Où en est la recherche sur les Pemphigus et les Pemphigoïdes? Qu'est-ce que participer à un essai thérapeutique ou clinique ?

Conférence du Professeur Pascal Joly pour l'APPF

Les malades qui font appel à l'association se posent de nombreuses questions au sujet des recherches sur les nouveaux médicaments et en particulier sur les termes d' « essais cliniques », souvent mal compris :

- Pourquoi me propose-t-on de participer à l'essai d'un médicament?
- Pourquoi du fait d'un tirage au sort je n'ai pas bénéficié du rituximab?
- Quand pourrai-je sortir de l'essai clinique ?
- Si je refuse de participer, continuera-t-on à me soigner ?
- ...

Le Professeur Pascal Joly, coordinateur du centre de référence sur les Maladies bulleuses auto-immunes à Rouen, remercie de l'invitation et indique qu'il va centrer son intervention sur l'avancement de la recherche sur le Pemphigus et les Pemphigoïdes. Il va en particulier expliquer ce qui se fait en France, puisque la France est un des pays les plus actifs dans le domaine de la recherche sur le Pemphigus et les Pemphigoïdes. Selon lui, il n'y a pas beaucoup de domaines en France où celle-ci est leader mondial en matière de recherche, mais les maladies bulleuses auto-immunes en sont clairement un. Le Professeur Joly invite les participants à poser leurs questions en cours d'intervention.

I - Pourquoi la recherche n'avance-t-elle pas plus vite ?

A) Les principales difficultés

La première question que l'on se pose à propos de la recherche est toujours : « pourquoi la recherche n'avance-t-elle pas plus vite ? ». Je vais vous expliquer en préambule pourquoi la recherche n'avance pas plus vite et quelles sont les principales difficultés.

La première raison pour laquelle la recherche est lente est liée directement aux multiples protections des patients qui acceptent de participer à la recherche, et en particulier à deux choses :

*** D'abord le fait qu'une personne qui accepte de participer à une recherche ne doit rien payer**, ce qui impose au promoteur de la recherche de payer les médicaments, les consultations et hospitalisations éventuelles, les examens complémentaires qui ne seraient pas nécessités par la pratique habituelle mais par la recherche en cours, les personnels administratifs qui vont aller dans les centres médicaux vérifier les cahiers, que les malades existent bien et le bon report des observations dans les cahiers (il faut payer leurs déplacements et leur temps de travail), l'impression des cahiers, les personnels qui vont saisir les différents cahiers de façon anonyme sur une banque de données, les biostatisticiens qui vont analyser les données. Donc, pour faire un essai thérapeutique, de type essai académique, il faut maintenant trouver un financement entre 400 000 et

800 000€. Pour un essai industriel, la somme à réunir est encore bien plus importante. Les difficultés commencent là, parce que des sommes de cette importance ne se trouvent pas facilement. Réunir une telle somme peut nécessiter plusieurs années car les appels d'offres pouvant financer ce type de projets sont très peu nombreux et particulièrement sélectifs.

Les industriels, qui jusqu'à il y a deux ans environ, ne s'intéressaient pas du tout aux maladies bulleuses parce que cela ne représentent pas un marché potentiel pour eux, commencent à s'y intéresser un peu. Compte tenu du coût de développement des nouveaux médicaments, l'industrie pharmaceutique fait attention et est très sélective dans ses investissements. Les financements industriels sont donc également très difficiles à obtenir. La situation est même pire que cela : non seulement ce sont des maladies qui intéressent peu les industriels, mais ce sont des maladies qui leur font peur, parce qu'elles sont potentiellement graves et risquent potentiellement de générer des effets secondaires associés à leurs molécules, qui risqueraient alors éventuellement de compromettre le plan de développement de leurs molécules dans des maladies plus importantes pour leur développement. Par exemple le RITUXIMAB dans le pemphigus n'a pendant longtemps, que peu intéressé les industriels, alors que le RITUXIMAB devait être développé pour la polyarthrite rhumatoïde, qui est une maladie beaucoup plus fréquente, qui les intéresse.. De ce fait, il n'est pas facile d'obtenir des industriels ou des pouvoirs publics qu'ils financent des essais thérapeutiques dans les maladies bulleuses auto-immunes.

***La deuxième raison est liée aux pouvoirs publics.**

En effet, il y a des subventions de recherche octroyées par les ministères et on peut comprendre que les pouvoirs publics soient un peu réticents à donner de l'argent pour financer de la recherche dans des maladies très rares. Le Pemphigus ou la Pemphigoïde, en termes de santé publique, ne pèsent rien ou très peu par rapport aux maladies comme le diabète, l'hypertension, la maladie d'Alzheimer, le cancer, ou d'autres maladies qui pèsent beaucoup plus numériquement. Là encore, **les difficultés sont grandes pour obtenir des financements publics.**

Par exemple, concernant l'étude initiale que j'ai menée avec le RITUXIMAB dans le pemphigus, qui a quand même été publiée dans le « New England Journal of Medicine », qui est le journal de médecine le plus prestigieux au monde, son financement avait été refusé à trois reprises par le PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique). Par la suite, heureusement la Société Française de dermatologie a octroyé un financement partiel et le laboratoire Roche a fourni le produit permettant finalement de réaliser cette étude mais après trois ans de délai.

Et il faut ensuite se conformer avec la loi et les contraintes administratives, **et notamment le Comité d'éthique, ce qu'on appelle le comité de protection des personnes, ainsi que l'ANSM, l'Agence nationale de sécurité du médicament.** Tout protocole doit être soumis au comité d'éthique, qui doit vérifier si le protocole est éthique, si les droits des patients sont bien respectés, si la note d'information est honnête, si elle est complète, compréhensible par les patients, sans jargon médical. Le Comité d'éthique met souvent un grand nombre de conditions, qui rendent plus difficile les inclusions dans les études, car les Comités d'éthique sont composés pour une petite part de médecins et pour une grande part de juristes, de travailleurs sociaux ou de personnes de la société civile, qui sont très exigeants dans la protection des personnes acceptant de participer à une recherche biomédicale. Ceci fait qu'il y a souvent une négociation difficile avec les comités d'éthique, et il faut savoir qu'à

partir du moment où un Comité d'éthique donne un avis défavorable, alors la recherche ne se fait pas. C'est donc le deuxième élément expliquant que la recherche avance lentement.

Un autre facteur explicatif de cette lenteur, ce sont les difficultés multiples d'organisation, parce qu'il faut convaincre les organisateurs, les collègues de tous les centres de travailler finalement gratuitement, de faire un travail supplémentaire qui vient se rajouter à tout ce qui est déjà fait dans une journée ; et certains l'acceptent, d'autres non. Parmi ceux qui acceptent de faire ce travail, certains le font bien, d'autres le font moins bien, et il faut gentiment essayer de faire que les choses progressent, mais c'est difficile. Il y a par ailleurs, des difficultés multiples, par exemple avec les transporteurs pour acheminer les prélèvements, avec le laboratoire pour payer les ingénieurs qui vont faire des expériences sur les tubes de sang prélevés... etc.

Ensuite, il y a l'étape de la publication et naturellement plus on va essayer de publier dans un journal de médecine très prestigieux, plus ce sera difficile. En effet, plus un journal de médecine est prestigieux, plus il a d'audience dans le monde. A l'opposé, dans un journal confidentiel, votre recherche n'est pas lue. Et bien entendu les journaux les plus prestigieux sont extrêmement sélectifs : ils rejettent presque 90 ou 95% des manuscrits qui leur sont soumis, par ce que lorsque l'on soumet un « papier » (projet d'article) à un journal, il va être analysé par deux à quatre « reviewers » (relecteurs), qui vont le critiquer et conseiller l'éditeur en disant soit que c'est un très bon « papier » et qu'il faudrait modifier telle partie, soit que c'est un « papier » moyen et suggérer pas mal de changements, soit que c'est un mauvais papier qu'il ne faut même pas publier. Cette relecture prend du temps ; parce que lorsqu'un article est refusé par un journal de médecine, on essaie de le resoumettre à un journal un peu moins coté... etc. ; et on descend progressivement en terme de réputation du Journal ciblé.

Tous ces éléments font que la recherche avance lentement. Grosso modo, **un essai thérapeutique sur les maladies bulleuses incluant une à plusieurs centaines de patients en France va nécessiter environ six à sept ans, entre le moment où on commence à écrire le protocole et le moment de sa publication, ce qui est très long**

B) Les difficultés liées aux différents types de recherche dans les Maladies Bulleuses Auto-immunes (MBAI)

Un autre élément expliquant que la recherche avance lentement est lié à la nature des différents domaines de recherche dans les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI).

Le premier type de recherche dans ces maladies, dans lesquelles les meilleures équipes sont américaines et japonaises mais aussi allemandes, est ce qu'on appelle la recherche mécanistique, c'est-à-dire la recherche qui **concerne tous les mécanismes de ces maladies** (comment ces maladies fonctionnent ?, quelles sont les cellules en cause ?, quels sont les mécanismes de ces maladies ?). Cette recherche-là est conceptuellement importante. Elle se situe très en amont des essais thérapeutiques, mais c'est elle qui va apporter de nouvelles pistes de traitement.

Par exemple le RITUXIMAB est utilisé parce qu'auparavant on a montré que les maladies concernées étaient liées à la fabrication d'anticorps anormaux par un certain nombre de globules blancs particuliers que sont les lymphocytes B et que ces anticorps allaient se fixer dans la peau et entraîner la maladie. Sur le plan de ce type de recherche, des dizaines d'années de recherche amènent éventuellement de nouvelles pistes thérapeutiques. Cette première recherche est très complexe.

Le deuxième type de recherche, dont je vous parlerai davantage, ce sont les essais thérapeutiques.

C'est dans ce domaine des essais thérapeutiques que la France excelle, pour une raison simple qui est que la France est un des seuls pays au monde dans lequel il y a une bonne collaboration entre les différents services, regroupés au sein du « Groupe Bulle ». Il est donc évident que selon que vous êtes tout seul ou à deux ou trois centres, comme les allemands ou les américains, ou bien alternativement que vous représentez 40 services comme en France, les études que l'on peut alors mener dans les maladies rares ne sont pas du tout les mêmes. Comme on dit, « au royaume des aveugles, les borgnes sont rois ». La France n'est pas meilleure que les autres, mais elle a eu l'intelligence de savoir se fédérer et d'avoir un groupe thématique (le « Groupe Bulle ») et d'avoir ainsi pu faire des essais qui ont été des étapes marquantes dans ces maladies-là.

II – Les essais thérapeutiques

A) Buts des essais thérapeutiques

Grosso modo, **les essais thérapeutiques dans les maladies bulleuses auto immunes ont deux buts :**

* le premier est de **déterminer comment traiter les formes les plus sévères dans ces maladies**, par exemple les atteintes des yeux au cours de la Pemphigoïde cicatricielle ou les atteintes du larynx, les Pemphigus ou les Pemphigoïdes très graves. Dans ces cas-là, on va utiliser des médicaments dont on sait qu'ils peuvent être dangereux et engendrer des effets secondaires, mais compte tenu de la sévérité de la maladie, on espère que le rapport bénéfique versus (comparer aux) risques soit bon ;

*le deuxième but est dans les maladies de forme habituelle d'**essayer de minimiser les effets secondaires du traitement**. Globalement, il y a une cinquantaine d'années, toutes ces maladies étaient traitées par des corticoïdes et surtout à fortes doses, dont on connaît les effets secondaires potentiels, qui sont d'autant plus fréquents et graves qu'on avance en âge. Le deuxième volet de ces essais thérapeutiques est donc d'essayer de voir comment on pourrait contrôler ces maladies, tout en diminuant les doses de corticoïdes et la durée de traitement.

Le troisième volet des essais thérapeutiques est constitué des études de sciences humaines et sociales, (études de sociologie et de psychologie), dont je vous parlerai plus tard. Ces études sont encore très peu développées dans ces maladies. A ce jour, il y a seulement eu des études de qualité de vie, qui ont regardé la qualité de vie des patients

atteints d'un Pemphigus. Il y a eu très peu d'autres paramètres étudiés, alors que la souffrance des malades et les répercussions psychologiques et sociologiques de ces maladies sont beaucoup plus complexes que ce que l'on peut appréhender avec un simple questionnaire de qualité de vie comportant une vingtaine de questions.

Le quatrième type d'études en recherche est constitué par des études pronostiques, qui cherchent à évaluer des facteurs pronostics, par exemple à **déterminer quels sont les risques** de rechute lorsqu'on diminue le traitement ou bien quels sont les risques de rechute lorsqu'on arrête le traitement, ou bien encore quels sont les facteurs pronostics de mortalité, quels sont les personnes qui risquent le plus de décéder de leur maladie ; et de ce fait, lorsqu'on a identifié ces facteurs de risque, comment essayer de tenir compte au mieux de ces facteurs pour faire en sorte que la malade aille mieux. **C'est ce qu'on appelle des études cliniques.**

Globalement, ce sont les quatre types de recherche qui existent.

B) L'essai thérapeutique pour le patient

Dans un essai thérapeutique, les patients ne sont nullement des cobayes. Le premier point est qu'il y a **une notice d'information qui est destinée au patient**. Elle doit être la plus complète possible et la plus honnête possible et elle doit impérativement être lisible et compréhensible par quelqu'un qui n'est pas médecin.

Le second point est que **le consentement du patient doit être libre et éclairé**. C'est-à-dire que tout le monde a le droit de refuser de participer à une étude, sans pour autant que cela compromette d'une quelconque façon, la qualité des soins reçus par le patient.

Le troisième point est qu'un patient qui a accepté de participer à une étude et a signé un consentement pour entrer dans une étude n'est pas « pieds et poings liés » : **le patient qui a donné son consentement à l'étude peut, à tout moment, retirer son consentement, sans avoir à donner la moindre explication**. Non seulement le patient est parfaitement libre de retirer son consentement, mais le médecin qui suit le patient doit continuer à suivre le patient et lui proposer le meilleur traitement possible pour sa maladie. C'est la raison pour laquelle il faut que la notice d'information ait été bien comprise par celui-ci avant de recueillir le consentement du patient. Naturellement, lorsqu'un patient entre dans une étude, un essai thérapeutique, on ne souhaite pas que celui-ci sorte de l'étude peu de temps après, parce qu'alors ce sont de nombreuses démarches et financements qui vont à la poubelle. Néanmoins, c'est le droit le plus strict du patient qui a donné son consentement pour participer à une étude, d'en sortir s'il le souhaite. C'est pourquoi il faut que les patients amenés à participer à une étude comprennent bien les tenants et aboutissants de leur participation. La notice d'information comporte toujours un paragraphe d'information relatif aux bénéfices attendus et aux risques et contraintes de l'étude, (comme le nombre des visites, examens ou prises de sang supplémentaires.) Il faut que le patient comprenne bien cette notice avant de donner son consentement.

Dans une étude, **on va chercher à montrer qu'un traitement apporte un bénéfice** (le bénéfice attendu) **par rapport au traitement standard** (classique) habituel. Pour que ce soit éthique, il faut que l'on montre qu'on espère une amélioration. Donc les personnes participant à l'essai sont parfaitement libres, et leur liberté n'est en aucun cas compromise par leur participation à l'essai. Ceci est très important à comprendre. Il est totalement erroné de dire que les patients participants sont des « cobayes ». Les contraintes éthiques et réglementaires font que, dès qu'il y a le moindre risque, celui-ci doit être clairement indiqué et expliqué aux patients dans la notice d'information remise avant toute participation à un essai thérapeutique. Il ne faut pas avoir peur de participer à une étude. Les participants ne sont pas du tout pris pour des « cobayes » et sont au contraire, globalement très protégés.

III - Les recherches en cours

A) Rappel des mécanismes des Maladies Bulleuses Auto-Immunes (MBAI)

Rappelons rapidement le mécanisme du Pemphigus et des Pemphigoïdes. La peau est constituée d'une couche profonde qu'on appelle le derme et d'une couche superficielle qu'on appelle l'épiderme. L'épiderme étant constitué de cellules qu'on appelle les kératinocytes, qui sont grosso modo les cellules de l'épiderme. Et **pour que la peau tienne et ne se défasse pas, l'épiderme est tenu sur le derme par des systèmes d'ancrage. Il en est de même pour les cellules de l'épiderme qui sont accrochées entre elles par des systèmes d'ancrage**, sinon tout partirait et la peau ne tiendrait pas.

Ce qui se passe dans ces maladies est le mécanisme suivant : les cellules de l'épiderme, qu'on appelle des kératinocytes, ont un squelette pour tenir, en quelque sorte comme des arrêtes de poisson (ce n'est pas de l'os), ce qu'on appelle des micro-fibrilles. Ces micro-fibrilles sont comme un système de parapluie, qui tendrait la toile empêchant que cela se rétracte, qui sont des protéines. Certaines de ces protéines sont intracellulaires et d'autres sortent de la cellule et sont appelées transmembranaires, parce qu'elles ont une partie dans la cellule et une partie en dehors de la cellule. Ces protéines transmembranaires comportent dans leur portion externe des motifs de collage, qui vont faire qu'elles collent l'une à l'autre. Ce sont ces protéines qui sont responsables du fait que les cellules de l'épiderme ne se disjoignent pas. De même, entre le derme et l'épiderme, il y a des protéines transmembranaires qui permettent que l'épiderme et le derme ne se disjoignent pas.

Ce qui se passe **dans ces maladies-là** est le **dysfonctionnement** suivant. Dans le sang, il y a des globules rouges et des globules blancs. Au sein des globules blancs, il y a une catégorie particulière que l'on appelle des lymphocytes B, et ces lymphocytes vont fabriquer les anticorps, anticorps qui nous défendent contre tous les microbes, notamment. Ainsi, lorsqu'on vaccine contre des maladies comme la grippe, on cherche à stimuler ces lymphocytes et à leur faire fabriquer des anticorps. 99% des anticorps sont protecteurs.

Pour ces maladies, qu'on appelle maladies auto-immunes, notre système immunitaire se met à produire des lymphocytes, (donc **une partie des globules blancs**), qui dysfonctionnent et **vont fabriquer des anticorps anormaux**, c'est-à-dire que ces anticorps

au lieu de nous défendre contre l'extérieur (et reconnaître les microbes, virus... etc.), vont reconnaître nos propres constituants, et c'est pour cela qu'on les appelle des auto-anticorps. Dans ces maladies-là, ces auto-anticorps vont reconnaître les systèmes de jonction entre les cellules de la peau (Pemphigus) ou bien entre les cellules de la peau et le derme (Pemphigoïdes). **La fixation de ces anticorps sur les protéines de collage entre les cellules va casser le lien entre cellules.** Ainsi les cellules vont s'écarter les unes des autres et l'épiderme ne va plus tenir : c'est alors le mécanisme du Pemphigus. Ou bien l'épiderme ne va plus tenir sur le derme et s'en aller : et c'est le mécanisme des Pemphigoïdes. Ainsi ces maladies-là sont liées au fait que notre système immunitaire produit des globules blancs particuliers qui fabriquent des auto-anticorps, c'est-à-dire des anticorps anormaux, qui vont reconnaître nos propres constituants au lieu de reconnaître ce qui nous est étranger et nous en protéger. Ces anticorps particuliers vont créer une maladie au lieu de remplir leur rôle normal qui est de nous défendre contre les agents extérieurs.

B) Recherches concernant le Pemphigus

Donc finalement, conceptuellement, **les deux grandes voies de traitement de ces maladies** sont les suivantes :

*la première est d'**essayer de détruire ces lymphocytes B, pour empêcher qu'ils produisent des anticorps**, mais le risque est alors de détruire tous les lymphocytes B de l'organisme y compris ceux qui produisent des anticorps protecteurs, ce qui n'est pas souhaitable car on augmente le risque d'infection ;

*l'autre voie de recherche, plus balbutiante, est d'**essayer de bloquer la fixation de ces anticorps sur les molécules de collage**, en essayant de mettre des espèces de leurres sur lesquels se fixeraient les anticorps, qui feraient que l'anticorps irait se fixer sur un leurre plutôt que d'aller se fixer sur sa cible. Cette deuxième voie est beaucoup plus difficile à faire mais beaucoup plus spécifique.

Il y a pas mal de recherches par rapport à cette deuxième voie.

Mais, vu les résultats spectaculaires du RITUXIMAB, (qui consistent à détruire les lymphocytes qui fabriquent les anticorps), avec environ 80% d'efficacité, les industriels sont assez réticents à l'idée d'aller tester d'autres stratégies thérapeutiques, parce que les chances d'un retour sur investissement sont jugées faibles : en effet, faire mieux que 80% est difficile pour un industriel. Donc paradoxalement l'efficacité spectaculaire du RITUXIMAB risque de freiner un peu la recherche d'autres voies peut-être un peu plus spécifiques.

Question : *une hypothèse a été émise récemment selon laquelle la corticothérapie permettrait une régulation du mécanisme de fabrication des anticorps. Où en est-on au sujet de ces études ?*

Prof. Joly : C'est le mécanisme d'action de la corticothérapie qui est mis en œuvre, quelle que soit la pathologie pour laquelle elle est utilisée (polyarthrite par exemple ou toute autre maladie auto-immune, sachant qu'elles se traitent toutes par de la corticothérapie éventuellement associée à des immunosuppresseurs dans les formes sévères). La cible est la même. C'est d'aller cibler le système immunitaire pour faire en sorte qu'il ne produise plus

d'autoanticorps. Mais comme ces traitements sont non spécifiques, ils impactent (touchent) tous les globules blancs et donc l'effet secondaire commun de ces traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs... etc.) est d'augmenter le risque d'infection puisque ce sont les globules blancs qui défendent notre organisme contre les infections.

Question : *les effets secondaires sont également présents avec un traitement local avec ces médicaments ?*

Prof. Joly : L'effet est beaucoup moindre avec des crèmes contenant de la cortisone qu'avec la cortisone en comprimés.

Par ailleurs il y a des traitements plus spécifiques qui consistent à aller épurer et extraire du sang les anticorps qui donnent la maladie. C'est ce qu'on appelle les **immunophérèse**. Il y a des études en Allemagne qui donnent des résultats avec ces traitements qui sont assez intéressants. La difficulté est qu'on enlève les anticorps avec cette méthode, mais si on ne supprime pas la source de ces anticorps, alors on ne guérit pas la maladie, parce qu'ils reviennent. Il faut, en fait, faire les deux à la fois.

Question : *l'explication est-elle aussi valable pour la maladie de HaileyHailey ?*

Prof. Joly : Non, **la maladie de HaileyHailey est une maladie génétique dont le mécanisme est différent : il n'y a pas la production d'anticorps anormaux.** C'est une maladie génétique qui est liée à une mutation d'un gène dans nos chromosomes, qui fait que ce gène code pour une protéine qui va réguler le taux du calcium à l'intérieur de la cellule ; et lorsque la concentration de calcium est augmentée ou diminuée, cela va désorganiser les fibrilles du cytosquelette et va avoir pour effet que la jonction entre les protéines du cytosquelette et les protéine de collage ne se fait plus bien, avec un résultat identique au pemphigus par auto anticorps, à savoir que les cellules vont s'écarter. Mais le mécanisme des 2 maladies n'a rien à voir. Pour la maladie de HaileyHailey c'est une pompe qui fait rentrer le calcium dans la cellule qui est déficiente, parce que le gène qui code pour cette pompe dysfonctionne et la mauvaise concentration de calcium dans la cellule va être responsable d'une désorganisation de la structure de la cellule.

Donc, du fait du mécanisme différent avec la maladie de HaileyHailey, il ne servirait à rien d'arrêter la fabrication d'anticorps avec de la corticothérapie.

Ce qu'il faudrait dans une maladie comme HaileyHailey, ce serait soit des traitements qui permettrait de rétablir une concentration correcte de calcium, soit d'injecter un gène nouveau à l'emplacement du gène déficient.

Mais de tels essais de thérapie génique se font en priorité dans des maladies extrêmement graves et mortelles comme dans le cas des Epidermolyses bulleuses héréditaires, parce que ces thérapies géniques comportent des risques importants : quand on commence à manipuler le génome, on ne sait jamais trop ce qui peut se passer.

On peut donc s'autoriser à pratiquer des thérapies géniques de ce type que dans certaines maladies très graves, pour lesquelles on sait que les malades vont mourir (par exemple décollement total de la peau dès la naissance). En revanche, **pour la maladie de HaileyHailey, qui est une maladie gênante mais qui ne fait pas mourir, il n'y a pas d'essai de thérapie génique actuellement.**

Par exemple, Alain FISCHER à l'hôpital pédiatrique Necker a été le premier à faire de la thérapie génique dans des cas de déficit immunitaire (cas des « bébés bulles » qui font des infections à répétitions et ne peuvent survivre que dans une pièce stérile, parce que le moindre microbe provoque une infection pour ces enfants). Il a été remplacer le gène malade, après l'avoir identifié, ce qui constitue un énorme travail ! Ce sont des bébés qui ont exprimé le nouveau gène et ont guéri de leur déficit immunitaire ; mais cinq ans après ces enfants ont fait une leucémie et en sont morts. Avec ces thérapies, le risque est soit que le gène qu'on a injecté ne s'exprime qu'un certain temps, ce qui se passe malheureusement dans les Epidermolyses Bulleuses Héréditaires (le transgène ou gène modifié va être exprimé pendant trois mois et au-delà ne sera plus exprimé et on revient à l'état de base), soit que le gène injecté, pour une raison qu'on ne comprend pas, se mette à déclencher des catastrophes non prévues.

C) Evolution des traitements pour le Pemphigus

Pour ce qui concerne la question « d'où vient-on ? », la réponse est simple : **il y a une vingtaine d'années**, lorsque j'étais interne, la région en pointe dans le domaine des maladies bulleuses à l'époque était Lyon (cf. Professeur Thivolet). Il y avait presque un dogme qui était de ne jamais « sevrer » un Pemphigus du traitement avec des corticoïdes (arrêter le traitement): **la préconisation était alors de maintenir les corticoïdes à vie**. Et comme Mr Thivolet avait une grande autorité, du fait que c'était un grand service qui faisait beaucoup de recherche, personne ne contestait cela à l'époque. Ainsi les patients prenaient des corticoïdes pendant des dizaines et des dizaines d'années, avec tous les effets secondaires possibles.

Ensuite, **du fait des nombreux effets secondaires**, les gens se sont rendu compte qu'il fallait essayer de faire quelque chose. **On a testé les différents immunosuppresseurs, qui sont des médicaments qui vont agir sur le système immunitaire, pour diminuer l'activité de la maladie auto-immune**, traitement dont on espérait qu'il permettrait d'administrer des doses plus faibles de corticoïdes. Parmi ces médicaments immunosuppresseurs, il y a l'IMUREL, puis il y a eu le CELLCEPT, l'ENDOXAN et la CICLOSPORINE.

La CICLOSPORINE est le médicament qui a révolutionné la greffe cardiaque. Quand le Prof. Barnard en Afrique du Sud a fait les premières greffes de cœur, dans les années 65, les patients sont morts au bout d'une semaine parce qu'il y avait un rejet du greffon. Et le Prof. Dausset, prix Nobel français, qui a découvert le système HLA, a montré que pour greffer quelqu'un il fallait respecter la compatibilité HLA, parce qu'autrement le greffon était rejeté immédiatement. Et malgré le respect de la compatibilité HLA, il y a quand même beaucoup de rejet, et on est obligé d'utiliser des immunosuppresseurs. La CICLOSPORINE a été le premier immunosuppresseur qui a révolutionné la greffe cardiaque, car les malades au lieu de décéder au bout d'une semaine vivaient 2-3 ans, voire plus de temps, voire plusieurs dizaines d'années. Mais ces immunosuppresseurs ont bien entendu des effets secondaires : ils favorisent toutes les infections, en diminuant l'activité du système immunitaire, et ils ont chacun des effets secondaires propres. Par exemple, la CICLOSPORINE donne les hypertensions artérielles. L'ENDOXAN peut donner des cancers ou des leucémies. L'IMUREL

peut donner des problèmes de foie. **Ils ont** donc potentiellement **tous des effets secondaires**.

Globalement, lorsqu'ils ont été testés dans le Pemphigus, **ils ont d'abord été testés seuls** et dans le cas de malades sévères, pas très bien contrôlés par la corticothérapie. On a alors rajouté un de ces immunosuppresseurs et observé que le patient allait mieux ainsi, ce qui a donné une certaine satisfaction du fait de l'amélioration de l'état du patient. Toutes les études initiales ont montré cela.

Puis, on a commencé à tester ces médicaments en association aux corticoïdes par rapport à des corticoïdes seuls, de façon à voir si le fait d'ajouter un médicament immunosuppresseur permettait de diminuer les doses de corticoïdes utilisées; et le résultat de toutes ces études a été malheureusement négatif. C'est-à-dire qu'**il n'y a aucune étude qui ait montré que la prise d'un immunosuppresseur en plus de corticoïdes permettait de prendre une dose plus faible de corticoïdes, lorsque les immunosuppresseurs étaient utilisés d'emblée en première intention. Les immunosuppresseurs restent utiles chez les patients qui rechutent plusieurs fois ou ont une maladie sévère, pour lesquels il est admis qu'il faut utiliser des immunosuppresseurs.** En revanche, toutes les études dans lesquelles les immunosuppresseurs ont été utilisés en première intention ont été des échecs. En fait, **le RITUXIMAB utilisé en première intention est la seule étude qui montre une diminution spectaculaire de la dose de corticoïdes requise**, alors qu'aucun des immunosuppresseurs traditionnels n'a pu faire la preuve de son efficacité dans cette indication.

***Question :** la cortisone est aussi un immunosuppresseur ?*

Prof. Joly : La cortisone a des effets immunosuppresseurs, mais moins que les médicaments immunosuppresseurs.

Par exemple, les personnes greffées sont traitées par de la cortisone à laquelle s'ajoutent des immunosuppresseurs, et les transplantés ont parfois deux, voire trois immunosuppresseurs différents, pour bloquer totalement le rejet du greffon. C'est pourquoi **les transplantés sont beaucoup plus immunosupprimés (perte de leurs défenses immunitaires) que les personnes ayant une maladie auto-immune, pour lesquelles on utilise un seul immunosuppresseur et non deux ni même trois immunosuppresseurs différents comme chez les greffés.** L'autre différence entre les transplantés et les personnes qui ont une maladie auto-immune, est que les transplantés vivent aujourd'hui 20 ou 30 ans, prennent des immunosuppresseurs pendant 20 ou 30 ans, ce qui amène un sur-**risque de cancer**; alors que les personnes qui ont une maladie auto-immune prennent ces médicaments sur une durée de 2 à 3 ans; et donc le sur-risque de cancer est beaucoup moindre que lorsqu'on prend des immunosuppresseurs pendant 20 ou 30 ans. Le risque de cancer est le deuxième risque des immunosuppresseurs, et on est particulièrement attentif à ce sur-risque de cancer lorsqu'on utilise les immunosuppresseurs chez des malades jeunes. Notre système immunitaire nous défend contre les infections d'une part (on augmente le risque d'infection lorsqu'on tape sur le système immunitaire), et d'autre part la deuxième fonction de notre système immunitaire est d'épurer les cellules qui « déraillent » avant qu'elles ne se cancérisent. Plus on va taper sur le système immunitaire fort et longtemps, plus il risque à un moment donné de laisser passer une cellule qui déraille, sans l'épurer, et cette cellule risque de se cancériser. Ce risque a été très bien décrit chez les transplantés, qui sont très immuno-supprimés et pendant longtemps; il y a une fréquence augmentée des

cancers chez les transplantés. **Ce risque est un peu plus théorique dans les maladies auto-immunes, parce que les traitements sont utilisés de façon plus courte et à des doses moindres, mais il existe quand même.** Donc, quand on utilise ces médicaments chez quelqu'un de 70 ans, la survenue d'un cancer 20 ans après est un risque moindre que quand on l'utilise chez quelqu'un de plus jeune. Dans le cas d'une personne jeune, le risque de cancer est quelque chose que l'on prend énormément en considération. Et d'ailleurs chez les patients qui ont un cancer évolutif ou bien un antécédent de cancer, l'utilisation d'immunosuppresseurs est contre indiquée, car ils pourraient risquer d'aggraver ou de favoriser la survenue de rechutes du cancer.

Question : *qu'en est-il lorsque les corticoïdes sont utilisés en traitement local ?*

Prof. Joly : Avec les formes locales de corticoïdes (crèmes, bains de bouche), il n'y a globalement aucun risque.

.... Suite sur l'évolution des traitements du pemphigus

Ainsi globalement, on est parti de l'idée qu'on avait dans les années 70, selon laquelle les corticoïdes ne devaient pas être arrêtés, au résultat **d'une étude réalisée sur plusieurs centaines de patients atteints de pemphigus**, selon laquelle au bout de trois ans, environ 50% des patients ont pu arrêter leur traitement tout en étant en rémission. Quelques patients rechutent bien entendu après l'arrêt du traitement. Environ 45% de la totalité des patients ont pu arrêter leur traitement sans rechuter avec un délai moyen de cinq ans après l'arrêt du traitement (arrêt de la cortisone et des immunosuppresseurs), ce qui signifie qu'ils sont guéris. Donc **globalement, on a 45% des patients en moyenne qui sont guéris 3 ans après le début de leur traitement (cortisone et immunosuppresseurs).**

Cela a été une grande évolution de pouvoir dire qu'on peut arrêter le traitement corticoïde dans certaines conditions. **Ce qu'on espère avec le RITUXIMAB : pouvoir passer de 50% de patients qui peuvent arrêter le traitement après 3 ans à environ 70%-80% de patients pouvant arrêter leur traitement après seulement un an**, ce qui représenterait un progrès énorme par rapport aux immunosuppresseurs.

Question : *Est-il possible de combiner les immunosuppresseurs et le RITUXIMAB ?*

Prof. Joly : Effectivement on peut combiner l'utilisation du RITUXIMAB, qui s'utilise en perfusion, avec de la cortisone et un immunosuppresseur. L'avantage attendu est qu'on en espère plus d'efficacité, parce que l'on va augmenter l'immunosuppression. Le risque associé est d'augmenter le risque d'infection, car on tape encore plus fort sur notre système immunitaire.

Question : *Je prends de la DISULONE pour une Pemphigoïde cicatricielle, et je me demande combien d'années va durer le traitement ?*

Prof. Joly : La DISULONE n'est pas un médicament immunosuppresseur. **La DISULONE ne fait rien sur le système immunitaire. C'est le gros avantage de ce traitement, car on ne risque**

pas de faire des infections plus qu'une personne sans cette maladie. La DISULONE est un médicament dont on ne sait pas très bien comment il agit ! On n'a aucune idée du mécanisme d'action de la DISULONE. La DISULONE a initialement été utilisée dans la lèpre, et puis les dermatologues l'ont utilisée dans plein d'autres maladies, pour voir si cela marchait. Ils se sont aperçus que dans certaines maladies, et elles sont nombreuses, qui n'ont rien à voir avec des maladies liées à des microbes, la DISULONE marche, plus ou moins, c'est-à-dire parfois spectaculairement, parfois moyennement. Et on en est toujours là ; **on sait que la DISULONE marche dans certaines formes de Pemphigoïdes cicatricielles, mais on ne sait pas du tout quel est le mécanisme d'action de la DISULONE.** La DISULONE a quelques effets secondaires particuliers : elle fait baisser les globules rouges ; elle modifie l'hémoglobine qui transforme l'oxygène en une autre hémoglobine appelée méthémoglobine qui est moins capable de transporter l'oxygène, mais la DISULONE n'augmente pas le risque d'infection. De ce fait la DISULONE est un médicament qui n'agit pas sur le cours de la maladie. Tant que les malades prennent de la DISULONE, il y en a qui sont contrôlés, et d'autres moins bien contrôlés ; mais la DISULONE ne va pas bloquer la maladie, comme par exemple avec un immunosuppresseur, avec lequel on cherche à bloquer la maladie. De plus, **la Pemphigoïde cicatricielle est la maladie la plus chronique de toutes ces maladies auto-immunes.** Elle évolue sur des années et des années et donc **la DISULONE est prise par les malades pendant des années et des années.** Chez les personnes qui sont bien contrôlées, elles doivent prendre le médicament à vie. Le problème de la DISULONE est que souvent son effet est modéré et surtout efficace dans les formes peu graves de la maladie.

Grosso modo, l'étape après la DISULONE, si celle-ci ne permet pas de contrôler la maladie, ce sont les immunosuppresseurs et donc il faut évaluer le rapport bénéfique/risques : il faut alors évaluer l'importance de la gêne par rapport aux risques supplémentaires induits par les immunosuppresseurs. Si la personne ne peut plus s'alimenter, alors cela vaut le coup de lui faire prendre un risque supplémentaire avec des immunosuppresseurs. Si la personne n'est que peu gênée, on se dit qu'il vaut peut-être mieux se contenter d'un semi succès ou d'un semi-échec avec la DISULONE et ne prendre aucun risque. C'est donc alors une question de bénéfice attendu versus risque, du fait des effets secondaires des immunosuppresseurs.

Question : *Comment s'est passée la transition entre la doctrine d'il y a une vingtaine d'année, qui consistait à ne jamais arrêter la cortisone, et la pratique actuelle qui consiste sous conditions à arrêter la cortisone après un temps ?*

Prof. Joly : La transition entre ces deux modes de traitement est due au fait que le RITUXIMAB peut changer le système immunitaire et guérir dans certains cas la maladie du fait de la disparition des lymphocytes B. Globalement, la transition s'est faite avec les gens qui ont essayé d'arrêter les traitements corticoïdes parfois en associant des immunosuppresseurs en complément. En effet, **en médecine, il ne faut pas hésiter à briser les dogmes,** ce d'autant plus qu'ils sont assésés avec la plus grande certitude et par des personnes ayant la plus grande autorité dans la profession. Les grands progrès en médecine sont souvent venus de la part de personnes, souvent jeunes, remettant en question les certitudes de leurs prédécesseurs. Par exemple, la structure en hélice de l'ADN a été

découverte par Watson et Crick alors qu'ils étaient étudiants de niveau maîtrise et avaient une vingtaine d'années.

D) Les études qui ont un intérêt dans le Pemphigus

Les études assez marquantes ces dernières années, concernant le pemphigus, ont été les **études pronostiques qui ont essayé d'évaluer le risque de rechute lors de la décroissance ou bien après l'arrêt de la maladie**. Globalement, ce qu'on a montré est que, le meilleur facteur pronostic était la **baisse des anticorps du pemphigus**, qui en l'occurrence sont des anticorps qui sont dirigés contre les protéines appelées desmoglénines, qui sont des protéines ayant une fonction de collage entre les cellules de la peau. Le fait de mesurer le taux de ces anticorps dans le sang, **par un test qu'on appelle ELISA, est le meilleur marqueur pronostique** : les patients dont le taux d'anticorps baisse rapidement, se négative et ne remonte pas au fil des mois et des années ne rechuteront vraisemblablement pas. En revanche, lorsque le taux d'anticorps ne baisse pas ou évolue de façon plus erratique (instable), alors le taux de rechute est plus élevé. Ce résultat a constitué vraiment un grand progrès de ces dernières années. **Il est surtout valable pour les anticorps dirigés contre la desmoglénine 1, qui est la protéine qui colle les cellules dans la peau. Pour ce qui concerne la desmoglénine 3, qui colle les cellules dans les muqueuses, les anticorps ont une évolution moins parallèle à l'évolution sous traitement que les anticorps dirigés contre la desmoglénine 1.**

En effet, quand on n'a plus d'anticorps anti-desmoglénine 1, on constate que le malade est guéri. En revanche, il y a des personnes qui gardent des anticorps anti-desmoglénine 3, alors qu'ils n'ont plus aucune lésion muqueuse, et c'est quelque chose qu'on ne comprend pas très bien ; ce qui là encore brise le dogme des anticorps dits « pathogène », c'est-à-dire qui donnent la maladie. Normalement dans le Pemphigus, ces anticorps sont dits pathogènes, parce que si on les injecte à une souris, alors la souris déclenche un Pemphigus, ce qui constitue la preuve que ce sont ces anticorps qui provoquent la maladie. Donc le fait de garder un taux élevé d'anticorps anti-desmoglénine 3 et de ne plus avoir de lésion muqueuse veut dire que certains anticorps anti-desmoglénine 3 ne sont pas pathogènes.

Question : *Une responsable de l'association indique que dans l'association environ 15% des malades atteints de Pemphigus disent qu'on ne leur a pas trouvé d'anticorps, alors qu'ils ont des bulles, qu'est-ce que cela signifie ?*

Prof. Joly : Il y a des maladies dans lesquelles il peut n'y voir pas du tout d'anticorps dans le sang. C'est notamment le cas de la Pemphigoïde cicatricielle et de l'Epidermolyse bulleuse acquise, qui sont des maladies relativement rares. Soit ces personnes ont bien des anticorps, à un faible taux, et les techniques disponibles ne permettent pas de les détecter (hypothèse possible), soit il y a d'autres mécanismes qui interviennent dans ces maladies que la simple production d'anticorps. C'est tout à fait le cas dans la Pemphigoïde cicatricielle, qui est une maladie fibrosante, dans laquelle les anticorps n'entraînent pas directement la fibrose par un mécanisme simple comme dans le pemphigus. En effet, cette fibrose qui peut rendre aveugle, ou donner des rétrécissements du larynx, nécessite vraisemblablement un processus très complexe qu'on ne comprend pas bien actuellement. Par ailleurs, il ne faut pas oublier que les globules blancs ou lymphocytes, sont détectés dans le sang, mais les

principaux organes où ils sont présents dans notre corps, sont les ganglions, de la rate, de l'intestin, c'est-à-dire d'organes auxquels on n'a pas accès et dans lesquels on ne peut pas faire de mesure de leur présence. Ainsi, on ne mesure que le compartiment sanguin de ces globules blancs, mais pas les autres compartiments où ils sont aussi présents. Donc par exemple quelqu'un qui n'a pas d'anticorps dans le sang (anticorps déclenchant la maladie) a peut-être par ailleurs dans ces autres organes des cellules qui fabriquent ces anticorps.

Question : *Est-il vrai que lorsqu'on est traité par de la DISULONE, on ne guérit pas et on reste toute sa vie avec la maladie ?*

Prof. Joly : La DISULONE ne va pas faire guérir la Pemphigoïde cicatricielle, mais qu'en revanche certaines de ces maladies vont s'éteindre spontanément. Par exemple concernant les polyarthrites rhumatoïdes, avant que l'on dispose des biothérapies, de la cortisone... etc., on voyait des gens qui avaient les doigts complètement déformés partant sur le côté ; une fois que la maladie a détruit les articulations pendant 15 à 20 ans, on constate que la maladie s'éteint spontanément, sans que l'on comprenne pourquoi elle s'éteint. Ainsi dans le cas de la Pemphigoïde cicatricielle, quelqu'un qui a la chance d'avoir cette maladie à une étape qui ne nécessite que de la DISULONE, voit ses symptômes masqués avec la DISULONE, mais ne faisant rien sur le cours de la maladie, on attend en effet que la maladie veuille bien guérir spontanément, ce qui arrive assez fréquemment dans les formes les plus bénignes de la maladie.

Question : *La maladie est un dysfonctionnement du système immunitaire, le système immunitaire peut-il se calmer et re-fonctionner normalement ?*

Prof. Joly : oui, c'est ce qu'on a pu montrer avec le RITUXIMAB.

Question : *Pourquoi ne donne-t-on pas du RITUXIMAB directement ?*

Prof. Joly : On ne donne pas du RITUXIMAB immédiatement en première intention pour deux raisons :

*d'une part parce qu'il faut attendre les résultats de l'essai évaluant l'efficacité du RITUXIMAB utilisé dès le début de la maladie,

*d'autre part à cause des effets secondaires possibles du RITUXIMAB.

Le RITUXIMAB est un médicament qui est très efficace, mais qui peut dans des cas exceptionnels avoir des effets secondaires graves, voire mortels, notamment la possibilité de leucoencéphalite, c'est-à-dire une sorte de démence progressive, un peu comme la maladie de la vache folle, maladie qui est très rare mais qui est mortelle dans tous les cas. Le RITUXIMAB peut entraîner le fameux syndrome de LYELL, c'est-à-dire un décollement sévère de la peau (25% de mortalité). **Ce sont des effets secondaires qui sont exceptionnels, mais qui sont extrêmement graves.** Ces effets secondaires très graves n'ont jamais été observés chez des patients atteints de maladie bulleuse mais ont été dans d'autres maladies dans lesquelles le rituximab est également utilisé. De la même façon, il faut tenir compte du risque d'infection, bien entendu. Donc avant d'autoriser un médicament ayant potentiellement des effets secondaires, **il faut d'abord montrer à l'Agence de Sécurité du Médicament qu'on a une étude qui montre que ce médicament est efficace**, ce qu'on

essaie de faire dans le Pemphigus, et ce qui n'a jamais été fait dans la Pemphigoïde cicatricielle. Et **ensuite il faut convaincre les autorités de santé que le rapport entre le bénéfice est favorable c'est à dire que le bénéfice est grand et les risque très faibles**. A titre d'exemple un comité d'éthique ne vous laissera jamais utiliser du RITUXIMAB dans une pemphigoïde cicatricielle, quand le malade a quelques lésions dans la bouche qui sont habituellement facilement contrôlées par la DISULONE. Le comité d'éthique va préconiser de maintenir ce malade avec de la DISULONE et de n'utiliser des médicaments qui pourraient avoir un risque d'effets secondaires supérieurs à la DISULONE.

Question : *Une responsable de l'association indique que les malades sont très inquiets quand ils sont dans une situation où on leur propose de leur administrer du RITUXIMAB et demande quel est le pourcentage de malades traités au RITUXIMAB qui déclenchent ces effets secondaires mortels (leucoencéphalite, maladie de LYELL... etc.), parce qu'à l'association on n'a pas eu connaissance de cas de ces effets secondaires rares ?*

Prof. Joly : La raison en est qu'il ne s'est rien passé du tout et **ces effets secondaires n'ont pas été rencontrés avec les malades au contact de l'association[rire]**. Il ajoute que ces leucoencéphalites sont liées à la réactivation d'un virus qu'on a tous dans le cerveau et qui reste quiescent, c'est-à-dire latent, dormant. Il ne se multiplie pas. Ce risque d'encéphalite a été décrit au cours des lymphomes, qui sont des cancers des ganglions, qui sont traités par de la chimiothérapie.

Le RITUXIMAB a permis d'augmenter le taux de rémission de ces lymphomes (cancer des ganglions), en multipliant pratiquement par deux le taux de guérison, ce qui a été un progrès considérable en hématologie. L'essentiel (95%) de l'utilisation du RITUXIMAB a été dans les lymphomes (cancers des ganglions), dans lesquels les malades sont très immunodéprimés, du fait de leur cancer ganglionnaire qui en soi est un facteur majeur d'immunosuppression, par la chimiothérapie, et par le RITUXIMAB. Dans ces conditions de grande immunosuppression, **il y a eu des cas de réactivation de ce virus dans le cerveau, qui conduit à cette encéphalite**, qui est mortelle et un peu similaire à l'encéphalite bovine spongiforme de la vache folle.

Puis le RITUXIMAB a été utilisé dans les maladies auto-immunes, et en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde, et il y a eu trois cas de décrits dans la Polyarthrite rhumatoïde, mais sur ces centaines de milliers de prescriptions du RITUXIMAB. Les personnes qui ont une polyarthrite rhumatoïde sont globalement beaucoup plus immunodéprimées que les malades ayant un Pemphigus ou une Pemphigoïde, dans la mesure où ils ont pris de la cortisone pendant très longtemps, et très souvent un ou deux immunosuppresseurs avant la cortisone, et très souvent des anti-TNF. **Alors qu'il y a eu 60 cas décrits dans les lymphomes, il y a eu trois cas décrits dans la polyarthrite rhumatoïde. Et jusqu'à présent dans les maladies bulleuses auto-immunes, il n'y a eu aucun cas de décrit.** Mais ce risque reste très présent à l'esprit. Il a eu une discussion très serrée avec le comité d'éthique à Rouen à ce sujet ; et c'est la raison pour laquelle il ne faut pas utiliser des médicaments ayant des effets secondaires potentiellement graves comme le RITUXIMAB (même s'ils sont rares) en s'affranchissant des autorisations réglementaires notamment examens et autorisation du comité d'éthique, assurance, information et consentement des malades et obligation des déclarer d'éventuels effets secondaires aux agences réglementaires. La question était sur le fait d'utiliser le RITUXIMAB en première intention

chez des patients qui ont un Pemphigus moyen et pas très sévère : est-ce que le fait de leur faire prendre ce risque, certes minime, est éthique ou ne l'est pas ?

La question qui a été débattue avec le comité d'éthique était que si jamais il y avait un malade qui développait une LEMP (leuco encéphalopathie multifocale progressive), suite à ce traitement, alors qu'il avait un Pemphigus d'intensité modérée qui aurait pu être traité sans RUTUXIMAB avec des doses de cortisone pas trop élevées, ne prenons-nous pas un risque pour les malades ? En effet, la question mérite d'être posée, qu'il s'agisse de Pemphigus, de Pemphigoïde cicatricielle ou autre ; surtout quand on envisage de traiter des malades pour lesquels le traitement ordinaire (Disulone ou Cortisone) pourrait être efficace.

A l'inverse, on peut dire que pour ces malades-là, le traitement avec de la cortisone pendant plusieurs années et des immunosuppresseurs, dont on connaît bien les effets secondaires, on espère le diminuer franchement en utilisant le RITUXIMAB, parce que cela va permettre de donner beaucoup moins de cortisone qu'actuellement. Et donc le comité d'éthique a donné son accord et indiqué qu'il était convaincu que ce que l'on espère apporter avec ce traitement va être très nettement supérieur au risque éventuel lié à l'utilisation du RITUXIMAB. Mais si jamais on avait cet effet secondaire-là (LEMP), on devrait probablement arrêter l'étude immédiatement.

Il est indispensable en recherche que ce type de problématique soit tranchée par un comité d'éthique (composé de nombreuses personnes non médecin), et non pas décidé par un médecin en dehors de tout cadre réglementaire.

Question : Quel est le délai entre la prise du RITUXIMAB et cet effet néfaste de celui-ci ?

Prof Joly : Les effets secondaires, notamment les risques d'encéphalite, ont été décrits plusieurs mois ou années après le traitement ; parce que le virus dans le cerveau se multiplie lentement.

Question : Est-ce que la Disulone peut soigner la maladie de Hailey-Hailey ?

Prof Joly : Non, pas à ma connaissance.

Question : Est-ce qu'il y a un traitement pour la maladie de Hailey-Hailey ? Contre les crevasses ?

Prof Joly : Globalement le traitement de la maladie de Hailey-Hailey ce sont les antibiotiques en comprimés et les crèmes à la cortisone en application locale. En fait, le traitement de cette maladie n'a pas beaucoup progressé depuis 30 ans : il y a 30 ans, on utilisait déjà ces traitements. Ce traitement marche très moyennement. Maintenant on essaie de faire du laser, ce qui peut marcher de temps en temps. On fait une fibrose dans le derme. Mais en fait il n'y a pas de traitement satisfaisant actuellement pour la maladie de Hailey-Hailey.

Question : Quels sont les effets secondaires principaux avec la prise orale de cortisone ?

Prof Joly : Les effets secondaires principaux d'une prise orale de cortisone sont :

- la prise de poids, qui est liée à la rétention de sel, parce que la cortisone fait que le rein va moins éliminer de sel. Quand on retient du sel, on retient une quantité d'eau, parce qu'il faut que la concentration de sel dans le sang soit toujours la même, de 9 grammes pour 1000. Si on retient 9 grammes de sel, on retient 1 litre d'eau (pour maintenir la même concentration) et on prend 1 Kg de poids ; Si vous retenez 2 grammes de sel chaque jour (en plus de ce qu'on a besoin), on retient 60 grammes de sel en un mois (2g x 30 jours = 60 g) et on prend 7 Kg (60g / 9 g/L = 7 litres d'eau (équivalent à 7 Kg),
- aggravation de l'hypertension artérielle, chez les gens qui ont une insuffisance cardiaque, parce que retenant de l'eau, alors dans le compartiment des vaisseaux, la pression va augmenter, parce qu'il y a plus d'eau. C'est comme un circuit : si on réinjecte un litre d'eau dans le circuit, la pression va augmenter ;
- l'insuffisance cardiaque ;
- l'effet le plus spectaculaire est la redistribution des graisses au niveau du visage. La cortisone fait prendre de la graisse au niveau de ce qu'on appelle « les boules de Bichat », au niveau du cou, par un mécanisme qu'on ne comprend pas très bien. Il y a des médicaments qui re-répartissent les graisses dans les deux sens. La cortisone a pour effet de rendre le visage rond. On parle du visage cushingoïde, par analogie avec la maladie de Cushing, dans laquelle il y a une hypersécrétion anormale de cortisol par les glandes surrénales. Les médicaments et trithérapies utilisées par les malades du VIH ont l'effet inverse : ils font fondre la graisse et ces malades ont un visage qui est émacié ; et on est obligé de leur faire de la chirurgie esthétique en injectant de la graisse, parce que sinon ils ont un aspect presque cadavérique tellement la graisse a fondu.
- favoriser le diabète ;
- favoriser les infections, de tous types ;
- fragiliser les os, avec un risque de fracture(s) ;
- fragiliser les muscles, avec une faiblesse musculaire, notamment au niveau des cuisses ;
- fragiliser la peau : les personnes qui ont pris beaucoup de cortisone ont souvent des taches violettes, parce que la peau s'est affinée, et au moindre coup les petits vaisseaux claquent sous la peau générant des taches violettes de sang sous la peau. Cette atrophie de la peau est irréversible ;
- favoriser la pousse de poils chez les femmes, effet secondaire très gênant chez un certain nombre de femmes, qui se mettent à avoir du duvet sur le visage ;
- la cortisone au long court peut favoriser la cataracte, c'est-à-dire l'opacification du cristallin de l'œil ; ceci s'opère facilement aujourd'hui ;
- la cortisone augmente la tension oculaire, pour la même raison, du fait de l'augmentation de la quantité d'eau dans le circuit, qui fait augmenter la tension oculaire.

Par ailleurs, plus la prise de cortisone est élevée, plus le patient aura d'effets secondaires. On peut dire qu'au-delà de 20mg par jour de cortisone, beaucoup de patients vont avoir des effets secondaires. En dessous de 7mg par jour, il n'y a pratiquement pas d'effet secondaire. Et entre 7 et 20 mg par jour de cortisone, le patient va avoir plus ou moins d'effets secondaires.

L'effet secondaire de la cortisone en crème est surtout d'atrophier la peau. C'est beaucoup moins le cas en cas de l'application sur les muqueuses. La peau devient très fine, et dès que la personne se cogne la peau se déchire. La peau reste très longtemps fragilisée après une application locale de cortisone. Cela ne revient pas en arrière ; c'est comme le vieillissement : il est rare que l'on revienne en arrière.

Question : *Une responsable de l'association indique qu'il ne faut tout de même pas être trop pessimiste.*

Prof. Joly : C'est tout l'intérêt de cette recherche, qui pourrait permettre de diminuer les doses de cortisone et les durées de traitement.

Question : *Un malade avec une Pemphigoïde cicatricielle diagnostiquée et traitée avec de la Disulone peut-il avoir une atteinte des yeux ?*

Prof. Joly : Il est très rare qu'une Pemphigoïde cicatricielle se mette à devenir grave, avec par exemple une atteinte des yeux, alors qu'elle a été pendant plusieurs années localisée au niveau de la bouche. En effet, les formes graves de Pemphigoïde cicatricielle, comme de Pemphigus et de ce type de maladies, se manifestent le plus souvent dès le début de la maladie ou tout du mois assez rapidement. Quand on a la chance d'avoir une de ces maladies dans une forme peu grave elle reste en général ainsi et il n'y a pas d'atteinte plus grave.

E) Recherche concernant les maladies plus rares (Pemphigoïde cicatricielle, Epidermolyse bulleuse acquise...)

Concernant ces autres maladies, la recherche est très en retard par rapport à la recherche sur les deux maladies précédentes, **parce que ce sont des maladies très rares, très hétérogènes, pour lesquelles les financements en vue d'une recherche sont très difficiles à obtenir.** Par conséquent, tout ce qu'on a en matière de recherche est constitué de petites séries de patients indiquant que l'on a soigné tant de malades de telle manière et en général la conclusion de ces études est toujours la même, à savoir de que les auteurs suggèrent que le traitement qu'ils ont utilisé a eu un effet favorable. Seulement ce type de résultat est difficile à objectiver quand il n'y a pas de « groupe contrôle ». Constituer un « groupe contrôle » traité avec un autre traitement dans des maladies très rares est quelque chose de difficile. Quand on dispose d'un « groupe contrôle » pour réaliser l'étude cela implique d'avoir plus d'argent et dans ces maladies-là c'est encore plus difficile d'obtenir des financements pour mener des études.

Par exemple, **il y a eu deux grandes études versus placebo** (« médicament » dans lequel il n'y a pas de molécule active). Il est vrai que les gens pensent à tort que mener une étude versus placebo avec un groupe dans lequel les patients n'ont pas de médicament mais un placebo n'est pas éthique. Evidemment, il y a des maladies pour lesquelles on ne se permettrait pas de mener une telle étude contre placebo, parce que cela reviendrait à mettre la vie des patients en danger et ce ne serait pas éthique. Par exemple dans le cas d'un patient ayant un cancer métastasé, ce ne serait pas éthique de traiter un bras par une

chimiothérapie et l'autre avec un placebo. Dans une étude pour ce type de maladie, on mettra dans un bras une nouvelle chimiothérapie et dans l'autre bras ce qu'il y a de mieux en l'état actuel des connaissances.

Mais il y a des domaines dans lesquels le placebo est **indispensable**. Par exemple, il y a eu **une étude il y a quelques années sur la survie après un infarctus du myocarde**. En effet, une des raisons de décès dans les années qui suivent un infarctus est ce qu'on appelle la mort subite, qui est liée à un trouble du rythme cardiaque : le ventricule se met à fibriller, le cœur s'arrête de battre et la personne est morte. Il y a eu un essai retentissant sur la prévention de ces troubles du rythme avec un médicament anti-arythmique versus placebo et l'essai **a montré qu'il y avait une surmortalité dans le bras ayant pris le médicament anti-arythmique par rapport au bras ayant pris un placebo**.

Il y a eu **un autre essai dans le syndrome de LYELL**, dans lequel les personnes sont décollées comme des grands brûlés, du fait de la prise d'un médicament auquel le patient était allergique. On pensait du fait du mécanisme de cette maladie, avoir trouvé un médicament qui pourrait permettre de bloquer cette maladie. Ce médicament a été testé versus placebo et au bout de 20 ou 30 malades, on s'est aperçu qu'il y avait une surmortalité dans l'un des deux bras. Naturellement, dans ce type d'essai qu'on appelle « en insu », ni le malade ni les médecins ne savent le médicament qui est administré. Et il y a toujours un comité de surveillance qui vérifie que l'étude ne devient pas non éthique. Dans le cas de cette étude, du fait qu'on s'est aperçu qu'il y avait une surmortalité importante, l'aveugle a été levé ; et on s'est aperçu que **la surmortalité était du côté des patients ayant pris le médicament et non du côté des patients ayant pris le placebo**.

Il ne faut donc pas penser que parce qu'il y a un bras avec des patients prenant un placebo, alors l'étude n'est pas éthique. Ce n'est pas le cas. Bien entendu, dans le cas des études contre placebo, ce qu'on cherche à déterminer c'est si le médicament que l'on teste a plus d'efficacité que le placebo, mais ce n'est pas toujours le cas.

IV - Le RITUXIMAB

A) Qu'est-ce que le RITUXIMAB

Le RITUXIMAB est un médicament qui va aller détruire les lymphocytes de l'organisme, qui fabriquent les auto-anticorps qui eux-mêmes vont se fixer sur les cellules et entraîner le fait que les cellules s'écartent les unes des autres.

Le RITUXIMAB est lui-même un anticorps. Il va reconnaître une molécule qui s'appelle CD20, qui est un récepteur à la surface des lymphocytes B. Donc, le RITUXIMAB va se fixer sur cette molécule CD20 et, par un mécanisme complexe, aller tuer les lymphocytes B, mais pas tous les autres lymphocytes. **Le RITUXIMAB va aller tuer spécifiquement les lymphocytes qui fabriquent les anticorps. Mais il y a de nombreuses autres catégories de lymphocytes, sur lesquelles le RITUXIMAB ne fera rien ; et c'est la raison pour laquelle le**

RITUXIMAB est relativement bien toléré. En revanche, le RITUXIMAB ne va pas différencier les lymphocytes qui fabriquent les anticorps qui protègent la personne et les lymphocytes qui fabriquent les anticorps à effet négatif qui sont responsable de la maladie. **Le RITUXIMAB détruit tous les lymphocytes qui secrètent des anticorps.**

B) Utilisation du RITUXIMAB pour le pemphigus

Le RITUXIMAB a initialement été utilisé dans des cas de Pemphigus sévères résistants aux fortes doses de cortisone, ou chez des malades qui avaient déjà rechuté de nombreuses fois, et à chaque fois il avait été nécessaire de ré-augmenter les doses de cortisone. Le RITUXIMAB a aussi été utilisé en première intention chez des patients qui avaient une contre-indication sévère à la cortisone, parce qu'ils avaient eu des effets secondaires important du traitement.

Globalement, **l'étude menée par le Groupe Bulle Français a montré que 80% de ces patients étaient mis en rémission, suite au traitement avec le RITUXIMAB,** c'est-à-dire qu'on avait pu cicatriser 80% de ces malades, avec une diminution drastique des doses de cortisone qu'ils prenaient.

Par ailleurs, une étude américaine a été publiée à peu près à la même époque. Les deux études ont été publiées dans le « New England Journal of Medicine », qui a rapporté le même taux d'environ 80% dans les deux études. Depuis, il y a eu 400 cas, qui ont été publiés dans la littérature, de traitement par le RITUXIMAB qui ont confirmé ce taux de 80% de rémission. C'est pourquoi dans la recherche en médecine il faut être très honnête, parce que d'autres équipes de recherche essaient également, et il est facile de voir si les résultats sont reproductibles ou pas. Ainsi ce taux de 80% de patients cicatrisés avec une baisse des doses de cortisone est admis dans la littérature. Le problème vient du fait que dans cette étude nous avons observé 20% de rechutes à 2 ans, et 30% de rechutes à 3 ans, ce qui n'est pas très étonnant, dans la mesure où c'est un anticorps qui va rester dans l'organisme quelques semaines. On peut donc concevoir, dans le cas d'une telle maladie chronique, qu'une injection d'anticorps, qui restent quelques semaines, améliore la maladie et qu'ensuite la maladie rechute. C'est conceptuellement tout à fait normal, parce qu'il n'y a plus de médicament dans l'organisme.

C'est pourquoi notre équipe de recherche, dans une **deuxième étude**, a cherché à évaluer ce **qu'étaient devenus, au bout de 6 ans, les malades qui avaient été traités par le RITUXIMAB.** Ce que l'on a observé est que globalement **un tiers de ces malades, qui avaient été traités avec le RITUXIMAB 6 ans auparavant, n'avaient jamais rechuté.** C'est-à-dire qu'ils ont bénéficié de leurs deux perfusions de RITUXIMAB, à deux semaines d'intervalle, et la maladie a guéri et pour eux cela a été terminé du fait qu'ils n'ont jamais rechuté. Par ailleurs, deux tiers des malades traités six ans auparavant avec le RITUXIMAB, ont eu une ou plusieurs rechutes au cours des six ans d'évolution. La plupart de ces patients ont été retraités par le RITUXIMAB au moment des rechutes, et ils ont été à nouveau mis en rémission. Ceci veut dire que chez ces personnes-là (les deux tiers), le RITUXIMAB n'a pas permis de guérir définitivement la maladie. En revanche concernant le tiers de malades qui n'ont pas rechuté après six ans, suite au traitement avec le RITUXIMAB, c'est une nouvelle et

un résultat de ces recherches : **on est capable de guérir définitivement, par une intervention thérapeutique, une maladie auto-immune chronique, qui normalement évolue pendant des années.** Et pour ces malades, on a pu arrêter le traitement. Cela ne s'était presque jamais vu. Donc dans ces recherches, on s'est particulièrement intéressé à ce tiers de malades, pour voir ce qui se passait pour que le RITUXIMAB puisse ainsi guérir une maladie dont l'évolution est habituellement chronique.

Parmi les 80% de patients en rémission avec le RITUXIMAB, il y a un tiers qui n'a jamais rechuté après six ans, et deux tiers qui ont rechuté dans ce délai.

C) Le mécanisme d'action du RITUXIMAB sur le système immunitaire

On peut se demander quel est le mécanisme du RITUXIMAB et comment il se fait qu'on a pu changer à ce point le système immunitaire ? En effet, le médicament reste dans le sang trois ou quatre semaines, délai au-delà duquel il n'y a plus de médicament dans le sang.

*La première chose que l'on a faite a été de compter le nombre de lymphocytes B qui sont détruits par l'administration de RITUXIMAB. **On part d'une valeur (quantité de lymphocytes B) qui est moyenne, et au bout de deux semaines le taux de lymphocytes B est à zéro.** Puis, la moelle osseuse va commencer à fabriquer à nouveau des lymphocytes B, et **le taux de lymphocytes B va remonter, environ six à neuf mois après la perfusion de RITUXIMAB.** Cependant, cette remontée est lente et on a observé qu'à deux ans, le taux moyen de lymphocytes B était encore très nettement inférieur à la valeur avant le traitement. On a observé aussi que six ans après le traitement, le taux de lymphocytes B avait remonté mais restait cependant inférieur à la valeur initiale. Ceci veut dire que **la moelle osseuse va, pendant plusieurs années, fabriquer quand même moins de lymphocytes B qu'avant le traitement avec le RITUXIMAB, sans que l'on comprenne très bien pourquoi.**

*La deuxième modification qui a été observée est qu'il y a **globalement deux grandes catégories parmi les lymphocytes B : les lymphocytes B naïfs et les lymphocytes B matures.**

Les lymphocytes B naïfs sont des lymphocytes qui n'ont pas d'expérience de microbes, ils n'ont pas encore été confrontés à tous les antigènes existants. Les lymphocytes B naïfs sont ceux que l'on a dans le sang de cordon ombilical de nouveau-né.

Les lymphocytes B matures sont ceux que nous avons tous et qui fabriquent leurs anticorps contre tel virus ou telle bactérie. **Ainsi chez un adulte normal, on a surtout des lymphocytes B matures et peu de lymphocytes B naïfs.** Alors que chez le nouveau-né, c'est l'inverse : on a surtout des lymphocytes B naïfs et peu de lymphocytes B matures. Le nouveau-né va mettre une dizaine d'années à acquérir ce qu'on appelle un « répertoire », c'est-à-dire à transformer les lymphocytes B naïfs en lymphocytes B matures, ce qui lui permettra de se défendre contre tous les microbes rencontrés au cours de la vie. Un enfant met dix ans à se constituer ainsi des lymphocytes B matures.

On observe ce mécanisme **après une administration de RITUXIMAB : les lymphocytes B matures sont détruits par le RITUXIMAB.** Mais concernant les lymphocytes B naïfs, le

mécanisme est inverse : après la perfusion de RITUXIMAB, la moelle osseuse, va surtout fabriquer des lymphocytes B naïfs. Autrement dit, **après la destruction initiale des lymphocytes B par le RITUXIMAB, la moelle osseuse reconstitue au bout de plusieurs mois un répertoire qui est fait de beaucoup plus de lymphocytes B naïfs que de lymphocytes B mémoire, comme le répertoire d'un nouveau-né.**

*On a observé une troisième chose : **il y a une troisième catégorie de lymphocytes B qui ressortent. Ce sont des lymphocytes B régulateurs. Cette troisième catégorie de lymphocytes B contrôle et diminue les défenses immunitaires. C'est probablement ces lymphocytes B régulateurs qui font que les malades ne rechutent pas.** Le taux de lymphocytes B régulateurs est d'autant plus élevé lorsque le malade n'a pas fait de rechute. Les malades qui rechutent auront beaucoup moins de ces lymphocytes B régulateurs.

Par la suite on a été capable d'aller trier les lymphocytes B du sang et d'identifier ceux qui sont spécifiques de la desmogléine, c'est-à-dire non pas ceux qui fabriquent des anticorps contre tous les microbes, mais spécifiquement ceux qui fabriquent des anticorps contre la desmogléine, ce qui rend malade (Pemphigus), ce qui correspond à 1 lymphocyte sur 100.000. Donc quand on trie environ 10 millions de lymphocytes B, et il faut partir de 80 à 100 millilitres de sang, on en récupère environ une vingtaine. Et pour isoler ces cellules-là, il faut des instruments de tri sophistiqués. Ainsi **parmi les malades, chez le tiers environ qui sont en rémission et guéris et dont le taux d'anticorps est faible, ceux-ci n'ont plus de lymphocytes B reconnaissant la desmogléine : ils n'ont plus ni les lymphocytes B sécrétant la desmogléine, ni d'anticorps.** Ces patients sont vraisemblablement guéris, parce que la moelle osseuse, après la destruction initiale des lymphocytes B par le RITUXIMAB, va générer des lymphocytes B, mais qui ne sont plus les mêmes que lorsque la personne était malade. **La moelle osseuse va générer pendant des années et des années des lymphocytes B qui ne sont plus les mêmes. Voilà quel est le mécanisme.**

L'article relatif à cette recherche a été publié dans « science medecine », qui est une des publications scientifiques les plus prestigieuses. **On a aussi observé que parmi les malades traités en première intention c'est à dire dès le début de la maladie, on avait un très fort pourcentage de patients qui étaient en rémission complète et guéris, versus 20% seulement des personnes qui étaient guéries parmi ceux qui avaient été traités tardivement, c'est-à-dire au bout de plusieurs années de leur maladie.** Ainsi l'administration de RITUXIMAB marche beaucoup mieux lorsqu'elle est faite au début de la maladie que lorsque la personne est malade depuis plusieurs années déjà.

Par ailleurs une équipe de recherche italienne a montré que parmi les personnes traitées avec du RITUXIMAB, ceux qui étaient en rémission complète avaient été traités douze mois en moyenne après le début de leur maladie, alors que ceux qui étaient en rémission incomplète avaient été traités en moyenne 48 mois après le début de leur maladie. Cette équipe de recherche a ainsi retrouvé un peu le même résultat que le nôtre.

Ce travail nous a donné l'idée de cet essai qui va être terminé d'ici quelques semaines, qui est d'utiliser le RITUXIMAB en première intention, dès le début de la maladie, dans le but de guérir la maladie, en se disant que l'on va ainsi guérir un grand nombre de malades. L'hypothèse a été de se dire qu'on va guérir environ 70% des malades en les traitant avec du RITUXIMAB en première intention. Le critère de jugement était la

rémission complète, sans traitement, c'est-à-dire la guérison. Pour calculer le nombre de malades nécessaires pour cette étude, on escomptait avoir 70% des malades qui obtiendrait la rémission complète sans traitement suite à une administration de RITUXIMAB, versus probablement environ 30% chez les malades traités avec le traitement standard qui est la cortisone. On espérait non seulement améliorer le résultat, mais gagner sur les deux tableaux, c'est-à-dire non seulement améliorer le pronostic, mais en plus en donnant moins de cortisone ; ce qui revenait à faire mieux en donnant moins de cortisone. Cet essai comparait : le bras traitement standard avec de la cortisone (1mg de cortisone par Kg à 1,5mg de cortisone par Kg, ce qui est le standard actuel, quantité diminuée sur une période de un an à un an et demi) versus le bras avec une injection de RITUXIMAB en première intention avec une sorte de rappel au bout d'un an et un deuxième rappel au bout de 18 mois et en donnant deux fois moins de cortisone (0,5mg par Kg de cortisone, en arrêtant non pas en un an à un an et demi, mais en trois à six mois).

Ceci revenait à donner moins de cortisone au départ et à arrêter beaucoup plus vite, en sus de l'injection de RITUXIMAB, donc à diminuer la dose totale de cortisone par sept, sur une période de deux ans.

En donnant beaucoup moins de cortisone, on escomptait diminuer les effets secondaires, du fait que la quantité administrée était beaucoup moindre. On espérait augmenter l'efficacité du traitement, puisqu'on espère que 70% des malades soient en rémission complète.

A ce stade, l'étude n'est pas encore terminée ; mais bien entendu nous sommes allés regarder ce qui se passait dans le bras RITUXIMAB, et notamment pour des raisons éthiques : vérifier que tout se passait bien.

Ce qu'on a observé sur les études intermédiaires est que, 80% environ des malades traités par le RITUXIMAB étaient en rémission complète et avaient pu arrêter leur traitement à la cortisone à six mois du début du traitement, et ce chiffre (à peu près 80%) se maintenait un an après. On a aussi regardé quelle était la mortalité, ce qui est très important. En général, la mortalité du Pemphigus est de l'ordre de 10% à un an, et de 15% à deux ans. Avec un échantillon de 90 malades, on aurait dû avoir selon ces statistiques de 9 à 13 décès. Dans cet essai, nous avons eu 0 décès, probablement pour deux raisons : la première est que les malades étaient sélectionnés et les patients très âgés n'ont pas été inclus dans cet essai, et la seconde est que certains malades tirés au sort pour recevoir le traitement standard par la cortisone ont été sortis de l'essai par les investigateurs après la survenue d'effets secondaires de la cortisone. Ces malades ont été secondairement traités par du RITUXIMAB, ce qui a permis de rapidement diminuer les doses de cortisone, évitant ainsi probablement la survenue d'autres effets secondaires graves, voire potentiellement mortels.

Donc si l'on confirme ce résultat à deux ans, c'est à dire que l'on peut amener 70 à 80% des malades en rémission en leur permettant d'arrêter les corticoïdes, ce sera alors un progrès considérable.

D) Et demain ?

Ce qui est très curieux c'est que plusieurs firmes pharmaceutiques, jusqu'alors peu intéressées par cette maladie, désormais s'y intéressent : **il y a deux essais internationaux qui vont être « montés », pour utiliser le RITUXIMAB soit en première intention soit dans**

des rechutes. Ce sont des essais dans le monde entier. Ce qui a fait que l'industrie pharmaceutique finit par s'intéresser à cette maladie c'est parce que, premièrement le RITUXIMAB a « fini sa carrière » et tombe dans le domaine public. Le RITUXIMAB a « fait sa carrière » dans les lymphomes, cette molécule va être disponible en tant que médicament générique et la communauté scientifique se dit « pourquoi pas l'utiliser dans d'autres maladies plus rares ?

Une seconde raison pour cet intérêt est que plusieurs laboratoires commencent à élaborer des études dans le domaine des maladies rares.

Certaines firmes élaborent des molécules ayant un mécanisme d'action plus complexe qui ne vont pas détruire les lymphocytes B, mais les empêcher de s'activer et de fabriquer des anticorps ce qui est potentiellement intéressant pour le traitement du Pemphigus. Il y a ainsi presque un « trop-plein » d'essais pour des malades qui sont peu nombreux.

Nous avons décidé de prolonger d'une troisième année l'essai que nous avons conduit, parce que nous anticipons une demande des « reviewers » (relecteurs) auxquels nous allons envoyer cette étude. Ils vont nous demander ce qui se passe à distance de la dernière perfusion de RITUXIMAB.

Il est en effet très important de déterminer si les patients vont rechuter ou pas, ce que l'on ne sait pas à l'heure actuelle.

Question : *Un proche a été traité par du RITUXIMAB, mais en quatre injections à une semaine d'intervalle. Pourquoi ?*

Prof Joly : C'est ainsi dans le protocole initial d'administration du RITUXIMAB dans les lymphomes, les cancers des ganglions. On donne quatre fois une petite dose, plutôt que deux fois une dose moyenne, pour une dose totale identique (deux grammes). Maintenant on fait deux injections et non quatre parce que c'est plus pratique.

Question : *Quels sont les effets secondaires du RITUXIMAB ?*

Prof Joly : Les effets secondaires qui ont été décrits avec le RITUXIMAB sont essentiellement des effets secondaires infectieux, en sachant qu'il faudrait faire la part des effets secondaires dus au RITUXIMAB, de ceux dus à la cortisone, ce qu'il est difficile possible de faire, puisque les deux médicaments sont administrés ensemble.

Question : *Le proche dont je parlais n'a été traité qu'avec du RITUXIMAB et ce sans cortisone. Qu'en pensez-vous ?*

Prof Joly : C'est un cas qui est plus facile pour déterminer l'origine d'un effet secondaire, parce qu'il n'y a qu'un médicament et non deux, alors que quand deux médicaments sont administrés, il est impossible de dire à quel médicament attribuer les effets secondaires.

Par ailleurs les autres effets secondaires du RITUXIMAB qui ont été décrits, comme ces cas d'encéphalite, n'ont pas été décrits au cours du Pemphigus ou de la Pemphigoïde ; les cas d'allergie ou de syndrome de LYELL non plus. Cependant les effets secondaires qui ont été

décrits, ce sont des réactions allergiques lors de la perfusion : apparition d'urticaire, poussées de tension, hypotension, ou des malaises ; ce qui est assez facilement résolu.

Question : *Une responsable de l'association indique que plusieurs malades rapportent avoir été extrêmement fatigués après une administration de RITUXIMAB, ce pendant deux à trois mois. Qu'en pensez-vous ?*

Prof Joly : C'est difficile de faire la part de choses entre la maladie, le traitement, d'autres facteurs. En principe, c'est un médicament qui n'a pas de raison d'entraîner de fatigue particulière.

Question : *Les résultats du RITUXIMAB sont-ils transposables à d'autres maladies bulleuses auto-immunes ?*

Prof Joly : J'ai terminé un essai dans la Pemphigoïde bulleuse, où les résultats obtenus avec le RITUXIMAB sont beaucoup moins spectaculaires, parce qu'il y a une mortalité associée à la Pemphigoïde bulleuse (PB), qui n'a pas diminué. Elle est de l'ordre de 30% environ au bout d'un an, ce qui est la mortalité habituelle de cette maladie. La Pemphigoïde bulleuse est une maladie qui atteint des personnes souvent très âgées et c'est une maladie différente de la Pemphigoïde cicatricielle. Pratiquement tous les patients ayant une PB qui ont été traités avec le RITUXIMAB ont rechuté dans les deux ans. L'efficacité du RITUXIMAB est bien moindre dans la Pemphigoïde bulleuse que dans le Pemphigus.

Question : *Quelle est la différence entre ces maladies (Pemphigus, Pemphigoïde bulleuse, Pemphigoïde cicatricielle) ?*

Prof Joly : La Pemphigoïde cicatricielle est une maladie qui atteint surtout les muqueuses. La Pemphigoïde bulleuse est une maladie qui atteint surtout la peau. L'âge des malades est également différent : pour la Pemphigoïde bulleuse, l'âge moyen est de 83 ans ; et pour la Pemphigoïde cicatricielle, l'âge moyen est autour de 70 ans.

Question : *Qu'en est-il quand il y a atteinte des muqueuses et de la peau ?*

Prof Joly : On peut avoir des Pemphigoïdes bulleuses avec également atteinte des muqueuses, mais c'est rare : c'est 20% des cas de Pemphigoïde bulleuse. Par ailleurs, concernant les Pemphigoïdes cicatricielles, 90% des cas ont une atteinte muqueuse soit exclusive soit très prédominante. Ce qui est intéressant, c'est que dans les deux maladies, c'est la même protéine qui est reconnue, à savoir une protéine qui colle la première assise de cellule épidermique au derme. Sauf que, dans les deux maladies, ce n'est pas la même extrémité de la protéine qui est reconnue par les anticorps et cela se joue à quelques microns près. Ce mécanisme différent donne deux maladies qui n'ont rien à voir l'une avec l'autre : la Pemphigoïde bulleuse va atteindre des personnes habituellement très âgées avec des lésions sur la peau ; la Pemphigoïde cicatricielle va donner des lésions des muqueuses, chez des personnes plus jeunes, avec une évolution très chronique. L'endroit où se fixent les anticorps est différent mais est très proche entre ces deux maladies. On ne sait pas du tout pourquoi deux bouts différents de la même protéine entraînent des maladies aussi différentes l'une de l'autre.

Question : *Que se passe-t-il quand on a une atteinte du larynx ?*

Prof Joly : Quand on a une atteinte du larynx, soit cela guérit sans séquelle, soit cela guérit mais avec une rétraction du larynx. Le risque en cas d'atteinte au niveau du larynx est l'apparition d'une telle rétraction du larynx, ce qu'on appelle une sténose. Cela entraîne le fait que les personnes ont du mal à respirer, ou du mal à avaler quand cela atteint l'œsophage. C'est alors une indication pour utiliser des immunosuppresseurs forts, car c'est une évolution grave de la maladie. On utilise notamment l'ENDOXAN dans ce cas-là.

Question : *Comment peut-on faire la différence entre les deux maladies (Pemphigoïde bulleuse et Pemphigoïde cicatricielle)? Je suis atteinte depuis trois ans, j'ai été traitée avec différents médicaments, mais je ne sais pas avec certitude de laquelle de ces maladies je suis atteinte. Quel examen permet de poser le diagnostic de la maladie exacte avec certitude.*

Prof Joly : Souvent l'examen qui permet de différencier entre les maladies possibles est ce qu'on appelle l'immuno-microscopie électronique (IME), mais cet examen ne se fait que dans très peu de centres (par exemple à Paris dans l'équipe du Prof. Prost et à Rouen dans mon équipe). Cet examen permet de localiser les dépôts d'anticorps ce qui permet de différencier les maladies quasiment avec certitude. Pour cela il faut refaire une biopsie de peau.

Question : *Est-il exact que dans la Pemphigoïde bulleuse il n'y a pas d'atteinte au visage ?*

Prof Joly : Oui, la Pemphigoïde bulleuse est une maladie qui atteint essentiellement le tronc et les membres, sans que l'on ne sache pourquoi. Alors que la Pemphigoïde cicatricielle atteint préférentiellement le visage, mais on ne sait pas pourquoi non plus.

Question : *Un de mes parents, 86 ans, a déclaré il y a deux mois une Pemphigoïde bulleuse, avec une atteinte sévère au niveau des membres, des mains et des pieds, ainsi qu'au niveau du visage, avec des bulles impressionnantes au niveau du visage. Est-ce bien un cas sévère ?*

Prof Joly : Comme toujours dans la vie, il peut y avoir des exceptions, mais habituellement la Pemphigoïde bulleuse n'atteint pas le visage, ou alors très peu.

Question : *Est-ce que le stress influe sur ces maladies ?*

Prof Joly : Le stress influe sur ces maladies selon deux ordres de facteurs : le stress est retrouvé relativement souvent comme facteur déclenchant de ces maladies ; et il en est ainsi pour toutes les maladies auto-immunes : les pelades, le psoriasis, les maladies bulleuses, les maladies de la thyroïde, la maladie de Basedow... etc.

En revanche ce n'est pas le stress qui crée la maladie, mais le fait qu'on a ou non une susceptibilité génétique à la maladie auto-immune. Les maladies auto-immunes sont très liées au fait que les personnes ont certaines molécules HLA particulières. Toutes les personnes ont des stress dans la vie, de sources variées (travail, conjoint, famille, accident de voiture,...), mais tout le monde ne déclenche pas une maladie auto-immune comme celles

que je vous ai citées. En plus, les personnes qui ont une maladie auto-immune cherchent l'origine de leur maladie et ont tendance à mémoriser plus fréquemment ces stress de la vie en leur attribuant potentiellement la responsabilité du déclenchement de leur maladie. En revanche, ce qui est vrai est que l'on retrouve souvent un stress à l'origine du déclenchement de la maladie auto-immune, mais ce n'est pas le stress qui cause la maladie, c'est le fait que la personne a un terrain génétique prédisposant à une maladie de ce type.

Deuxièmement, ce qui est vrai aussi est que, comme pour les cancers, le stress influe sur le système immunitaire, et le stress peut provoquer une poussée de la maladie. Cela est vrai par exemple pour l'eczéma : les enfants qui ont de l'eczéma peuvent avoir une poussée à la rentrée scolaire après les vacances, du fait du stress de la rentrée de l'école. C'est encore plus vrai avec le psoriasis. Par exemple, dans le cas d'une personne qui avait deux plaques de psoriasis et qui revient quelques semaines après avec le corps recouvert de psoriasis, souvent dans ce cas il s'est passé quelque chose dans sa vie (licenciement, séparation,...). Ce sont des maladies qui sont sensibles au stress, parce qu'il y a des relations entre stress et système immunitaire, que l'on commence un peu à appréhender ; il y a quelque chose de réel dans la dépendance de ces maladies avec le stress.

Question : *Un enfant qui a de l'eczéma peut-il plus tard développer une maladie auto-immune ?*

Prof Joly : Oui, absolument, parce que la susceptibilité génétique se transmet et souvent dans la famille de personnes qui ont une maladie auto-immune on retrouve des personnes qui ont d'autres maladies auto-immunes.

Question : *Qu'en est-il de la recherche par rapport au facteur déclenchant médicamenteux exemple la Spironolactone ?*

Prof Joly : Dans le Pemphigus, de la même façon que le stress peut être un facteur déclenchant de la maladie, les médicaments peuvent aussi être un facteur déclenchant. Dans le Pemphigus, le facteur médicamenteux déclenchant était surtout le fait des médicaments pour la polyarthrite, qui étaient utilisés il y a longtemps et qu'on n'utilise plus maintenant. Il n'y a pratiquement plus de Pemphigus déclenché par des médicaments. Dans la Pemphigoïde bulleuse, il en reste et ce sont des études françaises qui l'ont montré en premier. Il y a trois catégories de médicaments qui peuvent déclencher une Pemphigoïde : les diurétiques (médicaments qui font uriner), notamment la Spironolactone, les médicaments psychotropes (tranquillisants, antidépresseurs) et très récemment les Gliptines qui sont des antidiabétiques.

Question : *Quel est l'effet des rappels de RITUXIMAB ? Est-ce obligatoire d'en faire ?*

Prof Joly : On ne le sait pas encore très bien et c'est l'objet des études en cours de le déterminer.

V - Les Etudes en sciences humaines et sociales

Les études en sciences humaines et sociales sont un versant qui a été très peu abordé dans ces maladies auto-immunes. On s'apprête à faire une telle étude. L'étude que nous allons mener va regarder plusieurs facteurs.

Le premier facteur est d'évaluer les périodes de vulnérabilité au cours du Pemphigus. Ce qui est frappant est que les personnes qui ont cette maladie peuvent « craquer », comme on dit familièrement, pas forcément quand ils sont malades, mais parfois plusieurs mois ou années après le début du traitement, quand bien même après qu'ils soient guéris de leur maladie. L'objectif est notamment de regarder un certains nombres de facteurs bien caractérisés sur le plan psychologique, que sont : l'incertitude par rapport à la maladie (questions de type : « que va devenir ma maladie ? », « est-ce que je vais rechuter ? »), l'anxiété, le stress, la perception du soutien social (par exemple, beaucoup de gens disent lors d'une séance d'éducation thérapeutique, utilisant le photolangage, qu'une image représentative de leur situation est une photo d'un désert). On peut alors se demander quel rapport il y a avec la maladie. En fait les personnes disent par ce moyen que lorsqu'elles ont eu une maladie de ce type, elles ressentaient de la solitude, comme si elles entraient dans un désert. Ce que les personnes disent lors de l'éducation thérapeutique est qu'elles n'ont pas beaucoup d'interlocuteurs pour parler de leur maladie : l'environnement proche fait au début des efforts pour essayer de comprendre, et ensuite l'entourage (conjoint, enfants) en a rapidement assez. Les patients s'en aperçoivent et n'osent plus parler de leur maladie. Et dans l'environnement professionnel, c'est encore pire. Par ailleurs les médecins sont toujours pressés et n'ont pas le temps. Les patients n'ont donc pas tellement l'occasion de parler de leur maladie.

Un deuxième élément que l'on veut regarder est l'interaction entre ces facteurs de vulnérabilité et la « compliance » au traitement (**le suivi et le respect du traitement**). **Beaucoup de patients arrêtent leur traitement ou essaient de diminuer les doses, ce qui est un grand facteur de rechute.** On veut regarder s'il y a une interaction entre ces facteurs de vulnérabilité et la « compliance » (le respect du traitement).

Une autre chose que l'on veut regarder est de se demander **quel est le regard des patients sur un certain nombre d'interlocuteurs qu'ils ont eus ?** Et ce notamment **vis à vis du délai de diagnostic**, car un grand nombre de ces maladies sont diagnostiquées avec retard, parce que ce sont des maladies rares, non connues. La question est de savoir quel est le regard porté par les gens sur l'attitude de leur médecin généraliste, notamment. Ce que l'on voit en général est que les gens pardonnent à leur médecin généraliste de ne pas avoir fait le diagnostic. En revanche, ils ne pardonnent pas à leur médecin d'avoir minimisé les symptômes, et de ne pas avoir pris en compte la douleur (cf. discours consistant à dire « Cela va guérir » ou « il s'agit d'aphtes »). Ce ressenti est enfoui, n'est pas pardonné et ressort plusieurs années après.

De la même façon la question est de savoir **quel regard les malades portent sur les différents interlocuteurs (médecins, ORL, dermatologues, association de malades...) qu'ils ont eus et qui les ont pris en charge.** Ce que l'on voit est que, le jugement qui est porté va d'un extrême à l'autre. Pour un même médecin, certains malades ont un avis très positif et sont reconnaissant, et d'autres malades sont très critiques. Le ressenti des malades n'a pas

de parallélisme strict avec ce qui s'est effectivement passé. Il en est de même vis-à-vis du travail effectué par les responsables d'une association de malades. Heureusement les personnes très critiques vis-à-vis des soignants sont une petite minorité. Ainsi le ressenti des malades est extrêmement variable. Et l'idée de l'étude est d'essayer de déterminer quels sont les facteurs qui sont à l'origine de ce ressenti. Ainsi il est très vraisemblable que les malades qui ont mis deux ans à être diagnostiqués ne sont pas le même type de personnes que ceux qui ont su trouver en trois mois de temps le médecin qui a fait le diagnostic. On peut se demander s'il s'agit de facteurs psycho-sociaux, intellectuels, environnementaux ou autres. L'idée de l'étude est de regarder cela.

Un autre objectif est de **noter le regard que portent les malades sur les sources d'informations**. Les malades ont-ils trouvé ces sources d'informations : complètes, incomplètes, anxiogènes, plutôt rassurantes ?

On souhaiterait également **regarder les mécanismes d'adaptation**, parce qu'une maladie chronique va nécessiter un grand nombre de mécanismes psychiques d'adaptation, pour faire face à la maladie. Ces mécanismes d'adaptation vont être très variables d'une personne à l'autre. Il s'agit de l'adaptation vis-à-vis de la famille, du milieu professionnel, éventuellement de pertes de revenus, etc. Ces éléments intéressent beaucoup les sociologues.

On veut également **regarder s'il y a une différence d'appréciation selon les personnes, médecins versus malades, de la sévérité de la maladie**. C'est en effet un reproche très fréquent des malades de considérer que les médecins sous-estiment la sévérité de la maladie et ne prennent pas suffisamment en compte les symptômes. J'ai effectué une étude concernant le psoriasis, à partir d'un questionnaire commun et on s'est aperçu que ce n'est pas tellement vrai : quand on applique le même questionnaire au médecin et au patient, il n'y a pas de grande différence. Mais on voit pendant les séances d'éducation thérapeutique, qu'il y a beaucoup de malades atteints de Pemphigus ou de Pemphigoïde cicatricielle qui n'ont plus de bulles dans la bouche et qui n'ont plus de traitement ou un traitement minime comme de la DISULONE (DAPSONE), ces personnes-là disent qu'elles ont de temps en temps une bulle, qu'elles ont mal ou tel ou tel désagrément. Quand on regarde dans la bouche, on ne voit pas de lésion, et on croit les rassurer en leur disant qu'ils n'ont pas de lésion. Ceci est quelque chose qui souvent est mal vécu par les malades. Ils disent qu'ils ont quelque chose (douleurs, bulles). Du côté du médecin, celui-ci se dit qu'il ne sait pas trop ce qu'à le patient, mais qu'en tout cas, il ne s'agit pas d'une rechute, qu'il convient de ne pas augmenter le traitement, qu'il faut rassurer le patient. Et du côté du malade cette situation est vécue comme une incompréhension.

C'est donc tous ces aspects que l'on veut essayer d'explorer. C'est aussi pour apprécier ce que les sociologues appellent la « stratégie de COPING ». Celle-ci consiste à **regarder un an ou deux après quelle est la perception ou le souvenir que le patient a de la maladie telle qu'il l'a vécue**. Il s'agit deux ans après le début de la maladie de demander au patient d'essayer de se souvenir comment c'était et comment ceci a été évolué par rapport au questionnaire qui a été effectivement rempli à J zéro. L'objectif est d'apprécier les mécanismes d'adaptation.

Ce type d'étude est un versant qui est complètement nouveau dans ces maladies-là. Ceci n'a pas du tout été regardé par le passé.

Témoignage: *Un participant, malade du Pemphigus, qui est passé par une errance diagnostic en consultant plusieurs médecins indique qu'à partir du moment où sa pathologie a été diagnostiquée, il a adressé un courrier à tous les médecins qu'il avait rencontrés et souligne qu'aucun ne lui a adressé de réponse, sauf un qui a répondu en s'excusant. Il ajoute que l'attitude un peu « hautaine » de la part de médecins qui n'ont pas su reconnaître une maladie, est un souvenir vraiment désagréable et marquant pour lui.*

Témoignage: *Un autre participant indique qu'il a également erré un certain temps avant que le diagnostic de sa pathologie soit posé. Quand la maladie a été diagnostiquée, cette personne a souhaité avoir des détails et le médecin dermatologue restait très vague et n'expliquait rien, et qu'elle n'a eu des informations que par l'association.*

Prof Joly : L'information des patients est en effet un gros problème, dans les limites de temps d'une consultation standard que cette consultation soit hospitalière ou libérale. Une consultation dure globalement 10 à 15 minutes, et il faut pendant ce temps à la fois examiner les gens, prendre une décision thérapeutique, rédiger l'ordonnance, remplir un certain nombre de papiers administratifs (exemple : bons de transport). Il faudrait idéalement prendre un quart d'heure en plus pour expliquer aux patients ce qu'ils ont. Pour faire cela, il faut des consultations qui durent 30 à 45 minutes, et dans les consultations « standards », ceci n'est pas réalisable.

Témoignage : *Lorsque c'est en dermatologie et que l'on a des atteintes partout, au niveau des muqueuses, les internes vous examinent, à plusieurs, parlent entre eux « comme si vous étiez un objet », puis si vous demandez ce que vous avez et si c'est grave, on vous répond de ne pas vous inquiéter. Qu'on va faire une biopsie et vous dira ce que vous avez. Puis il faut attendre un mois, période pendant laquelle on se pose des questions. On va alors sur internet, où on peut lire des propos « horribles », que l'on a une maladie « grave ». On comprend qu'avec une corticothérapie on va gonfler de visage, avoir des effets indésirables. Finalement on vous rassure et vous dit que dans votre cas on peut le traiter avec de la DISULONE (DAPSONE). A ce moment-là, j'ai été rassuré, grâce à cette information donnée par une assistante. On s'inquiète donc au départ et n'a pas de réponse à ses questions.*

Prof Joly : Je comprends tout à fait. Notamment les personnes qui vont regarder sur internet trouvent des informations anxiogènes. C'est la raison pour laquelle cette étude est intéressante, parce que selon la documentation disponible dans le public, la gravité de beaucoup de ces maladies bulleuses est surévaluée. Je suis très frappé de voir que les personnes qui ont un Pemphigus, même s'il s'agit d'un Pemphigus modéré, lorsqu'on les voit, prennent cette maladie comme une véritable catastrophe, comme s'il s'agissait d'un cancer du poumon, par exemple. Or cette maladie, le Pemphigus, n'a pas le même caractère de gravité qu'un cancer du poumon.

Question : *Y-a-t-il quelque chose de complémentaire que l'on peut prendre pour calmer les démangeaisons ?*

Prof Joly : Le problème est que le mécanisme des démangeaisons est mal compris. Les démangeaisons passent vraisemblablement par des fibres nerveuses, comme les sensations de douleur, de chaud, de froid, la sensation que l'on touche quelque chose de doux ou de rugueux. Tout cela passe par des terminaisons nerveuses qui intègrent cette sensation de démangeaison et qui remontent cela au cerveau. Ces voies nerveuses sont mal connues. On commence à identifier la partie du cerveau qui intègre cette sensation de démangeaison. Mais globalement les médicaments qui sont actifs sur les démangeaisons sont ceux qui sont actifs sur toutes les voies nerveuses et notamment la douleur. Donc cela va être tous les médicaments traitant la douleur, comme les antidépresseurs, les neuroleptiques, etc. qui vont agir. Et ceci est souvent mal vécu par le patient parce qu'il a l'impression, du fait que l'on utilise des médicaments agissant sur les neuromédiateurs à l'origine des douleurs, que le médecin ne l'a pas cru et l'a pris pour un malade psychique (le fait pour eux de lire sur l'étiquette qu'il s'agit d'un antidépresseur peut faire penser au malade, « on me prend pour un fou ou une folle). Ceci est une grande difficulté.

Par ailleurs, les antihistaminiques, administrés pour l'urticaire et d'autres pathologies, souvent ne sont pas très efficaces pour les démangeaisons qui sont liées à une autre maladie que l'urticaire. On est en fait assez démuni pour le traitement des démangeaisons, parce qu'on ne comprend pas bien encore par quelle voie cela passe.

Question : *Avec tous les spécialistes que j'ai consultés, parce que cela me démangeait beaucoup, on m'a mis sous antidépresseur ; et je me demande si ce n'est pas l'antidépresseur qui a déclenché chez moi la maladie bulleuse ? J'ai pris de l'ATARAX, et je me demande si sa prise n'avait pas juste un effet psychologique ?*

Prof Joly : L'ATARAX a un effet calmant globalement. Cela endort. L'ATARAX est même maintenant plus utilisé en psychiatrie pour combattre les manifestations de l'angoisse qu'en dermatologie. Comme vous dites justement, les médecins n'aiment pas tellement être confrontés à leur échec thérapeutique. C'est clair et net. Comme on dit familièrement, les médecins sont souvent satisfaits ou assez contents de ce qu'ils font, les malades un peu moins. Mais il y a une chose que les médecins n'aiment pas beaucoup, c'est d'être confrontés à l'échec thérapeutique. Lorsque quelqu'un se gratte et que les différents traitements ne marchent pas, souvent les patients sont considérés par le médecin comme atteint de maladie psychique à minima, voire comme enquiquineur, voire les deux à la fois. Et tout cela pour ne pas avoir à reconnaître sa propre incapacité à soulager les symptômes, notamment les démangeaisons.

Témoignage : *Dans mon cas (une Pemphigoïde), on m'avait au début donné des bains de bouche, du PROGRAF, que je n'ai pas supporté et qui me faisait des brûlures affreuses. Comme les secrétaires médicales font barrage en empêchant de parler au médecin, je ne pouvais jamais joindre le dermatologue, et n'osais même plus l'appeler parce que je passais pour une folle ou une enquiquineuse. De plus on ne peut pas demander à son médecin traitant parce qu'il ne connaît pas la maladie. On est alors obligé d'attendre le prochain rendez-vous et on arrête le traitement à cause de ces brûlures horribles. Ce n'est vraiment pas possible et difficile à vivre.*

Témoignage : *C'est mon cardiologue qui a posé le diagnostic de mon pemphigus. Suite à une arythmie cardiaque il y a plusieurs années, je lui ai signalé une plaie à l'aine et des aphtes; et il m'a orienté vers un dermatologue. Le dermatologue (un jeune médecin) a fait une biopsie et une semaine après le diagnostic de Pemphigus était posé.*

Prof Joly : Les jeunes médecins sont parfois très bons. Il faut faire confiance aux jeunes en général. [Rire dans l'assistance].

Témoignage : *Un participant indique à contrario que c'est son dentiste, un dentiste âgé, qui a découvert son Pemphigus.*

Question : *Pour votre étude en sciences humaines, comment procédez-vous ? Faites-vous appel à des témoignages ?*

Prof Joly : Il y a une partie qui concerne des tests psychologiques, parce qu'un certain nombre de questionnaires évaluent le stress, l'inquiétude, l'incertitude... etc. Ce sont des questionnaires bien standardisés. Et il y a par ailleurs des entretiens, avec un sociologue, Monsieur Héas, qui sont des entretiens directs.

Question : *Est-ce que le Pemphigus est héréditaire ?*

Prof Joly : **Le Pemphigus n'est pas une maladie génétique**, au sens d'une maladie comme la maladie de Hailey-Hailey, pour laquelle c'est un gène qui est déficient. **En revanche, il y a une susceptibilité génétique très forte dans le pemphigus.** C'est-à-dire que le pemphigus est **très lié au fait d'avoir une molécule HLA particulière.** Les molécules HLA sont des molécules que nous avons chacun sur nos cellules, et qui font que chaque individu est différent de l'autre, et qui sont responsable du fait qu'on ne peut pas greffer un organe à n'importe qui, parce que si on ne respecte pas la compatibilité HLA, l'organe greffé sera rejeté immédiatement. Or ces molécules HLA font que l'organe sera rejeté parce qu'elles ont pour fonction, pour certaines d'entre elles, de présenter les antigènes (les choses étrangères) à notre système immunitaire. A ce moment-là, le système immunitaire soit les reconnaît comme faisant partie de notre organisme (et n'y touche pas), ou bien le système immunitaire les reconnaît comme étrangères (virus, microbe... etc.) et les attaque et les détruit.

La molécule HLA standard fait que nos protéines de la peau ne sont pas reconnues par notre système immunitaire. Ce qui se passe dans le Pemphigus est que les malades atteints de Pemphigus ont sur les gènes qui codent pour ces molécules HLA des protéines : une petite anomalie, qui fait que la molécule HLA va changer d'un seul acide aminé, sur une molécule qui en contient plusieurs milliers. Il va ainsi y avoir un seul acide aminé dans une position tout à fait particulière. Et si vous avez le manque de chance d'avoir le mauvais acide aminé à cet endroit précis là, et non un ou deux acides aminés plus loin, dans une position très particulière, alors l'acide aminé qui le remplace va avoir une charge électrique qui est différente. Il va donc changer la conformation de la molécule, parce que les charges électriques ne sont plus les mêmes. La molécule HLA va changer de forme et ainsi devenir capable de présenter à notre système immunitaire les protéines de collage de la peau et le système immunitaire va commencer à les attaquer. C'est cela la susceptibilité : c'est d'avoir dans ses gènes une toute petite anomalie qui va faire qu'on va avoir une protéine HLA un petit peu particulière, qui va changer de conformation et être capable de présenter nos

protéines normales de la peau à notre système immunitaire comme si elles étaient étrangères et notre système immunitaire va les attaquer. Donc cette anomalie génétique se transmet aux enfants. Mais à la différence des maladies héréditaires, comme par exemple la maladie de Hailey-Hailey, dans les maladies auto-immunes, **ces anomalies génétiques ne représentent qu'un des facteurs qui font que la maladie sort. Le stress est un autre facteur. Les médicaments sont un autre facteur. Et il y a probablement d'autres facteurs qu'on ne connaît pas et qui interviennent.** C'est quand même pourquoi, dans la famille des personnes qui ont une maladie auto-immune, on retrouve plus de maladies auto-immunes que dans la population générale, parce qu'il y a quand même une base génétique dans ces maladies. En revanche, ce ne sont pas des maladies qui vont apparaître à chaque génération, comme les maladies héréditaires, dans lesquelles le gène défaillant se transmet aux enfants.

Question : *Je trouve que la maladie de Hailey-Hailey ressemble beaucoup au Pemphigus, au niveau de ses manifestations cutanées. Les cellules de la peau ne sont pas solidaires et se déchirent. Qu'en pensez-vous ?*

Prof Joly : Oui effectivement. Comme je l'ai montré au début, l'anomalie à l'origine de la maladie est différente. C'est le taux de calcium dans la cellule qui fait que la cellule se désagrège. En revanche, le résultat est le même, c'est-à-dire que les cellules s'écartent les unes des autres. C'est cela qui donne la maladie et c'est la raison pour laquelle les lésions sont un peu les mêmes. Les personnes qui ont décrit ces maladies au XIX^{ème} siècle ou au début du XX^{ème} siècle, bien avant d'avoir une idée du mécanisme de ces maladies, ont appelé la maladie de Hailey-Hailey du nom de Pemphigus de Hailey-Hailey, parce qu'ils observaient que les signes de cette maladie étaient proches de ceux observés au cours du pemphigus.

Question : *Comment se fait-il que dans une paire de vrais jumeaux (cf. exemple d'un adhérent de l'association) on puisse avoir un jumeau qui a un Pemphigus et l'autre jumeau ne l'a pas, alors qu'on peut penser qu'ils ont le même ADN et que ces personnes vivent ensemble (dans la même maison) et ont le même mode de vie ?*

Prof Joly : Cela dépend s'il s'agit de vrais jumeaux ou pas. Et s'il s'agit de vrais jumeaux, qui ont alors un patrimoine génétique identique, c'est la démonstration formelle qu'il y a d'autres facteurs. Le fait d'avoir un facteur de susceptibilité, et même un facteur de susceptibilité très fort comme dans ce cas (plus de 90% des personnes qui ont un Pemphigus ont cette anomalie génétique), ne suffit pas pour déclencher la maladie. Ceci prouve que cette anomalie génétique est un facteur de risque majeur, mais pour autant il y a d'autres facteurs qui interviennent pour déclencher la maladie.

Question : *Les maladies bulleuses auto-immunes (par exemple le Pemphigus) peuvent-elles être associées à d'autres maladies auto-immunes ?*

Prof Joly : Oui, absolument. Il y a une association possible du Pemphigus avec d'autres maladies auto-immunes. Mais le Pemphigus étant déjà une maladie très rare, les associations d'un Pemphigus et d'autres maladies auto-immunes sont encore plus rares. Ce sont des cas rares dans les cas très rares et cela devient donc exceptionnel. Il a été décrit des associations entre pemphigus et différentes maladies neurologiques, notamment la myasthénie, la polyarthrite, le psoriasis...etc. Le Pemphigus peut être associé avec beaucoup

d'autres maladies auto-immune, justement parce que le facteur de susceptibilité est le même facteur, ou à peu près le même facteur.

Question : *Avez-vous vous des patients qui ont un Pemphigus associé à une autre de ces maladies auto-immunes ?*

Prof Joly : Oui plusieurs, myasthénie, syndrome de Sjogren, maladie de la thyroïde, ou polyarthrite, mais c'est quand même assez rare.

Question : *Pourquoi les crèmes à base de cortisone sont contre-indiquées sur le visage ?*

Prof Joly : Les crèmes à base de cortisone sont en général, mais pas toutes, contre-indiquées en application sur le visage. Il s'agit des crèmes à base de cortisone les plus puissantes et ceci résulte du fait de leurs effets secondaires potentiels. Les crèmes à la cortisone qui contiennent un dérivé cortisonique très puissant vont induire des boutons qui ressemblent à de l'acné. Ils vont également induire la poussée de poils, ainsi qu'une atrophie de la peau. C'est pourquoi sur le visage, on met des crèmes à la cortisone qui sont beaucoup plus légères (avec une concentration beaucoup plus faible). Notamment le DERMOVAL est la crème à la cortisone qui est la plus puissante qui existe, et donc le DERMOVAL est en principe contre-indiqué sur le visage, parce qu'il entraîne rapidement des boutons, des poils, et une atrophie de la peau (peau qui devient trop fine).

Question : *Actuellement combien y-a-t-il de cas de Pemphigoïde bulleuse recensés par an ?*

Prof Joly : L'incidence, c'est-à-dire le nombre de nouveau cas par an, est pour la Pemphigoïde bulleuse d'une trentaine de cas nouveau par an pour 100.000 d'habitants, ce qui fait 18.000 nouveaux cas par an pour la France (population de 60 millions). Par ailleurs pour le Pemphigus, il faut diviser ces chiffres par un facteur de 10 à peu près (l'incidence est d'environ 1.800 nouveaux cas par an en France). Ces chiffres sont pour les adultes. Pour les enfants l'incidence (nombre de nouveaux cas par an) est beaucoup plus faible.

Témoignage : *J'ai moi un Pemphigus, une de mes sœurs a la maladie de BASEDOW, et une autre sœur a une autre maladie auto-immune, ce qui illustre ce que vous disiez.*

Prof Joly : C'est exact. La maladie de Basedow est une maladie auto-immune de la thyroïde. Votre cas est une illustration de ce que je dis : les maladies auto-immunes s'associent parce que le facteur de susceptibilité génétique est très proche dans la même famille.

Question : *Que représentent les chiffres d'incidence que vous avez donnés précédemment pour la France par rapport au reste de la population mondiale ?*

Prof Joly : La fréquence de ces maladies (Pemphigus, Pemphigoïde bulleuse,... etc.) varie d'un pays à l'autre. Il y a des pays où ces maladies sont beaucoup plus fréquentes et d'autres pays où elles sont beaucoup plus rares. Par exemple, le Pemphigus est très fréquent dans les populations d'origine juive (environ 20 fois plus fréquent). C'est également plus fréquent dans tout le Maghreb, dans toute la région sub-saharienne. En revanche, en Afrique noire, ce n'est pas le cas, et on n'en connaît pas la raison. Effectivement dans toute la région du

bassin méditerranéen (Israël, Syrie, Iran, Turquie,... etc.) le Pemphigus est beaucoup plus fréquent qu'en France. Le Pemphigus est également plus fréquent au Brésil. Au Brésil, comme en Afrique sub-saharienne, on suspecte que le pemphigus résulte du fait que les personnes sont piquées par une mouche noire, qui transmet un parasite qui s'appelle la leishmanie (il y a de la leishmanie également au Maghreb). Mais on ne sait pas très bien pourquoi le fait d'être infecté par cette leishmanie déclenche chez un certain nombre de personnes un Pemphigus. Ce qui est intéressant est qu'au Brésil, comme au Maghreb, ce sont les personnes qui vivent dans des conditions très rurales, dans une grande pauvreté, et notamment dans la forêt amazonienne, qui sont touchées. Et lorsqu'on ramène ces personnes en zone sèche, où il n'y a plus de moustique, comme par exemple en altitude ou en ville (absence de moustiques), alors ces personnes guérissent spontanément de leur Pemphigus. Donc le moustique déclenche le pemphigus, et possiblement entretient la maladie.

Question : *J'ai vécu une trentaine d'années à la Réunion et en Asie et j'ai été beaucoup piquée par les moustiques. Peut-il y avoir un rapport avec ma maladie ?*

Prof Joly : Il ne s'agit pas de n'importe quel moustique, mais d'un moustique qui transmet un parasite qui s'appelle la leishmanie. C'est ce moustique qui peut déclencher un Pemphigus. Je ne crois pas qu'il y ait beaucoup de leishmaniose à la Réunion. Il n'y a pas spécialement de moustique de ce type à la Réunion. De plus, la Réunion est une population très mélangée. Il y a des africains, des européens, des asiatiques, des arabes. La Réunion est un melting-pot.

Question : *Peut-il y avoir un rapport avec le Chikungunya ?*

Prof Joly : Il y a eu deux grandes épidémies de Chikungunya, dont une à la Réunion, il y a cinq ans, dont une il y a deux ans aux Antilles, et encore une récemment, favorisées par certaines pratiques écologistes qui ne veulent pas que l'on supprime les moustiques. Le résultat est que l'on protège les moustiques et les marigots, mais les personnes ne sont pas protégées et sont malades. Mais il n'y a pas eu de cas décrit d'augmentation de Pemphigus, à la suite de ces grandes épidémies.

Témoignage : *Lorsque j'ai été soigné et diagnostiqué à l'hôpital, l'interne m'a demandé si j'étais juif. Je lui ai répondu que ce n'était pas le cas...*

Question : *Quand on a un Pemphigus, quel lien peut-il y avoir avec le fait de déclencher une fibromyalgie ?*

Prof Joly : C'est un peu comme pour les démangeaisons. La fibromyalgie est une maladie dont le mécanisme est très mal connu. En gros, c'est un syndrome douloureux, que l'on ne comprend pas bien, qui touche en particulier les femmes. Comme tout ce que l'on ne comprend pas bien en médecine, la fibromyalgie a été cataloguée comme une maladie purement psychogène. Maintenant, il y a un certain nombre d'études, notamment morphologiques et sur des IRM, qui commencent à identifier certaines anomalies chez les femmes atteintes de fibromyalgie, mais dont on ne sait pas très bien si elles peuvent vraiment être responsables de ce syndrome douloureux ou pas. La fibromyalgie, comme

tous les syndromes douloureux, est certainement sensible au stress. Il est évident qu'il y a des fibromyalgies qui sont déclenchées par le stress. En cela, on peut concevoir qu'il puisse y avoir une relation éventuelle entre fibromyalgie et Pemphigus. Mais il n'y a pas plus d'associations que cela entre ces deux maladies qui soient décrites.

Question: *Est-ce qu'il n'y a pas une liaison avec le fait que l'on baisse la dose de cortisone ? En effet, de nombreux malades nous ont dit que lorsque la dose de cortisone est baissée, ils ont mal partout.*

Prof Joly : C'est un autre phénomène, mais il est exact que la décroissance de la dose de cortisone peut engendrer des douleurs. En revanche c'est quelque chose qui est très bien connu : la cortisone fragilise les muscles et les tendons en particulier. Tant que vous prenez des doses de cortisone anti-inflammatoire, vous ne ressentez pas cette fragilisation et vous n'avez pas de douleur. Mais quand on baisse la dose de cortisone, l'effet antidouleur est moindre et à ce moment-là les douleurs réapparaissent. C'est tout à fait connu le fait que chez les personnes qui ont pris de la cortisone pendant longtemps, lorsqu'on baisse la cortisone en dessous de 12-13mg, ils se mettent alors à avoir des douleurs. Les patients demandent alors à ce que leur dose de cortisone soit augmentée, du fait qu'ils n'avaient pas mal avec une dose plus forte. Or ces douleurs sont directement liées à l'effet de la cortisone. Il faut donc les convaincre que c'est en allant vers la diminution de la dose de cortisone que cela ira mieux et non en augmentant la cortisone.

Question : *L'effet de la cortisone en application locale est-il identique à sa prise par voie orale ? Les effets secondaires sont-ils les mêmes ?*

Prof Joly : Il y a moins d'effets en application locale que lors de prise de cortisone par voie orale. Mais notamment avec le DERMOVAL, qui est la crème avec la plus forte concentration de cortisone, en cas d'application sur la peau de grandes quantités, la cortisone passe alors à travers la peau et se retrouve dans le sang. De ce fait on a bien, mais en moindre quantité, les effets secondaires que l'on a avec un traitement à la cortisone par voie orale. Ces effets sont nettement moindres.

Question : *Je suis atteint de Pemphigus, je fais du vélo, et j'ai des croûtes sur le visage. Pourquoi sur le visage ?*

Prof Joly : Le visage est une localisation fréquente du Pemphigus. Les frottements, si l'on met un casque de vélo sur la tête, peuvent éventuellement favoriser un peu l'apparition de lésions au niveau du cuir chevelu et de la tête. Mais quand on prend de la cortisone, il faut faire du sport, dans la mesure du possible.

Question : *Quand on est atteint de Pemphigus, est-ce possible de subir une intervention chirurgicale ?*

Prof Joly : Oui, on peut subir une intervention chirurgicale. Mais il vaut mieux avoir la peau cicatrisée, surtout si on vous opère à l'emplacement où vous avez des lésions. Autrement, s'il s'agit d'une opération à un endroit du corps où il n'y a pas de lésions, une intervention chirurgicale est tout à fait possible.