre chose, alors qu'ils prennent en parallèle des compléments alimentaires. On arrive alors à des cas de dénutrition, que l'on peut qualifier comme étant « artificiels ».

***Remarque dans la salle :** Lorsque le patient utilise un traitement non conventionnel, ce serait bien que vous, médecins hospitaliers, en soyez informés. En général, les patients ne le disent pas.*

Réponse : Oui, bien sûr. Je pense moi aussi que les patients ne le disent pas forcément au médecin hospitalier.

***Remarque dans la salle :** Souvent les médecins n'acceptent pas ces traitements non conventionnels. J'ai moi en complément un traitement d'homéopathie, mais je ne peux pas le dire au médecin spécialiste qui me suit pour le pemphigus, parce qu'il y est totalement opposé. Après discussion avec mon médecin traitant, je préfère opter pour cela, plutôt qu'un somnifère. C'est juste dommage que l'on ne puisse pas échanger avec le médecin qui nous suit pour la maladie bulleuse.*

Réponse : Vous dites qu'il est contre, mais il vous l'a dit explicitement ? Si l'homéopathie est prise pour traiter la maladie bulleuse, cela ne peut marcher. Peut-être est-ce sa réponse ?

***Personne dans la salle :** Oui, certes. Mais en complément, pour nous aider par rapport à certains effets secondaires, moi j'en vois le bénéfice ; alors que le médecin qui me suit pour la MBAI refuse totalement. Il n'y a pas d'ouverture, pas de possibilité d'en parler. C'est un peu dommage pour nous. On ne va certes pas lui dire que l'on arrête les corticoïdes, les immunosuppresseurs... etc., mais en complément, cela peut nous aider, nous patient, à supporter le reste, alors que nous en voyions les effets bénéfiques sur nous. C'est dommage que l'on ne puisse pas parfois, chez certains médecins, je ne dis pas chez tous, échanger à ce sujet.*

Réponse : Il est vrai que nous, médecins hospitaliers, croyons à la médecine classique, hospitalière. Il ne faut donc pas, comme je disais au début, forcément attendre un assentiment par rapport à des médecines alternatives, qui, pour nous, n'ont pas montré leur efficacité ; et

surtout ne pas attendre un assentiment dans leur usage pour traiter la MBAI pour laquelle vous consultez. **En fait, nous sommes aussi réticents parce qu'il y a des vrais charlatans et cela peut coûter cher.** Il est vrai que plusieurs patients m'en ont parlé et je trouvais que la façon dont leur argent était ainsi dépensé pour cela, était assez aberrante et non justifiée. De plus, on craint aussi les interactions. Il est quand même important que le médecin le sache, parce qu'il peut y avoir des interactions. Ensuite, il est préférable de s'adresser de préférence à un médecin la thérapie complémentaire plutôt qu'à un non-médecin.

Très récemment, j'ai eu une patiente à qui j'avais prescrit des vitamines pour la perte de cheveux. Elle était sous ENDOXAN®. Elle me dit lors de la consultation suivante que dans ce que je lui ai prescrit il y des extraits du pamplemousse, et que je n'aurais pas dû car il peut y avoir des interactions entre pamplemousse et certains médicaments comme l'endoxan®. Après vérification, c'était dans un complément alimentaire que lui avait apporté une personne de sa famille, qu'il y avait l'extrait de pamplemousse. **Il peut ainsi y avoir un problème avec un produit qui paraît anodin et que l'on achète en parapharmacie, voire au magasin bio. Ce n'est pas la majorité des cas, mais il faut être prudent, du fait des interactions possibles.**

Une responsable de l'APPF : Nous avons reçu à l'association, il y a plusieurs années, un médecin homéopathe, qui nous avait bien dit que l'homéopathie ne peut rien pour soigner les maladies bulleuses auto-immunes. Nous avons plusieurs malades qui sont allés voir des guérisseurs au moment où ils avaient une poussée de la maladie bulleuse auto-immune. Ils se sont retrouvés trois jours après avec une poussée de bulles qui avait doublé ou triplé en importance. Le guérisseur avait peut-être eu effectivement un effet, mais il avait « boosté » [stimulé] le système immunitaire, alors que le traitement avait pour objectif de calmer ce système immunitaire. Ainsi, il y a des choses à faire et d'autres à ne pas faire. Nous réfléchissons, à l'association, à la possibilité de faire venir des médecins qui intègrent ces thérapies complémentaires non médicamenteuses, pour justement nous exposer jusqu'où il est possible que nous allions, comment cela peut nous aider.

Réponse : C'est vrai que c'est un vrai sujet. Nous, médecins hospitaliers, ne disons pas que les thérapies complémentaires sont inutiles. Mais nous, médecins hospitaliers, ne connaissons pas ces alternatives, ou en tout cas la plupart des médecins hospitaliers ne les connaissent pas. Ainsi, il faut aller sur ce terrain avec prudence, effectivement ; faire les choses le plus raisonnablement possible, et non au hasard.

Une responsable de l'APPF : Il y a maintenant un ensemble de médecins qui ont commencé à travailler dans ce cadre-là. Lors de notre prochaine rencontre, le samedi 18 mai 2019, nous allons leur demander de venir et de nous expliquer comment ils évaluent ces thérapies non médicamenteuses (acupuncture, hypnose, ostéopathie, homéopathie, ...) et arrivent à les intégrer pour éviter le charlatanisme.

Réponse : Lorsqu'un nouveau médicament est mis sur le marché, ou lorsqu'il y a un nouveau test diagnostique, on utilise la notion de « service médical rendu ». Les autorités de santé sont de plus en plus sensibles à cela, c'est-à-dire qu'il faut prouver par des études scientifiques claires qu'il y a un « service médical rendu » par le médicament nouveau, avant que celui-ci

soit remboursé. Il est vrai qu'au sujet d'une prise de sang, non remboursée, on peut se dire qu'il y a eu une question et une réflexion préalable, eu égard à l'utilité de cette prise de sang.

Une responsable de l'APPF : *Il faut savoir qu'une recherche d'anticorps, en ville, n'est pas remboursée ! Une consultation de psychologue, en ville, non plus. Mais ce n'est pas le même sujet [Rire]. Par ailleurs, pourriez-vous nous indiquer le prix d'une cure de RITUXIMAB®. Il me semble que pour l'ensemble de la cure, soit deux perfusions et l'hospitalisation, ce coût était de l'ordre de 4.000€. Nous recherchons cette information, pour pouvoir l'indiquer aux malades.*

Réponse : Je n'ai pas le chiffre en tête. Je dirais que c'est de l'ordre de 800 à 1.000€ pour le produit, pour chaque perfusion, sachant qu'il faut 1 gramme pour chaque perfusion. Dans le coût total, il y a : le produit, le coût de l'hospitalisation (surveillance infirmière...etc.). Cette question se pose notamment, lorsqu'on a des patients qui viennent de l'étranger, et demandent des devis : une perfusion de rituximab de 1g en hôpital de jour est facturée 3200 euros à un patient venant de l'étranger. S'il faut 2 perfusions, cela revient donc à 6400 euros.

Question : *Que pensez-vous, Docteur, des compléments alimentaires ? Dans mon cas, je prends du CELCEPT. Ce médicament a engendré des problèmes de tension, des gonflements de jambe, de rétention d'eau. Le médecin me prescrit toujours du BURINEX, pour éliminer ; alors qu'il y a des médicaments naturels avec le même effet. Qu'en pensez-vous ? Parfois, le médecin traitant y est opposé. C'est le cas du mien, qui ne veut pas ceci ou cela... etc.*

Réponse : Oui, le BURINEX® est un diurétique. On sait parfaitement qu'il y a des tisanes ou des plantes avec un effet diurétique. Finalement, de nombreux médicaments ont été fabriqués en copiant à partir de plantes, des molécules que l'on trouve dans la nature. Oui, je ne serais peut-être pas contre, dans ce cas-là. C'est pour cela qu'il faut comprendre son ordonnance. Ainsi, si vous voyez que le BURINEX est un diurétique, vous pouvez essayer une tisane diurétique. Il faut également faire la part des choses entre ce qui est essentiel et ce qui est de l'ordre de l'appoint et du confort. En revanche, si le médecin a prescrit le Burinex® pour un problème d'hypertension, prudence.

Question : *Pourquoi autant de médicaments différents pour les MBAI ?*

Réponse : Tout d'abord, parce qu'il y a différentes maladies et des effets secondaires, et dans ce cas le médicament à l'origine de ces effets secondaires est remplacé, dans la mesure du possible, par un autre médicament. Par ailleurs, à partir d'un certain âge, il est rare de ne pas avoir plusieurs pathologies (maladies). Par exemple, avant d'avoir besoin de prendre des corticoïdes, il n'est pas rare d'avoir un problème de cholestérol, d'hypertension, ... etc., donc déjà des médicaments que l'on prend de façon quotidienne, depuis longtemps. Il faut évidemment toujours rediscuter de la liste de médicaments avec son médecin, même s'il ne faut pas que cela soit une obsession. Il faut également comprendre que le médecin hospitalier consulté pour une MBAI ne va pas forcément arrêter un autre médicament prescrit par un autre médecin, et vice versa. On peut aussi donner un avis, et également discuter entre médecin, lorsque c'est nécessaire. En cas d'association avec un médicament qui nous semble inutile ou

problématique, on se donne la peine, en général, d'interagir avec votre médecin qui vous a prescrit ce médicament, posant question selon nous.

Une ordonnance commune, établie par le médecin hospitalier, alors qu'antérieurement d'autres médicaments étaient prescrits par le médecin traitant, n'est peut-être pas la solution : il faut en effet que le médecin traitant se sente concerné par la pathologie du patient, les effets *secondaires*, et le suive. Le patient peut aussi maintenir lui-même un tableau EXCEL, à partir des diverses ordonnances. Mais peut-être que je n'ai pas tout à fait compris la question, et on pourra débattre à ce sujet.

Responsable de l'APPF : *On ne commence pas la discussion sur les ordonnance « justifiées, expliquées ». Nous verrons cela cet après-midi. Ce qu'on appelle « l'ordonnance justifiée » consiste à mettre au regard de chaque médicament l'explication sur le service rendu (à quoi sert ce médicament et comment il agit) par chaque médicament, en vue d'une meilleure observance du traitement.*

Réponse : J'en étais restée à l'« ordonnance commune », mais l'« ordonnance justifiée » est encore un autre sujet.

Une responsable de l'APPF : *L'« ordonnance commune » nécessite une coordination entre médecins. Il faut savoir que le médecin traitant nous dit souvent qu'il n'est pas compétent pour nos MBAI. Il se repose sur les médecins spécialistes pour ces maladies, et ce n'est pas lui, je pense, qui pourrait nous faire l'ordonnance de synthèse.*

Réponse : Certains médecins généralistes le font.

Il nous reste à remercier et applaudir le Docteur Le Roux. Vous vous doutez à quel point, le travail qu'elle a fait, à notre demande, pour préparer cette présentation, est un travail ingrat. Faire une telle présentation, oblige à dévoiler un peu tout ce qu'il y a derrière et qui n'est pas toujours dit, de façon pas toujours agréable pour le malade. Nous avons appris aujourd'hui des choses qu'il va nous falloir digérer. Par ailleurs, ce n'est pas toujours réjouissant de savoir que les maladies sont chroniques, qu'il y aura peut-être des rechutes, que l'on ne peut pas vraiment parler de guérison.

Le Docteur Christelle Le Roux a travaillé avec nous depuis le tout début de l'association, puisque dans les premières années, elle a accepté de faire avec nous des fiches sur chacune de nos MBAI, pour que nous puissions les distribuer aux malades ; et maintenant elle a bien voulu se charger de nous préparer une présentation sur le sujet des médicaments pour nos MBAI. Nous allons aussi continuer à travailler avec elle, notamment sur « l'ordonnance justifiée » et des fiches relatives aux médicaments à destination des malades.

Vraiment, Merci mille fois, Docteur !

[Applaudissements nourris].

Docteur Le Roux : Je préciserais que ce n'est pas un travail ingrat. Je dirais que ce travail est venu en plus de tout le reste de ce que nous faisons déjà [Rires dans la salle]. Mais c'est vraiment

très intéressant. Parfois, on oublie que ce qui est marqué sur l'ordonnance n'est pas forcément suivi. On oublie parfois aussi de rentrer dans le détail des explications à donner, parce que cela nous arrange d'aller vite. Par ailleurs, parler avec vous [malades et association de malades] est extrêmement utile.

Responsables de l'APPF : Cela nous rend infiniment service à nous aussi. Encore grand merci d'être venue !

[Applaudissements]

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.

Les reçus fiscaux 2018 vous ont été envoyé en avril 2019.

Les reçus fiscaux 2019 seront envoyé au premier trimestre 2020.

Chercher une assurance emprunteur et Pemphigus

Voici mon témoignage concernant ma recherche de crédit immobilier et surtout ma recherche d'assurance emprunteur.

En juillet 2014, nous avons voulu acheter, ma femme et moi, un appartement à La Garenne Colombes (92250). Nous avons bien-sûr prospecté les banques pour savoir quelle était notre capacité d'endettement et chercher la meilleure offre mais surtout chercher une assurance emprunteur.

En effet, ayant un ami responsable d'une agence cafpi (courtier en crédits), je savais qu'il serait compliqué, voire impossible de trouver un crédit avec une maladie bulleuse auto-immune mais j'ai tout de même voulu essayer.

Il m'avait même dit honnêtement : « tu as 2 solutions : soit tu mens et tu pries pour ne pas avoir de problème pendant ton crédit, soit tu dis la vérité et ton crédit sera, d'après mon expérience refusée. »

Pour rappel, j'ai un pemphigus vulgaire diagnostiqué en octobre 2013 et je suis suivi à l'hôpital Avicennes (centre de référence de nos maladies).

Étant responsable d'agence d'assurance, à l'époque et compte tenu de mon éducation, je ne me voyais pas mentir connaissant en plus les conséquences d'une fausse déclaration, à savoir un refus d'assurance + des problèmes pour ma famille s'il m'arrivait quelques choses de grave.

J'ai donc fait une demande là où j'avais le plus de chance d'être accepté à savoir mon employeur La Matmut pour qui je travaille depuis 1999) qui était partenaire avec l'assurance emprunteur Mutlog (qu'elle a par la suite racheté). J'ai fait aussi des démarches auprès de Groupama a qui appartient Gan Assurances chez qui travaille ma femme en tant que chargé d'études en assurance a la direction technique.

A cette date, j'avais pratiquement 39 ans, j'étais en rémission complète depuis février 2014 (5mois). J'avais un compte rendu de l'hôpital ainsi qu'une lettre de mon généraliste à l'appui qui attestait que je n'avais eu aucun arrêt de travail depuis le début du traitement.

Je suis à 100% pour ma maladie mais je n'ai pas voulu me déclarer « travailleur handicapé » comme me l'avait conseillé au tout début de ma maladie la médecine du travail. J'avais peur de ne plus évoluer au sein de mon entreprise et d'avoir encore plus de difficultés à obtenir un crédit.

Malgré tout cela, mon dossier été refusé à tous les échelons de la convention Aréas ! Sûrement parce qu'ils ne doivent pas avoir assez de visibilité et de données sur nos maladies et préférèrent ne pas prendre le risque.

Pour information, la femme de mon collègue qui a un diabète s'est également, vu refuser la renégociation de son crédit suite à la baisse des taux. Pourtant cette maladie est beaucoup plus répandue et connue !

Suite de ce refus, j'ai envoyé un courrier à Mutlog pour leur poser plusieurs questions afin de connaître les raisons qui les ont poussés à refuser ma demande.

Ils n'ont répondu qu'à deux de mes questions mais avec tout de même, je dois l'avouer, une certaine franchise, à savoir :

- ils ont refusé ma demande à cause de ma maladie,
- ils n'accepteront d'étudier une nouvelle demande de ma part, qu'un an minimum après la fin de mon traitement ! Ce n'est à ce jour pas possible puisque cette maladie est pour le moment compliquée à guérir !

Ils m'ont adressé avec leur lettre de refus, un fascicule rappelant la convention Aéras et les solutions restantes à savoir l'hypothèque d'un bien ou alors trouver un arrangement avec une banque.

En échangeant avec une responsable RH de mon entreprise, j'ai appris également qu'il était possible de « gager » l'assurance décès souscrite pour nous, par notre employeur, afin d'obtenir un crédit à hauteur de cette assurance.

Je lui ai donc demandé pourquoi Mutlog ne m'avait pas proposé cette possibilité.

Elle m'a répondu : « parce qu'ils ne gagneront pas d'argent » alors qu'ils en gagneront tout de même en assurant ma femme.

Idem chez Groupama : aucune solution pour moi, ils pouvaient monter un dossier en ne prenant en compte que les revenus de ma femme. Cette solution ne nous permettait pas d'acheter à la Garenne Colombes à ce moment.

J'ai donc interrogé le mari d'une de mes cousines qui est responsable d'une agence BNP Paribas. Il m'a répondu qu'il avait, une fois dans sa carrière mis en caution l'assurance décès souscrit par l'employeur d'un de ses « bons clients » en caution afin de lui accorder un crédit mais que cela avait été compliqué.

Après de nouveaux échanges avec mon ami courtier en crédit, il m'a confirmé que cette pratique était marginale. Cette pratique ne concernait que les clients pour qui la banque avait un intérêt financier à faire ce genre d'effort. Puis, il m'a conseillé d'arrêter mes recherches pour ne pas donner trop d'informations médicales à mon sujet aux organismes de crédit en attendant d'aller mieux.

Il me disait qu'ils pourraient s'en servir pour avoir des informations sur l'évolution de ma maladie et avoir davantage d'arguments pour refuser les fois suivantes.

J'ai donc arrêté mes recherches.

En juillet 2016, nous avons tout de même fait une nouvelle tentative, auprès de notre banque à tous les deux à savoir La Banque Postale, chez qui je suis client depuis que je suis mineur et où j'ai placé pratiquement toute mon épargne.

Nous avons été reçus par une conseillère spécialisée en crédit immobilier. Celle-ci nous a indiqué que plus nous prendrions de contrat d'assurance chez eux mieux elle pourrait négocier le taux.

Nous lui avons donc répondu que nous travaillions tous les deux dans l'assurance et donc préférions garder nos contrats. De plus, je l'ai de plus informé que j'étais atteint d'une maladie auto immune et n'avais pas pu obtenir d'assurance emprunteur malgré la convention Areas.

Elle n'a pas insisté et a monté un dossier de crédit en prenant en compte, à nouveau, uniquement les revenus de ma femme et nos apports. Dossier qui a été accepté et qui nous permettait, cette fois d'acheter ayant continué à épargner depuis la précédente demande et les taux étant plus bas.

Nous n'avons finalement pas acheté le bien retenu qui ne nous satisfaisait finalement pas.

Nous n'avons à ce jour, toujours pas trouvé d'appartement à acheter sur La Garenne Colombes malgré notre apport. L'immobilier étant assez cher sur cette commune.

J'ai de nouveau interrogé mon ami courtier en crédit. Il m'a confirmé qu'il n'y avait pas d'évolution sur la convention Areas.

Je lui ai demandé pourquoi les banques ne se contentaient pas de mettre en caution le bien au lieu de nous obliger à avoir une assurance emprunteur.

Il m'a répondu que la banque avait besoin de deux assurances avant d'accorder un crédit :

- la première économique à savoir que si l'emprunteur pour quelques raisons que ce soient ne peut ou ne veut rembourser le crédit, elle met en vente le bien et récupère ce qu'elle peut,
- la deuxième est l'assurance emprunteur en cas de problème de santé.

Je travaille dans l'assurance et comprends la logique :

- premièrement une société doit faire des profits et prendre des risques mesurés.
- deuxièmement en assurance, on assure les aléas. Or nos maladies et nos traitements sont tellement complexes que l'aléas est difficilement mesurable.

Ce que je trouve dommage en revanche c'est que

- nous travaillons et nous nous arrêtons parfois même moins que des personnes qui ne sont pas malades et moins impliqués dans leur travail,

- nous n'avons pas, pour beaucoup, le statut de travailleur handicapé. Alors que cette maladie m'handicape dans mon travail. J'ai dû renoncer à mon poste de responsable compte tenu de mon état de fatigue et du fait que je n'évoluais plus dans mon entreprise, ni d'ailleurs en termes de salaire. Mon nouveau responsable qui connaît mes problèmes de santé et qui est lui-même malade, m'a dit que j'étais plus lent et moins productif que mes collègues même si l'écart n'est pas important.

- peu de malades atteints de nos maladies bulleuses sont en mi-temps thérapeutique. On ne me l'avait proposé au travail lorsque j'étais « à bout ». D'ailleurs une collègue proche de ma responsable hiérarchique de l'époque me disait qu'elle ne comprenait pas pourquoi je ne l'étais pas.

Lorsque je me suis renseigné sur le sujet, j'ai appris qu'il fallait être arrêté pendant au moins deux mois consécutifs pour pouvoir faire une demande. Or je n'ai jamais eu d'arrêt aussi long sauf quand on m'a diagnostiqué cette maladie après que j'ai vomi du sang.

J'ai reparlé du sujet avec mon ami courtier en assurances, il pense que les banques demandent une double assurance pour éviter de devoir faire un procès long et coûteux notamment en termes d'image pour récupérer un bien immobilier si une personne ne peut plus payer son crédit.

En effet la résidence principale abrite toute la famille. Et il est parfois difficile de faire sortir une famille de son logement.

Aujourd'hui, on me dit que je suis en rémission mais malgré cela il y a peu de chance que si je faisais une nouvelle demande de crédit, celle-ci soit acceptée !

LH
Mai 2019

Prochains rendez-vous 2019

Prochains rendez-vous 2019

29 et 30 Juin 2019, 2ème partie du stage *Personnes relais* (pour l'écoute ou relais vers d'autres malades, ou comme représentant des usagers) à Avicenne sous le pilotage du Pr Prost.

Octobre 2019 Prochaine rencontre EADV à Madrid

16 novembre 2019 Prochaine rencontre APPF à l'Alliance des Maladies Rares

Décembre 2019, JDP 2019 (Journées Dermatologiques de Paris) et Marche des Maladies Rares

Bulletin d'adhésion 2019

Association Pemphigus Pemphigoïde France

Qui souhaite adhérer à l'association ?

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

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 NON

RENSEIGNEMENTS concernant l'adhérent (e)

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

Adresse.....

.....

.....

Téléphone(s).....

Email

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.

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

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

Règlement par : chèque à libellé à Association Pemphigus ou
 virement de.....€ mensuels ou annuel

Pour obtenir un RIB, merci d'en faire la **demande** par mail à ifgentile@free.fr ou par téléphone au 06 24 24 81 01. Pensez à faire parvenir systématiquement à l'APPF votre bulletin d'adhésion correspondant afin de pouvoir recevoir un reçu fiscal en temps utile.

Par ailleurs, je souhaite recevoir de la documentation sur

les Pemphigus ou Pemphigoïdes

Date et Signature

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

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.