

## La Pemphigoïde bulleuse

Intervention du Professeur Philippe BERNARD (dermatologue, CHU de Reims), membre du Centre de Référence des Maladies Bulleuses Auto-Immunes, prononcée en MAI 2011 à l'Association Pemphigus Pemphigoïde France

### INTRODUCTION

Depuis quasiment mon internat (*fin des études de médecine à l'hôpital*), la Pemphigoïde Bulleuse (PB) et la Pemphigoïde Cicatricielle (PC) sont les 2 maladies principales sur lesquelles je travaille au plan de la recherche clinique (*recherche sur l'homme*) ou de transfert (au laboratoire) :

- mise en place de nouveaux tests diagnostics
- études physiopathologiques (*sur le dérèglement du fonctionnement du corps*) pour mieux comprendre comment et pourquoi les anticorps apparaissent et leur rôle au point de vue pathogénique (*dans la maladie*),
- études pour trouver évidemment, derrière cela, de nouvelles cibles thérapeutiques (*pour des traitements*).

Quant au Pemphigus, je participe aux études du Groupe de recherche « Bulle » (mais c'est surtout Pascal Joly qui initie les travaux de recherche, en France, sur cette maladie) et je prends en charge beaucoup de patients qui ont un Pemphigus.

Par exemple, nous sommes en train de publier une étude où l'on rapporte le suivi à long terme de malades ayant un Pemphigus traité par rituximab au long cours. Maintenant, on a des reculs de 5 à 8 ans de traitement par rituximab dans le Pemphigus. Au CHU de Reims, depuis les années 2004, nous suivons une quinzaine de malades qui ont été traités par rituximab pour un Pemphigus.

C'est, évidemment, un travail en réseau car pour faire de la bonne recherche clinique, il faut travailler ainsi : soit le réseau des Centres de Référence, qui peut être suffisant, soit le Groupe Bulle qui en fait associe les deux Centres de Référence et les Centres de Compétences. Donc il n'y a pas d'exclusion, on s'intéresse à toutes les grandes maladies bulleuses auto-immunes. On prend en charge les malades au quotidien et on participe ou on initie des recherches. Mais, ce n'est pas la même chose de participer à une recherche et d'initier et de suivre la recherche !

## I - DES PEMPHIGOÏDES BULLEUSES (PB) ?

Vous connaissez **la PB classique du sujet âgé**, qui correspond à la majorité des cas de PB. Et puis, il y a un certain nombre de PB qui sont tout à fait identiques sur le plan des mécanismes, si ce n'est qu'elles surviennent dans une situation particulière, par exemple **la grossesse** ou le post-partum (*après l'accouchement*). Cela n'est qu'une situation clinique particulière mais pas une étiologie (*cause de la maladie*) différente. C'est exactement la même maladie mais simplement elle survient dans un contexte différent. **Il n'y a pas de raison de différencier la Pemphigoïde du sujet âgé, qui représente l'immense majorité des cas, de la Pemphigoïde de l'enfant, qui est la même maladie mais qui survient dans l'enfance, de la Pemphigoïde de la grossesse....** Sinon, on pourrait différencier la Pemphigoïde du militaire, etc... C'est la même maladie, qui peut survenir à tous les âges de la vie et dans toutes les circonstances de la vie.

### ***La Pemphigoïde bulleuse, qu'est-ce que c'est ?***

**La PB c'est une maladie auto-immune. Une maladie auto-immune c'est une maladie dans laquelle les lésions cliniques (*signes qu'on peut voir, observer*) sont la conséquence de l'apparition d'auto-anticorps.** Ces auto-anticorps sont produits par notre système immunitaire. La conséquence de ces auto-anticorps, s'il y a maladie, c'est l'apparition de lésions cliniques : les bulles.

Pour les maladies bulleuses auto-immunes, ces lésions cliniques sont donc l'apparition de **bulles**, ou la conséquence des bulles c'est-à-dire des **érosions**. Ces érosions peuvent durer car cicatrisant difficilement, au niveau des muqueuses par exemple.

Au départ, il faut avoir la production d'auto-anticorps pour qu'il y ait maladie. **On ne peut pas faire la maladie s'il n'y a pas d'auto-anticorps.**

Inversement, il est vrai qu'un certain nombre de personnes, notamment des personnes au-delà de 70 ans - et c'est très classique - développent des auto-anticorps à titre faible et ne font pas de maladie ! Par exemple, quand on fait des études par le test ELISA (*à partir d'une prise de sang, voir plus bas page 21*) chez des patients qui n'ont pas de PB, on trouve quand même dans 4 à 7 % des cas, des auto-anticorps anti-PB230 ou anti-PB180 (*qui sont dirigés contre l'épiderme*) sans qu'il y ait jamais de manifestations bulleuses, ni même, cutanées. **Il y a donc la**

**possibilité d'avoir des auto-anticorps sans faire la maladie.** Mais quand on a des manifestations cliniques (*observables à l'œil nu*) et qu'on a des auto-anticorps, on fait évidemment le lien entre les deux. Il y a des arguments qui sont beaucoup plus forts que cela évidemment pour penser que les auto-anticorps sont directement responsables des lésions que je vous expliquerai un peu plus tard.

## II - LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE EN 2011

**C'est une maladie qui est pour l'immense majorité des cas, une maladie du sujet âgé.** C'est-à-dire de plus de 70 ans. La moyenne d'âge de la PB en France aujourd'hui c'est aux alentours de 80 ans. Si on rajoute les Pemphigoïdes de la Grossesse, on va faire baisser l'âge moyen de 4-5 ans au maximum car la **pemphigoïde de la grossesse est très rare par rapport à la Pemphigoïde du sujet âgé.**

**Ce qui caractérise la PB, c'est l'inflammation et le prurit (*les démangeaisons*) :**

L'inflammation se traduit par une **plaque érythémateuse** (*rouge*) et par des lésions qui ressemblent parfois :

- à de l'eczéma
- à de l'urticaire,
- à une maladie qu'on appelle l'érythème polymorphe qui donne des lésions en cible (ressemblant à une cocarde) un peu particulières,

**avec, très souvent, des démangeaisons importantes qui précèdent de plusieurs semaines et parfois de plusieurs années l'apparition d'une PB.**

**C'est l'inflammation cutanée, qu'il faut retenir comme étant un signe d'alerte** sur le plan clinique. Un patient de 75 ans qui a des plaques érythémateuses qui ressemblent un petit peu à de l'eczéma et qui se gratte beaucoup, on doit penser à faire une biopsie cutanée pour une IF directe (*voir page 21*) pour être sûr qu'il n'y a pas de PB parce que la stratégie thérapeutique (*de traitement*) ne sera pas la même que si c'est un simple eczéma.

Cette inflammation, permet d'évoquer le diagnostic et dans la majorité des cas de PB, **il n'y a pas de délais énormes pour le diagnostic.**

Ce n'est pas le cas du Pemphigus, ni pour la Pemphigoïde Cicatricielle, où les délais de diagnostic sont parfois considérables, parce qu'il y a des manifestations uniquement sur une ou plusieurs muqueuses. Et lorsqu'il y a les deux types de manifestations (peau et muqueuses) et que les deux médecins spécialistes qui les voient séparément ne se contactent pas...on ne fait pas le lien direct entre les manifestations !

**Pour la PB, dans les 2/3 des cas, c'est une maladie qui se développe sur quelques semaines**, et de façon tellement « bruyante » qu'il y a un avis dermatologique, et qu'on fait le diagnostic.

Parfois, il y a des **formes trompeuses** et c'est dans ces formes trompeuses où on peut avoir des retards de diagnostic ou des errances diagnostiques. Mais dans la majorité des cas, il n'y a pas trop de problèmes. De plus, **il y a une augmentation d'incidence (nombre de nouveaux cas enregistrés par an et par million d'habitants)** du diagnostic de la PB en France. Celle-ci est probablement liée au fait qu'on connaît à la fois bien les formes d'état de la maladie (qui sont assez aiguës) mais aussi les formes atypiques (*différentes des formes habituelles*) et les formes de début.

Et comme on est dans une situation où on est au maximum du nombre des dermatologues en France (pour le moment !) et au maximum du nombre des médecins aussi d'une façon générale, nous avons toutes les conditions réunies pour que le diagnostic ne soit pas fait. Aujourd'hui, on doit faire le diagnostic de toutes les PB, ce qui n'était probablement pas le cas y a 20 ou 30 ans. Ceci explique peut-être une augmentation d'incidence plus importante qu'attendue puisque la dernière étude montre un triplement de l'incidence en l'espace de 15-20 ans en France pour la PB, ce qui n'est pas totalement explicable par l'augmentation de la maladie elle-même.

**Actuellement, l'incidence en France est d'environ 20 à 30 cas nouveaux par million d'habitants et par an.** Ce sont les chiffres de l'étude qu'on est en train de soumettre à publication et qu'on a faite au milieu des années 2000 dans les régions des 3 sites du Centre de référence Rouen-Reims-Limoges (donc pas dans toute la France mais seulement en Champagne-Ardenne, en Normandie et en Limousin). Mais, c'est à peu près représentatif de la France.

On va se dire : « ce n'est pas beaucoup ! ». Mais si on regarde la tranche d'âge de population touchée par la PB, c'est-à-dire à partir de 70 ans, et si on prend les tranches d'âge 70 à 80, 80 à 90, plus de 90, alors ça devient une maladie assez

fréquente par rapport à d'autres maladies auto-immunes comme la maladie de Horton, le Lupus érythémateux ou la polyarthrite rhumatoïde. Donc, **c'est une maladie rare globalement pour la population, mais c'est une maladie assez fréquente pour le sujet âgé.** Et puis, c'est une maladie qui est 10 à **20 fois plus fréquente que les autres grandes maladies bulleuses auto-immunes**, par exemple le Pemphigus, la Pemphigoïde cicatricielle, ou encore l'Epidermolyse Bulleuse Acquise.

Quand les étudiants viennent en stage dans le service de dermatologie, ils ont beau ne rester que 6 semaines maintenant, c'est très court, mais ils vont toujours voir 3 à 5 malades atteints de PB en hospitalisation. Pour eux, ce n'est donc pas quelque chose de théorique ou d'exceptionnel.

### **III - Comment fait-on le diagnostic de la PB en 2011 ?**

**La définition de la maladie ce sont des mots-clés :**

- **sujets âgés,**
- **inflammation cutanée (donc érythème = rougeurs)**
- **bulles sous-épidermiques** (*sous l'épiderme de la peau*) **tendues sur de l'inflammation,**
- **auto-anticorps** (anticorps dirigés contre le malade lui-même) **contre l'épiderme.**

**Ces auto-anticorps sont dans le sérum (une partie du sang). Ils vont cibler (attaquer) la zone de la peau entre l'épiderme et le derme.** C'est-à-dire la jonction entre le derme et l'épiderme. Ces auto-anticorps dans le sérum sont bien caractérisés par l'antigène de la peau qu'ils ciblent (anti-PB-180 et anti-PB-230).

C'est cet ensemble d'éléments qui fait qu'on porte un diagnostic de PB.

On fait comme il y a 20 ans ! En gros, ça n'a pas changé, si ce n'est que maintenant on a des tests ELISA (voir page 21).

*Concrètement :*

**1° Il faut que le médecin pense à une PB !**

**\* Attention, les bulles de la PB ne sont pas les bulles du Pemphigus dont les bulles surviennent en peau saine et donnent ensuite des érosions qui ne**

guérissent pas. Au sujet du Pemphigus, les étudiants me disent souvent : "Monsieur, vous nous dites que le Pemphigus, c'est une maladie bulleuse, mais on ne voit pas de bulles, il n'y a que des érosions, il n'y a que des croûtes...". En effet, dans le Pemphigus, ce qu'on voit, c'est la suite d'une lésion qui était une bulle qu'on ne voit plus et qui **se traduit par des érosions, des croûtes etc...**

**Quant à la PB**, c'est quand même plus simple parce qu'il y a **des bulles évidentes**, c'est-à-dire **visibles, tendues, souvent de grande taille, sur base érythémateuse** et qui s'associent parfois à de l'urticaire, des lésions vésiculeuses. **Elles siègent en particulier à la racine des membres (*bras, jambes*), dans les grands plis (*aines, aisselles...*). Elles siègent également sur la région abdominale (*sur le ventre*), **péri-ombilicale** (*autour du nombril*). Elles respectent relativement le thorax** sauf bien sûr quand l'éruption est généralisée. **Elles touchent un peu plus les extrémités (*mains, pieds*)** qu'on ne pensait, **c'est même une forme de début de la maladie assez fréquente.**

\* **L'atteinte muqueuse est rare.**

\* **Le prurit (*démangeaisons*) est le premier signe.** C'est une sensation qui amène au grattage. Mais à côté du prurit, il y a une véritable **sensation de cuisson, de brûlure, qui est largement aussi gênante que le prurit.** Et il faut savoir que cette maladie était appelée, au début du 20<sup>ème</sup> siècle, la dermatite polymorphe douloureuse.

**2° Quand il a pensé à la PB, il faut que le médecin fasse des examens :**

**a) d'abord une biopsie cutanée** (*prélèvement d'un petit morceau de peau*). C'est une biopsie qui sera congelée pour démontrer les dépôts d'auto-anticorps dans la peau (dépôts linéaires). Et puis, si on a des bulles qui sont bien faciles à prélever, on fait en plus un prélèvement histologique (*dans le tissu de la bulle*). Mais, à la limite, l'histologie, on pourrait presque s'en passer, sauf si vraiment il y a un caractère atypique (*inhabituel*) sur le plan clinique (*d'après la liste des signes visibles à l'observation*). C'est mieux de le faire mais l'élément clé, c'est ce tableau clinique **avec les dépôts dans la peau en immunofluorescence (IF) directe** (*au microscope*).

**b) il faut caractériser les auto-anticorps.** On peut le faire **de 2 façons** dans le sérum

- par **une technique d'IF indirecte** : on regarde où se localisent les auto-anticorps sur un substrat (*ce qui sert de base*). On a fait agir le sérum sur une peau normale préalablement clivée (séparation du derme et de l'épiderme) artificiellement et les auto-anticorps viennent se fixer sur le toit de ce clivage. Avec les techniques actuelles, c'est positif dans 75% des cas à peu près ;
- surtout il y a les auto-anticorps anti-PB180 et anti-PB230 (d'après la masse moléculaire des antigènes-cibles) dont je parlerai tout à l'heure. Ils caractérisent vraiment la maladie et on peut les tester et les dépister par le test ELISA.

### **3° Mais en pratique, le diagnostic se fait plus simplement.**

Si on analyse simplement les caractéristiques cliniques, on peut diagnostiquer une PB avec une très bonne confiance diagnostique. Pour cela on utilise les critères diagnostiques que l'on avait mis en évidence dans les années 1990 en faisant une étude de type « cas/témoins » (les « cas » étant les PB certaines, et les « témoins » étant des maladies bulleuses sous épidermiques autres). Ces critères cliniques qui sont **ceux que l'on utilise depuis** les essais thérapeutiques et les études épidémiologiques. Ils sont extrêmement robustes, c'est-à-dire que si on a dans cette maladie bulleuse avec une IF directe positive (avec dépôts linéaires dans l'épiderme) et qu'on constate 3 ou 4 de ces critères suivants :

- **une absence de cicatrice atrophique** (cicatrice avec une peau fine),
- **une absence d'une atteinte prédominante au niveau de la tête et du cou,**
- **une absence d'atteinte des muqueuses externes (buccale, génitale ou conjonctivale)**
- **un âge supérieur à 70 ans,**

**On est sûr, pratiquement à 90%, que c'est une PB.**

Il n'y a aucun examen biologique qui vous donnera la même sensibilité et spécificité de diagnostic. C'est tout à fait remarquable, et cela veut dire que pour, par exemple, le diagnostic clinique et la mise en route d'un traitement, ce n'est pas nécessaire de faire un test ELISA.

## IV - L'atteinte muqueuse dans la PB

**Elle est possible.** Par exemple, dans les essais thérapeutiques (*sur les traitements*) ou les études épidémiologiques (*de la maladie*), **on a actuellement en moyenne 15% des malades atteints de PB, avec une atteinte d'une muqueuse externe.** C'est **presque uniquement, la muqueuse buccale** (*bouche*). Pratiquement jamais la conjonctive (*œil*), car à partir du moment où on a une atteinte conjonctivale on ne doit pas dire que c'est une PB mais plutôt une Pemphigoïde cicatricielle (PC). C'est **très rarement une atteinte de la muqueuse génitale.** Mais surtout, les **manifestations muqueuses ne sont jamais le premier signe de la PB.** On ne les voit que dans les PB étendues.

## V – Des formes de PB trompeuses

Il y a des formes cliniques trompeuses, c'est **10% des cas**, par exemple parce que c'est une forme qui est très localisée ou parce qu'il n'y a pas de bulles. Généralement, il faut des bulles pour parler de PB. S'il n'y a pas de bulles, il y a des lésions qui ressemblent à de l'eczéma, il y a un prurit isolé, ou il y a au contraire un érythème généralisé mais sans bulles. C'est une situation tout à fait rare, sauf la forme eczématiforme.

### 1° Les formes exceptionnelles de PB

Ce sont des formes **non seulement trompeuses mais exceptionnelles.** Cela ne ressemble pas du tout à une PB. Il y a des lésions de prurigo nodulaire (*démangeaisons violentes avec des petites boules sous la peau*), il y a un tableau qui ressemble à un syndrome de Lyell (*maladie allergique très grave, déclenchée par un médicament et qui attaque la peau*).

### 2° L'atteinte des extrémités dans la PB

On pensait que l'atteinte des extrémités était plutôt une atypie (*une rareté*) alors qu'il y a **des formes de PB qui ne touchent que les extrémités.** Cela ressemble à l'eczéma dishydrosique (*avec comme des ampoules sous la peau*). Cette sorte d'eczéma donne souvent des vésicules souvent confluentes (*qui tendent à se rejoindre*), des grosses cloques qui touchent les paumes des mains, les plantes

des pieds, les doigts, les orteils. Cet eczéma dishydrosique se voit avant 40 ans, mais rarement après.

Ces formes localisées des extrémités correspondent à deux choses :

- une forme de début de PB, si on fait le diagnostic à ce moment-là, on va traiter et on n'aura pas le développement nécessairement d'une forme plus étendue;
- ou bien la seule manifestation de la PB (si on traite on ne pourra pas savoir, et comme on va traiter, on ne pourra pas trancher !)

Inversement, un sujet âgé qui fait une éruption dishydrosiforme, cela a une grande chance d'être une PB. Donc, pour toute éruption à prédominance palmo-plantaire (*mains et pieds*), il ne faut pas oublier de faire une biopsie cutanée pour IF directe (*prélèvement de peau vu au microscope*) car souvent ... c'est une PB !

### **3° Les formes qui sont TRES trompeuses**

#### **a) La dermatose érosive et pustuleuse des jambes**

A Reims, on s'y est beaucoup intéressé à ce qu'on appelle **la dermatose érosive et pustuleuse des jambes**. Il n'y a pas de bulles mais **des pustules transitoires** (*petits boutons avec du pus qui ne durent pas*), **et ensuite des érosions**. **Cette dermatose érosive n'est pas exceptionnelle**. Nous en avons observé et rapporté une petite vingtaine de cas sur 6 ou 7 ans, à Reims. Et si on fait systématiquement une IF directe dans cette affection, **il y a 15% des cas qui sont des PB et qui se manifestent uniquement par des érosions chroniques de la face antérieure de la jambe**.

#### **b) L'eczéma**

L'eczéma, après 70 ans, surtout s'il y a poly-médications (*prise de plusieurs médicaments à la fois*), c'est très banal. Il est favorisé par :

- **le dessèchement cutané**. C'est physiologique, plus on avance en âge plus la peau devient sèche ...
- **les prises de médicaments**. Plus on est âgé, plus on prend de médicaments à visée cardio-vasculaire (Adalate par exemple) qui favorisent le prurit et même des eczémas.

Un patient qui a plus de 70 ans, surtout plus de 80 ans, qui a un eczéma diffus (*un peu partout*), sévère, un prurit important, mais qui n'a pas de bulles, **si on fait systématiquement une IF directe, on va avoir au moins 10% des patients qui ont une PB qui débute.**

**C'est bon réflexe, devant tout eczéma du sujet âgé qui dure plusieurs semaines malgré un traitement local.**

### **c) Le prurit chronique**

Ce qui est le plus difficile car fréquent chez les sujets âgés. Dans ce cas, il n'y a pas du tout de lésions, il y a juste les conséquences du grattage, des petites plaies superficielles... On ne voit aucune autre lésion cutanée, pas d'urticaire, pas de lésion d'eczéma. On a un tableau simplement de grattage chronique.

**Ce tableau de prurit généralisé ou prurigo, cela peut être parfois une PB.** Dans cette situation de prurit chronique sans cause (quand on a éliminé les causes évidentes, médicamenteuses, métaboliques - par exemple une choléstase hépatique, une insuffisance rénale chronique donne aussi un prurit chronique nu), on fait systématiquement une immunofluorescence directe. Et, de temps en temps, on trouve une PB. Ce n'est pas facile, ce ne sont pas les PB les plus faciles à diagnostiquer et à traiter !

**On va traiter comme on traiterai s'il y avait des bulles et des plaques érythémateuses diffuses.** Mais ces formes-là ont une chronicité (*tendance à réapparaître*) plus importante que les formes vraiment éruptives bulleuses de PB.

**d)** Pemphigoïde érythrodermique et Pemphigoïde nodulaire sont des formes rarissimes (ce n'est pas important d'en parler).

## ***VI – Comment fonctionne l'inflammation ?***

**L'inflammation est vraiment au centre de la PB.** Les cibles antigéniques (*les antigènes attaqués*), sont connues depuis 20 ans (*PB180 et PB230*). D'abord il y a des études qui ont été faites par immunotransfert puis maintenant par test ELISA. Les auto-anticorps sont dirigés contre des protéines qui sont dans l'épiderme. Ils vont aller se fixer sur l'épiderme. Quand ils y sont fixés, ils vont provoquer de

l'inflammation. Cette inflammation implique essentiellement des cellules inflammatoires qui vont se localiser dans la partie superficielle du derme. Ce sont surtout des polynucléaires (les polynucléaires sont une partie des globules blancs) qui sont chargés d'enzymes (gélatinases, élastases...)

Quand il y a une maladie auto-immune comme dans le cas de la PB, **c'est une utilisation anormale de notre système immunitaire normal que d'utiliser les cellules inflammatoires, contre sa propre peau.**

**Les auto-anticorps vont se fixer. Une fois qu'ils sont fixés, ils vont déclencher des cascades d'actions.... La fixation elle-même va attirer les polynucléaires (neutrophiles et éosinophiles). Et les polynucléaires, quand ils sont là, ils ne savent faire qu'une chose : libérer des enzymes qui coupent les protéines comme la BP180... et ça va provoquer les bulles !**

## **VII – Pourquoi fait-on une PB ?**

Parmi les maladies inflammatoires auto-immunes, il y a très peu de maladies pour lesquelles on sache pourquoi un individu va faire la maladie : « Pourquoi moi? ». Il y a des études qui ont été faites, sur le plan de ce qu'on appelle la prédisposition immunogénétique, c'est-à-dire : « **Est ce qu'il y a une prédilection (une prévision possible) à faire plutôt tel ou tel type d'inflammation ?** ».

### **1° Une prédisposition immunogénétique à faire une P B?**

**Parmi nos gènes, il y a ce qu'on appelle les groupes HLA,** qui prédisposent à de tels types d'inflammation. Les HLA classe 2 sont souvent associés à des maladies auto-immunes. Il y a un peu plus de patients qui ont un haplotype - appelé DQB1\*03:01, 301- (*un ensemble de gènes situés côte à côte sur un chromosome*) qui est plus fréquent chez les patients qui ont une PB que chez ceux qui n'en ont pas. Mais il y a beaucoup de gens dans la population générale qui sont en parfaite santé et qui ont ce haplotype. Donc, ce n'est qu'un facteur de risque !

### **2° Pourquoi on fait une PB ?**

**On n'a pas de réponse bien claire.** Il n'y a pas un test qui pourrait le prédire. **L'apparition initiale des auto-anticorps reste un mystère. Mais c'est vrai pour**

**toute l'auto-immunité.** C'est vrai aussi pour le lupus, pour la polyarthrite rhumatoïde, pour la plupart des grandes maladies inflammatoires. C'est encore pire pour les maladies inflammatoires parce que dans les maladies inflammatoires on n'a même pas de marqueurs d'auto-anticorps.

## **VII - Comment les auto-anticorps disparaissent-ils sous traitement ?**

Est ce qu'on va arriver à faire disparaître les auto-anticorps de façon durable ? C'est une question absolument essentielle et je dirais passionnante.

Quand on fait un **traitement de la PB aujourd'hui**, on fait un traitement anti-inflammatoire par une **corticothérapie locale (sur la peau) forte**. Or, chez les patients qui sont traités par corticothérapie locale seule (**et la corticothérapie locale n'est pas un immunosuppresseur**), on obtient :

- 1° le contrôle de la maladie, c'est ce que l'on souhaitait;
- 2° la diminution du titre d'auto-anticorps. Donc, la production d'auto-anticorps diminue, alors qu'on n'a eu une action théoriquement purement locale.

**Si on arrive à contrôler l'inflammation, on arrive aussi à réguler l'immunité.** C'est-à-dire que l'effet local qu'on obtient n'est pas seulement un effet local dans la peau (conséquences simplement de la présence de polynucléaires), il y a contrôle de l'immunité. Les lymphocytes qui vont du système immunitaire central à la peau, circulent en permanence, ils transportent des informations. Il est probable qu'en contrôlant l'inflammation locale on contrôle aussi l'immunité à distance. Et tout **le travail qu'on est en train de faire actuellement au laboratoire est d'essayer de démontrer et de comprendre comment on arrive à réguler l'immunité à distance et à contrôler finalement la production d'auto-anticorps de façon pérenne (durable).**

**Les auto-anticorps sont pathogènes (ils donnent la maladie). On ne peut pas faire de PB sans auto-anticorps.** Il y a sur le sujet **une illustration** extraordinaire : c'est le passage trans-placentaire des anticorps de la mère à l'enfant. **Quand une maman a une Pemphigoïde de la grossesse, si elle a un haut titre (taux ou pourcentage) d'auto anticorps dans le sang au moment de l'accouchement, elle va transmettre à son enfant les auto-anticorps, via le placenta.** C'est un transfert passif. **L'enfant risque de faire une maladie bulleuse** mais, si c'est le cas, il va

faire une maladie transitoire (*qui ne durera pas*) parce qu'il va avoir seulement les auto-anticorps maternels qui vont toucher sa peau. **Mais il va guérir parce que lui, il n'est pas capable de produire lui-même les auto-anticorps. On a exactement le même modèle pour le Pemphigus**, la transmission des auto-anticorps du Pemphigus de la mère à l'enfant au moment de l'accouchement.

Il y a eu toute une série de travaux remarquables qui ont été faits aux Etats-Unis qui ont montré que les auto-anticorps anti-PB180 sont pathogènes dans des modèles murins (*sur des souris*). On a fabriqué des souris qui ont la protéine BP180 de l'homme. On prend du sérum provenant d'un patient qui avait une PB, on fait le transfert passif à ces souris, et elles développent la maladie.

### **VIII - Les tests ELISA - Leur intérêt**

Dans la PB on a deux types d'auto-anticorps : anti-PB180 et anti-PB230. Maintenant des tests ELISA sont disponibles en France mais coûteux. Ils permettent de rechercher ces auto-anticorps anti-PB180 et anti-PB230, dans le sérum sanguin chez l'homme.

Cela a été réalisé pour l'ELISA BP180 en premier. C'est lui qui a été le mieux étudié. Ce test ELISA est commercialisé depuis quelques années. Il y a seulement 1 ou 2 ans que le deuxième test ELISA (anti BP230) est commercialisé. Ils sont tous les deux assez largement utilisés dans les Centres de référence pour les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) mais aussi dans certains centres de compétences.

A quoi servent ces tests ? Dans une étude qui vient de paraître, faite au CHU de Reims, on a voulu savoir quelle était la valeur clinique, la spécificité, des auto-anticorps anti PB230. On a pris toute notre sérothèque (*le rassemblement de tous nos sérums conservés*) de 10 ans, cela faisait environ 140 sérums.

Le test ELISA BP180, on s'y attendait, est positif dans, entre 80 et 90% des cas, pas loin de 90% des cas, donc il est très sensible. Mais, ce n'est pas mieux que les critères cliniques que je vous avais présentés tout à l'heure. Ce n'est pas plus sensible pour faire des diagnostics en routine.

Pour le test ELISA BP230, le chiffre est d'une précision diabolique. Les 3 ou 4 études qui ont été faites pour évaluer la sensibilité de ce test dans la PB donnent 60%, mais c'est vraiment 60%, plus ou moins 1%, c'est-à-dire c'est 59 ou 60%. Et

c'est la même chose dans les 2 études qui avaient été publiées préalablement (une étude japonaise et une étude italienne) ainsi que dans les 2 études françaises qui sont sorties dans le même journal et une étude qui a été faite par Pascal Joly parallèlement (sorti dans le même numéro des Archives) : on trouve exactement le même chiffre, c'est 60% !

Cela veut dire que c'est moins sensible que l'Elisa PB 180 et surtout ça apporte beaucoup moins de choses pour le diagnostic parce qu'il **suffit d'avoir un auto-anticorps ou l'autre pour dire que c'est une PB.**

**Il y a pratiquement 55 à 60% des patients ayant une PB qui ont les 2 auto-anticorps.**

Mais il y a beaucoup de patients qui ont le BP180 sans avoir le BP230.

Et il n'y a qu'entre 5 et 8% des patients qui ont des auto-anticorps anti PB230 sans avoir l'anti PB180.

Donc, la valeur ajoutée des auto-anticorps anti PB230 par rapport aux anticorps PB180 est faible. On va avoir peut être 5 ou 6 ou 7% de patients en plus pour lesquels on aura l'anticorps précisément dans le sérum.

### ***Question sur la gravité de la PB***

**Question :** *Est-ce que si on a les 2 auto-anticorps, la maladie est plus grave, s'étend davantage, ou bien est ce qu'il n'y a aucune différence ?*

**Réponse :** On a regardé évidemment dans cette étude, la signification clinique **en termes de sévérité ; ça ne donne rien.** Qu'on ait l'un ou l'autre ou les 2, c'est à peu près pareil; **ce n'est pas cela qui joue.**

Les auto- anticorps anti-PB230 expliquent essentiellement les titres d'auto-anticorps que l'on a en IF indirecte. C'est-à-dire qu'ils sont quantitativement importants mais qu'ils ne se modifient pas beaucoup avec le temps.

**Les anticorps anti-PB180 ont, dans le sérum, un titre probablement plus faible mais il est beaucoup plus évolutif avec l'activité de la maladie.** Cela, d'après les premières études préliminaires encore un peu insuffisantes pour pouvoir l'affirmer...

Aujourd'hui nous avons une étude en cours qui pourra, j'espère, répondre à ces questions :

1) quelles sont les facteurs susceptibles d'influencer la sévérité de la maladie ?

2) qu'est ce qui se passe au cours du traitement ?

Cette étude inclue 125 patients. Elle a été faite dans le cadre de ce qu'on appelle un PHRC (*Programme Hospitalier de Recherche Clinique*) interrégional par les services dermatologiques du Nord-Est de la France, plus dans les 2 sites du Centre de référence des MBI de Rouen et de Limoges. Pendant 1 an, tous les 2 mois, on a prélevé du sérum aux malades ayant une PB, et on a regardé comment les auto-anticorps évoluaient parallèlement à la maladie, au cours du traitement.

Par cette étude, on va pouvoir savoir aussi quel est le profil évolutif de la maladie. Il y a plusieurs types de profil évolutif. On a 18 mois à peu près d'inclusions (*de malades inclus dans l'étude*) et une cinquantaine de patients ont terminé les 12 mois de suivi...et on en aura de plus en plus. On commence donc à avoir une bonne idée des profils évolutifs des 2 auto-anticorps au cours du temps.

Ce qui nous intéresse surtout c'est : « Est-ce que les taux initiaux d'auto-anticorps et leur évolution sont prédictifs (*vont permettre de prédire*) de l'évolution de la maladie ?

En fait, il y a 2 types d'évolutions :

a) soit ça se passe bien, on arrive à contrôler d'emblée la maladie sans problème ; il n'y a pas de résistance, on arrive à diminuer le traitement pour arriver à un traitement d'entretien facilement, et mieux, on arrive après à arrêter le traitement...mais, sur un an, c'est un peu court pour avoir la dernière partie de la réponse !

b) soit ça ne se passe pas bien, c'est-à-dire qu'on n'arrive pas à contrôler initialement la maladie, ou bien elle rechute vite dès qu'on espace un peu la corticothérapie locale, ou bien il y a une résistance même au Méthotrexate etc...

Réponse dans un an... quand on aura tout le suivi !

## IX - Y a-t-il des facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie ?

Dans la même étude, on est aussi en train de regarder s'il y a un profil de Cytokines (molécules inflammatoires dont je vous ai parlé), qui permet de préjuger de l'évolution clinique.

On en a choisi 10 qui sont impliquées dans la régulation de l'auto-immunité ou dans la régulation de l'inflammation (avec en particulier les polynucléaires neutrophiles et les protéases). Si on arrive à en trouver 1 ou 2 simplement -on n'en veut pas 10- qui permettent de dire au début « Là, c'est un facteur qui fait que, attention, il faut être très vigilant, il ne faut pas faire une dégression (baisse) trop rapide du traitement etc... » Si on pouvait avoir des critères prédictifs de l'évolution au début du traitement... !

## X - POURQUOI, MOI, JE FAIS UNE PB ?

Dans les pistes qui essaient de répondre à ce « Pourquoi, moi, je fais cette maladie ? », il n'y a que 2 pistes qui ont vraiment été explorées par l'épidémiologie (*répartition et fréquence de la maladie*): **la piste des médicaments** pris par les malades et **celle des maladies neurologiques** dont ils peuvent être atteints au moment où la maladie se déclenche.

### 1) les médicaments

Il y avait quelques observations montrant une PB se déclarant après quelques mois ou quelques semaines de prise d'un médicament. On arrête le médicament, la maladie guérit. Peut-être que le médicament induit (*déclenche*) le début de la PB mais ça peut être aussi le hasard ! Pour les médicaments qui étaient pistés avec ces cas cliniques isolés, il y avait éventuellement l'**amiodarone**, le **furosémide**, des **diurétiques** etc... Et puis il y a des cas un peu mieux documentés au point de vue immunologique, par rapport aux vieux cas, où on ne savait même pas si c'était une vraie PB car les auto-anticorps n'étaient pas caractérisés... Les médicaments qui ressortaient étaient par exemple la **spironolactone** mais aussi **d'autres médicaments, très hétérogènes (divers), par exemple à visée cardio-vasculaire.**

Une étude de cas-témoins vient d'être publiée il y a quelques semaines dans le Journal of Investigative Dermatology, Nous l'avons faite dans le cadre du Groupe de recherche « Bulle », dans le courant des années 2000. On y étudiait les facteurs de risque de survenue de la PB sur 200 patients avec PB et 345 témoins indemnes de PB. On regardait ce qui différençait les patients et les témoins. Pour les médicaments, les seules choses qui sortent sont :

a) premièrement : **les psycholeptiques**, c'est-à-dire tous les médicaments à visée neurologique (*concernant le système nerveux*)

b) deuxièmement : **la spironolactone** ; on constate que ce médicament sort spécifiquement, c'est-à-dire qu'il est plus souvent pris par les patients qui font une PB au moment du diagnostic que par ceux qui n'en font pas. Mais, cela ne veut pas dire que c'est la cause, on est bien d'accord !

Parmi les seuls médicaments qui sortent, on a donc en second **la spironolactone. C'est un médicament qui déclenche de l'auto-immunité, qui peut induire (déclencher) des lupus. Il peut induire aussi des PB, mais c'est exceptionnel.** Et de plus, ce n'est pas un médicament qui est très souvent utilisé. Les autres médicaments, les diurétiques par exemple, ne sortent pas du tout. Parmi les neuroleptiques, il n'y a pas une molécule (*principe actif d'un médicament*) qui sorte particulièrement. L'analyse a été faite molécule par molécule mais, en fait, ça ne sort que si on regroupe la classe de tous les médicaments à visée neurologique.

## **2) les maladies neurologiques**

On avait observé **que la PB pouvait être associée à une maladie neurologique chez des gens « jeunes » c'est-à-dire de moins de 50 ans** (ce qui est très jeune pour une PB et ce qui est assez jeune maintenant pour la population française). Une étude ouverte a été réalisée en France. On ne trouvait pas un excès de maladies neurologiques, mais il n'y avait pas de groupe contrôle ! Et puis, comme c'est assez rare, on n'avait pu colliger (*regrouper*) qu'un peu plus de 100 cas de PB du sujet jeune alors qu'il a une ou deux dizaines de cas de PB toutes les semaines en France. **Des cas isolés de malades jeunes atteints de PB étaient aussi rapportés avec des maladies neurologiques dégénératives : la sclérose en plaques (SEP), la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la maladie de Parkinson principalement.** Il y a des petites séries de cas qui ont été publiées et

qui confirmaient cela. Quand on a regardé sur l'étude des cas-témoins, ça ne sortait pas parce que ces maladies-là sont rares et donc l'association entre les deux existe peut-être, même probablement, mais il aurait fallu une étude beaucoup plus puissante pour pouvoir répondre à cette question. Mais cela reste possible...

**Ce qui sortait le plus au point de vue neurologique c'était plutôt les conséquences d'une maladie neurologique, c'est-à-dire la grabatisation.** Par exemple, quand il y a une maladie d'Alzheimer évoluée avec un sujet dépendant et, éventuellement, partiellement ou complètement grabataire. L'existence d'une démence (c'était pratiquement 9 fois sur 10 une maladie d'Alzheimer ou apparentée) plus un Indice de Masse Corporelle (IMC) très bas, en fait une altération de l'état général... donc des patients âgés et fragiles.

Qu'est-ce que cela nous décrit comme facteur de risque? **Le facteur de risques pour la PB c'est une population très fragile avec beaucoup de maladies neurologiques dégénératives.** Et, en particulier **chez le sujet âgé, la grande maladie neurologique c'est la maladie d'Alzheimer.**

**Chez des patients PB plus jeunes** (mais c'est exceptionnel et pour voir ça il faudrait une étude monstrueuse au point de vue épidémiologique) **ce sont des maladies dégénératives du sujet jeune, c'est-à-dire la sclérose en plaques (SEP) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA).**

**Alors quel est le lien, maintenant, sur le plan biologique entre PB et maladie neurologique? PB 180, PB 230 sont des molécules qui ont des « cousins germains » dans les cellules neuronales du cerveau.** Il y a ce qu'on appelle des isoformes, des protéines qui sont presque les mêmes (mais il y a quand même des différences portant sur quelques acides aminés) et qui ont globalement la même structure. Ce n'est pas étonnant parce que d'un point de vue embryologique (*dans l'organisme débutant son développement*), les cellules neuronales et les cellules de l'épiderme proviennent du même tissu embryonnaire, le neuroectoderme, donc il y a des ancêtres embryologiques communs.

Il y a plus que des analogies, ce sont vraiment des isoformes, sur le plan moléculaire. Il existe une isoforme de BP180 et aussi une isoforme de BP230 dans les cellules neuronales. Qu'est-ce qu'il se passe alors? S'il y a maladie (une PB), on

peut imaginer le scénario suivant (ce n'est pas facile à mettre en évidence et à confirmer dans des modèles adaptés, en particulier des modèles animaux) :

a) il faut penser qu'il y a d'abord une maladie neurologique (une maladie d'Alzheimer, ou une SEP, ou une SLA ou un Parkinson) donc les cellules neuronales sont un petit peu anormales : soit fonctionnellement, soit, elles sont le siège d'une inflammation qui les modifie un peu ;

b) cela va exposer de façon anormale cette protéine à l'inflammation médiée (*induite*) par des cellules inflammatoires. La SEP est considérée comme une maladie auto-immune. Les cellules neuronales sont exposées aux lymphocytes. **Ces lymphocytes vont reconnaître une cellule neuronale comme une cellule « anormale » et vont faire une réaction auto-immune contre elle. Mais ils vont faire parallèlement, secondairement, une réaction auto-immune contre une protéine qui est tout à fait proche, qui est présente dans l'épiderme, et alors ...on a une PB !** En tout cas on aura le facteur favorisant l'apparition d'auto-anticorps contre des antigènes qui sont dans des cellules épidermiques.

**Et c'est comme ça aujourd'hui qu'on explique le lien entre maladies neurologiques et la PB.** C'est toujours dans le même sens : **la maladie neurologique précède la PB**, Il s'agit d'un patient qui a déjà une maladie neurologique depuis plus ou moins longtemps (des mois ou des années) et ça prédispose à faire une maladie cutanée (*de la peau*). On a donc des pistes neurobiologiques pour expliquer ça au point de vue immunologique.

**Inversement, le message, c'est que ce n'est pas parce qu'on a une PB qu'on va faire une maladie d'Alzheimer. Il n'y a pas de risque, c'est-à-dire qu'on n'a jamais montré l'inverse.** Dans la vraie vie, c'est toujours dans le même sens que ça joue : maladie neurologique d'abord et maladie cutanée ensuite. Et en plus, vous le savez malheureusement comme moi, on ne traite pas bien la maladie d'Alzheimer. On n'arrive pas à bloquer le développement de cette maladie, de la SEP non plus, de la SLA non plus, du Parkinson non plus.... Au contraire, la PB, on arrive à la contrôler, on arrive à diminuer les auto-anticorps et on a donc un risque très faible d'avoir ensuite une maladie neurologique. La situation est complètement asymétrique.

## XI - LE TRAITEMENT DE LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE

Le but du traitement pour la PB, c'est de plus en plus clair chaque jour : **faire un traitement anti-inflammatoire sur la peau parce qu'il s'agit d'un malade âgé, fragile, encore plus fragile que la population générale.** Quand on prend la population en général, entre 80 et 100 ans, c'est une population fragile... quand elle est en bonne santé. Elle est en bonne santé mais « normalement » fragile. Les patients qui font une PB sont beaucoup plus fragiles que la population générale du même âge, c'est ce qu'on voit dans les études cas-témoins.

Prescrire des immunosuppresseurs à quelqu'un de 90 ans qui est en pleine santé, ça peut ne pas bien se passer ! Mais, si on les donne à quelqu'un qui est très fragile, grabataire, qui a une maladie neurologique d'un côté, qui a d'autres pathologies (une hypertension artérielle, un diabète etc...), vous imaginez bien que ça va être beaucoup plus difficile à tolérer !

Le but du traitement aujourd'hui,

- 1) c'est vraiment de faire attention au fait que c'est un sujet âgé,
- 2) c'est de contrôler l'inflammation, et en contrôlant l'inflammation on baisse quand même aussi la production d'auto-anticorps. On peut y arriver sans recourir à un traitement immunosuppresseur.

### **A) Les traitements avant 2000**

**Avant les années 2000**, on traitait la PB comme une maladie auto-immune parce que quand les premiers tests immunologiques sont arrivés dans les années 70-80, la PB avait gagné son statut de maladie auto-immune. On pensait à l'époque qu'on traitait toutes les maladies auto-immunes en bloquant la production d'auto-anticorps, donc **on donnait des corticoïdes oraux à forte dose, on donnait des immunosuppresseurs.** On disait, « ainsi, je bloque la maladie ». Mais assez vite, des études rétrospectives ont montré que, quand on regardait sur un an ce que devenaient les patients, on avait une **mortalité dans les trois premiers mois qui était importante avec ces types de traitement.**

Déjà, à l'époque, **ce n'était pas la PB qui était responsable du décès, c'était le traitement de la PB, c'était les complications dues à la corticothérapie générale (prise par la bouche) à forte dose ou à des**

**immunosuppresseurs.** Dans les années 90, la corticothérapie générale était prescrite à des doses importantes, c'est-à-dire plus de 0,5 mg/kg/jour de Cortancyl (soit plus de 60 ou 80 mg de Cortancyl par jour en dose d'attaque). C'était le traitement standard, c'était le traitement de référence, éventuellement associé à un immunosuppresseur.

Que dire des facteurs pronostiques (*permettant de prévoir l'évolution de la maladie*) dans les études qui ont été faites récemment :

a) d'abord, il y a de grandes divergences entre les études américaines et les études européennes.

- dans les études européennes : on a une mortalité à 1 an qui est globalement entre 20 et 35, voire 40% selon les pays ;

- aux Etats-Unis, c'est étonnant car c'est de l'ordre de 10% ! **(mais, il n'y a pas de services de dermatologie aux Etats-Unis, donc, en fait, ils ne font pas de véritable recherche clinique sur la PB, parce qu'ils n'ont pas les structures de soins pour cela).**

b) Ce qui sortait bien dans les facteurs pronostiques c'était **l'âge élevé. Plus on est âgé, évidemment, plus c'est sévère.**

c) Dans une étude allemande, le fait d'avoir une forte dose de prednisone, plus de 0,5 mg/kg/jour à la sortie de l'hôpital, (c'est-à-dire qu'ils avaient des doses encore plus importantes avant la sortie certainement) **était un facteur de mauvais pronostic.**

**Donc, en gros, les corticoïdes par voie générale à forte dose et les immunosuppresseurs, il vaut mieux essayer de les éviter.**

## **B) Le traitement de base aujourd'hui**

**Le traitement de base, ce sont les dermocorticoïdes à forte dose (*corticoïde mis sur la peau*). C'est le meilleur traitement en terme de rapidité d'action; en terme d'efficacité en traitement d'attaque, c'est supérieur à tous les autres traitements, et on préserve l'essentiel, le pronostic vital, c'est-à-dire qu'on n'entraîne pas de surmortalité significative.**

**Mais, il y a des inconvénients :**

- **la faisabilité, sur le long terme surtout.** Sur le court terme, on y arrive, on mobilise les équipes soignantes, on mobilise les familles, on

mobilise tout le monde. **Le problème, c'est le long terme**, et la vraie question c'est la compliance, c'est-à-dire le fait de **suivre réellement et correctement le traitement**. Il y a des patients qui disent, « je le fais, ou je le fais faire, ... » mais, en fait, ça les embête et **ils ne le font pas**. La compliance n'est pas bonne. **Si le traitement ne marche pas, est-ce que c'est parce qu'il est inefficace ? Non, c'est presque toujours parce qu'il n'est pas bien fait.**

### Pourquoi ?

- **Les pommades à passer régulièrement** : c'est plus difficile à faire que prendre un comprimé
- **Le prix : le Dermoval coûte 20 fois plus cher que le Cortancyl** à prendre par voie orale !
- **Les soins infirmiers** qui sont coûteux aussi
- Et puis il y a quand même **des effets secondaires** même s'ils sont surtout locaux. Ces effets secondaires non souhaités peuvent aussi être systémiques (*dans l'ensemble du corps*) car pour contrôler la maladie dans les toutes premières semaines, cela correspond à une faible corticothérapie générale (*par voie orale*) qui a des effets indésirables. Par exemple, chez un sujet fragile qui est hypertendu, diabétique ...éventuellement on peut avoir une décompensation de diabète (*complication en cours de traitement*), ou un déséquilibre de la tension. Mais ça ne fait pas des choses dramatiques, il suffit de bien surveiller. Et surtout, **il faut surtout utiliser la corticothérapie locale forte en traitement d'attaque.**

**Il y a 2 études** du Groupe Bulle qui ont été publiées sur ce sujet, l'étude « pivot » en 2002 et puis l'étude qui comparait 2 stratégies de traitement **qui confirme que c'est un bon traitement**, un traitement très rapidement efficace, c'est-à-dire que **le pourcentage de patients contrôlés à 3 semaines ou à 1 mois, c'est entre 95 et 98% des cas, c'est remarquable**. La corticothérapie générale (*par voie orale*) fait moins bien !

Donc, **c'est le meilleur traitement en attaque**. C'est tellement clair qu'actuellement la revue Cochrane qui fait l'analyse régulière de tous les essais

thérapeutiques, a été forcée d'admettre depuis 2003 que, finalement, c'est la corticothérapie locale qui est le traitement qui est efficace et bien toléré.

### **C) Comment mettons-nous en œuvre ce traitement?**

Le schéma habituel, on le trouve maintenant dans les « **recommandations** » **du Protocole National de Diagnostic et de Soins** (PNDS) qui viennent de sortir et qui sont validées par l'Haute Autorité de Santé (HAS). Il y a un numéro spécial des Annales de Dermatologie et de Vénéréologie qui lui a été consacré, et correspond à tout le travail que nous avons fait depuis un an et demi. Les « recommandations » sont basées sur les études et parfois sur la pratique, mais surtout sur les études.

Quand on a une **Pemphigoïde multi-bulleuse**, c'est-à-dire plus de 10 nouvelles bulles qui sortent par jour, **on met sur tout le corps**

- **1<sup>er</sup> mois : 30 g (3 tubes de 10g) par jour de Dermoval en une ou deux applications**
- **dès le 2<sup>ème</sup> mois on baisse, on applique 1 jour sur 2 la même dose,**
- **3<sup>ème</sup> mois même dose 2 jours par semaine,**
- **4<sup>ème</sup> mois même dose 1 jour par semaine.**

C'est-à-dire qu'en fait, dès le 4<sup>ème</sup> mois, on va appliquer une petite dose parce que, en termes d'effets systémiques pour l'organisme, c'est très bien toléré : 2 tubes ou 3 tubes de Dermoval une fois par semaine, c'est comme si vous aviez 5 à 6 mg de Cortancyl à prendre, par voie orale, par jour. Mais, c'est plus contraignant que de prendre du Cortancyl tous les jours, par contre !

**Si les bulles réapparaissent (rechute), on repasse à la dose précédente, par contre on redescend plus vite**, tous les 10 ou 15 jours. Ce sont les schémas qu'on a utilisé dans les essais thérapeutiques. Et puis, si ça ne va pas, on se pose la question d'un traitement par voie générale. C'est très rare d'avoir des résistances initiales aux corticoïdes locaux, c'est moins de 5% des cas avec des doses comme celles indiquées plus haut. Là où on peut avoir **les premiers problèmes c'est à la dégression** (*diminution progressive*) dans les 3 mois qui suivent le 1<sup>er</sup> mois, en fait, **quand vous arrivez au traitement d'entretien.**

On fait plutôt un **traitement d'entretien jusqu'à 8-9 mois en moyenne**. On pourrait faire 4 mois, la 2<sup>ème</sup> étude qui a été publiée (2009) nous a bien montré qu'on peut y arriver, mais qu'il y a quand même plus de rechutes à la dégression avec un

traitement de 4 mois seulement. Donc **4 mois c'est probablement trop court**, il faut plutôt faire entre 6 et 9 mois. Au-delà de 9 mois, ça ne paraît pas nécessaire, en tout cas chez tout le monde, il faut plutôt essayer d'arrêter le traitement.

**Question ;** *Quand on ré-augmente les applications, il y a des parents de malades qui disent, on a remonté pendant 3 jours, ça a arrêté les bulles, puis on est redescendu tout de suite et c'est reparti...*

**Réponse :** **Il faut un certain temps de remontée, et ne pas redescendre trop vite non plus.** Il ne faut pas faire du « yo-yo », il ne faut pas "bricoler". C'est un médicament. Vous ne prenez pas des antibiotiques, 6 comprimés un jour, 3 comprimés le lendemain,...non, c'est un médicament, ça se prescrit comme un médicament. Là, c'est un médicament anti-inflammatoire, il y a l'effet immédiat, il y a aussi l'effet à plus long terme, il faut quand on remonte, remonter suffisamment longtemps et baisser suffisamment lentement.

**Question:** *Certains malades ne prennent pas du Dermoval mais du Diprolène, ou du Solupred...*

**Réponse :** Le Solupred, c'est par voie veineuse ! Le Diprolène marche un peu moins bien même si c'est la même classe de dermocorticoïde.

**Question :** *Et le Protopic ?*

**Réponse :** Le Protopic ce n'est pas utilisable dans la PB. Il n'y a pas de « recommandation ». Et puis ça coûte horriblement cher. Enfin, il y a un risque carcinologique (*cancer*) cutané non négligeable sur le long terme.

**Question:** *La personne qui prend du Diprolène, on lui a dit, « ça vous évitera les vergetures ».*

**Réponse :** Non, c'est faux, tous les dermocorticoïdes entraînent des vergetures, ça dépend de la dose et de la durée du traitement. Le Diprolène ça marchera moins bien, on aura une dose un petit peu moins efficace, donc on va peut-être en faire un peu plus longtemps, finalement le risque de vergetures sera le même.

**Quand la PB est localisée c'est-à-dire sur 1, 2 ou 3 sites (endroits sur le corps), on applique uniquement 10 g par jour, c'est à dire 1 tube au maximum, mais avec le même schéma de dégression ensuite.**

#### **D) Comment traiter les PB cortico-dépendantes ou les impossibilités de soins?**

Les vrais problèmes sont ceux :

- des **PB qui sont cortico-dépendantes**, c'est-à-dire celles où la PB rechute tout le temps quand on essaie d'espacer les doses,
- ou bien de **celles dont le traitement local devient impossible**. Il est impossible parce qu'il n'y a pas de structure de soins adaptée (infirmière), parce que la famille ne veut pas ou ne peut pas le faire, donc parce qu'il y a un vrai problème de compliance.

Quand on a des problèmes de ce type-là, il faut, en premier (c'est la recommandation actuelle), **passer à un traitement par corticoïde systémique (voie orale) à faibles doses**, c'est-à-dire qu'on adapte, qu'on ajuste. Avec une PB qui était contrôlée avant par exemple avec 2 tubes 1 jour sur 2, et bien on va prescrire 10 mg ou 15 mg/jour de Cortancyl par voie orale. Les petites doses comme celles-là n'ont pas d'effet délétère (*toxique*) sur le plan vital, et c'est la seule solution quand on est dans cette situation. **Quand le traitement local est impossible, on peut passer au traitement oral.**

#### ***E) les immunosuppresseurs dans le traitement de la PB***

**1- Le methotrexate.** C'est un immunosuppresseur qui modifie l'activité des globules blancs fabriquant les auto-anticorps dirigés contre notre épiderme.

Quand on a une vraie cortico-résistance ou une cortico-dépendance (*le malade rechute chaque fois si on descend en-dessous d'une certaine dose*) ou un traitement local impossible, finalement c'est un peu la même chose.

Soit on fait une « petite » corticothérapie orale, mais ça dépend de la dose locale à laquelle on arrivait à contrôler le patient précédemment.

**Soit quand on a une vraie cortico-résistance et que ça rechute vite dès qu'on espace 1 jour sur 2, dans ce cas, on passe au méthotrexate ou à un autre immunosuppresseur.** C'est un cas rare, mais c'est possible.

**Pour la PB, les doses de méthotrexate, qu'on utilise sont plus faibles que celles dans le psoriasis, dans la polyarthrite rhumatoïde ou dans la maladie de Crohn. D'une part, parce que ça peut suffire, et d'autre part, parce qu'il s'agit de sujets âgés. Donc, c'est de 10 à 12,5 mg par semaine.**

On a **un essai thérapeutique actuellement en cours**, commencé il y a maintenant 3 ans (il est un peu plus long que prévu parce que les taux d'inclusion des malades dans le protocole de recherche sont moins bons que dans les autres essais) où on compare le Dermoval pendant 9 mois, selon le schéma « dégression et traitement d'entretien », versus (*en comparant avec*) le Dermoval uniquement pendant le 1<sup>er</sup> mois et du méthotrexate pendant toute la durée (le méthotrexate demande 3 ou 4 semaines pour avoir son efficacité). Donc, **on commence le méthotrexate dès le début du traitement, en même temps que la corticothérapie locale qui ensuite pourra être arrêtée.** Ensuite, on continue **uniquement avec le méthotrexate, qui est dans ce cas-là le traitement d'entretien pour tout le reste de la période de traitement (9 mois)**

Parmi les études faites pour voir la faisabilité du méthotrexate, un article va être publié dans le British Journal of Dermatology, qui avait rassemblé nos cas observés dans chaque site de recherche. Il y avait à peu près 80% des patients qui restaient contrôlés par méthotrexate avec une courte corticothérapie locale initiale, avec un recul moyen qui était de 9 mois. Donc, **le méthotrexate ne marche pas mal, c'est une alternative quand il y a cortico-dépendance, cortico-résistance, cortico-infaisabilité. Mais ce n'est pas un traitement qui marche dans tous les cas.**

**On ne veut pas monter au-delà de 12,5 mg/semaine de méthotrexate chez le sujet âgé** parce que, chez le sujet âgé plus que chez le sujet jeune, cela peut entraîner des **anémies** (tolérance hématologique) et des **problèmes de tolérance hépatique**, surtout quand il y a d'autres maladies hépatiques ou une obésité. Mais, justement, les patients qui ont une PB ont plutôt moins de surpoids que la population générale, donc ça pose moins de problèmes; et puis, surtout, **le facteur limitant c'est la fonction rénale. La fonction rénale chez le sujet âgé est facilement dégradée, elle est moins bonne que chez le sujet jeune, et donc il y a plus de risques de toxicité du méthotrexate.** Mais ces « petites » doses de 10 mg à 12,5 mg/semaine chez le sujet âgé, c'est comme si on donnait 17,5 mg chez un sujet jeune. Parce que comme le malade épure moins le méthotrexate, c'est comme si on

avait besoin de doses moins importantes. Par contre, il ne faut pas monter au-delà, parce que là, c'est comme si on avait des doses de 25 mg chez le sujet jeune. Et alors parfois - c'est exceptionnel, mais ça m'est arrivé déjà 2 ou 3 fois - il y peut y avoir des syndromes respiratoires (pneumopathies d'hypersensibilité) qui peuvent survenir un peu n'importe quand (dans les trois premiers mois, ou après) et qui nécessitent l'arrêt du méthotrexate. C'est rapidement résolutif en quelques semaines. Mais chez un sujet âgé, s'il y a une pathologie respiratoire c'est une contre-indication de méthotrexate.

Tout cela est un résumé de ce qui se trouve dans le PNDS qui est sur le site des centres de référence et sur celui de la Haute Autorité de Santé.

**2 - L'Imurel - Je passe très vite parce que l'Imurel, aujourd'hui, on ne l'utilise quasiment plus.** Si on utilise un immunosuppresseur classique, on utilise plutôt le Cellcept que l'Imurel parce qu'il y a un peu moins de problèmes de tolérance. Avec l'Imurel, il y a le problème de tolérance hématologique (baisse des globules blancs, des globules rouges), il y a le syndrome d'hypersensibilité qui est beaucoup plus fréquent qu'avec le méthotrexate ... et qui est plus sévère.

**3 - Le Cellcept, a moins d'effet sur les cellules sanguines et n'a pas de syndrome d'hypersensibilité comme l'Imurel.** Il provoque, éventuellement, quelques troubles digestifs mais qui sont facilement contrôlables. C'est un médicament qui est assez bien toléré. Mais c'est quand même un immunosuppresseur très actif, c'est-à-dire qu'il y a immunosuppression vis-à-vis de tous les problèmes infectieux, beaucoup plus qu'avec le méthotrexate. **Le méthotrexate c'est un immunomodulateur plus qu'un immunosuppresseur.** Avec le Cellcept, on est dans l'immunosuppression pure et dure; ça dépend bien sûr de la dose, là je parle de doses de plus de 1 g, 1,5 g/jour (on donnera rarement plus de 1,5 g chez le sujet âgé).

Ce n'est pas un traitement qu'on utilise beaucoup. C'est exceptionnel que j'aie utilisé le Cellcept, je l'ai fait principalement chez des sujets jeunes qui avaient des PB très sévères, très cortico-dépendantes/résistantes, mais il offre la possibilité d'arriver à contrôler (en monothérapie à la fin) la PB avec des petites doses de Cellcept : on baisse très, très lentement, 1 g/jour pendant 1 an, puis ensuite 500 mg/jour pendant

1 an, enfin un jour sur deux. **Mais on peut aussi arrêter d'un seul coup car il n'y a pas de phénomène d'accoutumance.**

**4- Les tétracyclines**, c'est un traitement qu'on n'utilise pas beaucoup en France. Je l'utilise uniquement quand on commence à avoir des difficultés sous corticothérapie locale forte, c'est-à-dire quand, à sa dégression, on a une rechute. Soit on peut mettre du méthotrexate ; soit il est contre-indiqué ou limité d'utilisation (insuffisance respiratoire, anémie, insuffisance rénale) dans ce cas-là j'utilise des cyclines. Et si ça ne va pas, on discute un « vrai » immunosuppresseur; parfois il arrive même qu'on associe cyclines et méthotrexate. Voilà un peu la position des **cyclines aujourd'hui. Ce n'est jamais en première ligne**, c'est toujours en position où on veut vraiment diminuer ou arrêter la corticothérapie, et c'est un des moyens de l'arrêter.

**5 - Les autres traitements immunosuppresseurs** qui sont actuellement à l'étude, c'est principalement **l'Arava** : il y a une petite étude pilote qui est faite à Limoges par le professeur Christophe Bedane, mais qui ne semble pas montrer de résultats extraordinaires pour l'instant... **Je ne pense pas que ça remplace vraiment le méthotrexate ou le Cellcept dans ce type d'indication.**

**6 - Le rituximab.** Il y a un protocole de recherche clinique régional actuellement en cours. Il a été activé au CHU de Rouen et plusieurs autres centres y participent (à Reims, on a inclus 2 patients). Il est destiné à des patients ayant une PB qui présentent plusieurs rechutes importantes à la décroissance de la corticothérapie locale forte. On n'a pas encore les résultats. Il y a une première analyse intermédiaire qui doit être faite cet été, je ne peux pas vous en dire plus. J'ai traité jusqu'à présent 5 patients atteints de PB par rituximab dans des situations très difficiles, de cortico-dépendance, cortico-résistance, échec du méthotrexate, échec des immunosuppresseurs classiques, ou intolérance (syndromes d'hypersensibilité etc...) le rituximab c'est comme pour le Pemphigus, ça diminue considérablement l'utilisation de la corticothérapie, **c'est un épargnant de corticoïdes formidable, mais ça ne dure qu'un temps !** C'est-à-dire que chez les patients qui ont une PB qui va durer longtemps, quand on arrête le traitement, qu'est ce qui se passe? En fait, quand on arrête le traitement on a deux populations chez des patients qui ont eu

un traitement pendant un an, **il y en a la moitié qui va rechuter, l'autre moitié non (c'est 50/50)**. C'est comme le Pemphigus.

Nous avons à peu près la même chose sur la PB : c'est une étude qui a été publiée il y a 2 ans, qu'on avait faite au niveau du Groupe de recherche « Bulle » (et que j'avais pilotée). On voulait voir quels étaient les facteurs de récurrence des PB après arrêt du traitement; ce qui répond un peu à la question qu'on se posait, des rechutes après arrêt du traitement. Les patients avaient été traités en moyenne 11 mois - c'est ce qu'on fait dans la vraie vie - par corticothérapie locale ou générale. Ils étaient arrivés à une toute petite dose de corticothérapie locale ou générale. On arrêtait le traitement. Eh bien, il y a des rechutes, essentiellement dans les 3 premiers mois, puis après, il y en a une de temps en temps, mais très peu, et au final, quand on est à 1 an, il y en a à peu près 45% qui ont rechuté, 50% qui n'ont pas rechuté. Donc, ça veut dire que **s'il n'y a pas eu de rechute au bout d'un an, après, c'est ensuite exceptionnel d'en avoir**.

Donc **les rechutes de PB sont assez fréquentes : près d'une fois sur deux**. Mais souvent, en retraitant moins fort on arrive à contrôler la PB, on retrouve très rapidement les doses de traitement d'entretien. Ensuite, on va maintenir ce traitement d'entretien très longtemps (des années).

Mais, il y peut y avoir des rechutes sévères. Dans ce cas, on va être obligé de refaire un traitement d'attaque et **le rituximab pourrait avoir un intérêt éventuel dans certaines situations bien particulières de rechutes particulièrement sévères**.

## **XII - Les facteurs prédictifs de rechute**

D'après notre étude, il y a essentiellement comme facteur prédictif de rechute, en analyse multi variée, **le fait d'avoir des anticorps anti-PB180 encore positifs à titre élevé au moment où on arrête le traitement. En pratique, si on a des titres supérieurs à 30 unités par ELISA de BP180, je maintiens le traitement d'entretien**. Finalement, une application par semaine d'1 ou 2 tubes de Dermoval., c'est un tout petit traitement, cela n'a aucun effet délétère (*dangereux*) et il vaut mieux cela qu'une rechute. S'il s'avère que c'est faisable, on le fait. Si ce n'est pas faisable, on prescrit 5 à 6 mg/jour de Cortancyl, une corticothérapie générale à très

faible dose qui n'a aucun effet délétère, qui a juste un effet au point de vue hormonal (blocage de la sécrétion surrénalienne). Pour les anticorps anti-BP230, on ne sait pas, on n'avait pas le test ELISA à l'époque de ce travail. Il faut refaire maintenant ce type d'étude (on est en train de le faire).

**Question :** *le traitement d'entretien, toujours sur tout le corps ?*

**Réponse :** **Le traitement d'entretien, en pratique, est à appliquer là où on mettait le traitement d'attaque, c'est la dose délivrée par semaine qui change.** Si on avait une forme qui était très sévère au départ avec 3 tubes tous les jours, on mettra 3 tubes une fois par semaine en entretien. Dans certains cas, quand ça va très bien, on peut essayer de baisser à 2 tubes par semaine et on fera l'application en une fois **sur tout le corps sauf le visage.**

Donc, **pour arrêter le traitement d'une PB**, il faut suivre, aujourd'hui les recommandations suivantes :

- a) **faire 9 à 12 mois de traitement en moyenne**, dont 6 mois de à faible dose
- b) **ne pas arrêter trop tôt : même si cela va très bien à petite dose de Dermoval ou de Cortancyl,**
- c) **avoir des titres d'anticorps anti-PB180 bas ou nuls** parce qu'à plus de 27 ou 30 unités d'anticorps anti-PB180 par ELISA, il y a 90% de risques de récurrence dans l'année (surtout dans les 3 ou 4 mois). Donc ce n'est pas la peine d'arrêter, on sait qu'on va vers la récurrence ; autant maintenir un petit traitement d'entretien et attendre que tout ça disparaisse.

**Question :** *Est-ce qu'on peut avoir un pemphigus vulgaire et une PB à la fois ?*

**Réponse :** **A priori non. Personnellement, je n'ai jamais vu les deux maladies associées, en même temps. Il a néanmoins une maladie exceptionnelle, qui s'appelle le pemphigus paranéoplasique (PP), qui mélange les signes cliniques et immunologiques de PB et de pemphigus, mais le pemphigus domine toujours nettement le tableau clinique, histologique et immunologique.**

Le PP, c'est une, comment dire, une « explosion » d'auto-anticorps

- contre différents antigènes du desmosome et de l'hémidesmosome,
- contre des antigènes du pemphigus, en particulier la desmoglécine 3,

- contre les desmoplakines, aussi contre l'envoplakine et la périplakine, donc les protéines des plaques desmosomales,
- et contre l'antigène BP230.

Et le phénotype (ensemble des caractères observables) du PP ça mélange des signes de pemphigus vulgaire, d'érythème polymorphe et de PB. C'est une maladie rarissime. Et, c'est vrai que c'est le seul exemple clinique dans lequel on ait, en partie, l'association des deux maladies sur le plan immunologique. Mais c'est une maladie incomplète pour la PB parce que ce sont des anticorps anti PB230 qu'on détecte, et non pas des anti-PB180 qui sont quand même les anticorps majoritaires et pathogènes dans la PB.

Mais, peut-on avoir un pemphigus classique et puis une PB classique ? En fait, non. On a parfois des associations entre le pemphigus d'une part, ou la PB d'autre part, et d'autres maladies auto-immunes non bulleuses, mais entre les deux, c'est rarissime.

Les « switch » (*changement, passage de l'un à l'autre*) sont des phénomènes immunologiques différents. Par exemple, **on peut avoir un pemphigus vulgaire qui rechute sous la forme d'un pemphigus superficiel, ou plus rarement l'inverse.** J'ai suivi un patient qui a fait cela l'année dernière avec la réponse immunologique adéquate : d'abord, les anticorps qu'il fallait pour faire le pemphigus vulgaire, ensuite ceux qu'il fallait pour faire le pemphigus superficiel ! Par contre, pour la PB, on ne passe pas d'une PB tout à fait classique à une rechute sous la forme d'une Pemphigoïde Cicatricielle avec atteinte conjonctivale : cela n'est pas rapporté dans la littérature !

**Question:** *Entre les pemphigoïdes bulleuse et cicatricielle, est ce qu'il peut y avoir le même type d'association ? Par exemple, j'ai commencé par avoir le corps couvert de bulles, j'ai été traité pendant 4 semaines avec 4 tubes de Dermoval, et au bout de ces 4 semaines on m'a fait une biopsie de la bouche et on a trouvé que j'avais une pemphigoïde cicatricielle.*

**Réponse :** Est-ce que c'est l'association des deux maladies, ou est-ce que c'est la même maladie ? Dans la PC, il y a la possibilité de faire des lésions cutanées; ces lésions cutanées sont inconstantes (présentes dans une minorité des cas), elles ne sont généralement pas aussi inflammatoires, elles sont moins étendues, plus érosives, mais c'est possible.

Après, on peut penser à une maladie qui s'appelle l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA), qui simule (*imite*) tout, qui simule une PC, qui simule une PB, et qui peut évoluer au cours du temps, et c'est la seule à mon avis qui peut y arriver. Assez souvent, l'EBA, soit simule l'une, soit simule l'autre, mais c'est très rare qu'elle simule les deux. Cela dépend du niveau de caractérisation des anticorps détectés, à la fois dans la peau ou les muqueuses et dans le sérum. **On sait aussi que pour la PC, dans la moitié des cas, on n'a pas d'anticorps détectables dans le sérum.** Donc, on ne sait pas quelle est la cible antigénique, et ça peut être en fait une EBA avec une forme inflammatoire, qui simule plusieurs types de maladies. Ce sont les réflexions que je peux vous faire....

**La question, c'est vraiment de caractériser les anticorps:** la PC est une maladie qui est protéiforme aussi sur le plan immunologique puisqu'il y a au moins 3 ou 4 antigènes-cibles possibles, qui peuvent même s'associer. Les quelques sérums de PV que nous avons analysé actuellement montrent ce polymorphisme (*plusieurs formes*). Aussi, **il n'y a pas qu'un seul anticorps pour une maladie !** Dans l'EBA, les patients ont des anticorps anti-collagène 7. Mais, ils développent aussi, assez souvent, mais probablement secondairement, des anticorps anti-laminine 5 ou parfois des anticorps anti-PB180.

Le vrai problème – et ce sont des observations très difficiles à faire en pratique - c'est qu'il faudrait avoir du sérum à différentes étapes de la maladie :

- avant que la maladie bulleuse ne commence : « est ce qu'il y avait des anticorps avant ? »
- au moment des premières manifestations cliniques : « quel est l'anticorps qui prédomine, ou qui est le seul présent à l'origine ? »
- pendant la maladie, pour pouvoir voir comment ça va évoluer au point de vue anticorps et est ce qu'il y a ce qu'on appelle le mécanisme d'«épitope spreading », c'est-à-dire au départ il y a un certain type d'auto-anticorps, puis la réaction inflammatoire va démasquer d'autres antigènes, ça va faire apparaître d'autres auto-anticorps, mais secondairement.

**Question :** Et le traitement avec le rituximab ? Le CD20 ?

**Réponse :** Attention, le CD20, ce n'est pas l'anticorps, c'est la cible de l'anticorps monoclonal utilisé en thérapeutique (le rituximab). **Le rituximab (Mabthéra) diminue la production d'anticorps par les lymphocytes B** (qui

expriment l'antigène CD20 à leur surface) de manière globale. On bloque ainsi la production d'auto anticorps (anti-PB180 par exemple), et puis, **il y a aussi un effet anti inflammatoire des anti CD20, indépendamment de la baisse de l'auto-immunité seule.**

C'est un traitement qui peut être utilisé dans la PB, ça arrive dans des cas tout à fait exceptionnels. Il peut être utilisé dans la PC (il y a une étude qui vient d'être publiée, de l'équipe du Centre de Référence d'Ile-de-France), et aussi dans l'EBA.

C'est logique d'utiliser ce type de traitement parce qu'on va bloquer vraiment pas mal de choses en terme de production d'auto anticorps. Après, est ce que ça permet de classer la maladie? Non, pas du tout, le fait d'avoir un effet thérapeutique avec le rituximab ne permet pas de dire que c'était une PC ou autre maladie bulleuse (PB, EBA...)

### **XIII - La Pemphigoïde de la grossesse**

Je vais juste répondre aux questions que vous m'avez posées.

**La Pemphigoïde de la grossesse, c'est en fait une PB qui survient pendant la grossesse.**

***Question : Pourquoi survient-elle dans la grossesse ?***

**Réponse : Parce qu'il y a un facteur favorisant car il y a au niveau du placenta l'expression d'antigènes** qui font 2 choses :

1° ils favorisent la réaction auto-immune en général ;

2° éventuellement il y a des molécules anormalement exprimées par le placenta qui sont assez proches des antigènes de la PB (PB 180 surtout).

Donc, cela fait qu'il y a un risque d'auto-immunisation un peu plus important au cours de la grossesse qui peut être considérée comme un facteur « déclenchant » potentiel de la PB. Mais il faut du temps : on sait qu'à la 1<sup>ère</sup> grossesse où il y a une pemphigoïde de la grossesse, elle survient généralement dans le 3<sup>ème</sup> trimestre - **il faut le temps d'auto-immunisation. Par contre, quand on est auto-immunisé, les cellules lymphocytaires « gardent la mémoire ». S'il y a une nouvelle grossesse, il y a de nouveau expression des antigènes (PB 180)** et si les cellules

ont gardé la mémoire, la pemphigoïde de la grossesse va récidiver et être plus sévère à la 2<sup>ème</sup> grossesse, et souvent plus précoce.

**Question : Pourquoi, dans certains cas, ça dure aussi longtemps après la grossesse ?**

**Réponse :** Eh bien, c'est la même chose que chez les sujets âgés. Chez le sujet âgé qui fait une PB, **vous avez tous les types d'évolution possibles. En moyenne, la moitié des patients vont être traités pendant un an au maximum et la PB va être guérie.**

*Public : ah oui, un an, quand même !*

Je parle là de la PB en général, qui est traitée pendant un an, dont 8 ou 9 mois avec des toutes petites doses, et puis cela ne va pas récidiver (sachant qu'il y a des patients qui n'ont besoin d'être traités que 3 mois, mais c'est très rare...). Donc, **dans la PB, on a tous les profils évolutifs**, depuis une maladie très aiguë qui va durer, qu'on va pouvoir traiter seulement pendant quelques mois, jusqu'à une maladie qui va durer pendant des années, on va être obligé de faire un traitement d'entretien pendant longtemps.

**Eh bien, on a les mêmes profils évolutifs dans la pemphigoïde de la grossesse, ce qui fait qu'évidemment, à l'extrême, on peut avoir des pemphigoïdes de la grossesse qui vont durer pendant des mois après qu'il y ait eu ce facteur déclenchant qu'était la grossesse!**

**Question : Le traitement est le même ?**

**Réponse :** Il y a 2 situations différentes pour le traitement de la pemphigoïde de la grossesse.

a) Pendant la grossesse, les médicaments par voie générale, immunosuppresseurs et immunomodulateurs sont interdits, donc on doit se limiter à la **corticothérapie, qui est le seul médicament possible pendant la grossesse.** On y arrive bien avec corticothérapie locale forte ou corticothérapie générale selon la sévérité, selon la compliance etc....

b) **Après l'accouchement et quand il n'y a pas allaitement,** on peut utiliser tous les traitements disponibles (s'ils sont nécessaires) et c'est assez simple parce que c'est une personne jeune. Mais, ce n'est pas toujours facile car c'est une jeune

femme qui vient d'accoucher, qui a le syndrome post-accouchement et qui en plus a eu une grossesse qui s'est mal passée, donc 2 raisons de déprimer. C'est comme ça dans la vraie vie, donc il faut faire très attention. En revanche, **on n'est pas limité en terme de traitement (méthotrexate, Cellcept, voire rituximab) tout est possible, c'est-à-dire qu'on peut utiliser tous les bons « épargnants » de corticoïdes qui vont être bien tolérés.** Donc, le problème est plus psychologique : c'est le coup sur la tête qu'a pris la patiente se disant : « j'ai fait une maladie très embêtante, et puis après ça continue alors que je pensais en être débarrassée, ... et puis j'aimerais bien faire un deuxième enfant ». **Le problème le plus délicat, ce n'est pas tant la gestion « médicamenteuse », c'est la gestion psychologique de l'événement.** Au total, il n'est pas plus difficile de traiter une pemphigoïde de la grossesse qui dure, qu'une PB chez quelqu'un de 95 ans qui est insuffisant respiratoire et insuffisant rénal. Je préfère la première situation !

**Question : Les corticoïdes, aucune répercussion sur le bébé ?**

**Réponse :** Dans la pemphigoïde gravidique (*de la grossesse*), quelle que soit la sévérité, même si on traite par corticothérapie générale, **pour le bébé, il n'y a pas de problème.** Ce sont des bébés qui sont un tout petit peu plus prématurés, mais la prématurité c'était un problème dans les années 50-60, maintenant on arrive à faire vivre des nouveaux nés minuscules. Là, c'est une petite prématurité (quelques semaines) avec petit poids de naissance mais les bébés récupèrent très vite, ce sont des enfants qui vont bien. **Cela se passe toujours très bien, il n'y a pas de morbidité fœtale (mort du fœtus). On peut vraiment être rassurant pour les parents.**

Pour la maman, c'est un problème psychologique important, mais après, une fois que l'accouchement est passé et qu'il n'y a plus d'allaitement – il vaut mieux ne pas allaiter si on veut faire le traitement. **Si on veut allaiter, on sera limité à la corticothérapie (locale ou générale) en attendant que l'allaitement soit fini.**

**Question : Et le rôle du père dans la PB de la grossesse ?**

**Réponse :** Il y a des études épidémiologiques qui montrent qu'en changeant de père, il y a, éventuellement, plus ou moins de risques de pemphigoïde de la grossesse ultérieurement. **Honnêtement, on ne sait pas.** Il ne faut pas donner d'informations là-dessus parce que les données scientifiques actuelles ne sont pas

assez solides. Il ne faut pas orienter la vie privée individuelle des patientes en disant : « c'est la faute de votre mari, ou de votre nouveau mari, si vous avez une pemphigoïde de la grossesse... ». En réalité, **c'est une question encore non résolue sur laquelle, il faut être très réservé.**

**Question : La pilule peut-elle éventuellement avoir un effet sur une PB ?**

**Réponse :** Oui, on peut avoir effectivement des cas où, **après la pemphigoïde de la grossesse, quand on remet une contraception orale**, on se retrouve dans des conditions hormonales qui favorisent l'auto-immunité, c'est-à-dire qu'en fait ça dépend du taux d'hormones, en particulier des oestro-progestatifs. Comme on est avec une situation, un environnement d'oestro-progestatifs très élevé, il y a souvent plus de maladies inflammatoires. **Cela peut « rebooster » un peu la maladie**, c'est vrai.

**Question : Une Fécondation In Vitro (FIV) pourrait-elle déclencher une Pemphigoïde de la grossesse ?**

**Réponse :** Le problème c'est qu'on ne peut pas comparer avec un sujet « normal ». S'il y a eu **stimulation ovarienne, c'est que la patiente était incapable d'avoir justement un taux d'hormones suffisant...** Donc, en fait, la stimulation lui a fait retrouver le taux d'hormones qui aurait dû être le sien, et je ne pense pas qu'on puisse incriminer la FIV.

*Le public, composé de malades et de familles de malades, applaudit longuement et remercie beaucoup le Professeur Bernard pour toutes ces explications, exemples, précisions... qui lui permettent de mieux comprendre les maladies dont il souffre !*

XXXXX