

LES PEMPHIGUS ET LES PEMPHIGOÏDES CHEZ L'ENFANT

Intervention du professeur Bodemer, dermatologue spécialisée en Dermatologie Pédiatrique à l'hôpital Necker, prononcée à Paris, à une réunion de l'APPF.

A) Même mécanisme de ces maladies chez l'adulte et chez l'enfant

Pour ces deux maladies, on constate un mécanisme semblable mais une différence de localisation du clivage (séparation par décollement) dans la peau.

Dans les pemphigus, la séparation va se faire dans l'épiderme (partie superficielle de la peau) à un niveau plus ou moins haut selon qu'il s'agit d'un pemphigus superficiel ou d'un pemphigus profond.

Dans les pemphigoïdes, le clivage (le décollement) va se faire dans la zone entre la jonction de l'épiderme et du derme, donc un peu plus profondément.

Dans les pemphigus et les pemphigoïdes, les protéines impliquées (les protéines contre lesquelles le mécanisme d'auto-immunité va se déclencher) ne sont pas les mêmes, même si les conséquences cliniques sont très proches: des bulles avec plus ou moins d'atteintes muqueuses (plus importantes et fréquentes dans les pemphigus que dans les pemphigoïdes).

Quelles sont ces protéines ?

Pour le pemphigus dont le clivage se trouve dans l'épiderme. Les protéines contre lesquelles se développent les mécanismes d'auto-immunité, avec production d'anticorps dirigés contre elles, font partie de structure assurant la cohésion des kératinocytes (les cellules de l'épiderme) les uns par rapport aux autres. Cette structure s'appelle un desmosome. C'est un peu comme un bouton pression qui retient deux kératinocytes ensemble. Quand l'un des cotés du bouton pression ne fonctionne plus, pour une raison ou une autre, les cellules se séparent, se détachent, se décollent. Les protéines principales du desmosome qui sont la cible du conflit immunologique, c'est à dire des anticorps qui ne leur permettent plus d'assurer leur fonction, **s'appellent les desmoglénines.**

B) Les différents types de pemphigus (chez l'enfant comme chez l'adulte)

Chez l'adulte comme chez l'enfant, on distingue des pemphigus dits profonds et des pemphigus dits superficiels.

***Le Pemphigus dit profond** regroupe le *Pemphigus vulgaire* et le *Pemphigus végétant*.

Cela correspond à un type de pemphigus pour lequel le niveau de clivage (conflit immunologique) se situe dans **la couche profonde de l'épiderme** (supra basale de l'épiderme), cela implique plus particulièrement deux types de **desmoglénines, la 1 et la 3.**

***Le Pemphigus dit superficiel** regroupe le *Pemphigus érythémateux* et le *Pemphigus foliacé*.

Le conflit immunologique se forme dans un niveau plus haut de l'épiderme impliquant essentiellement la **desmoglénine 1.**

Par l'analyse du petit morceau de peau prélevé par une biopsie cutanée (l'histologie standard), **en fonction de la profondeur du décollement, on peut déjà suspecter le type de protéines impliquées.** Mais ce n'est pas toujours facile du fait de la petite taille du prélèvement, et **insuffisant** pour caractériser plus précisément la protéine contre laquelle des

anticorps se sont formés. On essaie donc par **des techniques plus sophistiquées** (immunohistochimie) **en mettant la peau en présence de l'anticorps qui va reconnaître la protéine malade** de cibler précisément où se trouve l'anomalie. On progresse donc par étapes.

Le pemphigus, qui n'est pas une maladie très fréquente chez l'adulte est **très rare chez l'enfant**. Ces **mécanismes d'auto-immunité ont probablement besoin de plusieurs années pour se mettre en place** et les cas rapportés dans la littérature chez l'enfant sont tout à fait rares. Mais, il est possible aussi que tous les cas ne soient pas rapportés avec parfois des méconnaissances du diagnostic parce que l'on n'y pense peut-être un peu moins chez l'enfant que chez l'adulte. En tous les cas, si on fait un peu une compulsions des publications et des grands traités sur ce sujet, on voit que :

*** Pour le pemphigus profond** en France (desmoglène 1 et 3),

Il y a une **soixantaine de cas** dans la littérature pédiatrique : Des enfants de **plus de 9 ans**, qui s'approchent de la phase de préadolescence et de l'adolescence.

*** Pour le pemphigus superficiel** en France (desmoglène 1)

Il y a une **trentaine de cas**, dans la majorité de ces cas, cela survient sur des enfants qui ont **entre 5 et 8 ans**.

C) Quelle particularité clinique chez l'enfant pour le pemphigus profond ?

Fréquence **des manifestations dans la muqueuse de la bouche (stomatite) parfois même sans atteinte cutanée (c'est à dire de la peau)**. Souvent la maladie démarre par une atteinte purement muqueuse majeure avant même que les lésions cutanées n'apparaissent. Avec parfois un décalage important entre l'atteinte muqueuse et les lésions cutanées. Voire, des cas qui n'ont qu'une atteinte purement buccale, selon les publications.

D) La prise de médicament ; cause éventuelle du Pemphigus profond ?

Quelques cas ont été décrits après la prise de médicaments comme si le médicament pouvait jouer un rôle dans l'apparition de la maladie. Ce sont systématiquement des choses que l'on recherche. On recherche tous les événements qui ont pu précéder l'apparition de ces manifestations en sachant que leur donner une réelle valeur comme mécanisme initiateur ou révélateur de la maladie, c'est souvent difficile sur des maladies très rares comme celle là. Il faudrait un grand nombre de malades pour pouvoir dire que : statistiquement la fréquence de survenue de ses manifestations après la prise de ce médicament par rapport à la fréquence de patients qui prennent ce médicament sans manifestation, a une signification. En tous les cas, chronologiquement, on a l'impression que c'est après la mise en route de ce type de traitement que les premières manifestations sont apparues.

E) Traitement et rémission du Pemphigus profond chez l'enfant

Maintenant que **la corticothérapie par voie générale est utilisée aussi chez l'enfant** dans ce type de maladie auto-immune, il est certain que le pronostic au long cours a été modifié : Ce sont les corticoïdes en traitement de première intention qui très certainement, chez l'adulte mais chez l'enfant également, ont **le plus d'efficacité** Cela va poser le problème bien entendu de la cortico-dépendance, on va en reparler. On commence généralement par une **corticothérapie locale**, si cela peut-être suffisant, mais vous avez vu que quand il y a une atteinte muqueuse majeure, c'est illusoire de penser que la corticothérapie locale va améliorer les choses.

Le pronostic est évidemment meilleur maintenant que l'on utilise les corticoïdes, mais il faut bien dire, **la durée de l'évolution est longue** : on a mis le patient en rémission avec ce traitement là, est-ce que l'on peut parler de guérison complète ? Est-ce que cela va récidiver ?

Cela va durer combien de temps ? Il faut bien dire que là, on ne sait pas très bien, on ne peut pas répondre pour un patient donné, on ne peut que se fier à des résultats sur des petites séries rapportées de notre propre expérience. En tous les cas, on ne peut jamais garantir à 100% que, même s'il y a une phase de 6 mois ou 1 an sans aucune bulle, on est guéri à tout jamais. Il y a un temps de surveillance. Et il y a surtout la nécessité au niveau international de faire regrouper des « cordes » de patients (des registres où sont indiqués les observations relatives aux patients) qui nous permettent dans des suivis au long cours (pas seulement ponctuellement sur une courte période), de l'enfance jusqu'à la vieillesse et de voir ainsi quels ont été les soubresauts ou bien la fin définitive de la maladie. Par rapport à des observations suivies et par analogie à d'autres maladies auto-immunes chez l'enfant, qui ne toucherait pas la peau ou qui toucherait la peau dans d'autres contextes, on peut légitimement penser qu'**il est possible d'éteindre la maladie chez un enfant**. Parfois après deux, trois ans de suivi de traitement, mais c'est tout à fait possible. Malheureusement, il n'y a rien que l'on sache doser pour dire : cet enfant là, c'est sûr, c'est complètement fini, alors que celui là c'est fini, mais il risque d'avoir des récurrences. Ces marqueurs là, on ne les connaît pas.

F) Quelle particularité clinique chez l'enfant pour le Pemphigus superficiel ?

En ce qui concerne le pemphigus superficiel, ce que l'on peut noter, c'est **la rareté des atteintes muqueuses**. Dans le pemphigus superficiel contrairement au pemphigus profond, en particulier chez l'enfant, on a beaucoup plus volontiers des formes où on a un peu cet aspect circiné, (on parle de circiné quand on a **des lésions à l'aspect un peu arrondi, desquamatif et superficiel**). **Cela ne fait pas des grosses bulles suintantes et profondes**, mais c'est vrai que, même chez les enfants qui ont des pemphigus superficiels, on peut voir l'association de ce type de lésions et des vraies bulles. Ce n'est pas toujours aussi simple que ça, malheureusement.

G) La prise de médicament ; cause éventuelle du Pemphigus superficiel ?

Il y a quelques cas rapportés chronologiquement après la prise de certains médicaments : **Amoxiciline, Clamoxyl, Augmentin**, fréquemment utilisés chez l'enfant. C'est tellement utilisé dans la population pédiatrique que **de là à dire : « c'est ça qui a déclenché », c'est un peu difficile**. Mais c'est bien quand même de regrouper tous les facteurs qui ont précédé la maladie parce que, peut-être qu'après, on comprendra un peu mieux ce qui se passe en facteurs déclenchants. Exemple : le pemphigus est parfois rapporté comme débutant immédiatement après une infection virale (CMV = c'est un virus du groupe herpès). En sachant que le pronostic de ce pemphigus superficiel est probablement un petit peu similaire à celui du pemphigus vulgaire.

H) Traitement et éventuelle rémission du Pemphigus superficiel (PS)?

Il y a peu de cas rapportés avec des suivis au long cours jusque l'âge adulte. L'impression est qu'il y a des enfants avec un PS pour lesquels on a une extrême difficulté à les mettre en rémission. C'est l'exemple d'un petit enfant que je suis depuis 5 ans. Cet enfant a en permanence des moments d'accalmies et des moments de poussées malgré une escalade thérapeutique où il a fallu un moment donné, dire « stop, on arrête ». Car **si nos traitements sont plus agressifs que la maladie, c'est qu'il y a un problème quelque part**. C'est le raisonnement qu'il faut toujours avoir pour une maladie donnée qu'elle soit adulte ou pédiatrique. Tel médicament, oui, mais s'il est inefficace, qu'est-ce que l'on attend de plus ? Quels sont les effets secondaires par rapport au bénéfice que l'on aura chez un patient donné ? Et cela doit être un souci de chaque consultation et de chaque médecin bien entendu. Peut-être que dans le PS, on a, dans les cas rapportés et dans l'expérience que l'on peut avoir, des rémissions plus longues. En tous les cas, il faut attendre car les publications en littérature

ne rapportent pas le suivi jusqu'à l'âge adulte. Il faut avoir un peu plus de recul pour pouvoir en parler. On a l'impression que, ou bien c'est très résistant au traitement, ou bien quand ça marche, on arrive à stabiliser complètement les enfants.

I) Pour mémoire, le Pemphigus paranéoplasique

Je vous cite juste le Pemphigus paranéoplasique. C'est un pemphigus qui se développe chez quelqu'un qui a un cancer, et c'est une chose qui est tout à fait possible, connue. C'est rare mais c'est possible. **Chez l'enfant, c'est tout à fait exceptionnel.** Il s'agit alors d'hématodermie, de leucémie, de lymphome, cancer des ganglions, et en fait, ce n'est pas le pemphigus qui est révélateur de la maladie. C'est dans le contexte d'un enfant qui a une anomalie du fait de sa maladie hématologique qu'apparaît des manifestations de type pemphigus : 15 cas rapportés dans la littérature mondiale. Ce n'est pas la survenue du pemphigus qui doit faire craindre la survenue d'une hématodermie, c'est dans le cas d'une hématodermie que ce type de manifestation a été rapporté.

J) Les formes de Pemphigoïdes

Ce ne sont pas les mêmes protéines qui sont impliquées. La pemphigoïde concerne la zone de jonction entre l'épiderme et le derme qui est constituée de plein de protéines différentes qui sont faites pour faire tenir l'épiderme au derme. Les protéines impliquées sont la BP180 et BP230. C'est contre ces protéines qu'il va y avoir un conflit d'auto-immunité qui va se développer. Chez l'enfant, on trouve

- ***les Pemphigoïdes bulleuses (PB)** relativement classiques mais peu fréquentes,
- ***les Pemphigoïdes cicatricielles (PC)** qui sont exceptionnelles chez l'enfant,
- * **une forme qui est très particulière à l'enfant qui est la Pemphigoïde vulvaire localisée.**

En ce qui concerne **la PB**, nous suivons 12 cas que nous n'avons jamais publiés pour l'instant. Je pense qu'il y a d'autres équipes qui, comme nous, n'ont pas rapporté les cas qu'elles suivent. Pourquoi on ne publie pas ? Je pense que quand on publie, on veut espérer apporter un élément nouveau, pour dire ce que l'on a pu mieux comprendre, plutôt que de publier trop rapidement sans avoir de recul par rapport à d'autres traitements. **Mais il faut absolument, et les associations pour cela sont très utiles, que l'on puisse constituer des registres pour enregistrer tous les malades et que cela ne se fasse pas seulement par le biais des publications qui ne recensent pas tous les cas.**

***Pemphigoïde bulleuse**

Une **cinquantaine de cas** dans la littérature. La majorité commence avant l'âge de 8 ans.

***Pemphigoïde cicatricielle**

Une **vingtaine de cas** dans la littérature. Généralement un début plus tardif, plus proche de l'adolescence ou de la préadolescence (aux alentours de 10 ans).

***Pemphigoïde vulvaire localisée**

Une forme bien propre à l'enfant. Ce sont des lésions érosives vulvaires strictement vulvaires et qui restent vulvaires. C'est à dire des petites jeunes filles (préadolescentes) qui ont des érosions superficielles, généralement douloureuses. C'est un motif de consultation et ce n'est que, parce que des traitements classiques (des petites érosions vulvaires chez des petites jeunes filles ce n'est pas exceptionnel), ou des aseptisants ne fonctionnent pas qu'on fait une biopsie, (on ne la fait jamais de première intention) qui va authentifier le diagnostic. C'est peut-être plus fréquent que l'on pense dans la mesure où, ce n'est pas toujours bien diagnostiqué. Ce sont des formes qui restent localisées au niveau vulvaire et ne s'étendent pas aux zones muqueuses ou sur les téguments.

K) Quelles particularités cliniques chez l'enfant pour la Pemphigoïde bulleuse ?

Revenons à la **Pemphigoïde bulleuse**, les caractéristiques chez l'enfant par rapport à l'adulte : **chez l'enfant de moins d'un an c'est une atteinte de la paume des mains et de la plante des pieds** (palmo plantaire) qui est parfois très impressionnante. On a une petite série d'enfants que l'on suit qui a débuté sa pemphigoïde bulleuse dans la première année de vie, vers 4, 5 mois et qui se présente avec des bulles très tendues et des plaques érythémateuses comme de l'urticaire. Quand on voit ça, on fait aussitôt le diagnostic de pemphigoïde bulleuse, parce que c'est très spécifique à cette maladie là, dans cette tranche d'âge là. C'est extrêmement prurigineux et la biopsie bien sûre est indispensable et confirme le diagnostic.

Chez l'adolescent, on a des formes nodulaires, ce sont des lésions un petit peu croûteuses en superficie, comme des lésions de type prurigot, c'est dire plus vraiment des bulles. On a passé, grâce au traitement, le cap des bulles mais il persiste des lésions un peu infiltrées et qui deviennent croûteuses. C'est une forme particulière chez l'adolescent mais qui, à mon sens, peut exister chez l'adulte aussi. C'est une forme que l'on voit dans la chronicité de la pemphigoïde bulleuse démarrée chez l'enfant avant 8 ans. Elle évolue en poussées successives pendant des années jusqu'à l'adolescence et la jeune femme.

L'atteinte muqueuse est probablement plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte au cours des PB. Quelques cas rapportés après les dites vaccinations, chronologiquement (diphtérie/tétanos).

Pas de forme PB paranéoplasique chez l'enfant.

L) Traitement et évolution de la Pemphigoïde bulleuse chez l'enfant

Le pronostic au long cours est généralement bon avec une durée moyenne de 3ans. Ceux qui commencent très tôt comme les nourrissons répondent assez bien au traitement mais par corticothérapie par voie générale. La corticothérapie par voie locale dans la majorité des cas est insuffisante, il faut des doses parfois élevées 1mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg, voir un peu plus, mais heureusement le pronostic au long cours apparaît bon dans ces formes de PB très précoces.

M) Les Pemphigoïdes cicatricielles

Evolution au long cours chez l'enfant ?

Il n'y a pas suffisamment de patients et de suivis pour pouvoir répondre à cette question en terme de fréquence de poussées et de stabilisation de la pathologie, avec des séquelles très lourdes possibles.

N) La Pemphigoïde vulvaire localisée

Evolution au long cours chez l'enfant ? Là encore, je ne peux pas vous dire parce qu'encore une fois, c'est rare et nous n'avons pas des « cordes » qui nous permettent de répondre à cette question.

O) Transmission des Pemphigus ou des Pemphigoïdes de la mère à l'enfant

Une question peut se poser : le cas particulier où les pemphigus et pemphigoïdes sont transmis de la mère à l'enfant. C'est le cas où le nouveau né, a hérité des anti-corps de sa mère qui ont passé la barrière placentaire et qui atteignent le fœtus. Ce que l'on peut dire dans le pemphigus néonatal, (les quelques cas qui ont été rapportés car c'est tout à fait exceptionnel), c'est qu'il ne s'agit pas toujours de cas survenus chez des patientes qui avaient une maladie active cliniquement. Maladie non active cliniquement, ne veut pas dire qu'il n'y avait pas d'anti-corps circulants, mais que la mère n'était pas en pleine poussée. De toute façon, quelque soit le cas de pemphigus ou de pemphigoïde, les anti-corps maternels ont passé la barrière.

L'enfant naissant va développer très précocement (à la naissance) des lésions bulleuses mais les anti-corps maternels vont s'éliminer. Ils ont une durée de vie limitée : 8 à 10 mois, 1 an maximum). C'est à dire que ce n'est pas l'enfant qui sécrète lui-même ces anti-corps. Chez ces enfants le pronostic est très bon. Il faut des soins locaux parce qu'un nouveau né qui fait des bulles ne doit pas s'infecter, ne doit pas perdre des calories, ne doit pas perdre des protéines par la peau. Cela demande une prise en charge pédiatrique un peu spécialisée, mais il n'a pas besoin d'être très agressif avec nos traitements : il n'est pas indispensable de les mettre sous corticoïdes par voie générale. Au fur et à mesure que les anti-corps s'éliminent, l'enfant guérit.

*Un **pemphigus néonatal** né d'une maman atteinte de **pemphigus vulgaire**, il n'y a qu'une **vingtaine de cas** rapportés dans la littérature.

*Un **pemphigus néonatal** né d'une maman atteinte d'un **pemphigus foliacé**, encore plus exceptionnel, il n'y a **que quelques cas**.

*Une **pemphigoïde gestationis**, c'est un terme qui correspond à une femme enceinte qui au cours sa grossesse développe des prurits féroces, des démangeaisons féroces et à l'histologie, on voit un aspect de type pemphigoïde au niveau du clivage et du conflit immunologique avec des anti-corps qui vont pouvoir passer la barrière placentaire et atteindre le fœtus. Mais si cet enfant naît avec les anti-corps, l'évolution est bonne. Cela pose plus de problème pour la grossesse.

Question de la salle : *Une maman qui n'avait pas de pemphigus a donné naissance à des jumeaux qui ont eu un pemphigus à la naissance et qui ont guéri spontanément, cela veut-il dire que la maman est porteuse du gène du pemphigus ?*

Pas fatalement, il s'agit d'un **pemphigus néonatal transitoire** qui survient chez le nouveau né, en dehors d'une pathologie auto-immune connue chez la maman mais qui va avoir une régression extrêmement rapide. Cette fois-ci, pas en plusieurs mois par élimination d'un anti-corps maternels mais en quelques semaines. Seulement cela se passe avec des mécanismes qui ne sont pas très bien compris parce que, même chez l'enfant, on ne retrouve pas toujours les anti-corps anti-desmoglénines que l'on connaît. Il y a probablement d'autres types d'anti-corps qui peuvent entraîner des décollements (clivages) au même niveau qu'un pemphigus (celui-ci mieux répertorié par le clivage lié aux conflits sur les desmoglénines 1 et 3) et qui vont s'éliminer tout seuls. On pense quand même que les anti-corps sont transmis par la maman parce qu'un nouveau né ne sécrète pas des anti-corps rapidement tout seul. Son système immunitaire ne lui permet pas d'être performant dès la naissance. Il y a probablement un facteur transmit de la mère à l'enfant qui chez l'enfant va entraîner ce conflit immunitaire alors que la mère n'exprime rien. Mais on ne sait pas toujours le repérer et il correspond probablement à des protéines différentes. Ces enfants là, dans l'état actuel de ce que l'on sait sur ces pemphigus vulgaires transitoires, ne font plus de maladie à l'âge adulte.

Un pemphigus ou une pemphigoïde, ne sont pas des maladies génétiques comme on peut dire un gène = une maladie (mono génique). **Ce sont des prédispositions génétiques** avec plusieurs gènes qui interviennent. Il y a probablement plusieurs facteurs immunologiques génétiques qui interviennent et qui favorisent le développement des maladies auto-immunes. Le fait que ces anti-corps se développent veut dire qu'il y a un terrain prédisposé à avoir des manifestations d'auto-immunité, à développer des anti-corps contre « le soi ». Mais ce n'est pas un gène = une maladie. D'où toute la difficulté comme il y a **plusieurs facteurs qui interviennent**- a bien comprendre tout ce qui déclenche les premières manifestations.

Ce qui explique également que chez de vrais jumeaux adultes ou enfants, l'un peut faire la maladie et l'autre ne la fera pas. Qu'est-ce que cela veut dire ? C'est vrai pour toutes les maladies auto-immune. Cela veut dire que celui qui a fait la maladie a probablement

rencontré le facteur déclenchant qui sur ce terrain génétique prédisposé a révélé l'anti-gène (la petite partie de son « soi ») qui va développer la réaction d'auto-immunité, c'est toute la complexité de ces maladies.

P) Les particularités thérapeutiques pour les Pemphigoïdes chez l'enfant

On utilise chez l'enfant, lorsque c'est nécessaire, les mêmes types de traitements que ceux qui sont utilisés chez l'adulte :

* **Corticothérapie locale** de première intention (au début en premier traitement)

Si la corticothérapie locale suffit, il n'y a pas de raison de se précipiter vers un traitement par voie générale, mais bien souvent c'est insuffisant.

* **Corticothérapie générale**

C'est le traitement de référence.

* **Macrolides, cycline**

Ce sont **des types d'antibiotiques** qui par eux même, peuvent avoir une petite action anti-inflammatoire, c'est à dire qu'on ne les utilise pas par leur action sur une infection (ce n'est pas une maladie infectieuse) mais pour l'action qu'ils peuvent avoir sur certaines enzymes de la peau qui vont moduler leur réaction immunologique. Cette action anti-inflammatoire (très modérée par rapport aux corticoïdes, bien entendu) cela peut être parfois suffisant, associé aux corticothérapies par voie locale, pour passer les caps difficiles, voir même pour stabiliser une maladie. C'est plus vrai pour la pemphigoïde que pour le pemphigus ; cela vaut la peine d'essayer chez l'enfant.

* **Disulone**

Très utilisé chez l'enfant surtout si cela permet d'épargner la corticothérapie ou de donner de moindres doses de corticothérapie.

* **Immunosuppresseurs (imurel, néoral, cellcept,...)**

On peut être amené lorsque ces traitements sont insuffisants, qu'il y a une gêne importante et un caractère très invalidant de la maladie, à discuter même chez l'enfant l'utilisation de ces immunosuppresseurs. Il existe différents types de médicaments qui vont jouer sur l'immunité. Ces immunosuppresseurs sidèrent (tuent) les lymphocytes B. Ils les empêchent de sécréter les anti-corps qui entraîneraient un conflit immunologique, voire ils vont détruire ces lymphocytes. Aucun de ces médicaments ne sont anodins. La plupart de ces médicaments, sont connus depuis longtemps. On sait les manipuler, donc c'est rapport/bénéfice précis à chaque fois.

Nous n'avons parlé que Pemphigus ou Pemphigoïde mais **il y a d'autres maladies bulleuses auto-immunes** comme,

* **la dermatose à IGA linéaire** : c'est la forme la plus fréquente des maladies bulleuses auto-immunes de l'enfant,

* **la dermatite herpétiforme**,... Chaque fois qu'on voit un enfant avec une de ces maladies, qu'est-ce qu'on fait ? **On fait déjà le diagnostic**, on fait les **soins cutanés** pour éviter que l'enfant ne s'infecte, c'est très important d'autant plus si l'enfant est nourrisson. Et puis on essaye un **traitement local**, si la forme n'est pas très sévère et très invalidante, c'est à dire si l'enfant n'a pas plein de bulles dans la bouche qui l'empêche de manger ou une douleur telle qu'il faut vite le soulager. On essaye donc, un traitement local, **voire un traitement avec une antibiothérapie**, voire **éventuellement de la Disulone** dans une pemphigoïde (qui marche un peu mieux que dans le pemphigus, en tous les cas chez l'enfant). Si cela ne suffit pas, on utilise les corticoïdes parce que certes, cela donne des complications mais bien maîtrisées. Si c'est efficace sur une durée de temps relativement limitée, on aura des effets secondaires moindres qu'avec la plupart des autres médicaments immunosuppresseurs. Donc, on commence par la corticothérapie par voie générale qui peut

être très élevée. Ce n'est pas si dramatique que ça de donner une corticothérapie générale très élevée à un enfant à partir du moment où on a pris toutes les précautions nécessaires et à partir du moment où on se dit qu'on va la diminuer après. **Il ne s'agit pas de laisser n'importe quel individu avec une corticothérapie forte au très long cours.** Si on la laisse forte au très long cours, c'est qu'elle ne marche pas. Si elle marchait on pourrait la diminuer, donc là, il faut vraiment discuter d'autres alternatives thérapeutiques.

Q) Quand utilise-t-on les corticoïdes ?

On les utilise lorsqu'on a besoin d'un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur à forte dose. Anti-inflammatoire, en sachant que l'action du corticoïde, cette puissance qu'il pourra avoir, ne sera pas dissociable de la manière dont il va retentir sur tout l'axe hypophyse-surrénale qui permet de sécréter certaines hormones comme la cortisone. C'est indissociable, on ne peut pas espérer prendre un corticoïde à une dose efficace sans entraîner une freination de cet axe naturel. Cela survient systématiquement, on ne peut pas prétendre l'inverse. Et c'est par l'importance de la freination que l'on va évaluer la puissance de chaque corticoïde. Dans les études qui sont faites, un moyen pharmacologique, d'évaluer la puissance d'un corticoïde, c'est la puissance avec laquelle, il va freiner cet axe là.

La deuxième chose, c'est que **les corticoïdes que l'on va pouvoir utiliser, auront une efficacité un petit peu différente d'un patient à l'autre** surtout pour un individu donné, **ils auront une rapidité d'élimination qui sera différente d'un patient à l'autre.** On a tous un moyen d'éliminer les corticoïdes par nos reins à une rapidité qui nous est propre. On ne peut pas codifier : on ne le sait pas avant d'avoir pris ces médicaments. D'où parfois, des effets indésirables imprévisibles. Ceux qui vont éliminer vite accumuleront moins de corticoïdes dans leur organisme. Ils auront moins d'effets indésirables rapides que ceux qui vont l'éliminer lentement et vont accumuler tous les jours les doses qu'on leur donne.

Qu'est-ce que l'on utilise dans nos traitements ? On utilise **des corticoïdes** de synthèse qui ont été préparés pharmacologiquement : essentiellement le **Cortancyl** et le **Solupred** (niveau 4). En fait, on évalue leur activité anti-inflammatoire par rapport à la référence de base qui est le pouvoir anti-inflammatoire de l'hydrocortisone qui est l'hormone que l'on sécrète tous, naturellement, tous les jours, par nos surrénales. Et c'est à partir de ça que l'on a évalué l'hydrocortisone « niveau 1 », en comparant au pouvoir anti-inflammatoire de nos corticoïdes de synthèse qui ont eux-mêmes différents niveaux. **Lorsque l'on veut pouvoir être efficace dans une maladie auto-immune, il faut au moins une activité anti-inflammatoire de niveau 4, sinon on n'aura pas d'efficacité.**

La deuxième chose qu'il faut bien comprendre, c'est d'une part la variation individuelle de la clairance (cette rapidité d'élimination de ces corticoïdes par les reins) et, d'autre part, la **variabilité des effets secondaires des corticoïdes en fonction de chacun** d'entre nous et du degré de notre maladie.

Par exemple, si on manque un petit peu d'albumine, les corticoïdes que l'on donne se fixant sur l'albumine dans le sang, on aura plus d'effets secondaires et plus rapidement. Si on a une atteinte digestive pour une raison ou une autre, on prend le corticoïde par la bouche mais il n'est pas bien absorbé. Ainsi, chez certaines personnes le corticoïde aura une moindre efficacité parce qu'ils ont un tube digestif qui n'absorbe peut-être pas parfaitement bien ce corticoïde. Ce sont des choses à évaluer quand on ne comprend pas bien pourquoi une dose de corticoïde n'agit pas.

Plutôt que d'augmenter la dose, il faut déjà réfléchir : pourquoi cette dose là chez ce patient là, ne marche pas ? On fait les examens nécessaires pour mieux comprendre et notamment il arrive que, dans certaines maladies inflammatoires auto-immunes, en fractionnant la dose de corticoïdes (c'est à dire en donnant une partie le matin, une partie le soir), on couvre toute la journée. Et on a ainsi une efficacité retrouvée, alors qu'à la même

dose, si on donnait tout le matin, c'est tellement éliminé par le rein qu'en fin de journée on n'a plus d'efficacité. **Parfois plutôt que d'augmenter, il vaut mieux fractionner la dose, c'est important à considérer.**

R) Les effets secondaires indésirables des corticoïdes et leur prise en compte.

Le plus important, c'est de bien comprendre que **les effets secondaires sont variables d'un individu à l'autre** et que ce n'est parfois pas tellement prévisible de savoir que, telle personne va devenir très rapidement cushinoïde (les joues qui gonflent, la tension qui monte) même avec des précautions prises. Il y a un caractère imprévisible que tout médecin connaît bien et qui incite à réadapter les doses en fonction de cette tolérance.

Dans les **effets indésirables des corticoïdes**, il y en a qui sont bien répertoriés :

- **endocriniens** en mettant nos surrénales au repos,
- **musculo-squelettiques** parce que cela va entraîner une **déminéralisation** progressive quand on en prend de fortes doses au long cours,
- **gastro-intestinaux** parce que **cela peut irriter le tube digestif**,
- **neurologique**, en particulier chez l'enfant mais aussi chez l'adulte, qui entraîne **une hyperexcitabilité qui est mal vécue**,
- **immunitaire** parce que, cela peut **favoriser les infections** en diminuant nos fonctions immunitaires,
- **retard de la cicatrisation**, lorsque l'on prend de fortes doses ou même de petites doses sur plusieurs années.

Cela ne veut pas dire que ce sont des médicaments que l'on ne peut pas utiliser. Tout médicament qui a une efficacité a des effets secondaires. Par contre, il faut bien connaître les complications pour savoir bien les gérer. Si on les connaît bien, qu'on les répertorie bien, on sait les gérer, on peut avoir des problèmes mais pas des problèmes si dramatiques que cela.

- **retard de croissance chez l'enfant.** S'il prend des corticoïdes aux doses nécessaires dans ses maladies là, fatalement on va ralentir sa croissance parce qu'on ralentit l'axe hypophyse-surrénale et donc toutes ces hormones nécessaires à la croissance. C'est inévitable. Ce n'est pas dramatique du tout, si on ralentit la croissance bien avant la puberté (bien avant que l'enfant fasse son pic de croissance). Si on fait ça avant, et que l'on arrête les corticoïdes avant cette période pubertaire, l'enfant va complètement rattraper sa taille. Au moment de la puberté, il va redémarrer sa croissance. Il rattrapera la taille qu'il devait avoir s'il n'avait pas eu de corticoïdes. Par contre, si on met en route une corticothérapie forte à la période pubertaire, là on risque d'avoir un retard de croissance que l'on ne rattrape pas. Cela ne veut pas dire que l'on ne les utilise pas quand c'est une stricte nécessité mais cela veut dire qu'une des périodes à surveiller plus particulièrement (avec des corticoïdes à forte dose chez un enfant), c'est la période de l'adolescence et autour de la puberté, de manière à essayer d'éviter un retard de croissance définitif chez cet enfant.

- **hypercorticisme iatrogène** : c'est à dire d'apporter tellement de corticoïde que l'on a **les joues qui gonflent, la tension qui monte**. C'est ce que l'on aurait, si on avait une maladie qui s'appelle le syndrome de cushing (on sécrète trop de cortisol). On le surveille particulièrement.

- **hyper catabolisme protidique** ; c'est à dire une **destruction des protéines par les corticoïdes** qui explique que l'on peut avoir **des vergetures**, ou des myopathies (**faiblesse musculaire**), une amyotrophie parce qu'on intègre moins bien les protéines dans notre organisme quand on est sous corticothérapie forte au long cours.

Ces effets indésirables que l'on connaît, qui sont redoutés, on peut essayer de les prévenir. **Si on prend de bonnes mesures, bien souvent, on peut les éviter ou les**

rectifier lorsqu'ils sont apparus de manière plus précoce qu'attendue, à cause de ce caractère individuel d'un patient à l'autre. Donc, on essaye une seule prise le matin si possible, ce qui permet d'éviter l'excitabilité et les troubles du sommeil notamment. **On essaye si possible d'avoir une corticothérapie alternée**, cela veut dire que rapidement on met en route une certaine dose chez l'enfant et si on est obligé de poursuivre ce traitement au plus long cours qu'un an, deux ans,... quatre ans, on essaye d'alterner un jour avec une pleine dose plus forte que l'on aurait donnée quotidiennement et un jour sans rien. **Ce qui permet, le jour sans rien, à la surrénale de redémarrer quand même un petit peu**, afin d'essayer d'éviter ce retard sur la croissance. Ce n'est pas toujours possible parce que parfois lorsqu'un jour on ne donne pas de médicament, la maladie redemarre. C'est un fait que l'on peut observer, ce n'est pas une règle, c'est au cas par cas.

Le régime est extrêmement important : normo-calorique, hyper-protidique, hyposodé, pauvre en hydrates de carbone. Pour le nourrisson, un lait normal.

Sport et kinésithérapie : c'est très nécessaire d'avoir de l'activité physique pour éviter l'amyotrophie. Il faut avoir une vie saine avec une activité sportive (marche, vélo...). Il est vrai que les corticoïdes entraînent une déminéralisation (des os plus fragiles). Il n'empêche que si le patient n'a pas d'activité sportive, la déminéralisation sera encore plus importante. Il faut éviter le judo, l'équitation,... les activités qui peuvent entraîner une chute.

Il y a des **effets indésirables à l'action pharmacologique** :

- altération métabolisme phosphocalcique : **ostéoporose, tassements vertébraux ,...**
- anomalies cardiovasculaires : **hypertension artérielle, cardiomyopathie hypertrophique (nourrisson).**

C'est pour cela qu'il y a des traitements complémentaires (adjuvants), en particulier chez l'enfant. On donne du **calcium** de 500mg/jour (jusqu'à 5 ans) à 1000mg/jour (après 5ans) : avec de la **vitamine D**. Le tout en fonction de l'âge, de la dose de corticoïde et de la durée de la corticothérapie.

Et puis lorsque l'on a une ostéoporose sévère, cela peut arriver chez l'enfant lorsqu'il y a eu des années de prises de corticoïde, on a la possibilité de donner comme chez l'adulte de **la biphosphonate**. Il faut absolument que la minéralisation osseuse soit bien suivie chez les patients qui ont des corticoïdes au long cours même quand les doses ne sont pas très importantes mais que cela dépasse plusieurs années.

Lié à l'action pharmacologique, **il existe aussi des risques infectieux**, c'est pour cela

- que **l'on contre-indique les vaccins vivants** pendant le temps d'une corticothérapie au long cours,
- que l'on est extrêmement prudent avant de mettre en route un traitement par corticothérapie ; on fait un bilan clinique, voire des examens complémentaires pour **s'assurer qu'il n'y a pas un foyer infectieux qui pourrait flamber sous corticothérapie par voie générale.**

Sans rapport avec l'action pharmacologique, voilà d'autres complications que l'on a pu rapporter :

- **complications ophtalmologiques (cataracte, glaucome)**
- **troubles neuropsychiques,**
- **hypersensibilité (urticaire...).**

Tout cela pour vous dire que la corticothérapie reste le traitement de référence efficace et que les effets secondaires on les connaît. On ne peut pas toujours prévoir les complications immédiatement. **Il y a nécessité de rapport de confiance patient /malade pour bien suivre la tolérance, la manière dont le traitement est pris, le retentissement de la corticothérapie,...** Mais aussi pour bien évaluer les causes des complications et réadapter les doses avant de les augmenter (fractionner par exemple). Et bien sûr, suivre les patients pour éviter de laisser des malades avec des années de corticoïde si ce n'est pas efficace.

Il faut se remettre en question dans le choix du traitement que l'on a donné et associer **si nécessaire d'autres types de traitements**. Les autres types de traitements sont les immunosuppresseurs (l'aziatropine, l'imurel, la cyclosporine, le cellcept). Cela peut être tout à fait utile chez les patients qui sont cortico-dépendants (pour lesquels on ne peut pas diminuer les doses de corticoïdes ou bien on est obligé d'avoir des doses fortes pour avoir une efficacité). Dans ces cas là, **on peut associer de plus faibles doses de corticoïdes, voir les diminuer progressivement pour les arrêter, en associant les immunosuppresseurs**.

Là aussi, il y a des effets secondaires connus mais que l'on sait assez bien manipuler même chez l'enfant.

Surveillances systématiques : Taille-poids-courbe, signes pubertaires, température, tension artérielle, pouls, fontanelles, signes d'hypercorticisme, évaluations diététiques, activités sportives. Examen bimensuel puis mensuel.

On peut parler aussi des **Immunoglobulines intraveineuses (IVIG)**. Elles ne sont pas utilisées de première intention, on sait qu'elles entrent en compétition avec les anticorps qui interviennent dans la maladie et que par là même, **elles peuvent essayer de diminuer la sécrétion des anticorps et apporter un bénéfice**. On peut donc être amené à les utiliser mais en « relève » ou en même temps qu'une corticothérapie que l'on n'arrive pas à diminuer. **On peut mettre des immunoglobulines pour faire une épargne des corticoïdes**. Réserver la corticothérapie pour s'il y avait une récurrence importante et donner des traitements par immunoglobulines, avec des cures répétées et renouvelées (la durée de vie de ces immunoglobulines étant de 3 à 4 semaines). Dans les pemphigus et les pemphigoïdes, il n'y a pas eu de protocole bien défini permettant de cibler précisément la place de ces immunoglobulines, mais ce sont des travaux qui vont se poursuivre parce qu'il y a certainement une place réelle, non pas en traitement curatif, non pas en traitement de première intention mais en traitement adjuvant pour limiter les effets secondaires des médicaments anti-inflammatoires et immunosuppresseurs.