

# LES DIFFERENTS TYPES DE MALADIES BULLEUSES AUTO- IMMUNES ET TOXIQUES

**Intervention du Professeur Jean Claude Roujeau**

*Ce titre est très général, raison pour laquelle je risque de vous décevoir car, après une discussion de plusieurs heures avec Madame de Félice (présidente de l'association) aux dernières Journées Dermatologiques de Paris, elle m'avait posé des tas de questions sur les ressemblances et les différences entre dermatoses bulleuses auto-immunes et toxiques. Donc, j'ai centré ma présentation là-dessus et très peu sur le détail de ces maladies, considérant que vous aviez déjà eu des présentations par les précédents orateurs de vos rencontres annuelles ...*

*Madame de Félice m'a rappelé qu'il y avait ici à la fois des « anciens » qui avaient déjà bénéficié de ces présentations et de ces discussions et puis des « nouveaux » qui n'en avaient jamais bénéficié. Pour ceux là, je risque d'être très superficiel, donc n'hésitez pas, posez vos questions, on aura le temps, je pense, de discuter.*

## **I - NOUS COMMENCERONS PAR DES DEFINITIONS**

### **Les bulles**

Ce qu'on appelle des bulles ou des vésicules sont des lésions cutanées à contenu liquidien, avec pour dénomination « vésicules » quand ce sont de toutes petites **lésions** (moins de 5 mm) et « **bulles** » quand c'est de plus grande taille. Bulles et vésicules font rapidement place à des lésions secondaires qu'on appelle des **érosions**. C'est-à-dire que la bulle est crevée et qu'à la place de son toit, il y a la partie qu'on appelle son plancher c'est-à-dire une érosion où tout ou une partie de l'épiderme est parti avec le toit de la bulle. Enfin arrivent les **croûtes** qui ne sont jamais que du sérum coagulé et qui font que le diagnostic de « bulle » n'est pas toujours évident pour un médecin non averti de cette succession de modifications.

### **Rappel sur la structure de la peau**

Avant de revenir sur la classification des bulles ou vésicules, je vous présente une **coupe schématique de la peau** (*photo n°1*), de la partie superficielle à la partie la plus profonde. La peau est constituée de 3 couches : l'**épiderme** (couche extrêmement fine), puis une couche intermédiaire, appelé le **derme**, et enfin une couche profonde, l'**hypoderme**. Cette dernière couche est faite de lobules (petites boules) de graisses, plus épaisse que les autres couches (selon l'endroit où est prise la peau).

Et puis, on a ce qu'on appelle les annexes : les **glandes sudorales**, dans le derme. Elles produisent la **sueur** et les **poils** associés à leurs glandes sébacées, situées dans le derme jusqu'à la jonction entre le derme et l'hypoderme.

Voilà ce qu'on voit en coupe histologique (*Photo n°2*) et qu'on regarde sous microscope une peau normale. Avec les colorations usuelles, on a la partie superficielle, l'épiderme, qui est festonné avec ce qu'on appelle des crêtes épidermiques et des papilles dermiques. En dessous vous avez le derme et la biopsie ici est insuffisamment profonde pour voir l'hypoderme.

A plus fort grossissement (*Photo n°3*), on s'aperçoit qu'on a dans l'épiderme un empilement de cellules qu'on appelle les kératinocytes. Elles constituent un épiderme normal. Au fur et à mesure, ces cellules naissent dans la couche dite basale qui suit le festonnement à la jonction entre l'épiderme et le derme. Ces cellules se multiplient. En se multipliant, elles se différencient, c'est dire qu'elles s'enrichissent en kératine et finissent par donner la couche la plus superficielle de la peau qui est comme tressée, comme les mailles d'un panier d'osier. Ce sont alors des cellules qui n'ont plus de noyau et qui contiennent des lipides et de la kératine condensée. C'est ça qui fait la barrière de l'épiderme : dès qu'une maladie cutanée fait disparaître cette barrière superficielle, toute fine, vous avez évaporation d'eau, suintement et pénétration anormale des microbes.

Toutes les maladies bulleuses, qu'elles soient très superficielles (pemphigus superficiel), qu'elles siègent dans le bas de l'épiderme (pemphigus vulgaire) ou à la jonction entre l'épiderme et le derme (pemphigoïde bulleuse et pemphigoïde des muqueuses), ou bien encore qu'elles siègent en dessous comme pour les dermatoses bulleuses auto-immunes sous-jonctionnelles, toutes altèrent la barrière cutanée. Cette altération est un danger en soi, proportionnel à l'étendue des lésions : si l'étendue équivaut à une main, cela représente 1% de la surface corporelle. Cela n'a pas de conséquences graves sinon que c'est une porte d'entrée aux microbes, avec possibilité d'infection. Mais, vous imaginez les conséquences quand la surface atteinte est beaucoup plus grande !

### **Les deux mécanismes de formation de bulles**

Les maladies bulleuses siègent soit dans l'épiderme soit à la jonction entre le derme et l'épiderme, soit dans le derme superficiel mais jamais dans l'hypoderme.

En définitive, c'est un peu simplificateur, mais il n'y a que deux façons pour qu'apparaissent les bulles. L'une est une altération des structures de cohésions (collage), qui unissent entre eux des composants de la peau normale. L'autre, c'est la mort des cellules et des tissus, leur nécrose. Dans les deux cas, il peut y avoir des degrés variables : l'altération des structures de cohésion peut se faire au sein de l'épiderme, elle peut se faire sur le versant superficiel de jonction épiderme-derme ou au sein du derme.

Dans le cas du premier mécanisme (altération des structures de cohésion), on trouve, au sein de l'épiderme, la grande série des pemphigus incluant la maladie de **Hailey-Hailey**. Sur le versant superficiel de la jonction épiderme-derme, c'est pour l'essentiel le groupe des **pemphigoïdes bulleuses**. Sur les versants profonds ce sont certaines **pemphigoïdes des muqueuses et les épidermolyses bulleuses acquises (EBA)**.

Dans le cas de mort des cellules (nécrose), il peut s'agir de quelques rares cellules dans l'épiderme, cela se voit dans des affections aussi courantes qu'un eczéma ou des vésicules virales. Mais, cela peut être des amas plus importants de cellules dans l'épiderme, jusqu'à l'ensemble de l'épiderme. Cela peut être, éventuellement, encore plus profond que l'épiderme, c'est à dire dans l'épiderme **et** le derme.

Je ne connais pas de maladie bulleuse qui ne réponde pas à l'un ou l'autre de ces deux grands mécanismes, mais parfois les deux mécanismes agissent à la fois. Un exemple étant le pemphigus paranéoplasique dans lequel il y a à la fois des altérations par des anticorps et de la nécrose des cellules épidermiques.

Pour ce qui concerne les altérations des structures de cohésions, elles peuvent être liées à des anomalies génétiques, la fabrication des molécules d'adhésion est anormale : cas des dermatoses bulleuses congénitales et on est dans une situation proche dans la maladie de Hailey-Hailey.

Mais, elles peuvent apparaître de façon acquise et c'est ce qui vous concerne davantage (pemphigus et pemphigoïdes). Il s'agit alors d'anticorps dirigés vers des protéines normales

qui assurent les jonctions entre les cellules : c'est ce qu'on appelle le groupe des Maladies Bulleuses Auto-Immunes (MBAI) ou Dermatoses Bulleuses Auto-Immunes (DBAI). Les anticorps peuvent attaquer des protéines situées à l'intérieur de l'épiderme, les desmoglénines (c'est le cas des pemphigus). Mais, elles peuvent aussi attaquer les structures qui assurent la jonction entre le versant superficiel de la jonction épiderme-derme (c'est le cas de la pemphigoïde bulleuse) ou le versant profond de cette jonction, (c'est le cas de l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) et d'autres formes de pemphigoïde des muqueuses).

**Comment cela fonctionne-t-il?** Les anticorps peuvent directement interférer avec les protéines qui assurent l'adhésion et les « décoller » les unes des autres. Ils peuvent aussi induire une réaction inflammatoire avec arrivée de globules blancs qui relarguent des enzymes qui détruisent les protéines d'adhésion.

Deuxième grand mécanisme des bulles : la mort cellulaire. Elle peut être provoquée par des agents externes :

- physiques : brûlures, gelures, frottements intense, ampoules... ;
- infectieux : agents viraux qui induisent la mort cellulaire au sein de l'épiderme ou toxiques (dans les chimiothérapies à forte dose dont le but est de détruire les cellules cancéreuses, c'est un effet secondaire malheureusement fréquent d'avoir également destruction de cellules cutanées normales).

Ce qui va concerner l'essentiel de ma présentation ici, c'est une **mort cellulaire par un mécanisme allergique** interne impliquant des cellules tueuses. Ce sont des lymphocytes T qui agissent. C'est une réaction immunitaire qui fait appel à un versant de l'immunité, le versant cellulaire, produit par des lymphocytes tueurs, alors que l'essentiel des lésions dans les DBAI sont produites par des anticorps qui se fixent sur les molécules-cibles.

### **Les pièges du diagnostic de maladie bulleuse**

Quand les lésions se présentent comme des bulles ou vésicules tendues à paroi translucide, le diagnostic est facile. C'est un peu plus compliqué quand vous voyez le mélange des bulles et d'érosions arrondies. Parfois, vous n'avez sur la peau que ces érosions dites « post-bulleuses », qui vont se recouvrir de croûtes, c'est à dire de coagulum, de sérum, avec quelques hématies. Mais cela peut se présenter de façon plus trompeuse. Il faut être capable de reconnaître une dermatose bulleuse devant une bulle flasque, affaissée parce que vidée, devant uniquement une érosion au centre d'une zone d'érythème ou des croûtes arrondies.

Sur les muqueuses, on voit très rarement des bulles tendues, mais essentiellement des choses peu spécifiques sur lesquelles les médecins non habitués, y compris des stomatologistes ou des dentistes, se font « attraper » en pensant à des maladies autres que les dermatoses bulleuses. Vous savez tous et toutes le retard au diagnostic surtout dans les cas affectant les muqueuses. Dans ces cas on comprend, sans l'excuser, les difficultés de nos étudiants à faire la différence entre un aphte, érosion profonde, douloureuse qui n'a pas de toit, et une bulle qui elle a un toit. Il suffit de prendre un instrument peu traumatique, par exemple un abaisse-langue, et on se rend compte qu'on fait partir un peu d'épithélium autour de la bulle, c'est caractéristique d'une dermatose bulleuse dans la muqueuse. Cela permet au clinicien, s'il connaît un peu, de faire la différence entre des aphtes et des bulles en bouche. Sur la peau, c'est en général plus facile, encore que dans certains cas au lieu d'avoir de vraies érosions ou des bulles, on a ces espèces de croûtes diffuses très difficiles à diagnostiquer.

**Les Dermatoses Bulleuses Auto-Immunes ont une évolution lente.** Je veux dire par là qu'il se passe des semaines, des mois, parfois des années entre les premiers symptômes et le maximum d'une poussée. Le diagnostic est clinique, pas toujours facile. Il doit être

confirmé par un diagnostic histologique (la biopsie cutanée) montrant toujours des dépôts d'anticorps (immunofluorescence directe) et des examens immunologiques (par analyse du sang) trouvant souvent des anticorps dans le sang... mais pas toujours parce que la quantité produite d'anticorps peut être faible et tous les anticorps sont alors fixés dans la peau au site des lésions. De ce fait, on n'en trouve parfois pas dans le sérum.

Voici un exemple de biopsies cutanées de DBAI. Dans les **pemphigus** (*photo n°4*), il y a une cavité à l'intérieur de l'épiderme avec une assise de cellules qui restent sur la jonction entre l'épiderme et le derme et puis, au sein de l'épiderme, une grosse bulle dont on comprend immédiatement qu'elle est provoquée par le détachement (l'acantholyse) des kératinocytes. Vous savez qu'on distingue deux formes : profond ou vulgaire et superficiel en fonction du site de décollement (clivage) : **profond** dans l'épiderme parce que juste au dessus de l'assise basale, ou **superficiel** quand ça touche des couches très superficielles de l'épiderme.

En immuno-fluorescence directe, apparaissent des dépôts d'anticorps qui entourent les kératinocytes. Ces anticorps sont dirigés contre des protéines qui sont à la surface des kératinocytes et qui assurent l'adhésion des kératinocytes entre eux : les desmoglénines.

Dans les dermatoses bulleuses de la jonction, vous avez un épiderme qui se détache dans sa totalité sans être pour autant nécrotique. L'épiderme est normal quand la biopsie est faite précocement. Après, il finit par mourir puisqu'il n'est plus nourri ...

En immunofluorescence directe les anticorps responsables sont déposés le long de la jonction dermo-épidermique.

Ensuite, on voit des exemples de formes modérées de pemphigus, et de formes beaucoup plus graves, où la confluence des érosions et des bulles peut donner des érosions étendues. Je ne voulais vous dire que cela sur les DBAI, le reste sera discuté dans les questions-réponses.

## **II - LES DERMATITES BULLEUSES PAR NECROSE CELLULAIRE (DBN)**

C'est un sujet que vous connaissez mal, puisque ce n'est pas vraiment le domaine de votre association. Vous allez voir, il y a des différences et des ressemblances avec vos maladies bulleuses...

Les **DBN** sont des **maladies beaucoup plus brutales** que les pemphigus ou les pemphigoïdes qui, elles, ont habituellement une évolution sur quelques semaines ou quelques mois. Dans le cas des DBN, il se passe en moyenne 3 jours entre les premiers symptômes et l'arrivée à l'hôpital - et je peux vous dire que pour les malades c'est beaucoup trop long - et il se passe en moyenne 6 à 7 jours entre les premiers symptômes et le maximum de la maladie. Après, ça guérit dans un délai de 15 jours à 3 semaines. La maladie a un cours autolimité et bref. Mais...elle peut tuer et il reste souvent des séquelles et c'est tout le problème !

### **Dues à une cause toxique externe**

- Vous avez des bulles par photo-toxicité, c'est une brûlure solaire favorisée par une raison ou une autre. Par exemple, par la présence dans le sang de substances naturelles photo-sensibilisantes en excès: c'est le cas des porphyries ou par présence dans le sang d'un médicament photo-sensibilisant, les bulles apparaissent dans les heures qui suivent l'exposition aux rayons ultraviolets et vont guérir rapidement à condition que la surface décollée ne soit pas trop considérable

- vous pouvez également avoir des lésions vésiculeuse, voire bulleuses, avec les croûtes qui viennent derrière, dans des formes graves de dermites de contact, c'est-à-dire des eczémas,
- et puis vous avez une maladie très sévère, heureusement peu fréquente, qui est un herpès disséminé qu'on appelle le syndrome de Kaposi-Juliusberg. les lésions initiales sont des vésicules qui deviennent pustules en se remplissant de polynucléaires et évoluent, comme toute vésicule ou bulle, vers des érosions et des croûtes. C'est une maladie qui réagit bien aux traitements antiviraux et qui depuis plusieurs années, guérit facilement sous traitement antiviral d'une dizaine de jours.
- Voilà ce que l'on peut voir (*photo n°5*) dans un cas de toxicité par surdosage en Méthotrexate, produit que certains d'entre vous utilisent pour contrôler leur maladie auto-immune. C'est un médicament qui peut déclencher une toxicité grave
  - soit quand il est utilisé à doses massives (ce qui est de plus en plus rare dans le traitement de certaines maladies du sang)
  - soit quand il y a un erreur grave d'utilisation (dans laquelle les médecins ont toujours une part de responsabilité) parce que des gens ne lisent pas bien leur ordonnance ou on ne leur a pas bien expliqué, ces gens prennent le Méthotrexate tous les jours au lieu de le prendre une fois par semaine ...et il suffit de trois semaines de prise quotidienne à une dose qui serait anodine une fois par semaine pour avoir ce genre de toxicité avec des érosions post bulleuses étendues sur les muqueuses et sur la peau.

## QUE SAIT-ON SUR LA CYTOTOXICITÉ ALLERGIQUE/ IMMUNOLOGIQUE ?

La notion de **toxicité** implique que c'est dépendant de la dose et que n'importe lequel d'entre nous - qui serait exposé à cette même dose du même produit - ferait la même réaction.

Alors que l'**allergie** se manifeste pour des doses normales et pas exagérées d'un produit et implique la mise en jeu du système immunitaire de défense de l'organisme. Seules certaines personnes prédisposées vont faire la réaction allergique.

**Quelques mots du mécanisme** avant de vous montrer des exemples de pathologies. Dans les maladies dont je vais vous parler, on retrouve toujours (*photos n°6*) des lymphocytes qui se concentrent au niveau de la jonction entre l'épiderme et le derme et pénètrent l'épiderme.

A des grossissements très forts on voit ces cellules (*photos n°7*) accolées aux kératinocytes pour leur donner le « baiser de la mort ». Le lymphocyte a tué le kératinocyte par contact direct comme il l'aurait fait pour une cellule étrangère, par exemple pour rejeter une greffe. Si dans la même maladie, on fait une immunofluorescence directe il n'y a pas de dépôt d'anticorps du tout, ni d'anticorps qui circulent dans le sang ; c'est donc les cellules qui tuent. Cela a pu être démontré par des études *in vitro*, au laboratoire. Les lymphocytes extraits des lésions cutanées sont capables de tuer d'autres lymphocytes et les cellules de l'épiderme du sujet. Cette cytotoxicité n'a lieu que si, le médicament qui a induit la maladie est mis aussi dans le tube à essai. Sinon, il ne se passe rien. Donc, on montre qu'il y a des lymphocytes-tueurs qui sont dépendants de la présence du médicament. Il se passe une espèce de réaction qui est « contre soi modifié par le médicament » et qu'on met en évidence dans le tube à essai.

Ce mécanisme particulier, de **cytotoxicité par le système immunitaire** du sujet atteint **caractérise toutes les maladies dont je vais vous parler maintenant.**

## L'ERYTHEME POLYMORPHE

La moins rare de ces maladies s'appelle **l'érythème polymorphe** (*photo n°8*). C'est une maladie qui ne donne pas toujours des bulles. C'est une éruption de papules ou de papules surmontées de bulles, de gros boutons rouges qui prédominent aux extrémités, le visage, les bras, les jambes. C'est une éruption aigue, brutale, avec des lésions muqueuses fréquentes. On parle d'érythème polymorphe majeur quand il y a une atteinte d'au moins deux sites muqueux différents. La résolution est spontanée dans un délai d'une semaine à un mois, quinze jours en moyenne, avec un bon pronostic immédiat.

Mais la vie peut être empoisonnée par des récurrences. Il y a des cas avec plusieurs récurrences par an, ce qui est un véritable handicap. La cause essentielle de cet érythème polymorphe c'est l'infection et en particulier les infections récidivantes par le virus de l'herpès qui représente 50 à 70% des causes. Les autres causes sont moins bien évaluées dans leur fréquence. Les pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae* et de très nombreuses autres infections peuvent donner ce même tableau.

La lésion caractéristique est décrite comme une cocarde. Au milieu, vous avez une bulle ou une érosion post bulleuse, en périphérie vous avez un anneau infiltré et en périphérie vous avez un 3ème ou un 4ème anneau qui est de rougeur. Il y a beaucoup d'erreurs autour de ce diagnostic d'érythème polymorphe par des médecins généralistes qui appellent polymorphe une éruption qui est différente d'un bout à l'autre du corps ce qui est un faux sens. Le mot de polymorphe désigne la lésion élémentaire. Le dermatologue allemand qui l'a décrite l'a appelé polymorphe parce qu'effectivement elle change d'aspect quand on va de la périphérie au centre de chaque lésion. Mais vous voyez qu'elles sont toutes pareilles, absolument identiques.

Plusieurs équipes ont bien travaillé sur cet érythème polymorphe post-herpétique en montrant qu'il y avait dans les lésions des images de cytotoxicité comme celles que je vous ai montré et donc des lymphocytes activés au site des lésions. Des arguments indirects assez solides suggèrent que les lymphocytes provoquant cette réaction sont dirigés contre l'agent infectieux qui la provoque, en particulier le virus de l'herpès.

## LES SYNDROMES DE STEVENS-JOHNSON (SJS) ET LYELL (« TEN » POUR TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS, *NECROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE*).

Il s'agit de maladies rares avec une incidence qui a été évaluée correctement en France, en Allemagne, en Italie et qui est exactement la même, c'est-à-dire 2 cas par million d'habitants et par an, c'est-à-dire 125-130 cas nouveaux par an en France. La mortalité immédiate est énorme, 20 à 25 % et **la maladie est dans la plupart des cas provoquée par une allergie à un petit nombre de médicaments.**

### La maladie

Les lésions élémentaires sont, au tout départ, des vésicules, qui confluent ensuite en bulles. Puis, comme d'habitude, ces bulles s'ouvrent et vous avez des grands « placards » érythémateux avec une couleur très particulière. Cette couleur un peu brique témoigne de la nécrose de l'épiderme. Vous pouvez imaginer aisément que si on touche cet épiderme un tant soit peu, on va en arracher des grands morceaux. Les patients se présentent, quand ils ont des

formes graves, comme des grands brûlés avec un épiderme extrêmement fragile et qui peut se détacher à la moindre pression. Vous avez eu des bulles sur la peau, vous savez combien ça fait mal. Vous imaginez quand on en a de manière aussi étendue, la douleur dont peuvent souffrir ces patients.

Quand on fait une biopsie cutanée, on voit qu'il y a une destruction complète, il n'y a plus du tout d'architecture : vous avez une bulle qui sépare le derme de l'épiderme et un épiderme qui est complètement nécrotique. Il reste quelques noyaux soit de kératinocytes, soit de lymphocytes, par endroits, et, à d'autres endroits, il ne reste plus rien du tout. Quand ces histologies (*photo n° 9*) ont été publiées au début, le premier à rapporter la maladie, l'anglais **Lyell**, a considéré que c'était une maladie extrêmement mystérieuse puisque aucun des mécanismes habituels de la pathologie chez l'homme ne semblait pouvoir expliquer cette nécrose brutale, soudaine et diffuse de l'épiderme. Quand le Pr. Lyell a dénommé cette maladie, il l'a appelée la nécrolyse épidermique toxique (**NET**), mais il est très clair dans son article : quand il dit toxique il veut dire très dangereux, toxique au sens où les malades sont très malades et qu'il y a une mortalité très élevée. Il ne suspectait pas un instant que ce soit dû à de la toxicité au sens actuel de ce mot. Il y a eu un malentendu d'enfer !

On sait depuis, que si on se donne les moyens d'étudier les lymphocytes, on va en voir beaucoup plus grâce un immuno-marquage et nous avons pu démontrer leur capacité à tuer les cellules épidermiques.

Les cas de nécrolyse épidermique sont sous-classifiés depuis 15 ans en fonction de l'étendue du détachement, on trouve:

- syndrome de Stevens-Johnson (**SJS**) si le total des bulles et des érosions atteint moins de 10 % du revêtement cutané (*photo n°10*),
- chevauchement Stevens-Johnson / Lyell quand ça touche entre 10% et 29 % du revêtement cutané
- **NET**/Lyell quand ça touche 30% ou plus de la surface corporelle (*photo n°11*).

Voici quelques exemples de SJS avec lésions muqueuses sévères, des bulles sur le visage, des vésicules un peu confluentes sur la peau et des vésicules un peu disséminées sur le corps. Et puis voilà la même chose... ça a évolué... Le problème de ces malades quand ils arrivent à l'hôpital, en moyenne 3 jours après le début, ils peuvent être encore avec un phénotype de Stevens-Johnson.

Par exemple, chez une personne, il est possible que la confluence des bulles représente moins de 10% de la surface corporelle mais ça peut progresser encore pendant 3 à 4 jours, après l'hospitalisation. Et il arrive que ça progresse encore et c'est assez insupportable... Ce qui se passe et qui est important dans cette maladie, c'est que vous voyez une seule et même patiente : à J +3 tout l'épiderme de cette couleur là ne demande qu'à partir, à J +10 on n'a pas pu éviter que ça parte à pas mal d'endroits. Il y a déjà quelques croûtes, et à J +17, soit 14 jours après son arrivée à l'hôpital tout est pratiquement cicatrisé. Il

reste des croûtes aux endroits où l'épiderme a été enlevé. Ailleurs un néo-épiderme s'est formé. De façon très intéressante, les zones qui ont été relativement protégées et où de la peau est restée en place sont de meilleure qualité. La persistance de l'épiderme – il ne faut pas y toucher - semble la meilleure garantie d'une cicatrisation correcte sans cicatrice.

Ces maladies sont horriblement graves puisque en mélangeant tous les sous-groupes, du Stevens Johnson au Lyell, une étude européenne sur 5 ans avec une cohorte de 342 personnes,

a montré que la mortalité en période hospitalière est de 22 %. Mais, une sur-mortalité persiste après 6 semaines pour aboutir à 34 % en un an.

### Les séquelles

Ce que nous a aussi appris cette cohorte et que je ne soupçonnais pas, c'est que parmi les survivants à un an, 96 % d'entre eux ont souffert de séquelles à la suite de leur accident. Et 92 % ont toujours des séquelles présentes au bout d'un an. Il n'y en a que quelques uns dont les séquelles se sont calmées et ont disparu. Ces séquelles altèrent peu ou prou la qualité de vie chez 79 % des survivants. Elles sont considérées comme altérant de façon sérieuse la qualité de vie chez 40 % d'entre eux. Ce qui veut dire, que si vous additionnez cela à la mortalité, sur une cohorte de 342 personnes, seules une cinquantaine sont vivantes et sans séquelle qui leur gêne la vie un an après.

Parmi ces séquelles, il y a des choses qui vont vous rappeler des séquelles que vous pouvez vivre, c'est un point de convergence important avec vos maladies.

- Il y a des séquelles buccales avec ces aspects qu'on appelle assez souvent dans notre jargon « lichenoïdes », pas typique d'un « lichen plan », mais qui y ressemblent un peu.
- Il y a une sécheresse buccale. Il y a des parodontopathies graves.
- Il y a des séquelles affectant la repousse des cheveux (ce que j'avais du mal à croire jusqu'à ce qu'on les ait vues).
- Il y a très souvent des séquelles pigmentaires plus ou moins importantes, pouvant donner un aspect léopard et beaucoup plus rarement des cicatrices en relief à des endroits qui ont été soumis à des pressions pendant l'hospitalisation. Normalement la cicatrisation est uniforme, avec une peau de texture normale, mais souvent de couleur anormale. On ne sait pas pourquoi il y a ces anomalies pigmentaires et ce qu'on pourrait faire pour les prévenir
- Très fréquemment, des ongles repoussent de travers, comme en voit dans un grand nombre de dermatoses bulleuses auto-immunes. J'ai longtemps considéré que c'était un petit problème, or ça peut être douloureux et un handicap majeur pour des gens qui ont des professions manuelles avec des mains qui sont douloureuses
- Enfin les plus graves séquelles (pas les plus fréquentes) sont les séquelles oculaires avec
  - des synéchies c'est à dire adhérences paupière/ globe oculaire
  - des anomalies de repousse des cils ; souvent ceux-ci repoussent vers le versant du globe oculaire entraînant des frottements permanents
  - des poussées inflammatoires des glandes lacrymales des paupières
  - des modifications de la surface de la cornée qui se transforme en peau, qui kératinise et devient donc imperméable à la lumière. La cornée est progressivement envahie par un voile opaque qui empêche la vision.

Ce que nous avons appris grâce à **l'équipe du Professeur Muraine de Rouen**, c'est que la progression des séquelles de nécrolyse épidermique résulte probablement de **perturbation du film lacrymal, c'est-à-dire les larmes**. Ces larmes sont anormales dans leur quantité et dans leur qualité, ne permettant pas une différenciation correcte des cellules souches qui sont au pourtour de la cornée, dans ce que l'on appelle le limbe,

aboutissant à cet épithélium cornéen imperméable. J'avais cru longtemps que c'était une espèce d'évolutivité auto-immune secondaire, une espèce de pemphigoïde des muqueuses acquise au décours de la nécrolyse épidermique, de fait, c'est probablement plutôt des problèmes mécaniques. Un bon argument en ce sens est l'efficacité des verres scléaux. Ces grosses lentilles, ancêtres des verres de contact, prennent appui sur le pourtour du globe oculaire, passent en pont au dessus de la cornée et maintiennent une atmosphère humide. Avec les verres scléaux, le processus d'épidermisation de la cornée ne se produit plus. Il n'y a rien de miraculeux, c'est juste du sérum physiologique, et la protection contre les cils frotteurs.

Donc, je pense que cette conception du Professeur Muraine doit être correcte. C'est-à-dire qu'il y a eu une destruction des glandes lacrymales accessoires, les larmes sont anormales et induisent cette espèce de cicatrisation anormale de l'œil.

### Les causes de la nécrolyse épidermique

Il n'y a aucune différence dans les causes entre les sous groupes, SJ, chevauchement ou Lyell c'est exactement la même chose.

J'ai longtemps considéré et écrit des bêtises, je pensais qu'au moins 90% des cas étaient médicamenteux, et que les 10% qu'on n'était pas capable de dire médicamenteux, c'est parce qu'on manquait de puissance, de finesse et qu'on allait trouver que c'était 100% des cas, quand on aurait les moyens d'affiner nos analyses. Il est de plus en plus évident que c'est faux.

On ne trouve de cause médicamenteuse que dans environ 70% des cas. Dans 20% des cas, on n'a pas de cause médicamenteuse claire. Dans les 10% qui restent, il y a un ou plusieurs médicaments suspects mais sans certitude.

Les cas sans cause médicamenteuse claire, qu'on appelle idiopathiques, au sens où il n'y a pas de cause retrouvée, incluent 5% (sur plus de mille malades répertoriés dans toute l'Europe), qui n'ont pris strictement aucun médicament... On est donc sûrs, qu'il y a des cas totalement non médicamenteux. Il y a aussi une infime proportion des cas, qui ne dépasse pas 2% ou 3%, pour lesquels on peut avoir une autre cause : des réactions aiguës après transplantation de moelle, infections à *Mycoplasma pneumoniae* ou *Klebsiella pneumoniae* .

Autre information importante, il y a finalement une dizaine de médicaments qui sont responsables de 50% des cas. Au total, il y a 70% de causes médicamenteuses, dont 50 % avec une dizaine de médicaments et ensuite 20 % de cas dans lesquels il y a peut-être 100 médicaments différents, qui donnent un cas de temps en temps, très exceptionnellement. La dizaine de médicaments à « très haut risque » sont allopurinol, sulfaméthoxazole, carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital, névirapine, piroxicam, méloxicam, amifostine.

### Les grands principes du traitement

C'est d'abord que ces patients soient dirigés vers une unité spécialisée. Je veux vraiment dire spécialisée, c'est-à-dire des **secteurs spécialisés de soins intensifs** où **des services de brûlés** qui s'occupent très bien de ce type de malades. Malheureusement, plus de la moitié des malades en France sont hospitalisés dans des services qui n'ont pas les ressources ou le substratum technique nécessaire pour prendre ces malades en charge, problème général des maladies rares.

Ces unités spécialisées, c'est capital. Et c'est un bénéfice majeur du Plan Maladies Rares, car cela m'a permis de recruter deux jeunes infirmières très motivées, en plus du personnel qu'on avait avant. Elles ont réussi à remotiver toute l'équipe qui avait une plus vieille habitude de ces malades et qui était parfois découragée. Grâce à ces nouvelles arrivées, **on a fait des progrès considérables** dans la prise en charge. On a mis en route un plan de lutte contre la douleur extrêmement efficace. On a fait diminuer la mortalité de façon très spectaculaire, et ça essentiellement, non pas par une meilleure prise en charge médicale, mais par une prise en charge de **l'équipe, plus motivée, plus dynamique, plus intéressée et plus compétente**.

Là où on se « fait avoir », c'est que depuis l'arrivée de ces nouvelles infirmières, c'était il a cinq ans, on est « surdoté » par rapport aux autres services de l'hôpital. Donc, le Directeur de l'hôpital ne nous a plus donné d'infirmière jusqu'à ce qu'on ait rejoint le niveau de tout le monde. Lorsqu'une infirmière arrive à l'âge de la retraite, elle n'est pas remplacée puisqu'on est sensé en avoir trop ! Donc le bénéfice s'épuise.

### En pratique

- A) Il faut **arrêter le médicament suspect**, c'est capital, le plus tôt possible, c'est du bon sens et en plus ça marche. Plus le médicament est arrêté précocement et plus grande est la chance de s'en sortir.
- B) Il faut contrôler la douleur, au besoin par morphine.
- C) Ensuite ces malades ont besoin de **beaucoup de perfusions**, proportionnellement à la surface atteinte (c'est le même principe que dans les brûlures mais les quantités nécessaires sont un peu plus faible car les brûlures affectent souvent le derme ou ce constitue un « troisième secteur » d'œdèmes, ce qui n'est pas le cas dans la nécrolyse épidermique).
- D) Il y a aussi des **soins locaux** qui sont différents de ceux à donner aux brûlés. Il faut qu'on arrive à convaincre nos collègues des services de grands brûlés d'améliorer leurs prises en charge locales.
- E) On nourrit les patients, on les **réchauffe** parce cela diminue le stress, les pertes caloriques et augmente leur confort.
- F) On fait des **traitements anti-infectieux** locaux régulièrement pour prévenir la surinfection qui est un des gros problèmes.
- G) On s'approche du **pansement idéal** qu'on a longtemps cherché. Il ne faut absolument pas arracher l'épiderme mort. Il est le meilleur pansement qui existe. Dans les nombreux pansements sur le marché, on a trouvé dans ceux dits « hydrocellulaires » des choses très intéressantes, très antalgiques, qui fonctionnent assez bien.

Qu'est-ce qu'on peut espérer comme **traitement spécifique** sur cette maladie ? On ne peut qu'essayer de bloquer la réponse immunitaire au médicament en utilisant, comme d'habitude, un corticoïdes ou des immunosuppresseurs (en particulier la cyclosporine) ou les mécanismes ultimes d'expansion de la nécrose par des cytokines, c'était le but de certains autres traitements : immunoglobulines intraveineuses dont l'efficacité a été très décevante.

### Evolution de la maladie selon la gravité et les traitements

Les deux facteurs majeurs de gravité sont l'âge et l'étendue des lésions. Le risque de décès est trois fois plus élevé après 40 ans et 9 fois plus élevé après 70 ans que chez les patients plus jeunes.

Quand on catégorise par l'**étendue du décollement**, on obtient :

- Syndrome de Stevens-Johnson = SJS (moins de 10% de surface corporelle atteinte) = 12.7 % de mortalité,
- Syndrome de transition SJS-Lyell (entre 10 et 30% de surface corporelle atteinte) = 21 % de mortalité
- Syndrome de Lyell = (plus de 30% de surface corporelle atteinte) = 39 %. De mortalité

Quand on prend en compte ces facteurs là et qu'on regarde les **traitements reçus par les malades** dans une cohorte de 300 malades, on constate

- pas de traitement spécifique reçu = 25 % de mortalité,
- traitement par corticoïdes = 17.7 %, ce qui est une diminution non négligeable mais pas significative ; par cette façon d'exprimer les choses on veut dire qu'on diminue peut-être la mortalité sans preuve formelle que ce soit vrai,
- traitement par corticoïdes avec immunoglobuline, c'est pratiquement la même chose que les corticoïdes seuls,
- traitement par immunoglobuline seule, c'est plutôt pire que pas de traitement.

### III. LES SIMILITUDES, DIFFERENCES et CONVERGENCES entre DBAI et DERMATITES TOXIQUES

#### Les similitudes

**1** – Souvent, on a du mal à faire un diagnostic précis : on fait systématiquement chez nous, une biopsie cutanée avec une immuno-fluorescence directe à tous nos malades parce qu'il y a toujours des cas de DBT qui ressemblent à des DBAI et, à l'inverse, il y a des DBAI qui peuvent prendre une allure d'une Lyell, en particulier certaines formes de dermatoses à IgA linéaire. Il peut donc y avoir des **similitudes cliniques**.

Comme pour vos maladies, il y a **une méconnaissance de la maladie par la majorité des médecins**. C'est l'apanage de toutes les maladies rares et ce n'est pas propre à celles qui font des bulles, ou qui sont dermatologiques.

**2** - Les lésions très étendues sont extrêmement graves, c'est vrai pour les DBAI qui touchent des surfaces étendues. C'est vrai dans les deux types de maladies, c'est seulement beaucoup plus rare dans les DBAI.

**3** - Les séquelles sont proches dans leur type d'atteintes : les yeux, les organes génitaux, les bronches. La présentation clinique des séquelles est proche mais les mécanismes (différents ?) mériteraient des études approfondies qui pourraient être faites conjointement.

**4** - Toutes sont des **maladies rares**.

## 5 -Et également, il y a des **gènes de prédisposition**

- Pour le **pemphigus** - car pour les pemphigoïdes ce n'est pas clair- il y a un gène prédisposant. Un gène de prédisposition voulant dire que si on n'a pas le gène on ne peut pas faire cette maladie-là ; c'est vrai pour de très nombreuses maladies auto-immunes, il y a une loterie dans les gènes de prédisposition. Ils autorisent chaque individu à faire certaines maladies et à ne pas faire certaines autres. Mais, quand vous avez l'autorisation de faire cette maladie, il n'y a qu'une infime proportion des porteurs du gène qui vont la faire. Ce sont des notions que vous avez déjà intégrées et comprises.
- C'est la même chose dans les **dermatoses bulleuses « toxiques »**. N'importe qui ne fait pas une nécrolyse épidermique et il y a, pour certains médicaments, un gène de prédisposition. C'est compliqué car il y a des gènes de prédisposition par médicaments inducteurs et par régions du monde. Certains gènes prédisposant sont les mêmes en Asie et en Europe, et d'autres n'existent qu'en Asie et pas en Europe...

## 6 - Il y a parfois des **dermatoses bulleuses auto-immunes qui sont induites ou révélées par un médicament**.

Il y a eu beaucoup de littérature là-dessus : un tout petit peu sur les pemphigoïdes bulleuses mais ce n'est pas très convaincant ; beaucoup sur les pemphigus, mais les médicaments les plus clairement inducteurs ont pratiquement disparu et on parle aussi d'un médicament destiné à activer la mémoire, utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. Les véritables inductions médicamenteuses sont devenues très rares. Le Pr. Vaillant, qui a beaucoup travaillé sur ce sujet, dit qu'il a longtemps qu'il n'a pas vu de pemphigus médicamenteux... Autrefois, on disait que 5 à 10 % des cas pouvaient être induits ou révélés par un médicament. Actuellement, on a l'impression que ça a franchement diminué ou que c'est très inférieur à ce que c'était.

## 7 - Enfin, il y a un **chevauchement avec l'auto-immunité**.

Je pense au **Lupus érythémateux** qui peut être une cause ou une association avec des maladies bulleuses auto-immunes, par des auto-anticorps, notamment contre le collagène 7 et avec des formes de type épidermolyse bulleuse acquise (EBA). Il y a la maladie de Crohn qui s'associe également avec des EBA. On trouve également dans nos dermatoses bulleuses toxico-allergiques médicamenteuses un excès de ces mêmes maladies, Crohn ou Lupus érythémateux. Donc, il y a ce chevauchement avec un terrain d'auto-immunité qui mérite d'être retenu dans ces similitudes ou ces convergences.

## Les différences

**1 - L'évolution initiale** est fort heureusement beaucoup moins grave dans les DBAI que dans les Nécrolyses épidermiques.

**2 - Les mécanismes de l'atteinte initiale sont très différents.** Dans un cas (nécrolyse épidermique), c'est les lymphocytes qui tuent les cellules de l'épiderme avec les cytokines qu'ils relarguent et dans l'autre (DBAI), c'est les anticorps qui détachent ces cellules les unes des autres.

**3- Les traitements ne seront pas les mêmes.** Le **Mabthera®** (dont le principe actif est le rituximab) est un anti-lymphocyte B, dont l'objectif est d'arrêter la production d'anticorps et n'a aucun sens dans les maladies toxiques. A l'inverse, la **cyclosporine** qui a été utilisée quelques fois dans les DBAI, avec en général des résultats médiocres, est peut-être un médicament de grand intérêt dans les maladies toxiques car elle a un effet direct sur les lymphocytes tueurs, dont elle bloque l'activité.

### **Les convergences**

Mécanismes différents, traitements pour l'instant différents... mais avec il peut y avoir des convergences, par exemple avec les corticoïdes, dont on a l'impression qu'ils peuvent être utiles dans les Dermatoses Bulleuses Toxiques... On va peut-être avoir des traitements similaires et communs.

Les causes profondes sont, pour autant qu'on les connaisse, différentes : les DBAI, pour l'instant c'est le mystère complet : c'est une rupture de la tolérance à des composants de notre corps, provoquée on ne sait pas par quoi... Dans le cas de la nécrolyse épidermique : c'est une rupture de tolérance violente et due au médicament, si on arrête le médicament la rupture de tolérance s'arrête. Si on trouvait un jour quelque chose qu'on puisse retirer de votre organisme pour que la production d'auto-anticorps arrête immédiatement, ce serait bien mais je ne sais pas si on peut chercher là une analogie.

## **IV. LE PROBLEME DE LA RESPONSABILITE**

Un sujet étranger à la problématique des DBAI mais qui est au cœur de celle de l'association de malades pour les dermatoses dites toxiques ou médicamenteuses (AMALYSTE : Association des Malades Atteints de LYell et Stevens -Johnson), c'est **le problème de la responsabilité**. Personne ne prend de responsabilités. Le mythe de toutes les Agences du médicament : c'est le rapport bénéfice-risque. Par exemple, l'allopurinol est un excellent traitement de la goutte, il prévient les néphropathies goûteuses et a un effet bénéfique sur le cœur. Donc, dans une population, l'allopurinol apporte un bénéfice, c'est incontestable. Et puis, de temps en temps, vous avez des gens qui se retrouvent avec le tableau affreux que vous avez vu. A cela, une Agence du médicament dit : « *Comme la maladie est exceptionnelle, comme le bénéfice est fréquent, le rapport bénéfice risque est favorable* ». Les patients, leur association, ont beaucoup réfléchi à ça et acceptent de comprendre. Ils ne demandent pas l'interdiction de l'allopurinol, mais demandent que la société qui a conclu à un bénéfice collectif, prenne en compte le fait qu'ils sont des victimes individuelles et rares et que, par conséquent, ils puissent avoir un dédommagement pour leur perte de chance dans la vie. Quand on se retrouve avec aux yeux les séquelles que vous avez vues, c'est insupportable.

Fondamentalement c'est un combat qui est justifié mais personne ne prend la responsabilité. Les Agences du médicament n'ont pas d'argent. Elles sont là pour dire la loi, pour autoriser la mise sur le marché du médicament. Mais, elles n'ont pas un sou pour dédommager. Les industriels du médicament se protègent en disant, « *J'ai marqué dans ma notice que cela pouvait arriver* ». Le médecin traitant, exceptionnellement a pu prescrire un

dose anormale et pourrait être poursuivi en justice, mais la plupart du temps il a donné la dose normale, dans la bonne indication et tout procès serait perdu. Ce problème de responsabilité est au cœur des préoccupations de ces malades : qui doit payer ? L'hospitalisation d'un patient avec un syndrome de Lyell, c'est 30.000 à 40.000 € de coût... la Sécurité sociale paye pour l'instant mais il a fallu se battre pour que ce soit à 100 % car des caisses d'assurance maladie disaient « Si l'hospitalisation dure plus d'un mois on paye, si c'est trois semaines, il faut payer les 20% du ticket modérateur. Et puis les lentilles, les verres scléreaux, jusqu'à présent, n'étaient pas remboursés, et leur prix est extrêmement élevé : environ 1500 € le verre.

Donc, je pense que les malades ont raison mais tout le monde se rejette la « patate chaude ». C'est un problème original car, pour vous, le responsable de la maladie auto-immune est pour l'instant inconnu, alors que là, il y a une responsabilité incontestable du médicament. L'association plaide la responsabilité du fabricant du médicament qui le vend et empêche les bénéficiaires et celle de l'Etat qui par l'intermédiaire de l'Agence du médicament a donné une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en prenant en compte les bénéficiaires et les ennuis. Ils doivent donc assumer aussi les ennuis. Et il y a une responsabilité collective : les malades qui bénéficient des avantages d'un traitement peuvent accepter de payer quelques centimes de plus pour financer un fonds d'indemnité qui servirait à indemniser ceux qui souffrent de l'effet indésirable du médicament.

Les solutions, si on était de bonne volonté, on arriverait à les trouver mais pour l'instant personne ne veut en entendre parler.

**XXXXXX**