

Conférence du Professeur Frédéric Caux

dermatologue à l'Hôpital Avicenne, Centre de référence pour les maladies bulleuses auto-immunes situé à Bobigny en Ile de France

Conférence prononcée le 26/11/2011 à l'Association Pemphigus Pemphigoïde France
sur la maladie de Hailey Hailey (pemphigus bénin familial)

Introduction

Je pense que l'association a eu beaucoup de mal à trouver un intervenant parce qu'il n'y a pas vraiment de spécialiste de la maladie de Hailey Hailey. **C'est une maladie à l'interface des maladies génétiques et des maladies bulleuses auto-immunes.** Par chance le service de dermatologie auquel j'appartiens a un Centre de référence pour ces deux pathologies et prend en charge les deux types de malades. Néanmoins je n'ai pas vu des dizaines et des dizaines de patients atteints de la maladie de Hailey Hailey, donc mon expérience de cette maladie est limitée. **Dans la littérature, il y a très peu de publications sur cette maladie.** Souvent, il y a simplement des cas rapportés et il y a très peu de séries de patients, alors que c'est avec les séries de patients qu'on arrive à analyser le mieux les choses et à avoir des informations précises.

Avant de vous parler de la maladie de Hailey Hailey, j'aimerais vous parler des maladies génétiques parce que l'association traite principalement des maladies bulleuses auto-immunes et que vous connaissez peut-être mal les maladies génétiques.

Les problématiques des maladies génétiques sont différentes de celles des maladies auto-immunes et j'ai souhaité vous introduire le vocabulaire génétique que vous ne connaissez pas forcément... sauf s'il y a parmi vous des professeurs de lycée en Sciences de la Vie et de la Terre, en Sciences naturelles ou en biologie. Auquel cas ce ne sera pas utile, mais je pense que pour la majorité des gens, les données sur les maladies génétiques ne sont pas connues.

I - Présentation d'ensemble des maladies génétiques

Les maladies génétiques sont liées au dysfonctionnement d'un ou de plusieurs gènes, et on y intègre également les maladies dues à des anomalies d'un ou de plusieurs chromosomes. Ces maladies **ont la caractéristique d'être transmissibles à la descendance.** Elles ne viennent pas forcément précisément de quelque part et notamment des parents ; il peut y avoir des néo-mutations, c'est-à-dire qu'il existe un événement qui débute pour la première fois avec le patient atteint, mais ce patient pourra transmettre la maladie à sa descendance. **Ce sont des maladies rares,** ce qui complique beaucoup les choses, en particulier d'une part pour la connaissance de celles-ci et d'autre part pour la thérapeutique (le traitement), parce que comme vous le savez les industriels s'intéressent aux maladies fréquentes qui peuvent leur rapporter de l'argent et pas aux maladies rares qui vont leur rapporter peu.

Ceci a quand même changé récemment **avec le Généthon**. Des patients se sont regroupés et un effort très important a été effectué dans la recherche. Cela a permis le **développement très important des connaissances en génétique et a conduit par la suite à l'apparition d'un intérêt de la part des « hommes politiques » sur les maladies rares**. Ces maladies sont très rares mais si on prend tous les malades ensemble, ceci fait beaucoup de patients. Ces maladies sont extrêmement difficiles à prendre en charge, parce qu'il y a à peu près 6000 maladies rares, et on comprend aisément que, en gros, chaque malade est un cas particulier, ce qui n'est pas simple non plus pour l'évolution des connaissances et la mise au point de thérapeutiques.

Le plus souvent, ce sont des maladies qui commencent dans l'enfance ou dans la petite enfance après la naissance, mais ce n'est pas obligatoire. Il y a des maladies qui se révèlent plus tard à l'âge adulte et la maladie de Hailey Hailey en est un exemple. Il y a d'autres maladies de ce type, par exemple les maladies de prédisposition au cancer, par exemple la maladie de Cowden que je connais bien, dans laquelle on a la mutation d'un gène qui est un gène suppresseur de tumeurs ; en conséquence les malades ont une susceptibilité à développer des tumeurs qui vont survenir tardivement, à savoir vers 30 ans. A la naissance, il ne se passe rien, puis on voit progressivement apparaître des signes, la maladie devient plus évidente vers 30 ou 40 ans et les patients développent à ce moment-là des cancers. Ainsi l'apparition de la maladie n'est pas toujours à la naissance, même si pour une maladie apparue à la naissance, on dira assez facilement qu'elle est *a priori* génétique. Du fait de cette anomalie d'un gène, on va garder la maladie toute sa vie et ce sont donc des maladies chroniques. Il peut y avoir pour certaines maladies génétiques une variation comme une amélioration ou une dégradation au cours de la vie, mais ces maladies sont nécessairement chroniques. **Du fait que ces maladies sont rares, il y a peu de traitements et peu de recherche dans ces domaines.**

Il y a **différentes façons de classer les maladies génétiques**, ce en fonction du mode de transmission, en fonction de la localisation sur les chromosomes ou éventuellement en fonction du fait qu'elles sont dues à la mutation d'un gène ou à la mutation de plusieurs gènes.

Les maladies les plus fréquentes, comme en dermatologie l'eczéma ou le psoriasis, sont des maladies multi-géniques, c'est-à-dire que plusieurs gènes interviennent dans ces maladies et elles sont pour l'instant extrêmement compliquées à analyser. On a du mal à savoir qui fait quoi, et quel gène est important dans la maladie ; on a l'impression que c'est comme avec une balance, à savoir que si on a beaucoup d'anomalies dans des gènes de susceptibilité au psoriasis dans un plateau de la balance, on va alors faire du psoriasis, et si on a peu d'anomalies génétiques, on va alors peu en faire. Mais comme c'est multi-génique, c'est très compliqué à analyser avec les techniques dont nous disposons actuellement.

1°) Les modes de transmission classiques sont les suivants :

***autosomique dominant, à savoir qu'un sujet atteint est né d'un parent atteint.** En général dans ces maladies, l'un des deux parents du porteur de la maladie est atteint ; mais on peut avoir la maladie qui apparaît sans que les parents ne soient atteints (on appelle ceci une néo-mutation) ; ceci résulte du hasard lors de la conception de l'enfant mais cela va se développer chez l'enfant. Le gène est transmis de façon normale, mais du fait du hasard, il y a une anomalie.

Les gènes sont des séquences d'acides nucléiques et ils peuvent subir une altération ; par exemple les ultraviolets (UV) perturbent les gènes des cellules de la peau au niveau de l'épiderme. Il y a dans les cellules des systèmes de réparation de ces anomalies. Les enzymes sont là pour aller regarder et si elles voient une anomalie, elles appellent d'autres enzymes pour réparer et corriger l'erreur. Ce mécanisme ne marche pas toujours et on peut avoir une anomalie qui subsiste et qui ensuite est répliquée. Au moment de la conception, à partir de la première cellule, il y a division cellulaire : en 2, puis 4, puis 8, etc... et donc en cas d'anomalie, tout l'organisme est altéré. Dans les formes dominantes, il y a autant de filles que de garçons atteints, et il y a autant de sujets sains que de sujets atteints. Donc dans une grande famille, on a 50% de personnes atteintes et 50% de personnes non atteintes.

***autosomique récessif :** les parents sont normaux et porteurs chacun d'une anomalie qui n'a pas d'expression (qui ne les rend pas malades). Lorsqu'ils ont un enfant, si les deux anomalies passent en même temps, alors la maladie apparaît. Ceci fait une chance sur quatre d'avoir la maladie. A partir des deux allèles (un allèle est une des différentes formes que peut prendre un gène, c'est-à-dire une version possible d'un gène), un enfant va avoir les deux allèles altérés (il sera malade) ou bien un enfant va avoir les deux allèles normaux (il sera normal), et deux vont avoir un allèle normal et un allèle anormal (ces enfants seront porteurs mais sans avoir la maladie). Donc si on prend une grande famille, il y a une chance sur quatre qu'un sujet soit atteint et trois chances sur quatre qu'un sujet ne soit pas atteint. Ce type de maladie se voit beaucoup dans le bassin méditerranéen, parce qu'il y a des habitudes culturelles qui font que les gens se marient entre eux, entre cousins, pour rester dans la famille. En résumé, il y a des raisons sociales qui font que les unions se passent ainsi, et donc la consanguinité augmente le risque de maladies récessives. Parce que si vous avez une anomalie qui est très rare et que vous vous mariez avec une personne de la population générale, il y a très peu de chances qu'il ait l'anomalie. En revanche si vous vous mariez avec un cousin, vous avez beaucoup de chances qu'il ait l'anomalie. Ceci se voit aussi en France, par exemple dans des îles, où il est fréquent qu'on se marie entre cousins. Ceci se voit aussi dans certaines vallées suisses, où les gens se marient entre eux et on voit apparaître des maladies génétiques autosomiques récessives. Ces maladies récessives ont été très utiles pour la recherche en génétique parce que c'est plus facile de faire de la recherche sur les maladies récessives que sur les autres maladies génétiques.

***récessif lié à l'X :** dans ce cas-là, les parents sont normaux et la mère est porteuse de la maladie qu'elle n'a pas et qu'elle transmet à son fils (du fait que le garçon n'a qu'un chromosome X issu de la mère, le chromosome Y étant issu du père). Ce sont donc les garçons qui sont atteints. Les parents n'ont rien mais leurs garçons peuvent être atteints. En général dans la famille du côté maternel, il peut y avoir des oncles atteints. Et dans une grande famille, un garçon sur deux peut avoir la maladie, parce qu'un garçon peut hériter de l'X anormal comme de l'X normal de la mère.

2°) Il y a aussi des modes de transmission plus compliqués. Les complications proviennent du fait qu'on a aussi du matériel génétique dans les mitochondries (qui sont des sortes de bâtonnets dans la cellule qui permettent sa respiration), et on peut avoir des maladies génétiques liées à la transmission du matériel génétique venant des mitochondries.

Ce sont des mères qui transmettent la maladie aux enfants, mais qui ne sont pas elles-mêmes malades. La maladie est variable dans sa gravité.

3°) L'expressivité d'une maladie génétique peut aussi être variable. On peut avoir la mutation et ne pas avoir la maladie, parce que d'autres facteurs interviennent, ce qui complique les choses en particulier dans les analyses génétiques : en examinant les personnes, mis à part ceux qui sont malades, parmi les personnes normales, on ne va pas savoir si elles sont porteuses ou complètement normales. Ceci complique les calculs et l'évaluation des données des recherches génétiques.

4°) Il y a aussi des maladies multi-géniques pour lesquelles il y a plusieurs gènes en cause qui interviennent dans l'apparition de la maladie.

5°) Il y a enfin le mosaïcisme (voir explications page 12 de ce document).

II - Rappel sur le fonctionnement de la cellule

Le corps est composé de cellules. Les cellules s'organisent en tissus (familièrement en couches) et les altérations des organes ne sont que le reflet des anomalies dans les cellules. **Une cellule est composée d'un noyau (sorte de boule) qui contient le matériel génétique. Le reste de la cellule est appelé le cytoplasme, qui est entouré d'une membrane, composée elle d'une double couche de lipides.**

Dans le cytoplasme, on a des mitochondries qui sont des organismes qui servent en gros à ce que la cellule respire. Et on a une série d'organites qui sont là pour produire les protéines. Il y a ce qui s'appelle du réticulum endoplasmique, du Golgi, des protéines et des enzymes qui sont libres, et des protéines présentes à la surface de la cellule.

Le matériel génétique, constitué de chromosomes, est dans le noyau. **On a 23 paires de chromosomes, dont 22 qui sont appelés les autosomes plus une paire qui constituent les chromosomes sexuels.** Il peut y avoir des anomalies dans le nombre de chromosomes. Par exemple, dans une maladie comme la trisomie 21, il y a un troisième chromosome 21 en plus. Ou dans une maladie comme le syndrome de Klinefelter, dans laquelle les malades sont des hommes de grande taille qui ne sont pas fertiles, ces malades vont avoir deux chromosomes X et un chromosome Y. Ou dans une maladie comme le syndrome de Turner, dans laquelle les malades sont des femmes de petite taille qui ne sont pas fertiles, ces malades vont avoir un chromosome X et pas le deuxième chromosome X. Ces anomalies chromosomiques sont des anomalies très importantes et majeures en termes de manque de matériel génétique. Ces anomalies génétiques touchant les chromosomes sont connues depuis les années 1950, parce qu'à cette époque on était déjà capable de les analyser par le caryotype.

Les chromosomes contiennent le matériel génétique : l'ADN. L'ADN est constitué d'une double hélice (cf. découverte de l'ADN par James Watson, Francis Crick et Maurice Wilkins, qui ont eu le prix Nobel pour cette découverte) et cette double hélice va s'organiser autour de protéines, qu'on appelle des histones, et va se compacter, s'enrouler une nouvelle fois, se densifier pour former ces chromosomes qu'on est capable de voir au microscope. Ce

mécanisme est quelque chose d'incroyable pour les mathématiciens. Comment arrive-t-on à mettre 2 m d'ADN dans le noyau de la cellule dont la taille est de 1/100 de millimètre ? Ceci n'est pas encore tout à fait compris. Il y a tout un travail mathématique et biologique sur la façon de l'ADN de s'enrouler, travail qui est en cours, mais ce mécanisme est extrêmement étonnant. Ce qui nous intéresse, c'est la double hélice de l'ADN.

Cet ADN est ensuite transcrit en ARN messenger. On passe ainsi d'une hélice double brin à un simple brin. Dans l'ADN, on a quatre bases : adénine, cytosine, guanine, et thymine. Dans l'ARN messenger, on a une base qui remplace la thymine (la thymine est remplacée par l'uracile). **Cet ARN messenger va ensuite être traduit pour donner les protéines** et ce mécanisme fonctionne par trois : il y a ce qu'on appelle des codons. **Il y a des ribosomes** (complexe de protéine et d'ARN de transfert) qui sont capables de lire trois par trois, **et en fonction de ce que le ribosome rencontre, elle va traduire le codon en un acide aminé particulier.** Le premier codon traduit est habituellement ATG. L'enzyme va lire la première séquence ATG (adénine, thymine, guanine), comprendre qu'il s'agit d'une protéine qui débute, et la traduire en une méthionine. Le ribosome va continuer à lire trois par trois et on va avoir un enchaînement d'acides aminés, et **c'est cet enchaînement d'acides aminés qu'on appelle une protéine.**

Le code génétique comporte vingt acides aminés différents et il est dégénéré, c'est-à-dire qu'un acide aminé n'est nécessairement codé par un seul codon: des codons différents (séries de trois bases) peuvent donner le même acide aminé. La protéine est composée d'une série d'acides aminés et ensuite il y a une organisation qui va se mettre en place dans ce cordon d'acides aminés. Cela ne va pas avoir une forme de tige mais s'organiser. Il y a par exemple des liaisons qui vont se faire entre deux acides aminés particuliers qu'on appelle des cystéines, il va y avoir un pont disulfure qui va apparaître et cela va replier la chaîne et constituer une sorte de boucle. Ensuite il y a des liaisons hydrogènes qui vont apparaître entre deux acides aminés et qui vont également induire un repliement de la chaîne. Il y a aussi d'autres types d'interactions qui font que cette protéine va s'organiser et ceci est ce qu'on appelle la structure secondaire. D'autre part, il y a des acides aminés qui vont se comporter différemment et qui vont adopter des formes particulières. Il y a des formes qui sont des feuillets, et il y a des formes qui sont des hélices. En fait, au final, la chaîne en « collier de perles » va former des espèces de boules et il va y avoir certaines zones de la protéine qui vont être importantes, par exemple pour interagir avec d'autres protéines ou pour être capables d'avoir une activité fonctionnelle, comme pour une enzyme par exemple. Au total, la structure d'une protéine, c'est assez compliqué et assez délicat. Par exemple, **si on change un acide aminé particulier**, le pont disulfure ne peut plus se faire et en conséquence la protéine va être différente, **la forme de la protéine va changer, ce qui induit une altération de sa fonction dans la cellule.**

Un autre terme qui n'est pas forcément connu est **l'épissage**. Quand on va passer de l'ADN à l'ARN, **les parties d'un gène qui sont dans l'ADN ne sont pas contiguës**, c'est-à-dire qu'il n'y a pas une séquence continue qui s'appelle un gène. **Le gène est composé de petits fragments qu'on appelle des exons** et ces fragments sont importants, car **ce sont les exons qui portent l'information utile et qui vont être lus. Entre les exons, il y a des introns** qui sont d'autres séquences, dont on pensait initialement qu'elles ne servaient pas à grand-chose. En fait cela sert un peu, **mais ce n'est pas la partie la plus importante.** En gros, si on a une anomalie dans un intron, il y a beaucoup de chances que cela se passe bien. En revanche, **si vous avez une anomalie dans un exon, il y a plus de chances que cela se passe mal.** L'épissage consiste à ce que de l'ARN transcrit à partir de l'ADN, les introns situés entre les différents exons soient retirés pour former l'ARN messenger mature. Un gène comportant quatre exons va donner un ARN messenger comportant la transcription des quatre

exons. Mais ceci peut se compliquer : il peut y avoir ce qu'on appelle un épissage alternatif : il va y avoir alors des ARN messager différents, par exemple ne comportant que trois exons. Lors de la formation de l'ARN messager, l'un des exons n'est pas lu et on se retrouve avec deux types de protéines : une protéine longue (venant de l'ARNm avec 4 exons) et une protéine courte (venant de l'ARNm avec 3 exons).

Concernant les maladies génétiques, il y a eu un boom des avancées des techniques biologiques et **on s'est mis à adopter une stratégie différente pour trouver la cause des maladies**. Dans la génétique classique, on avait une maladie et en fonction de ce qui était perturbé, on se disait que ce devait être tel ou telle protéine qui était anormale; on allait alors regarder le gène et on détectait les anomalies de ce gène. Par exemple, dans le cas de la drépanocytose, maladie du sang qu'on voit beaucoup dans les populations africaines, on a une hémoglobine anormale. Les personnes porteuses de cette anomalie ont une anémie ; il y a une hémolyse des globules rouge qui se déforment, qui prennent un aspect de faucille, puis se rompent et libèrent de l'hémoglobine. Les malades ayant une anémie, on se disait que l'anomalie était dans le globule rouge et comme c'est l'hémoglobine qui transporte l'oxygène, on s'est donc dit que c'était une anomalie de l'hémoglobine. On est alors allé regarder le gène de l'hémoglobine et effectivement, c'était dans ce gène. Finalement dans ce cas-là, c'était assez facile : on a un malade qui a une anémie, ce qui conduit au sang puis aux globules rouges et ensuite à l'hémoglobine. Mais il y a des maladies où on n'a pas d'idée particulière. Par exemple, dans le cas d'une épidermolyse bulleuse génétique, on a des bulles qui apparaissent sur la peau à la naissance chez les enfants. Pour une maladie à la jonction entre l'épiderme et le derme, on connaît quelques composants de la jonction à cet endroit-là, et en général on va dire que c'est une des protéines au niveau de la jonction entre épiderme et derme qui est anormale. Mais il y a des maladies dans lesquelles on a analysé les différentes protéines de la jonction et rien vu d'anormal. Dans ce cas-là, soit il y a une protéine qu'on ne connaît pas et qui est anormale, soit c'est une protéine qui est là mais dont la fonction est complètement surprenante et à laquelle on ne pense pas (on n'a jamais imaginé que cela puisse passer par ce mécanisme, parce qu'on ne le connaît pas).

Par exemple dans le syndrome de Dorfman-Chanarin, les enfants ont une peau sèche et rouge (érythrodermie et ichtyose) et une accumulation de triglycérides dans tout l'organisme. Les gens qui ont travaillé sur cette maladie dans les années 90 ont pensé que cette accumulation de triglycérides devait être due à un défaut d'une lipase qui dégrade les triglycérides. Ils ont testé les différentes lipases connues à l'époque mais ce n'était pas cela. Et en fait avec une technique différente qui est la génétique inverse, on a trouvé la cause. **La génétique inverse consiste, à partir d'une maladie pour laquelle on n'a aucune idée du mécanisme, à faire une recherche systématique et à regarder sur l'ensemble du génome s'il y a un lien entre des zones du génome et la maladie**. On prend des familles, en général atteintes de maladies autosomiques récessives, et on va analyser chez les parents, les enfants malades et les enfants non atteints des marqueurs de polymorphisme sur tout le génome. On va observer les endroits où il y a une liaison entre le marqueur et la maladie. On détermine ainsi que le marqueur de polymorphisme est lié à la maladie, à travers un calcul statistique de liaison. On va ensuite regarder dans cet intervalle ce qu'il y a comme gènes et là on va commencer à se demander s'il n'y a pas un gène qui pourrait expliquer la maladie. On va séquencer (c'est-à-dire lire le brin d'ADN) les gènes de la région et on finit par trouver l'anomalie sur le brin d'ADN. Après on remonte à la protéine et à sa fonction. On se retrouve avec des mutations par exemple dans un gène dont on ne connaît pas la fonction et après on déduit la fonction de ce gène. Par exemple dans le syndrome de Dorfman-Chanarin, on a trouvé des mutations dans un gène qui s'appelle CGI58 (CGI signifiant identification par

génomique comparative, ce gène étant le N° 58 sur 150 étudiés) et qui ne servait *a priori* à rien. Ce gène a été trouvé par des biologistes non médecins qui s'étaient intéressés aux homologies des gènes présents entre un ver et l'homme. Des médecins ont montré qu'il y avait des mutations du gène CGI58 dans cette maladie, et cinq à six ans après on a su que cette protéine est capable d'activer une lipase (et là on comprend et tout devient logique et clair : le blocage de la lipase est responsable de l'accumulation des graisses). Ceci illustre qu'on peut avoir des techniques qui paraissent absurdes mais avec lesquelles on arrive au résultat par une liaison statistique sans réflexion initiale. **Ceci est très utile pour les maladies pour lesquelles on n'a aucune idée préconçue sur leur fonctionnement.** Donc on fait une étude de liaison génétique, et après dans la zone du génome où il y a une liaison, on essaie de réduire la taille de la région avec des marqueurs. Dans cette région, on regarde s'il n'y a pas des gènes qui ont un certain rapport logique avec les mécanismes de la maladie et si l'altération de ce gène pourrait donner la maladie. Après on étudie le gène, et ensuite on déduit la séquence de la protéine et on cherche si la protéine existe dans les tissus vivants. Enfin on cherche la fonction de cette protéine et après on peut espérer des retombées cliniques comme le test génétique qu'on peut utiliser chez les patients pour confirmer la maladie (si l'on pense qu'il y a cette maladie chez un patient, on peut faire le test pour rechercher une mutation ; si elle est présente, le patient a bien cette maladie).

En pratique clinique, les maladies génétiques étaient autrefois considérées comme des moutons à cinq pattes, parce qu'elles étaient très rares, mal connues et compliquées. Cette vision a un peu changé mais cela reste l'affaire de spécialistes.

Aujourd'hui, on pense à une maladie génétique bien sûr quand il y a d'autres cas dans la famille. **Si la maladie est présente chez d'autres personnes de la famille, on se dit que c'est peut-être génétique.** On peut aussi y penser devant une maladie courante mais avec une présentation particulière (début très précoce, autres signes associés).

III - Historique de la maladie de Hailey Hailey

La maladie de Hailey Hailey a été décrite par un dermatologue français, le Professeur Henri Gougerot à l'hôpital Saint Louis en 1933 et a été ensuite décrite par deux dermatologues américains, les docteurs Hugg Hailey et Howard Hailey (deux frères) en 1939. Il y a donc une publication dans la revue américaine «Archives of Dermatology », qui décrit 22 patients atteints dans deux familles différentes sur quatre générations, et le nom de Hailey Hailey vient de là. De façon générale, dans les maladies, le nom vient soit du nom du docteur, soit du nom du malade, soit des initiales des signes de la maladie (acronyme). Par exemple, la maladie de Cowden, qui est une maladie prédisposant aux cancers, a été décrite dans les années 60 et son nom vient du nom de la première patiente qui s'appelait Mme Rachel Cowden. C'était une américaine qui avait un cancer du sein bilatéral et qui est morte à 33 ans. Un médecin a trouvé ce cas curieux et s'est demandé si ce n'était pas une nouvelle maladie. Il a publié le cas de cette patiente et par la suite ce tableau clinique a été reconnu par d'autres médecins et la maladie a gardé le nom de la première patiente.

L'autre dénomination de la maladie de Hailey Hailey est « Pemphigus chronique bénin familial », parce que la maladie de Hailey Hailey ressemble au pemphigus auto-immun par certains aspects, est chronique, est familiale (car il y a des cas dans la famille), et est bénigne parce que, dans les années 1930, quand on avait un pemphigus, on

avait beaucoup de chances de mourir. A l'époque, le pemphigus était une maladie mortelle et il n'y avait pas de traitement efficace. Pour mémoire, la cortisone a été découverte dans les années 1950. En 1939 on mourrait donc du pemphigus, et c'est la raison pour laquelle le qualificatif de bénin a été attribué à la maladie. Finalement **la maladie ressemblait au pemphigus, mais sans être aussi grave**, et la maladie a gardé ce qualificatif, même si ce n'est pas très facile à vivre. Le terme initial est resté.

IV - Fréquence de la maladie de Hailey Hailey : prévalence et incidence

La prévalence (nombre total de personnes atteintes par la maladie de HH à un moment donné) n'est pas connue réellement. Je n'ai pas lu toute la littérature existant sur la maladie de Hailey Hailey, mais il est noté une prévalence de un cas sur 50.000 naissances. Visiblement ce chiffre est un chiffre qui est recopié de publication en publication, et je n'ai pas connaissance d'une vraie étude sur la prévalence. Je pense cependant que c'est vraiment une maladie très rare.

Pour suivre d'autres maladies génétiques, et par comparaison avec celles-ci, on ne voit quand même pas beaucoup de malades atteints de la maladie de Hailey Hailey. Il faut distinguer incidence et prévalence : **l'incidence, c'est le nombre de nouveaux cas par année et par million d'habitants**, alors que la prévalence consiste à un moment donné à regarder toute la population et à dire combien il y a de cas. **Il n'y a pas de données sur l'incidence de la maladie de Hailey Hailey non plus.** Ce chiffre de un sur 50.000 naissances paraît très curieux et je n'ai pas trouvé l'origine de ce chiffre qui est dans plusieurs articles. Mais comme souvent la maladie n'est pas à la naissance, on ne voit pas comment on peut calculer un tel chiffre de un sur 50.000 naissances ! Par exemple pour la maladie de Cowden, il y a eu un article sur l'incidence où on l'estime à un sur 200.000. Cependant, cet article est discutable : un dermatologue de Hollande a dit qu'il avait vu tous les patients porteurs de cette maladie en Hollande (comment est-ce possible d'être sûr d'avoir vu tous les cas de Hollande ?) et qu'il a divisé le nombre de cas par la population de Hollande. C'est la seule donnée chiffrée qu'on ait et qui est à mon sens une approximation, donc inexacte. En fait je n'ai pas confiance dans ce chiffre de un cas sur 50.000 naissances et pense que le chiffre exact n'est pas connu.

Par ailleurs, **il y a des cas qui ne sont pas diagnostiqués et il y a aussi des gens qui sont porteurs et pour lesquels la maladie ne va pas s'exprimer ou s'exprimer très peu (par exemple : simple plaque rouge).** Ils ne vont pas consulter, et même s'ils consultent, on ne va pas s'inquiéter et donc il n'y aura pas de diagnostic, ce qui fait qu'on sous-estime l'incidence et la prévalence. Et pour ceux qui sont diagnostiqués avec la maladie de Hailey Hailey... il n'y a pas de registre !

V -Diagnostic de la maladie de Hailey Hailey

Il y a plusieurs diagnostics différentiels qui font qu'on peut passer à côté d'un **diagnostic de Hailey Hailey. Le diagnostic différentiel consiste à différencier la maladie**

de Hailey Hailey des autres maladies qui ressemblent mais qui ne sont pas cette maladie (voir des exemples de ces maladies page 14 de ce document).

Il n'y a pas de formation officielle dans l'enseignement des étudiants en médecine sur la maladie de Hailey Hailey. C'est la formation du médecin (du dermatologue) qui permet d'être capable de diagnostiquer cette maladie. Les médecins ont normalement une obligation de se former, mais dans les faits ce n'est pas obligatoire. Pratiquement, la formation se passe par le Congrès national de dermatologie, pendant lequel se déroulent des enseignements post universitaires ou EPU (par exemple, j'interviens dans ce contexte sur les maladies génétiques) pour que les personnes présentes voient, comprennent et retiennent ces informations. C'est seulement ainsi que les connaissances sur les maladies génétiques peuvent passer.

Par ailleurs, les demandes de 100% (prise en charge en ALD : Affection Longue Durée prise en charge par la Sécurité sociale) sont effectuées par les médecins généralistes qui ne connaissent pas la maladie et ne savent pas comment l'apprécier. Ils ne sont pas spécialistes de la peau. Il y a des exemples de difficulté à ce que le généraliste fasse la demande de 100%. Par exemple, j'ai vu récemment une petite fille qui avait une ichtyose: peau épaisse, comme une peau de crocodile peut on dire pour simplifier (le mot « ichthus » veut dire poisson en grec et les lésions de la peau rappellent les écailles de poisson). Elle va avoir cette maladie de peau toute sa vie. Sa peau est complètement sèche et cette pathologie est très gênante : cela gratte, c'est peu esthétique (ça peut être rouge) et c'est un vrai problème. J'avais vu cette patiente initialement pour porter le diagnostic et je l'ai revue dernièrement. Je lui avais dit à la première consultation qu'il faudrait que son médecin traitant fasse une demande de 100%. Le médecin traitant a répondu que ce n'était pas assez grave pour justifier une couverture à 100%. J'ai donc été obligé de faire un courrier pour convaincre le médecin traitant... Ce cas illustre les difficultés rencontrées.

L'APPF intervient et mentionne que l'hôpital peut faire la déclaration à 100%, mais que celle-ci ne sera valable que durant six mois, (ce qui n'est pas le cas lorsque la déclaration est effectuée par le médecin traitant). Mais, après une première déclaration par le spécialiste de l'hôpital, le médecin traitant n'aura plus qu'à recopier cette première demande du spécialiste pour faire, lui, la demande. Le Professeur Caux confirme et fait part de son sentiment sur ce système, qu'il trouve absurde car le généraliste ne connaît pas les maladies rares, ce qui est normal et ne peut pas juger de leur gravité, ni de leur chronicité. Exemple : quand un malade arrive avec une leucémie et que le médecin traitant doit faire la demande de 100%, ce n'est pas possible pour celui-ci de savoir ce qu'il en est du traitement de cette maladie. Le Professeur Caux raconte « J'ai eu un patient avec un mélanome métastatique, et à la quatrième cure de chimiothérapie, la prise en charge à 100% n'était toujours pas faite par le médecin traitant. J'ai alors dû appeler la sécurité sociale et ai fait moi-même la demande de 100%. Cette situation n'est pas normale ! Le mélanome métastatique est dans la liste des 30 maladies pour lesquelles la prise en charge à 100% est systématique et il n'y a pas lieu d'avoir de discussion à ce sujet. Il y a trente maladies pour lesquelles il n'y a pas de discussion et puis il y a les maladies « hors liste », parmi lesquelles on trouve toutes les maladies rares. Même pour une maladie de base figurant dans la liste, le malade peut rencontrer des difficultés et vous voyez qu'avec le nouveau système imposé par la sécurité sociale, la prise en charge à 100% n'est pas évidente à obtenir ! »

Résumons, la prévalence de la maladie de Hailey Hailey n'est pas connue. C'est une maladie autosomique dominante, donc on a 50% de chances de la transmettre. Sa

pénétrance est variable (c'est-à-dire qu'il y a des gens qui peuvent être porteurs de l'anomalie génétique et ne pas être malades).

Par ailleurs, **dans environ 15 à 30% des cas (ce qui n'est pas très précis) on ne retrouve pas d'histoire familiale**, soit parce que les parents sont porteurs mais n'expriment pas la maladie ou qu'ils vont l'exprimer plus tardivement (donc le diagnostic n'est pas fait), soit parce que c'est une nouvelle mutation : si on teste génétiquement les deux parents, les deux parents n'ont pas l'anomalie et l'enfant a l'anomalie qui est donc apparue chez lui et qui est transmissible à sa descendance.

VI - Présentation de la maladie de Hailey Hailey

La maladie apparaît le plus souvent vers l'adolescence ou à l'âge de 20 ans, et cela peut apparaître aussi plus tard vers 30 ans. **C'est plus rare après 40 ans, mais c'est toujours possible.** Il y a quelques formes néonatales qui ont été décrites (dont une qui vient d'être publiée en 2011, présentant un petit bébé chinois avec des lésions typiques au niveau des aisselles et des plis).

Concernant la répartition par sexe, c'est pareil mais il n'y a pas beaucoup de séries de patients; **la répartition entre hommes et femmes semble être équilibrée** mais ce n'est pas très clair. Certaines personnes disent que la maladie est plus modérée chez la femme en raison de facteurs hormonaux.

A une question du Professeur Caux, Madame de Felice intervient pour mentionner qu'il y a environ une quinzaine d'adhérents de l'association qui ont la maladie de Hailey Hailey, et à chaque fois pour chacun, dans la famille, il y a trois ou quatre cas (père, mère, frères, sœurs, cousins...). De plus, beaucoup des malades atteints se rappellent avoir eu un grand-parent qui avait « quelque chose sur la peau » dont on n'a jamais pensé qu'il pouvait s'agir de la maladie de Hailey Hailey ! Les cas connus de l'association sont tous familiaux.

La maladie de Hailey Hailey est dite maladie bulleuse car il y a des bulles comme dans le Pemphigus. Cependant **les bulles ne sont pas toujours visibles et c'est pour cette raison que le diagnostic n'est pas fait.** Ce sont soit des vésicules, soit des bulles dont le décollement est petit ou grand. Ce sont en général des bulles plutôt flasques, donc un peu fripées, un peu plates. Ces bulles sont fragiles et **on voit essentiellement les érosions.** On a des plaies bien limitées **et il y a des fissures, qu'on appelle des raghades** (le mot vient du grec « ragas, ragados » qui veut dire crevasse ou fissure). C'est un terme médical peu employé pour dire crevasse ou fissure et qui est attaché à la maladie de Hailey Hailey. L'intérêt est qu'au terme de raghade, on associe un aspect clinique très particulier. Si on retient l'image et le terme de raghade, alors on peut faire le diagnostic de maladie de Hailey Hailey. **C'est une fissure dont l'aspect est particulier. Ces lésions sont douloureuses, peuvent démanger aussi, et il y a souvent une mauvaise odeur.** L'explication de cette odeur n'est pas très claire: soit ce sont les émissions de sérosité, parce qu'il y a des plaies, le derme est à nu et cela suinte (**sérum** qui fait une sorte de coagulum un peu jaune ayant une odeur pas très agréable), soit il y a **surinfection** par des bactéries, ce qui explique l'odeur.

Ces érosions et ces bulles ne laissent pas de cicatrices parce que l'anomalie est dans l'épiderme et non entre le derme et l'épiderme. La maladie qui touche la partie la plus profonde est l'épidermolyse bulleuse acquise, dans laquelle on a de la fibrose et des kystes milium. On n'a jamais cela avec la maladie de Hailey Hailey car elle touche

l'épiderme. Dans l'épidermolyse bulleuse acquise, l'anomalie est au niveau de la jonction entre l'épiderme et le derme qui constitue la partie profonde de la peau et qui contient du collagène, des cellules qui produisent le collagène, des vaisseaux, des filets nerveux et des glandes sébacées et sudorales. Entre la première couche de cellules de l'épiderme et le derme, il y a une partie qui sert à la stabilité et au maintien des deux tissus (épiderme et derme) l'un sur l'autre. On a une première zone appelée la lamina lucida parce que c'est une lame qui est translucide aux électrons et il y a une deuxième partie qui est la lamina densa qui elle est dense aux électrons (quand on regarde au microscope électronique, c'est un peu grisâtre). Il y a aussi une structure appelée hémidesmosome qui est une densification de protéines qui va permettre d'ancrer le kératinocyte (cellule de l'épiderme) sur le derme. Cet hémidesmosome contient une protéine qui s'appelle BP180 (BP pour « bullous pemphigoid », 180 pour 180 kilodaltons qui est le poids de la protéine) et il y en a une autre à un autre endroit qui est BP230. En dessous, il y a la laminine 5, qui est une protéine composée de trois chaînes puis encore en dessous, il y a des filaments d'ancrage qui sont composés de collagène 7. Quand vous avez un problème touchant le collagène 7 comme dans l'épidermolyse bulleuse acquise, vous avez des anticorps dirigés contre le collagène 7, ce qui fragilise la membrane basale et va induire des bulles. Les bulles vont être profondes, parce que cela se passe bas dans la jonction entre l'épiderme et le derme. En revanche, si on a une anomalie dans l'hémidesmosome par des anticorps dirigés contre BP180, on n'aura pas de kyste. Dans la maladie de Hailey Hailey ou dans le Pemphigus, cela se passe au-dessus de cette jonction entre l'épiderme et le derme, et tout l'épiderme est désorganisé.

VII - Les signes de la maladie de Hailey Hailey

Ce qui est très caractéristique est que **ces lésions siègent dans les plis**, et touchent essentiellement les aisselles, les plis de l'aîne, le périnée, et on peut en voir dans les formes importantes au niveau des plis des coudes, des creux poplités (c'est-à-dire derrière les genoux), sous les seins et sur les faces latérales du cou.

Exemple d'une patiente qui avait assez peu de lésions, dans les aisselles. A la première consultation, elle avait des bulles flasques. Par la suite, il y a avait des érosions avec de petits décollements blancs sur l'épiderme (épiderme décollé).



Exemple d'un autre patient homme : sur l'aisselle droite il y a un placard un peu irrégulier qui est rouge très sombre. Les raghades sont des fissures en plein milieu des plaques et sont très caractéristiques. Il y a des sortes de fentes rouge sombre qui sont tout à fait typiques de la maladie. Ce patient avait une atteinte de l'autre aisselle, au niveau des plis avec des raghades et un érythème (atteinte rosée) autour de l'anus. Quand on dit érythème, on veut dire qu'il y a une rougeur.



Exemple d'une forme importante avec des lésions dans les aisselles et sous les seins, symétriques, sur les faces latérales du cou, dans les plis des coudes, au niveau des plis inguinaux. En gros plan on voit les raghades qui sont des espèces de fentes très caractéristiques de la maladie. C'est très évocateur, mais il faut connaître le signe.



Enfin il y a des petits signes mineurs qui sont des bandes blanches sous les ongles, qui sont en fait très difficiles à voir, pour lesquelles il faut une technique particulière avec une sorte de loupe, pour les voir. Il y a des bandes longitudinales blanches.



Bel, B. et al. Arch Dermatol 2010;146:1204

VIII - Evolution des lésions

L'évolution des lésions est intermittente. **Il y a des périodes de rémission, souvent en hiver, et des périodes d'aggravation, souvent en été**, probablement dues à la chaleur et à la sueur. Il y a également **le frottement qui aggrave les choses**, en particulier pendant le sport. **Le jogging n'est pas conseillé.**

Les autres facteurs déclenchants sont un peu plus discutables. Un article dit que **les règles** aggraveraient les choses et **la grossesse** aussi par le biais de la production de progestérone. **Les rayons ultra-violets** (on ne sait pas s'il faut distinguer les UV naturels des UV en cabine) seraient aussi aggravants. Faire un test pour des UV en cabine serait la seule manière d'être sûr, mais en même temps, s'il y avait une poussée de Hailey Hailey après une séance en cabine, il sera difficile de dire si ce sont les UV ou si c'est la chaleur ou bien encore la sueur qui ont été l'élément déclencheur. C'est difficile de faire la part des choses. **Les infections** aussi sont un facteur déclenchant, et **peut-être aussi le stress.**

Un responsable de l'APPF indique que les patients porteurs d'une maladie de Hailey Hailey mentionnent que quand il y a contrariété ou choc émotionnel, ceci peut déclencher une poussée.

IX - Manifestations particulières du Hailey Hailey

a) Il y a des manifestations rares qui sont une **généralisation des lésions**, et en fait quand on regarde les articles, cela ne paraît pas très convaincant : ces articles rapportent des patients qui avaient des lésions partout, mais je pense que **ce sont plutôt des allergies médicamenteuses liées à la prise d'un médicament prescrit pour une autre maladie intercurrente** et comme on a cette fragilité de l'épiderme, on a un aspect un peu particulier avec éventuellement des vésicules ou des bulles sur des lésions classiques d'allergie médicamenteuse. **Je ne pense pas que ce soit une vraie maladie de Hailey Hailey sur tout le corps.** C'est plutôt une maladie de Hailey Hailey classique plus une toxidermie (allergie à un médicament) avec des plaques rouges et comme on est fragile, on « décolle ».

Question venant de la salle : quand vous dites on « décolle », est-ce comme le signe de Nikolsky (comme dans les Pemphigus vulgaires) où on peut prendre la peau et elle s'en va?

Réponse : Non, il n'y a pas vraiment de Nikolsky dans la maladie de HH. On « décolle » veut dire que dans ces articles, ils montrent des images de la peau des patients qui franchement sont des allergies médicamenteuses. Mais évidemment ils font une biopsie cutanée et dans la biopsie on voit les signes habituels de Hailey Hailey, c'est-à-dire une acantholyse. On sait que même si on biopsie par exemple l'aisselle après un traitement et qu'on ne voit plus rien, on peut retrouver de l'acantholyse. Je pense que ceci est simplement en rapport avec la maladie génétique. Dans l'article, ces auteurs interprètent le tableau de leur malade comme une forme généralisée de Hailey Hailey. Je pense que ceci n'est pas tout à fait une bonne interprétation.

Question : Quand vous dites acantholyse, c'est synonyme de décollement, de cellules détachées les unes des autres, flottantes ?

Réponse : Oui, l'acantholyse est l'aspect visible au microscope du décollement dans l'épiderme avec des cellules détachées les unes des autres.

b) D'autre part, on décrit **quelques atteintes œsophagiennes** avec, à la fibroscopie, des érosions, et quand on biopsie, on a une acantholyse dans la muqueuse de l'oesophage.

c) Il y a **également des lésions muqueuses** qui ont été décrites **et des lésions sur le versant muqueux des grandes lèvres**.

d) Il y a des présentations cliniques très « exotiques » comme **le mosaïcisme**. L'organisme est un ensemble de cellules organisées en tissus. Par opposition à un embryon normal, on peut avoir un embryon avec une mutation limitée à un territoire. **Cela donne des situations très particulières où on peut avoir l'anomalie, mais distribuée en bande**. Ceci est rendu possible par un événement survenu lors de la formation de l'embryon. En effet, lors de la fusion de deux gamètes (ovocyte et spermatozoïde), il y a formation d'une cellule complète qui commence à se diviser en 2, puis 4, puis 8, puis 16... Et par exemple au stade de 8 cellules, il y a une des cellules qui se trouve affectée par une mutation. Les divisions continuent... 32, puis 64, puis 128 et la seule cellule qui a muté va transmettre son anomalie à toutes les suivantes. Au moment de l'organisation des tissus de l'embryon, à partir d'une forme de mûre, il y a des cavités qui se forment dans l'embryon, puis des membres qui apparaissent. Et il y a des cellules qui bougent pour aller former par exemple les doigts... La cellule mutée va donner une anomalie unique dans une bande, parce qu'il y a des lignes de migration embryonnaire (appelées lignes de Blaschko) le long desquelles les cellules avancent pour former l'embryon. Et dans ce cas-là, on a une anomalie qui va être uniquement segmentaire, c'est-à-dire qu'elle va être dans un seul territoire du corps. Ce ne sont pas les mêmes territoires que les territoires dans le zona, où on a aussi une bande mais de forme différente suivant le territoire d'un nerf. Là **c'est une bande sur quelque chose qui s'est passé pendant la formation de l'embryon** et qu'on ne voit plus. Ainsi si vous avez une anomalie génétique dans une cellule lors du développement de l'embryon et qu'elle a été transmise à toutes les cellules de sa descendance, on va avoir l'anomalie dans toute une population de cellules. **C'est donc ce qu'on appelle un mosaïcisme de type 1 car on va avoir un seul territoire atteint**, avec une sorte de bande ou de ligne sur les membres, ou par exemple sur le tronc une forme en S aplati. **Si on cherche l'anomalie génétique dans cette région, on la trouve, alors que dans le reste de la peau, on ne la trouve pas**. C'est particulier. Ceci a été décrit pour le Hailey Hailey notamment !

e) Il y a encore plus compliqué : un mosaïcisme qu'on appelle de type 2 et ceci a aussi été décrit pour le Hailey Hailey. Ce mosaïcisme de type 2 a été démontré au plan moléculaire pour le Hailey Hailey mais il est aussi valable pour d'autres maladies génétiques. C'est un mécanisme qui peut apparaître pour n'importe quel gène. L'avantage de la peau est que c'est un organe qui se voit, pour l'épiderme en tout cas et un peu pour le derme. Ce mécanisme existe probablement dans d'autres organes, mais si l'on imagine la même chose dans le foie ou dans le cœur, ceci ne se voit pas. Ce phénomène a été démontré beaucoup en dermatologie et en neurologie (pour les tumeurs cérébrales) mais dans les autres spécialités, c'est beaucoup plus compliqué à prouver. En fait dans le mosaïcisme de type 2, on a l'organisme qui est complètement muté. Comme on a deux paires de chromosomes, quand on a la mutation, **on a un chromosome avec la mutation et le deuxième chromosome est**

normal. Et là on a de nouveau le même mécanisme que précédemment qui se produit, mais sur le deuxième chromosome. C'est-à-dire que ces cellules-là vont avoir l'anomalie présente dans tout l'organisme, plus sur le deuxième allèle une autre anomalie génétique dans le même gène. Ceci a été observé chez des patients (pas beaucoup), qui avaient dans les premières années de la vie, vers 3 ou 4 ans, **des bandes rouges et un peu sèches qui apparaissaient** sur le membre, par exemple qui descendaient sur la main avec une forme étrange, puis ensuite vers 20 ans, ils ont fait les lésions classiques de Hailey Hailey. Des allemands ont travaillé là-dessus et ont démontré en 2004 que dans tout l'organisme il y avait une première mutation et que dans les tissus avec les bandes et uniquement là, il y avait une deuxième mutation sur l'autre allèle. Ce sont des tableaux très rares et particuliers, mais la démonstration du mécanisme expliquant ces tableaux est parfaitement claire.

X - Les examens complémentaires et les biopsies de peau

Dans le bilan standard, on ne voit rien de particulier. Les prélèvements locaux ne sont pas utiles, sauf si on pense qu'il y a une surinfection. Si on a des éléments cliniques, de type pustules, on se dit alors qu'il y a quelque chose en plus et à ce moment-là, on peut faire des prélèvements locaux, mais on n'en fait pas systématiquement. **On peut faire des prélèvements bactériologiques** pour retrouver du staphylocoque, **des prélèvements mycologiques** pour rechercher du *Candida albicans* (champignon à pousse rapide) ou des dermatophytes (champignons à pousse lente) et parfois **des prélèvements virologiques** à la recherche d'herpès, si on pense qu'il y a une surinfection herpétique. **Mais ces prélèvements ne sont absolument pas systématiques.**

***Question :** Beaucoup de malades disent qu'ils ont de la surinfection et qu'ils sont quasiment obligés à chaque poussée de mettre un antibiotique. La surinfection est-elle fréquente ? Proviend-elle de quelque chose qu'on pourrait faire de travers ?*

Réponse : La surinfection est fréquente. Elle provient du fait que ce sont des plis et que cela macère. Il peut y avoir une surinfection virologique de type herpès, mais c'est particulier et réparable. Autant **il est fréquent de trouver du staphylocoque doré, mais retrouver autre chose n'est pas normal.**

L'immunofluorescence directe est négative, ce qui permet d'écarter le pemphigus vulgaire ou le pemphigus superficiel (le pemphigus auto-immun).

Dans la biopsie de peau des malades Hailey Hailey, les signes histologiques sont dans l'épiderme. Pour rappel, **l'épiderme normal n'est constitué que de cellules,** alors que dans le derme, il y a des cellules mais pas uniquement. **En partant du bas de l'épiderme et en remontant, on trouve :**

a) une première couche qui s'appelle l'assise basale. Ce sont des cellules un peu cubiques et de temps en temps, il y a une cellule un peu plus foncée qui est un mélanocyte, cellule qui donne la pigmentation de la peau. Les mélanocytes vont synthétiser la mélanine et la transférer aux kératinocytes autour pour faire une bande homogène et avoir une répartition homogène du pigment

b) au-dessus, on a une couche de cellules qu'on appelle épineuses, parce qu'avec certaines colorations on voit comme des petites épines qui retiennent les cellules entre elles (ce sont des desmosomes)

c) encore au-dessus, on a des cellules qu'on appelle granuleuses. Il y a à cet endroit la synthèse de protéines particulières, pour être capable de construire ce qui est encore au-dessus, à savoir la couche cornée

d) dans la couche cornée, ce ne sont plus des cellules, mais des fantômes de cellules qui ont aggloméré des protéines et des lipides, pour former cette **couche épaisse et compacte. Cette couche cornée nous protège de l'extérieur**. Quand on n'a plus de couche cornée, cela ne se passe pas bien. On a des fuites de sérum et on est très sensible aux infections, on a du mal à thermo-réguler et on peut mourir comme par exemple dans le cas des ichtyoses congénitales. Si on n'a plus de couche cornée, tous les germes extérieurs peuvent rentrer dans l'organisme et on n'est plus protégé des rayons ultraviolets (UV). Sans couche cornée, comme les vaisseaux sont proches, il peut y avoir des transferts de sérum ou de liquide qui vont se faire vers l'extérieur.

Dans le Hailey Hailey ou bien le syndrome de Lyell, dans les territoires où se manifestent les lésions, vous n'avez plus d'épiderme du tout, et ceci se voit, il y a du sérum, c'est coagulé. Alors que quand c'est simplement fragile, c'est plus pernicieux. On ne voit pas et il faut faire des mesures particulières de perte en eau pour le constater. **L'épiderme parfois tente de compenser en s'épaississant pour essayer de réparer**, mais ce n'est pas très favorable. Il y a beaucoup d'ichtyoses où c'est altéré mais où ça tient le coup. Cependant il y a des formes d'ichtyoses où ce n'est plus suffisant !

Question : Quand il y a des raghades, est-ce que la peau va se fendre ?

Réponse : Dans le Hailey Hailey, il y a des espaces entre les cellules, c'est-à-dire des cellules qui sont détachées, ce qui s'appelle l'acantholyse. Il y a des espaces clairs et des cellules rondes et pas normales, et ceci commence assez bas. Les cellules ne sont pas vraiment très bien tassées, ni assez cohésives. Plus haut, il y a des cellules qui flottent et un petit infiltrat inflammatoire. Il y a une papillomatose, c'est-à-dire une expansion de l'épiderme dans le derme qui apparaît. Et ce qui est vraiment très caractéristique, c'est l'acantholyse. Histologiquement, c'est assez facile à voir et très évocateur de la maladie.

XI - Test génétique pour le Hailey Hailey

Il existe un test génétique, qui consiste à analyser le gène responsable de cette maladie, qui s'appelle ATP2C1 et dans lequel on trouve des mutations hétérozygotes (c'est-à-dire sur un seul allèle : la première copie du gène est normale et la deuxième copie du gène est mutée chez un même individu). **Il y a plus de cent mutations différentes qui ont été décrites à ce jour :**

- a) Il y a des mutations « faux sens »**, c'est-à-dire qu'on remplace un acide aminé par un autre acide aminé, et ceci peut changer profondément l'activité de la protéine.

- b) **Il y a des mutations « non sens »**, c'est-à-dire qu'on a un nucléotide qui change, et quand il y a la lecture de l'ADN, le fait de changer un nucléotide a pour effet de lire un « stop » au lieu de lire un acide aminé différent, et donc la protéine est plus courte, ce qui n'est pas très bon non plus.
- c) **Il y a aussi des anomalies dans les sites d'épissage**, c'est-à-dire qu'il y a une mutation qui est à la jonction entre un exon et un intron, et comme pour qu'il y ait épissage, il y a reconnaissance de ces sites pour que les exons puissent être alignés, s'il y a une anomalie, les mécanismes cellulaires n'arrivent plus à faire l'épissage. Alors, soit on va faire l'épissage plus loin dans l'intron en rajoutant des nucléotides, soit on n'arrive pas à faire l'épissage conduisant à oublier l'exon et à prendre le suivant. Ceci est très perturbant pour la cellule.
- d) **Il peut aussi y avoir des mutations de nucléotides** en plus ou en moins (insertion, délétion). Si on retire ou on ajoute un ou deux nucléotides, le mécanisme normal ne se fait pas. La lecture se faisant trois par trois, le cadre de la lecture est décalé et on aboutit à un « stop » plus loin. Si en revanche on en a trois en plus ou trois en moins, ceci conduit à un changement d'un acide aminé en plus ou en moins, et c'est alors un peu moins gênant. Le décalage du cadre de lecture n'est pas très bon non plus pour la cellule.

Il n'y a pas de corrélation entre le phénotype (tableau clinique de la maladie) et le génotype (type de mutation dans le gène): il y a des maladies où lorsqu'on a une mutation donnée, on a une forme grave et lorsqu'on a telle autre mutation donnée, on a une forme légère de la maladie. **Dans le Hailey Hailey, on n'arrive pas à corréler une mutation donnée et une gravité de la maladie.**

La maladie de Hailey Hailey a été décrite dans de nombreuses populations. C'est une maladie qu'on trouve partout en dehors de l'Europe, par exemple en Chine, au Japon, aux Etats-Unis...

XII – Diagnostic différentiel

Rappelons que le diagnostic différentiel consiste à différentier la maladie de Hailey Hailey des autres maladies qui ressemblent mais qui ne sont pas cette maladie.

***Une candidose**

Typiquement, c'est dans l'aisselle, **c'est rouge, un peu suintant** et ceci ressemble à du Hailey Hailey. Mais, lorsqu'en périphérie de la lésion centrale il y a de petites pustules, ceci est évocateur d'une candidose, c'est-à-dire d'**une infection par un champignon**, qui va en général dans les plis, qui sont chauds et humides. Ceci se voit un peu partout: sous les seins, dans les aisselles, au niveau vulvaire, au niveau des plis inguinaux, au niveau génital, et aussi entre deux doigts. Les candidoses entre les doigts se rencontrent par exemple chez les

femmes qui font la lessive toute la journée et dont les espaces entre les doigts restent humides toute la journée, surtout si elles se sèchent mal (ceci favorise les candidoses). Une candidose classique se voit plutôt dans les plis inguinaux ou sous les seins.

*Un eczéma

Lorsque **c'est rouge, dans l'aisselle, avec de petites vésicules autour et que cela gratte beaucoup**. C'est un eczéma. L'eczéma est une allergie avec des lésions vésiculeuses. Cela gratte beaucoup et cela répond aux dermocorticoïdes. La cause de l'eczéma est une substance appelé allergène : **ce peut être le nickel** contenu dans le bouton du pantalon de jeans ou les rivets du jeans, ou les bijoux fantaisie ou les pièces de monnaie. Quand on est allergique et en contact avec le nickel, on va faire des plaques rouges avec des vésicules à l'endroit du contact. Ce peut être aussi par exemple un eczéma au paraphénylène diamine (PPD) qui est **un composant du henné**, qui sert pour les tatouages transitoires. Le PPD est présent aussi dans les lotions capillaires. On peut voir aussi une **allergie au caoutchouc**, par exemple sur les pieds du fait de sandales. Il y a aussi d'**allergie au parfum d'un déodorant**. Et cela peut ressembler au Hailey Hailey.

*Un Pemphigus végétant

Un autre cas est **une lésion génitale, un peu blanche, en relief, avec des fissures**. Histologiquement, dans ce cas, on a aussi **un décollement**, mais qui est un peu plus profond dans l'épiderme. Il y a **une désorganisation** qui est moins importante et surtout il y a un **marquage en résille en immunofluorescence directe**. Quand on fait une immunofluorescence directe, c'est-à-dire qu'on recherche les anticorps déposés dans la peau, on voit un marquage autour des kératinocytes. Ce marquage fait tout le tour des kératinocytes car il marque les desmosomes. C'est caractéristique du Pemphigus. Même si les Pemphigus végétants peuvent ressembler au Hailey Hailey, **une immunofluorescence directe permet de trancher entre ces deux maladies car elle est positive dans le Pemphigus et négative dans le Hailey Hailey**. La distinction est assez facile à faire. **Dans le Pemphigus**, normalement on a des bulles flasques et un signe de Nikolsky et souvent une atteinte des muqueuses. Mais **il y a des formes où on a des lésions limitées qui sont dans les plis inguinaux ou dans les aisselles**, et qui souvent traînent d'ailleurs, parce que cela ne ressemble pas à un Pemphigus classique.

*Un Pemphigus vulgaire

Un autre cas rencontré était **des lésions vulvaires avec des érosions rouges très sombres, des lésions croûteuses du nez, au niveau de la tête et sur le tronc**. C'était un Pemphigus vulgaire.

*Un Psoriasis inversé

Un autre cas était un patient avec **des lésions rouges cuisant dans les aisselles, dans le pli inter-fessier, dans l'aîne sans aucune raghade, sans fissure, avec une atteinte très bien limitée, très bien dessinée**. Il s'agissait d'un psoriasis inversé. **Dans le psoriasis**

classique, les plaques sont rouges et squameuses, apparaissent classiquement sur les coudes, sur les genoux et peuvent être très profuses. **Les territoires de prédilection sont les coudes, les genoux, les lombes et la lisière du cuir chevelu, mais pas les plis.** Il y a une forme particulière appelée psoriasis inversé, dans laquelle on a des lésions rouges entre les fesses, sous les aisselles, sous les seins, dans l'aîne et dans l'ombilic. Il n'y a pas de raghade, ni de fissure. La squame est la zone blanche qui est sur la plaque rouge, et correspond à l'épaississement de l'épiderme, en particulier de la couche cornée. On a une zone blanche, comme une tache de bougie. Le psoriasis le plus souvent atteint les coudes, les genoux, le cuir chevelu, un peu les lombes. Il n'y a pas énormément de formes graves, mais on a à l'hôpital beaucoup de patients avec des formes très étendues et sévères ou bien associées à un rhumatisme psoriasique. Il y a d'autres formes que la forme classique de psoriasis comme le psoriasis pustuleux et le psoriasis inversé. Pour le psoriasis inversé, les traitements contre les champignons ne font pas grand-chose et ce sont les corticoïdes locaux qui permettent de traiter cette pathologie. En général quand on voit des plaques rouges sous les aisselles, on pense à une candidose et un traitement antifongique est prescrit. Ce n'est pas évident de mettre des corticoïdes locaux en première intention.

***La maladie de Darier**

Avec le Hailey Hailey, il y a une acantholyse importante avec des cellules un peu anormales. Si on prend uniquement l'histologie, il y a d'autres maladies qui peuvent être discutées. Si on considère juste l'acantholyse, dans les causes d'acantholyse qui ne soient pas des Pemphigus, il y en a une autre qui est la maladie de Darier. **Dans cette maladie, on a aussi une acantholyse**, avec une dyskératose plus importante. Les cellules souffrent plus que dans le Hailey Hailey, mais la clinique est très différente : il y a des lésions qui sont des sortes de **petites papules brunes et un peu rugueuses, qui siègent sur le cou, entre les seins, dans le dos** et qui peuvent être profuses. **On peut en avoir partout.** Le plus souvent, ce sont des formes assez modérées, et dans les zones de macération, comme entre les seins, la croûte un peu brune peut sauter et cela devient rouge. Cliniquement, c'est-à-dire à l'observation du malade, c'est très différent. En revanche, au microscope cette maladie ressemble au Hailey Hailey.

En résumé, concernant le diagnostic différentiel, **ce qui est très caractéristique dans le Hailey Hailey, c'est le fait que cela affecte les plis, que ce soit par poussées, que ce soit chronique, et qu'il y ait d'autres cas dans la famille.** C'est très particulier et pour quelqu'un qui connaît la maladie, c'est clair et facile à reconnaître. On peut discuter et envisager d'autres maladies, et il arrive même des cas où on a deux maladies (Hailey Hailey et psoriasis par exemple). Mais si on a un tableau de Hailey Hailey habituel, c'est vraiment évident à reconnaître.

***Question :** Où adresser les patients ? Dans les CHU ou dans les Centres de référence ?*

Réponse : Envoyez-les dans les services de dermatologie des CHU, qui normalement doivent connaître cette maladie, mais il est vrai que parfois cela dépend de la personne qui reçoit le malade !

XIII - Surinfection du Hailey Hailey

Le Hailey Hailey peut se surinfecter

- **par des bactéries (ce qui est assez fréquent)**
- **par des champignons** (exemple : le champignon *Candida albicans*) ou aussi par des champignons plus classiques appelés des dermatophytes, comme *Trichophyton rubrum* ou *Epidermophyton*. Dans le cas des dermatophytes, le tableau est un peu différent. Il y a des plaques rouges, qui ressemblent à ce qu'on voit d'habitude **avec les champignons**. Les champignons donnent des lésions rondes, qui apparaissent petites et qui grandissent progressivement avec le centre qui guérit et une bordure active qui s'étend. **Ce type de surinfection peut aussi être favorisé par les corticoïdes, et doit en revanche être traité parce que cela ne s'arrange pas tout seul.**
- **par le virus herpès**. Dans ce cas-là, on a de petites lésions supplémentaires qui apparaissent. Comme la peau est fragilisée, elle est sensible à une surinfection herpétique. Ceci ne se voit pas qu'avec le Hailey Hailey, mais aussi avec des eczémas atopiques (c'est-à-dire sur un terrain allergique souvent familial). Il y a des enfants qui ont des eczémas atopiques très étendus et qui peuvent faire une greffe herpétique, ce qui n'est pas très bon. Ils se couvrent de petites érosions qui brûlent, et ceci apparaît chez les personnes qui ont l'épiderme fragilisé. Ceci peut se voir dans le Hailey Hailey : **on a alors le Hailey Hailey et en plus de petites lésions autour qui brûlent avec de petites plaies**, et dans ce cas-là, si l'aspect n'est pas habituel, il faut rechercher le virus herpès.
- **par d'autres virus, qui s'appellent les papillomavirus**, qui sont de façon simplifiée les virus responsables des verrues et des végétations vénériennes ou alors des dysplasies du col de l'utérus chez la femme. **Il y a quelques cas de colonisation des zones atteintes du Hailey Hailey par ce virus, qui donnent des espèces de nappes de verrues**. Ces cas ne sont cependant pas fréquents. Il faut alors détruire les verrues. Quand on a une ou deux lésions, on peut faire de l'azote liquide, mais si c'est plus étendu, c'est plus difficile et il faut alors faire un traitement laser CO2. Le problème de ces virus est qu'ils peuvent être oncogènes (provoquer le cancer), et c'est pour cette raison qu'on fait des frottis du col de l'utérus chez la femme, parce qu'on recherche des virus de type papillomavirus appartenant à un groupe qui favorise le cancer.
- **On peut avoir aussi une eczématisation**, parce qu'en général on utilise beaucoup de produits différents et dans les produits, il y a entre autres composants des parfums ou des antiseptiques, qui peuvent être allergisants.

XIV - Hailey Hailey et cancer

Il y a quelques rares cas de cancérisation qui ont été rapportés, mais ceci n'est pas spécifique non plus. **Toutes les maladies qui donnent une souffrance cutanée en continu, comme par exemple les brûlures ou les ulcères chroniques (chronique voulant dire pendant 10 ou 15 ans), peuvent faire un cancer de la peau** (pour simplifier : une zone décide de proliférer toute seule indépendamment des autres zones, et ceci s'appelle un cancer). Il y a eu quelques cas de carcinomes épidermoïdes ou de carcinomes basocellulaires qui ont été rapportés dans des territoires de Hailey Hailey. **Ces cas n'étaient pas des formes très graves** mais ces cas sont à noter. En pratique, **s'il y a quelque chose de dur et en relief qui apparaît sur la peau, il faut se poser des questions** (il n'y a pas de couleur particulière : c'est rosé ou de la couleur de la peau normale).

XV - Cause de la maladie de Hailey Hailey

La cause de la maladie de Hailey Hailey a été découverte en 2000, par la technique de génétique inverse évoquée précédemment. Deux équipes l'ont trouvée en même temps, à trois mois d'intervalle. **La cause est une anomalie dans un gène localisé sur le bras long du chromosome trois dans la bande 21 dont le nom est ATP2C1**. Ce gène est assez grand puisque composé de 28 exons, est le siège d'un épissage alternatif et génère quatre ARN messagers différents.

Ce gène code, c'est-à-dire qu'il va donner, l'information qui servira à produire une pompe à calcium manganèse qui s'appelle SPCA1. Le lien entre le calcium et la peau est le suivant : dans la cellule, proche du noyau, il y a une première pompe à calcium, SERCA2 (celle qui est anormale dans la maladie de Darier). Il y a ensuite une deuxième pompe à calcium qui s'appelle SPCA1, qui est un peu plus loin dans l'appareil de Golgi, et **qui va réguler les concentrations en calcium entre le compartiment du Golgi et le reste de la cellule** (le cytoplasme). Ce transport du calcium se fait en échange d'une molécule appelée **ATP** qui donne de l'énergie.

On désigne par desmosome un contact entre deux cellules, une zone de renforcement de la membrane, très dense, une sorte de bouton pression. Ce contact est favorisé par des protéines particulières, qui sont des desmocollines et des desmoglénines et des protéines des plaques d'ancrage, les plakophilines, les plakoglobines et les desmoplakines. Après, il y a des filaments d'actine qui viennent de l'intérieur de la cellule. Les desmoglénines sont celles qui sont la cible des anticorps dans le Pemphigus auto-immun (les desmoglénines 1 dans le Pemphigus vulgaire, les desmoglénines 3 dans le Pemphigus superficiel). **Dans le Hailey Hailey, le fait qu'on change la concentration de calcium dans le cytoplasme fait que les desmoglénines, qui sont des protéines qui dépendent du calcium, ne sont plus adhérentes, d'où une fragilisation et un détachement des cellules**

D'autre part, il y a un gradient calcique qui existe entre le haut de l'épiderme et le bas de l'épiderme et si ce gradient calcique se modifie, cela perturbe la différenciation normale de l'épiderme. **On arrive ainsi à partir d'une anomalie dans une pompe à calcium à l'intérieur de la cellule, dans un compartiment de celle-ci, à une anomalie à l'extérieur de la cellule au niveau des moyens de stabilité des cellules entre elles**. Cela conduit au

même tableau que le Pemphigus mais par un mécanisme différent. Dans le Pemphigus, on a des anticorps qui viennent s'attacher sur les desmoglénines et qui ont un impact, par le fait de leur taille ou par les conséquences du passage d'une information vers l'intérieur de la cellule, avec pour effet un détachement des cellules. **Dans le Hailey Hailey, à cause du changement dans la concentration en calcium, les desmocollines vont être déstabilisées et il y aura de la même façon un détachement.**

XVI - Les études sur les traitements du Hailey Hailey

Typiquement, quand pour une maladie, il y a une liste très importante de traitements (par exemple 15 ou 20 traitements différents), c'est qu'il n'y a pas de véritable traitement ! C'est le cas du Hailey Hailey.

Il y a par ailleurs des limitations dans les données qu'on peut avoir au sujet des différents traitements, parce que il n'y a pas de séries importantes de patients avec cette maladie, où on aurait traité toute la population étudiée de la même façon et pu ainsi dire si le traitement marche ou ne marche pas.

Il y a de plus un biais dans les publications médicales, parce que **les résultats publiés dans les journaux médicaux sont en général les résultats quand le traitement marche.** D'une part, on est plutôt content quand un traitement marche, et d'autre part **on ne se vante jamais des échecs.** Par rapport aux éditeurs de ces revues, publier un échec sur un seul cas ou un petit nombre de cas ne les intéresse pas. **Et quand on a un échec sur cinq cas, on n'a pas envie de le reproduire sur un plus grand nombre de cas pour que l'éditeur accepte de publier un article. Ainsi les publications et les données disponibles sur le traitement sont biaisées.**

De plus, il n'y a pas d'essais contrôlés et les essais contrôlés sont très utiles. Quand on met un produit sur la peau et que l'on constate que celui-ci marche, on ne sait pas si c'est une rémission spontanée de la maladie ou si c'est l'efficacité du traitement. C'est un gros problème, car **pour évaluer un médicament, il faut comparer l'utilisation du médicament contre un placebo (absence de médicament).** Ceci permet d'éviter des biais où on attribuerait des effets à un médicament alors qu'il n'en a pas. Pour cette raison, on fait des essais versus placebo (forme d'essai systématique aux USA). On veut par ce moyen savoir ce qui revient au médicament. **Pour le Hailey Hailey, il n'y a pas d'essai de ce type. On ne peut donc pas conclure.**

De plus, quand il y a des publications, en général il y a peu de suivi. On dit dans ces revues que quelque chose marche, mais il est rare qu'on dise qu'on a revu les mêmes patients un certain temps après (un an par exemple) et si cela marchait toujours ou pas. Dans les publications les plus récentes, il commence à y avoir des données de ce type, mais dans les publications plus anciennes, c'est plus rare.

Concernant le Hailey Hailey, il n'y a pas d'étude, ni en France, ni aux USA. En France, il y a en ce moment des études sur le Pemphigus, qui ne comparent pas contre placebo mais contre un autre traitement qui est le traitement de référence.

Aux USA, les études menées sont quasiment toujours contre placebo. Il y a parfois des exceptions, dans les nouveaux médicaments, en particulier pour certaines biothérapies, dans le traitement de maladies génétiques très très graves qui, elles, ne sont pas contre placebo. Il y a plusieurs techniques pour mener ces tests : soit on teste avec d'une part un malade qui reçoit le traitement et d'autre part un autre malade qui ne reçoit rien (ce de la même façon c'est-à-

dire que si le premier a une crème, on administre au deuxième la même crème sans médicament). Alternativement, le malade peut être son propre contrôle : on fait par exemple l'aisselle droite avec le traitement et l'aisselle gauche avec le placebo. Ou alors on peut faire le test en « cross over », c'est-à-dire qu'on teste avec le malade qui reçoit pendant trois mois le placebo, puis pendant trois mois le traitement, alors que le deuxième malade reçoit pendant trois mois le traitement, puis après pendant trois mois le placebo. Il y a différentes techniques possibles. Le meilleur moyen d'évaluer, c'est ainsi. Sans étude de ce type, on peut dire n'importe quoi.

XVII - Notions sur les traitements locaux du Hailey Hailey

Ce qui est conseillé pour les traitements n'agissant pas sur la cause de la maladie :

- 1. assécher les lésions car l'humidité est un facteur aggravant.** Il y a différentes possibilités pour sécher les lésions :
 - utilisation de serviettes sèches ou de sèche cheveux... Le sèche cheveux sèche sans contact et c'est moins douloureux alors qu'avec une serviette éponge, on appuie et il y a contact. Par comparaison, dans le Pemphigus, il y a la fragilité et il ne faut pas appuyer sur les lésions, car elles se décollent, mais il n'y a pas de problème avec l'humidité. Par contre, il y a aussi un problème avec le frottement pour l'épidermolyse bulleuse acquise, car les patients ont une vraie fragilité de la peau.
 - **éviter les sports un peu violents de type jogging, parce que cela aggrave les lésions, pour partie à cause du frottement, pour partie à cause de la transpiration**, sans qu'on puisse faire la part des choses, même si le frottement est plutôt à mettre en premier. Mais il n'y a pas eu d'étude comparative. On n'a pas étudié non plus si une personne qui transpire plus qu'une autre est affectée par Hailey Hailey de façon plus sévère que celle qui transpire moins.
 - **les antiperspirants sont parfois conseillés en se disant que cela va aider les malades du Hailey Hailey, mais ce n'est pas non plus démontré.**
 - il y a aussi du Cicalfate, qui est **une solution antiseptique** qui contient notamment de l'oxyde de zinc. C'est une vieille formule, qui autrefois s'appelait la pommade Dermalibour. Le cicalfate est la même chose en un peu plus moderne et revient au même comparé à cette ancienne formule. L'oxyde de zinc est un antiseptique.
 - il y a aussi **les solutions aqueuses de nitrate d'argent** à 0,5% ou 1%, sachant que cela pique et que cela peut aussi tacher (couleur grisâtre). La peau devient un peu grise et les vêtements peuvent aussi être un peu tachés.
- 2. Il faut traiter la surinfection quand il y en a.** En particulier quand il y a des candidoses, il faut traiter par des imidazolés, par exemple du Pévaryl, du Kétoderm ou de l'Amycor, qui sont des médicaments contre les champignons. Quand il y a une infection herpétique, il faut traiter aussi, soit par de l'aciclovir, soit du valaciclovir qui

est du Zélitrex. Et s'il y a une surinfection bactérienne, on peut aussi mettre des antibiotiques locaux.

3. **Les traitements médicamenteux locaux** sont classiquement :

- les dermocorticoïdes, mais il n'y a pas d'études et on ne sait pas exactement ce qu'on fait. On utilise souvent des classes I ou II (Diprosone, Betneval, Nérisonne, Dermoval). Le problème avec le Dermoval est qu'on risque d'induire des vergetures ou une atrophie cutanée. L'atrophie cutanée est réversible, mais les vergetures ne sont pas réversibles. Et les corticoïdes peuvent aussi favoriser les surinfections. C'est ce qui est classiquement conseillé, sans qu'il n'y ait de preuve réelle de l'efficacité
- la ciclosporine locale semble complètement anecdotique, de même que le tacalcitol et le Daivonex.

La liste de médicament est longue, car schématiquement dès qu'un médicament sort en dermatologie, comme tout le monde est désespéré par l'absence de traitement, certains essaient le nouveau médicament sur différentes maladies. Tous les médicaments cités précédemment ne sont pas du tout développés pour le Hailey Hailey, mais plutôt pour l'eczéma ou le psoriasis.

4. **Le Professeur Caux ayant lu des arguments pour l'efficacité du Protopic**, il a essayé avec une malade, qui dit que c'est mieux que sans ce médicament. Cette malade, qui n'a pas une forme grave, constatait que quand elle faisait une poussée, celle-ci durait de 10 à 15 jours à passer, mais que quand elle mettait le Protopic, la poussée ne durait que trois jours. Elle a passé le tube à un proche de sa famille avec la même maladie qui a fait le même constat. Mais il n'y a toujours pas d'étude. Il y a néanmoins de petits articles.

Un responsable de l'APPF mentionne qu'une dizaine de malades de Hailey Hailey ont dit à l'association tirer un bénéfice de l'utilisation du Protopic, ce jusqu'en Espagne où ce traitement semble beaucoup utilisé.

Question : Quels sont les risques des corticoïdes locaux et du Protopic ?

Réponse : Avec les corticoïdes, on ne risque pas de devenir résistant, mais en revanche on risque des vergetures (peau fine atrophique avec des stries). Sur les photos des publications, on voit qu'il y a des vergetures. Ceci se produit aussi beaucoup chez les patients avec une Pemphigoïde bulleuses, à cause de la quantité de corticoïdes administrée chaque jour, et sur tout le corps. Dans les Pemphigus, c'est plus avec les corticoïdes oraux qu'on a des vergetures. En incidence, les vergetures sont plus fréquentes chez les Pemphigoïdes bulleuses que chez les Pemphigus. Les vergetures apparaissent à partir de l'utilisation d'un corticoïde local fort, notamment avec le Diprolène et le Dermoval, et moins avec les autres comme Diprosone et Betnéval.

Il y a un certain nombre d'articles sur le Protopic. **Le Protopic est un médicament qui a été développé pour l'eczéma atopique, en deuxième intention après les corticoïdes locaux. C'est un médicament d'exception** qui nécessite une ordonnance particulière. Lorsque le médecin remplit une telle ordonnance, il doit normalement s'engager à ce que la prescription soit pour une pathologie correspondant à la pathologie pour laquelle il y a une autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament. Quand le médecin prescrit le médicament hors

AMM, soit le médecin ment (sur la raison pour laquelle le médicament est prescrit), soit le malade doit acheter tout seul le médicament, sans remboursement possible. La Sécurité Sociale peut contrôler et l'a déjà fait pour d'autres choses (exemple : les hôpitaux de jour (HDJ)...), mais à ce jour, on ne nous a pas contrôlés pour cela.

5. **Il y a aussi la toxine botulique ou Botox. C'est un paralysant, une toxine qui va bloquer la transmission synaptique, qui est aussi utilisée pour enlever les rides de la peau.** Des personnes se sont dit que **le Botox pourrait modifier la commande nerveuse sur la glande sudorale, la glande qui donne la sueur, et que si on réduit ainsi la sueur, cela va aller mieux.** Il y a des cas où cela marche, mais cela ne marche pas non plus chez tout le monde. Les articles sur ce sujet ne sont pas très précis : un article avec un échantillon de six personnes semblait bien en apparence, mais en lisant en détail, on s'aperçoit que c'est complètement imprécis (l'article indique que cela a marché au bout de trois fois, mais ne mentionne ni la quantité injectée, ni les zones traitées). Il est donc très difficile de se faire une idée à la lecture de cet article. Un article brésilien datant de 2010 était beaucoup plus précis et montrait des photos qui indiquaient que visiblement cela marchait. Ce traitement n'est pas très agréable, parce qu'on fait des injections multiples espacées de 1 cm dans toute la zone atteinte : on injecte ainsi du Botox partout dans la zone atteinte pour bloquer la production de sueur.

Une adhérente de l'APPF qui a eu des injections (deux) de Botox dans son aisselle indique que dans son cas après ces injections, il lui semble que cela va mieux, après un certain temps. Elle indique aussi que ces injections étaient douloureuses.

Le Professeur Caux ajoute que d'après cet article, **l'effet durait au plus un an ou deux ans.** Il y avait un effet intéressant. Dans cet article avec les six cas (article hollandais), les malades étaient améliorés après trois injections espacées de 3 à 4 semaines, soit au moins deux mois de traitement. Le Professeur Caux se dit qu'une injection ou deux ne sont pas suffisantes et qu'il faut continuer et persévérer. **Il n'y a pas de contre-indication, parce que c'est un traitement local.**

Quand on fait des injections de Botox pour les rides du front, le risque est que cela diffuse un peu et entraîne une chute de la paupière. La paupière tombe, mais c'est réversible. **Le Botox est utilisable uniquement par les ORL, les neurologues et les dermatologues et ne peut pas être prescrit par le médecin traitant.** C'est en effet utilisé en neurologie notamment pour une pathologie qui s'appelle la crampe de l'écrivain (crampe de la main), en ORL pour les spasmes du visage et en dermatologie pour les rides. **Le Hailey Hailey n'est pas une indication de l'AMM du Botox, et par ailleurs aucun laboratoire ne demandera l'AMM du Botox pour le Hailey Hailey. Le Professeur Caux indique que les dermatologues sont en situation très inconfortable par rapport à cette question de l'AMM (utilisation du Botox dans le Hailey Hailey).** Il ajoute que dans le psoriasis, qui est une maladie beaucoup plus fréquente que le Hailey Hailey, le Méthotrexate a été utilisé pendant des années hors AMM, puisque l'indication de l'AMM était les cancers. Il y a huit ans un laboratoire a décidé de demander une AMM et maintenant on a un médicament avec un nom spécifique (Novatrex) et une AMM pour le psoriasis. Pour les médecins, c'est plus confortable ainsi. La différence est qu'un laboratoire a décidé de le faire, a déposé un dossier et a demandé une AMM. Ceci est valable pour toutes les maladies rares. **Le Professeur Caux pense que cela vaut la peine d'essayer le Botox.**

XVIII - Notions sur les traitements du Hailey Hailey par voie générale

Les traitements par voie générale qui ont été utilisés dans le Hailey Hailey sont les suivants :

- les **antibiotiques oraux sont utilisés, s'il y a une surinfection ;**
- la **corticothérapie générale ne paraît pas vraiment une bonne idée vu tous les effets secondaires possibles ;**
- l'acitrétine, médicament utilisé pour le psoriasis, n'est pas une bonne idée non plus car il y a nécessité chez la femme d'une contraception et d'un test de grossesse chaque mois;
- la ciclosporine n'est pas non plus une bonne idée car c'est un immunosuppresseur et il a des effets secondaires au niveau rénal;
- le **Méthotrexate, la Dapsone, le Thalidomide** ont été utilisés, et il y a même eu aussi l'Alefacept, qui est une biothérapie utilisée dans le psoriasis, qui bloque les lymphocytes T, médicament qui n'est pas disponible en France, et qui a eu un effet vraiment partiel dans un seul cas.

A chaque fois, concernant ces traitements par voie générale du Hailey Hailey, seuls un ou deux cas ont été rapportés et il faut retenir que les gens essaient tous les médicaments possibles. La logique est souvent modeste : **l'idée était qu'on agit sur l'infiltrat inflammatoire qui est dans le derme sous l'épiderme anormal ou abimé. En réduisant l'inflammation, on allait peut-être améliorer la pathologie.**

- **Les biothérapies.** Les médicaments en général sont des substances chimiques. **Les biothérapies, elles, sont des protéines, en général des anticorps.**

Les protéines (exemples : l'insuline ou l'hormone de croissance) autrefois étaient extraites et sont aujourd'hui produites par génie génétique : on force des bactéries ou des cellules à produire la protéine dont on a besoin. Par exemple pour les injections d'insuline dans le diabète, on s'injecte de l'insuline qui est une protéine recombinante.

Dans **les biothérapies**, ce sont des anticorps le plus souvent qui vont reconnaître quelque chose dans l'organisme. Par exemple, **le Rituximab** est un anticorps anti CD20, qui va se fixer sur un marqueur de surface des lymphocytes B et ce sont ces lymphocytes qui vont produire les anticorps. En bloquant les lymphocytes B, on va empêcher la production des anticorps qui sont pathogènes et inducteurs de la maladie.

En dermatologie, les biothérapies ont surtout été développées pour le psoriasis et c'est surtout des anticorps dirigés vers une molécule qui s'appelle le TNF (Tumor Necrosis Factor) qui est une molécule qui intervient dans l'inflammation. En fait on réduit l'inflammation et on améliore ainsi les plaques et ceci est aussi très utilisé en rhumatologie pour les polyarthrites rhumatoïdes et les rhumatismes inflammatoires.

Ceci a été une avancée très importante (avec les réserves de la tolérance à long terme, et aussi du tâtonnement des débuts). Les premiers qui ont utilisé ces biothérapies, en tout cas pour les anti-TNF, sont les rhumatologues pour la polyarthrite. Au début il y a eu des infections et des tuberculoses, parce qu'en baissant l'immunité, on permettait la résurgence de tuberculoses chez les patients. Maintenant c'est bien géré et il n'y a plus de tuberculoses. Au début, des effets secondaires sont apparus alors que ceux-ci n'étaient pas prévus.

Question: *Alternative entre Enbrel et Rituximab ? Un responsable de l'APPF indique qu'entre l'Enbrel, anti-TNF Alpha, et le Rituximab qui agit sur les lymphocytes B, les patients sont parfois hésitants.*

Réponse : Dans les maladies bulleuses auto-immunes, on a des anticorps qui vont se déposer sur une protéine de la peau, par exemple sur la protéine BP180, ce qui va entraîner la désunion à ce niveau là et la bulle.

Effectivement du point de vue stratégique, soit on bloque la production de l'anticorps, soit on agit après.

Après le dépôt d'anticorps, on va avoir des cellules inflammatoires qui vont venir dans la peau, comme des polynucléaires neutrophiles ou des lymphocytes, qui vont intervenir et participer à la formation de la bulle. Par la suite, une série de processus cellulaires vont intervenir, en particulier la libération d'enzymes qui vont aller découper BP180 et l'infiltrat inflammatoire joue là un rôle.

On peut par ailleurs avoir des anticorps déposés dans la peau et ne pas avoir de pathologie. Il faut d'autres facteurs, comme par exemple des dépôts de complément ou la libération d'élastase (**enzyme qui détruit l'élastine mais aussi d'autres protéines**), pour déclencher la maladie.

D'un point de vue stratégique, on va inhiber le processus de production d'anticorps avec le Rituximab. Mais dans la Pemphigoïde cicatricielle, par exemple, le taux d'anticorps est très faible ou nul, donc finalement **le fonctionnement exact du Rituximab n'est pas encore très clair** et personne n'a démontré dans la Pemphigoïde cicatricielle le rôle pathogène des anticorps alors que celui-ci a été démontré dans le Pemphigus, la Pemphigoïde bulleuse et aussi dans l'Epidermolyse bulleuse acquise (pour cette dernière maladie, difficilement et récemment, en se mettant dans des conditions particulières chez la souris).

Selon un raisonnement par l'absurde, on peut se demander pourquoi utiliser du Rituximab pour une Pemphigoïde cicatricielle alors qu'on ne sait même pas si dans la Pemphigoïde cicatricielle, les anticorps sont pathogènes. Le Professeur Caux pense que ceux-ci sont pathogènes, mais qu'on n'arrive pas à le démontrer expérimentalement. On est avec la Pemphigoïde cicatricielle dans la même situation qu'avec l'Epidermolyse bulleuse acquise il y a quelques années, pour laquelle on a mis beaucoup de temps à démontrer que les anticorps sont pathogènes, parce qu'il faut non seulement injecter des anticorps mais effectuer des injections répétées pour arriver à induire les bulles. Les conditions sont spéciales, d'où la difficulté de le démontrer et le fait qu'on n'a pas encore réussi à la faire pour la Pemphigoïde cicatricielle.

Avec les anti-TNF, on n'agit pas sur la production d'anticorps mais sur la réaction inflammatoire qui survient après le dépôt des anticorps et qui participe à la formation de la bulle.

XIX - Traitement du Hailey Hailey par destruction des zones anormales

Si on n'arrive pas à améliorer la situation du patient avec un Hailey Hailey, on peut aussi détruire les zones de la peau où surviennent les lésions. **Comme la maladie est toujours dans les mêmes territoires, des personnes ont pensé qu'il convenait de détruire la peau. Il y a différentes techniques pour cela.**

Le plus souvent c'est **la dermabrasion**, c'est-à-dire un ponçage de la peau dans la zone atteinte et après on laisse cicatriser. Un article est sorti à l'été 2011 par une équipe de

dermatologues texans qui ont fait une dermabrasion au papier de verre ! Ceci se fait en général avec des ponceuses !

L'autre façon de détruire est **le laser CO2**. On anesthésie la peau et souvent comme il y a des territoires importants, il faut faire une anesthésie générale et on brûle en surface, puis on attend la cicatrisation.

Une adhérente de l'APPF témoigne qu'un malade de Hailey Hailey parmi ses proches a pu après du laser CO2 (et un temps long de cicatrisation) oublier sa maladie pendant une dizaine d'années.

Le Professeur Caux indique qu'un confrère qui fait du laser CO2 pour le Hailey Hailey lui a dit que ses patients en sont très contents.

Question : Selon les témoignages d'adhérents malades du Hailey Hailey, il semble qu'il y a des localisations où le laser CO2 est plus difficile que dans d'autres (l'intérieur des cuisses, les parties génitales masculines...)?

Le Professeur Caux répond d'une part que s'il y a publication d'articles au début quand quelque chose de nouveau marche, ensuite il n'y a pas d'autres publications pour suivre; d'autre part que selon certains articles parfois le laser CO2 a marché puis le HH a recommencé en périphérie. Il y a aussi le problème des localisations. Dans un article on disait que le laser CO2 marchait dans les aisselles et pas dans les plis inguinaux, pour le même patient. Un article, par une équipe polonaise, parle d'une expérience avec de la radiothérapie. Les photos étaient tout à fait convaincantes, mais le Professeur Caux est contre cette technique car à long terme avec la radiothérapie, il y a un risque de cancer de la peau induit, donc il ne conseille pas, même si visiblement cela avait marché.

Sinon les **autres traitements, plus anciens, étaient l'exérèse**, c'est-à-dire couper toute la peau, de l'aisselle ou de l'aîne. Et soit on laissait en cicatrisation dirigée, mais après cela faisait en général des brides et c'était très long à cicatriser, soit on faisait des greffes de peau mince en prenant de la peau ailleurs, qu'on coupait en mailles selon une technique particulière et qu'on posait sur la plaie. Ceci marchait mais avec de possibles rechutes et un résultat esthétique très moyen.

Le Professeur Caux pense que dans les techniques les plus récentes, il faudrait conseiller le laser CO2.

XX - Perspectives futures pour le Hailey Hailey

Les maladies génétiques étaient un peu désespérantes car avant on ne voyait pas comment on allait pouvoir avancer. Mais maintenant des choses avancent !

Il y a un peu d'espoir. Quand on a une maladie génétique, on peut remplacer la protéine déficiente et **il y a eu des avancées avec les techniques de biologie moléculaire et les possibilités de synthétiser la protéine manquante ou anormale, ce qu'on ne pouvait pas faire avant.**

Maintenant, on produit de l'érythropoïétine en routine, de l'insuline et de l'hormone de croissance. Même dans les maladies rares, on utilise la biologie moléculaire, comme par exemple dans la maladie de Fabry qui donne des boutons rouges en caleçon ce qui n'est pas le plus grave par rapport au fait que les malades accumulent une substance anormale, et vont faire une insuffisance rénale à l'origine de problèmes graves dont ils vont décéder tôt (vers 40

ans). On peut les traiter en leur faisant des perfusions d'une enzyme qui est anormale chez eux et qui s'appelle l'alpha-galactosidase et cela va mieux.

Remplacer la protéine déficiente est faisable lorsque l'enzyme anormale est circulante. Ce n'est pas forcément faisable pour les maladies où il y a une protéine à un endroit particulier et qu'on ne peut pas la remplacer localement.

La thérapie génique, dont on parle depuis des années même si on ne voit pas beaucoup d'avancées, est très compliquée techniquement. L'idée est de remplacer le gène qui est anormal, alors qu'un gène est quelque chose de grand en taille, de complexe et qu'il faut aller le mettre ailleurs. Il y a des problèmes de taille de gène, de transfert de gène avec les vecteurs qui peuvent ne pas aller où l'on veut ou qui se détruisent parce qu'ils ne sont pas durables.

Le seul domaine où on a eu des avancées est un déficit immunitaire congénital, qui est celui des enfants bulles. Ce sont des enfants qui n'ont aucune défense immunitaire et ne peuvent pas être en contact avec l'extérieur du fait des microbes qui traînent ; donc ils vivent en permanence à l'hôpital dans des bulles pour être protégés. Des essais de thérapie génique ont été faits. Sept enfants ont été traités avec ce traitement et ils sont sortis de leur bulle. Le problème est que deux de ces enfants ont, un an et demi après, fait une leucémie. Pour ces deux enfants, le vecteur n'est pas allé se mettre au bon endroit dans le génome, et est allé se mettre à un endroit où il y avait un oncogène, c'est-à-dire un gène producteur de tumeurs. Le vecteur est allé stimuler l'oncogène, ce qui a déclenché une leucémie. Ces leucémies ont donc beaucoup ralenti la recherche sur la thérapie génique. Lorsqu'une maladie est très grave comme celle-ci, on s'autorise à prendre des risques, alors qu'on ne va pas prendre les mêmes risques pour une maladie bénigne.

Il y a une autre maladie où il y a eu récemment des choses de faites, c'est l'**adrénoleucodystrophie**. Les médecins sont allés prendre des cellules souches de la moelle des malades, qu'ils ont corrigées avec un vecteur viral, et ils ont réinjecté la moelle modifiée chez le malade et cela marché. Mais c'est assez exceptionnel et très compliqué.

Dans les maladies dermatologiques, il y a eu **un essai sur un type d'épidermolyse bulleuse héréditaire** (c'est-à-dire d'origine génétique et différente de l'épidermolyse bulleuse acquise qui est auto-immune) chez des enfants qui ont des bulles partout (cas très difficiles avec des fusions des doigts parce que les bulles cicatrisent en se collant). Ces enfants ont des plaies partout et vivent dans des conditions très difficiles. L'œsophage est touché et ils ne peuvent plus manger. Ils ont cela toute leur vie et à 25 ou 30 ans, ils meurent de carcinomes épidermoïdes (cancer de la peau). Pour ces maladies génétiques dermatologiques très rares, il y a eu un essai où il y a eu un effet chez un malade. Mais c'est vraiment techniquement très difficile. On n'imagine pas qu'on va y arriver simplement.

***Question :** Un malade a signalé à l'association qu'il a entendu parler d'une expérience, il y a environ trois ans, par une équipe italienne, consistant à modifier génétiquement un morceau de peau d'un patient, morceau qui lui avait été greffé par la suite. Le malade a-t-il été définitivement guéri sur la partie traitée ?*

Le Professeur Caux répond qu'il s'agit d'un cas d'épidermolyse bulleuse jonctionnelle (travaux par M De Luca). C'était plus ce qui s'appelle une démonstration de preuve. Ceci a été fait, et en allant jusqu'au bout sur une petite zone du corps. Mais on n'imagine pas pour l'instant de changer la peau de tout le corps d'une personne. Techniquement, c'est remplacer environ 2 mètres carrés de peau, et ce n'est pas possible. Autant c'est possible pour le sang, qui est un organe liquide : on prend les cellules souches, on

détruit toute la moelle avec de la chimiothérapie, on remet la moelle modifiée dans le corps, la moelle se réinstalle et se met à faire son travail. Mais pour la peau, il faudrait être écorché et pouvoir mettre une nouvelle peau, ce qui n'est pas encore possible.

Certains se sont dit qu'on n'allait jamais réussir avec la thérapie génique et ont pensé faire autrement. Ils se sont dits qu'ils allaient **modifier ce qu'il y a d'anormal dans la cellule**. Il y a ainsi eu des études qui ont été faites sur la myopathie de Duchenne (cf. enfants avec un déficit musculaire très important, qui sont en fauteuil roulant et décèdent jeunes). Comme indiqué précédemment, l'ADN est transcrit en ARN messager puis traduit en protéine. Quand on a une mutation, à savoir un changement d'un nucléotide qui conduit à un codon stop, on aboutit à une protéine plus courte car il en manque une partie. Ou alors l'ARN messager anormal est reconnu par la cellule et comme il est anormal, il est détruit par un mécanisme qui s'appelle NMD (Non sense Mediated Decay) et il n'y a alors pas de protéine du tout et cela ne marche pas.

Certains ont utilisé des données plus anciennes en se disant qu'il y avait quelque chose d'intéressant avec **la gentamycine**.

La gentamycine est un vieil antibiotique qui a une action antibactérienne. Des chercheurs se sont aperçus que **cet antibiotique modifie la traduction en permettant que les codons stop ne soient pas reconnus mais ignorés par la cellule**. Ils ont démontré que c'était possible dans des modèles cellulaires ou animaux. Après, il y a eu des essais cliniques dans la myopathie de Duchenne. Ils ont aussi utilisé une observation clinique rapportée dans un article sur le Hailey Hailey publié dans le « Journal of Investigative Dermatology », où des dermatologues avaient essayé des compresses de gentamycine sur les territoires atteints et avaient observé une efficacité. Ils pensaient initialement que c'était peut-être une action antibactérienne mais et se sont dits ensuite que cela avait peut-être marché du fait qu'il y avait une action sur les codons stop.

Ils sont ainsi partis avec cette idée et ont utilisé la gentamycine. Cependant il faut savoir que **la gentamycine s'utilise normalement par voie intramusculaire ou intraveineuse**. D'autre part, pour aboutir à passer ce codon stop anormal, **il faut des doses importantes supra-thérapeutiques et on risque avec ces doses une surdité ou une insuffisance rénale**. La gentamycine à doses normales fait l'objet d'une surveillance et ne pose pas de problème. Mais si on utilise 3 ou 4 fois la dose normale, on induit des problèmes. Les chercheurs ont donc pensé que le principe était intéressant mais que ce n'était pas possible de le mettre en œuvre avec la gentamycine.

Ils se sont mis à **rechercher des substances chimiques qui permettraient de faire la même chose**, c'est-à-dire d'ignorer les codons stop anormaux et de reconnaître comme d'habitude les codons stop normaux. **Ils ont testé en série (cf. « screening ») 800 000 molécules et ils en ont trouvé une**, qu'ils ont intitulé PTC124 (une molécule plutôt simple), qui était capable de permettre que le codon stop anormal ne soit pas reconnu et qu'on ait une synthèse normale et complète de la protéine.

Ensuite, ils ont étudié cette substance dans des myocytes, c'est-à-dire dans des cellules musculaires humaines, de patients qui avaient la myopathie de Duchenne, **et ils ont été capables de ré-induire l'expression de la protéine défectueuse**. Ils ont aussi testé cette molécule dans un modèle animal de myopathie de Duchenne chez des souris, en réalisant un marquage de la dystrophine qui est la protéine mutée présente autour des cellules musculaires. Après traitement par PTC124, on voyait que la protéine dystrophine était de nouveau exprimée. **Ils ont observé une amélioration clinique de l'animal**, au niveau de sa force musculaire et de ses CPK sanguines, qui sont des enzymes musculaires (créatines

phosphokinases) qui sont augmentées dans la maladie. Ils étaient satisfaits parce qu'il n'y avait pas d'effets secondaires du médicament *a priori* sur les autres protéines. PTC124 s'utilise par voie orale et la tolérance est bonne. Il y a eu un suivi pendant deux mois et sur deux mois, c'était toujours efficace.

Ce type de médicament paraît vraiment intéressant parce qu'on module le mécanisme cellulaire sans corriger le gène anormal qui reste présent. On agit sur les signes sans vouloir changer le matériel génétique. L'intérêt est que ceci est utilisable pour de nombreuses maladies génétiques. Mais cela ne traite pas tous les patients, car cela ne traite que les malades qui ont une mutation conduisant à un codon stop et pas les autres anomalies, comme les anomalies dans l'épissage ou les délétions. Mais ceci est tout de même un espoir important, parce qu'on peut penser que c'est un médicament utilisable pour de nombreuses maladies mais pour l'instant que dans un seul type de mutation génétique.

Question : Dans le cas du Hailey Hailey il y a un codon stop anormal ?

Réponse : Cela dépend des patients. **Il faut pour chaque malade faire le test et voir. L'objet d'un test génétique est de lire tous les exons.** Pour cela, on utilise des amorces ou en anglais « primers » qui sont des sondes. Pour analyser un exon qui est une séquence d'ADN, on choisit des sondes de chaque côté (sens et anti-sens) au niveau des extrémités de l'exon. On amplifie, c'est à dire que l'on recopie, grâce à une PCR, qui est une Réaction de Polymérase en Chaîne. On amplifie ainsi le petit morceau d'ADN, 30 à 40 fois. Quand on calcule 2 à la puissance 40, cela fait une quantité énorme d'ADN. Ainsi on peut plus facilement travailler pour réaliser le séquençage. Le problème de l'ADN extrait directement du sang du malade est qu'on a une trop faible quantité de la séquence d'ADN qui nous intéresse et qu'on ne peut pas travailler directement dessus.

La PCR a révolutionné la biologie. La PCR est aujourd'hui utilisée dans de nombreuses applications : pour la génétique, mais aussi pour l'identification des microbes. On en fait aussi en police scientifique... Cette technique permet d'amplifier pour le plus souvent séquencer ensuite. Pour les maladies génétiques, on fait une PCR pour chaque exon. On va aller regarder dans tous les exons, qui sont les parties codantes c'est-à-dire utiles, pour voir à quel endroit il y a une anomalie. Le type ou l'endroit d'une anomalie est très variable (ce peut être à un endroit ou à un autre, à une jonction entre un exon et un intron, etc...). **Quand on a identifié l'anomalie, après on va déduire la conséquence de cette anomalie. On regarde si cette anomalie va changer un acide aminé ou induire un codon stop et donc perturber la protéine. Cette analyse est ce que l'on fait classiquement pour la recherche de mutations et permet de voir les mutations de petite taille.**

Il y a d'autres techniques pour voir quand il y a des altérations génétiques plus importantes en taille. Par exemple, on peut perdre complètement un exon ou tout un gène. A ce moment-là, d'autres techniques sont utilisées. Ce ne sont pas les techniques classiques qui consistent en l'étude des différents exons. D'ailleurs, il faut bien lire le compte-rendu du laboratoire de génétique: certains laboratoires ne vont tester que juste une ou deux mutations les plus fréquentes. Par exemple dans l'hémochromatose, qui est une maladie où on a une surcharge de fer et qui se voit beaucoup en Bretagne, le laboratoire va rechercher deux mutations et c'est tout, il ne va pas étudier tout le gène. En pratique, l'étendue de l'étude des mutations dépend du laboratoire. Habituellement, on analyse tous les exons qui constituent le gène et dans leur totalité.

Pour revenir aux nouveaux traitements possibles, PTC124 paraît vraiment intéressant car c'est utilisable pour toutes les maladies génétiques où on a un codon stop anormal. Mais

évidemment pour l'instant, cela ne règle pas le problème pour les maladies génétiques dues à des anomalies qui ne sont pas des codons stop anormaux.

Il y a des essais qui ont commencé dans la **myopathie de Duchenne**. Ce sont des études de phase 2, c'est-à-dire des études où on compare les doses d'un médicament. Dans les études de phase 1, on donne un médicament à un sujet sain pour voir si ce n'est pas toxique. Alors que dans les études de phase 2, on donne différentes doses de médicament, pour voir si c'est plus efficace à forte dose qu'à dose plus faible et pour voir s'il y a un effet. Ceci a été fait dans la myopathie de Duchenne et **il y a une amélioration dans la marche**, sauf que pour l'instant le paramètre p qui est un test statistique est à la limite de ce que l'on considère comme étant significatif au plan statistique (le paramètre p est à 0,06, alors que la limite est à 0,05). On a néanmoins l'impression que cela fait quelque chose et que **les malades peuvent marcher sur une distance plus longue. Par ailleurs cela bloque la progression du déficit musculaire. Les malades qui avaient le placebo ont continué à s'aggraver, alors que ceux qui avaient le médicament ne se sont plus aggravés.**

PTC124 a aussi été utilisé dans la **mucoviscidose**, maladie où on fait des infections pulmonaires à répétition et où on a une sueur trop chargée en sel, parce qu'il y a une anomalie d'un transporteur du chlore. Au moyen âge, les enfants atteints de mucoviscidose étaient considérés comme touchés par le démon, car ils avaient la sueur salée et ils allaient mourir très jeune. Il y a eu une première étude, en 2008, dans le **Lancet**, qui a démontré qu'on améliorait le transport du chlore, ce qui était *a priori* plutôt favorable. Il y a aussi une étude récente dans une revue de pneumologie dans laquelle on s'aperçoit qu'on diminue la toux et qu'on améliore les volumes respiratoires chez 60% des patients. **Il semble donc qu'il y a un effet, mais cela mérite confirmation !**

XXI - Conclusion sur le Hailey Hailey

Le Hailey Hailey est une maladie très rare. Le diagnostic est facile à poser quand on connaît la maladie. **Il faut confirmer le diagnostic de Hailey Hailey par une biopsie cutanée**, parce que c'est bien d'avoir le document faisant état de l'acantholyse pour qu'il n'y ait pas de discussion, en particulier quand les malades sont vus ailleurs que dans le centre où ils sont suivis habituellement, ou pas des non dermatologues, ou bien aux urgences. **Sans ce document, il est possible qu'on ne croit pas le malade !**

Le test génétique n'est pas obligatoire pour l'instant parce que finalement l'examen clinique et la biopsie suffisent à faire le diagnostic. Mais, il est intéressant de le réaliser pour faire avancer la recherche. Le problème est qu'en France une seule personne fait ce test (le Professeur Alain Hovnanian) et que le rendu du résultat du test n'est pour le moins pas très rapide ! Il faut être persévérant pour obtenir un résultat du test. Autant il y a d'autres maladies, comme la maladie de Cowden, où il y a deux laboratoires qui sont efficaces pour réaliser le test et rendre les résultats (entre trois mois pour l'un et un an pour l'autre), mais pour le Hailey Hailey, c'est plus difficile. Il y a par ailleurs d'autres laboratoires, notamment en Italie ou en Allemagne, qui réalisent le test, mais le Professeur Caux n'a encore jamais fait appel à un laboratoire étranger pour ce test là. En résumé, ce n'est pas simple d'avoir le résultat du test. Mais le test est utile parce que c'est intéressant de déterminer les mutations chez un malade et cela pourrait avoir des conséquences dans l'avenir.

Une malade de l'association témoigne de ce que pour son test, après un prélèvement effectué en octobre 2007, elle a eu le résultat du test en avril 2011, soit plus de trois ans après, et ajoute que le document n'était pas facile à comprendre !

Réponse : Le décodage du résultat du test doit se faire en consultation. Le test sert à décrire le mécanisme de la maladie et précise l'anomalie dont le malade est porteur. Les tests génétiques servent aussi à faire du dépistage dans la famille.

Dans le Hailey Hailey, le problème est que la révélation de la maladie est souvent tardive et ce n'est pas nécessaire de faire le test à des enfants, car si on fait le test et qu'on fait un diagnostic de la maladie, on ne va rien faire de plus jusqu'au déclenchement de la maladie plusieurs années après... Cela ne va rien changer. On peut diagnostiquer la maladie et faire le test, mais un traitement adapté une fois le test effectué n'est pas pour autant disponible. **Si un malade a une mutation stop, il y a des espoirs d'une solution dans l'avenir, et s'il s'agit d'une autre mutation, ce n'est pas encore le cas !** Mais, c'est mieux de savoir exactement quelle anomalie génétique on a. Même si pour l'instant, pour un patient atteint de Hailey Hailey, cela ne change rien de savoir ou de ne pas savoir quelle anomalie génétique il a exactement. On a malheureusement la certitude, **pour la maladie de Hailey Hailey, que le traitement (cf. PTC124) ne sera pas disponible avant plusieurs années s'il est finalement commercialisé.**

Une responsable de l'APPF indique que quand on a la clinique, on ne sait pas l'origine de la maladie, car on ne connaît l'origine de la maladie que quand on a réalisé le test génétique.

Le Professeur Caux répond qu'on peut effectivement dire les choses ainsi.

Pour l'instant personne n'a décrit de maladie de Hailey Hailey qui ne soit pas due à une mutation de ce gène. Pour toutes les maladies de Hailey Hailey qu'on connaît et pour lesquelles on a recherché, on a trouvé une mutation dans ce gène précis. Il peut y avoir des maladies où deux gènes différents peuvent provoquer la même maladie. Ce n'est pas le cas pour la maladie de Hailey Hailey où un seul gène est concerné et il n'y a pas d'hétérogénéité sur ce point.

Question : On voit très fréquemment des publicités proposant de faire un test génétique, pour une somme raisonnable et on se demande si des malades de Hailey Hailey peuvent bénéficier du test en question et avoir un résultat plus rapidement par ce moyen que par le seul laboratoire réalisant le test en France ?

Réponse : Ceci doit être possible. Mais on pourrait aussi trouver un laboratoire universitaire qui ait un intérêt dans cette maladie et qui accepte de s'y intéresser et de faire le test (il faut dessiner des couples de « primer », faire des PCR et faire du séquençage). Pour l'instant, il n'y a pas d'organisation qui centralise toutes les recherches génétiques, ce qui serait idéal. Les techniques qui sont utilisées sont quasiment les mêmes pour toutes les maladies génétiques. S'il y avait un gros laboratoire national qui décidait de faire tous les tests génétiques de toutes les maladies, ce serait parfait. Mais c'est un travail énorme, et cela représente un coût important et pour l'instant cela n'existe pas. Finalement, les tests génétiques sont faits par les laboratoires qui veulent bien les réaliser. Pour la maladie de Cowden, le test est réalisé par un laboratoire de Bordeaux qui travaillait sur le cancer et les oncogènes comme BRCA1 et BRCA2 et qui a travaillé ensuite sur le gène PTEN : il s'est intéressé à cette maladie dermatologique car il y a des cancers dans cette maladie. Un autre laboratoire pourra faire le test car il s'intéresse aux maladies de la peau. Chaque laboratoire a un intérêt particulier et il n'y a pas d'organisation générale de la recherche.

Question : *N'est ce pas le rôle d'une association d'essayer de regrouper des cas, d'intervenir pour les malades qu'elle représente et de pousser les recherches ?*

Réponse : Les associations peuvent effectivement jouer un tel rôle. C'est compliqué pour l'analyse génétique, parce que techniquement l'analyse des gènes n'est pas équivalente pour tous les gènes. Par exemple,

- ✓ pour un gène comme TREX1 qui donne un lupus familial et pour lequel il n'y a pour l'instant que deux patients atteints, le gène ne contient qu'un seul exon. C'est facile, même s'il faut faire trois PCR ;
- ✓ pour le gène du collagène 7, de mémoire il y en a 118, ce qui fait beaucoup beaucoup de travail ;
- ✓ pour le gène ATP2C1, c'est 28,
- ✓ pour le gène CGI58, c'est 7,
- ✓ pour le gène PTEN de la maladie de Cowden, c'est 9.

Après il y a des choses plus compliquées au plan technique: il y a des exons qui sont difficiles à amplifier, parce qu'ils sont riches en GC ou parce qu'ils sont particuliers. Ce n'est pas simple et ceci peut expliquer les difficultés et les délais.

Le problème est aussi qu'il y a environ 6000 maladies génétiques. Les travaux sur PTC124 sont issus du fait qu'il y a sans doute eu une pression politique sur ces maladies génétiques et en conséquence, il y a eu des industriels qui s'y sont intéressés. Sinon les industriels s'intéressent principalement à l'hypertension, au diabète et à l'excès de cholestérol, c'est-à-dire grossièrement toujours aux mêmes maladies qui sont fréquentes et qui vont pouvoir leur rapporter de l'argent. Mais là comme il y avait un intérêt politique et des perspectives financières parce qu'ils savaient que les traitements seraient coûteux et remboursés par la Sécurité Sociale (à titre d'exemple l'alpha-galactosidase qui sert à traiter la maladie de Fabry coûte très cher), finalement avec peu de malades, les laboratoires pouvaient rentabiliser leur investissement. Ainsi ils se sont lancés.

Une responsable de l'APPF indique que l'Alliance des maladies rares (AMR) à laquelle l'APPF adhère peut aider à trouver des sponsors, ajoute qu'il est souhaitable que les Hailey Hailey se regroupent, tiennent un discours cohérent, insistent pour obtenir un test génétique, ce qui permettra d'intervenir et de faire avancer la recherche.

En réponse à une question sur le test génétique, le Professeur Caux donne l'exemple du Dr Longy de l'institut Bergonié et de son équipe à Bordeaux qui étudient principalement les gènes du cancer comme le gène PTEN. Par ailleurs, à l'Institut Gustave Roussy, ils étudient les gènes de prédisposition au mélanome familial ou à une maladie associant fibromes utérins et fibromes cutanés douloureux. Le Dr Michel Longy, qui a participé à la découverte du gène PTEN, donne un message clair aux malades en termes de délais et il s'y tient. S'il dit que cela prendra un an, cela prendra un an mais au bout d'un an, on est certain d'avoir le résultat.

Question : *On parle d'avancées sur des travaux menés en Italie ?*

Réponse : Il y a des articles récents faisant état de travaux pour essayer de **comprendre pourquoi avec une même anomalie génétique, des malades peuvent avoir la maladie dans les plis et pas ailleurs.** Certains biologistes ont cherché sur ce sujet et disent

que c'est peut-être dû à des **miARN**, c'est-à-dire des micro ARN interférant qui modulent l'expression de gènes qui interviennent. Il y a des personnes qui cherchent sur ce sujet. Le Professeur Caux ajoute qu'il faudrait qu'il regarde si ces chercheurs sont connectés à un laboratoire de génétique clinique et si ce laboratoire associé à ces travaux de recherche pourrait faire le test génétique des malades. Mais si c'est le cas, d'autres problèmes peuvent se poser comme celui de l'envoi du test en Italie.

A la question d'une responsable de l'APPF, le Professeur Caux accepte que l'APPF reprenne contact avec lui pour voir ce qui est envisageable sur ce sujet des tests génétiques.

Le Professeur connaît la recherche française en dermatologie et confirme que personne en France ne publie actuellement en recherche sur la maladie de Hailey Hailey. Cela tient au fait que c'est une maladie rare et que c'est plus facile d'obtenir de l'argent pour le mélanome ou le psoriasis que pour le Hailey Hailey. Ce constat est valable aussi pour les maladies bulleuses auto-immunes.

En préparant son intervention, il a été surpris de constater que des informations simples comme un chiffre d'incidence exact et non contestable n'est pas disponible pour la maladie de Hailey Hailey. Mais il est vrai que c'est un travail lourd à faire : il faut que quelqu'un aille dans tous les laboratoires d'anatomie pathologique de France pour identifier tous les cas d'une maladie donnée ou contacte tous les services de Dermatologie de France et éventuellement les dermatologues libéraux pour connaître le nombre de patients, et à partir de ces chiffres essaie d'avoir des données fiables ; c'est un travail de niveau thèse !

Une responsable de l'APPF indique qu'il serait souhaitable de savoir par quelles étapes il faudrait passer pour avoir quelque chose de fiable, être crédible puis déclencher des démarches en vue d'obtenir des financements pour le Hailey Hailey, ...

Question : Est-ce que le fait d'avoir la maladie de Hailey Hailey peut bloquer l'obtention d'un prêt bancaire et conditionner une surprime ?

Le Professeur Caux a posé la question à un confrère médecin qui travaille dans le secteur des assurances. **Une personne qui souscrit une assurance en vue de l'obtention d'un crédit remplit et signe un formulaire de santé dans lequel elle dit faire sa déclaration avec honnêteté. Il est marqué que si l'assureur démontre que le patient avait connaissance de sa maladie avant d'avoir rempli le questionnaire et n'a pas déclaré sa maladie en remplissant le questionnaire, alors l'assurance souscrite saute.** Il faut donc déclarer sa maladie en remplissant le questionnaire de santé à la souscription d'une assurance pour un crédit. Quand l'assureur reçoit la demande et le questionnaire de santé avec la mention de la maladie de Hailey Hailey, il ne sait pas forcément ce qu'est la maladie, regarde dans ses tables qui ne contiennent pas forcément de cotation du risque de la maladie Hailey Hailey et associe un risque plus élevé. **Il est donc souhaitable d'essayer de rassurer l'assureur par rapport aux risques associés à la maladie, en lui disant que c'est une maladie chronique, non mortelle, et d'autre part que cela n'a pas retenti de façon notable sur l'activité professionnelle du malade.** En effet, les assureurs ont peur que les personnes soient en arrêt de travail. Le confrère consulté par le Professeur Caux lui a dit **qu'on peut éventuellement joindre à la demande d'assurance un certificat médical qui explique ce qu'est la maladie de Hailey Hailey et d'autre part dire que chez le patient, la maladie n'a pas ou a peu retenti sur l'activité professionnelle. Ce n'est pas l'activité professionnelle en soi qui inquiète l'assureur, c'est plutôt que si le malade est trop absent, l'employeur pourrait s'en séparer, le malade serait alors sans emploi et ne pourrait plus rembourser le crédit.** Le Professeur Caux ajoute que ce confrère a bien

analysé la situation. Il témoigne de son expérience personnelle avec une demande pour un malade avec un cancer du sein, pour lequel il a fallu constituer sept dossiers. Les assureurs ne répondent jamais qu'ils n'acceptent pas de faire souscrire l'assurance par le demandeur malade, mais soit ne couvrent pas le risque pour la maladie en question, soit demandent des surprimes très élevées, ou alors les deux. Il faut donc vraiment essayer de rassurer et de mettre en confiance les assureurs à la transmission du dossier.

***Question** : est-ce qu'un certificat médical expliquant la maladie, joint au dossier de demande d'une assurance pour un crédit, n'est pas encore plus anxiogène que son absence ?*

Réponse : Non, c'est mieux de joindre un certificat sur la maladie, car quand l'assureur ne sait pas du tout, il a peur et son réflexe est de surestimer le risque. Le Professeur Caux ajoute qu'il a vu un malade ayant une maladie génétique encore plus rare que le Hailey Hailey qui a donné le nom de sa maladie aux urgences et alors plus personne ne voulait le soigner, parce qu'ils avaient peur. Pour l'assureur, c'est pareil. Quand il ne sait pas ou ne peut pas évaluer, il dit non.

***Question** : Pour ces maladies rares, très souvent l'assureur va sur le site ORPHANET et sur ce site, les maladies sont toujours présentées à l'extrême avec des cas graves éventuellement mortels (cf. exemple des fiches des maladies bulleuses sur ORPHANET où la présentation est ainsi faite). Pour les maladies bulleuses, cette présentation est un peu dure. Le Hailey Hailey, lui, n'est pas mortel. Aussi des malades décident de ne pas déclarer leur maladie et ne demandent pas le 100% pour ne pas être connus comme malades...*

Qu'en pensez-vous ?

Réponse : Quand on a une maladie et qu'elle n'est pas diagnostiquée, qu'on ne sait pas ce qu'on a, c'est différent du cas où le diagnostic est déjà fait. Les questionnaires de santé des assurances mentionnent que si on a connaissance d'une maladie, il faut la déclarer. Sinon si l'assureur peut démontrer que le malade savait qu'il avait une maladie de Hailey Hailey et a refusé de le dire à la signature du questionnaire, dans ce cas, l'assureur annule alors tout et l'assurance souscrite ne joue plus. Autrement dit à partir du moment où on sait qu'on a une maladie, on est obligé d'écrire dans le questionnaire de santé que l'on sait. **Par exemple pour un malade qui souscrit une assurance en vue de l'obtention d'un prêt pour lequel une pathologie comme une hypertension oculaire (glaucome) peu sévère a été diagnostiquée peu avant et qui a mentionné cette pathologie dans son questionnaire de santé, l'assurance a accepté la demande d'assurance en spécifiant qu'elle ne couvrirait pas l'hypertension oculaire** (pathologie pas grave, récente, avec absence de risques associés). Le problème est que si les assureurs ne connaissent pas la maladie, ils peuvent aussi tout simplement refuser d'assurer. En revanche, si on dit qu'on a une pathologie, que ce n'est pas très grave, que chez les personnes atteintes cela se passe bien et qu'elle peut travailler sans problème, cela se passe mieux.

Une responsable de l'APPF indique qu'il serait souhaitable que l'Association réalise une brochure de quelques pages pour expliquer ce qu'est la maladie, dans cette optique de la souscription d'une assurance associée à un prêt.

Une adhérente indique que selon elle son ALD la handicape, et qu'elle envisage lors du renouvellement de celle-ci de ne pas le demander, dans la perspective d'une demande de prêt.

Une responsable de l'APPF mentionne que certaines personnes ne demandent pas à être en ALD, afin que la Sécurité Sociale ne les considère pas comme des malades

chroniques ; elle indique qu'on a vu le cas d'informations qui ont été recoupées entre l'assureur et la Sécurité Sociale, alors que normalement cela n'existe pas.

Le Professeur Caux précise que normalement il n'y a pas de lien entre l'assureur et la Sécurité Sociale. Il croit savoir que le médecin de l'assureur peut poser des questions au médecin traitant du souscripteur d'une assurance.

Une responsable de l'APPF évoque le problème ou la question des médecins chez l'employeur (cf. médecins du travail) et précise qu'il peut y avoir des fuites.

Le Professeur Caux ajoute qu'il recommande de ne pas faire de fausse déclaration ou d'omission dans le questionnaire de santé à la souscription d'une assurance.

Une responsable de l'APPF ajoute que si la pathologie ne se voit pas, qu'il n'y a pas d'hospitalisation, qu'il n'y a pas d'absence au travail, du fait d'une maladie en sommeil pendant des années, on peut peut-être se permettre de ne pas indiquer la pathologie.

Le Professeur Caux répond que les assureurs ont des indicateurs (par exemple sous forme de question de type « Avez-vous été hospitalisé(e) dans les trois derniers mois ? »...). Il y a plusieurs questions qui leur permettent de faire des recoupements avec les différentes questions pour détecter certaines informations. Les assureurs cherchent à ce que les souscripteurs qui auraient caché une pathologie au début finissent par être détectés et par dire qu'ils sont porteurs d'une pathologie. Ils demandent d'ailleurs des informations générales, comme le poids et la taille (pour repérer les personnes en dessous ou au-dessus du poids normal pour leur taille), qui servent d'indicateurs.

Question : Que sont les anticorps anti-nucléaires ?

Réponse : Les facteurs anti-nucléaires **sont des anticorps qui sont présents dans le sang des patients porteurs de certaines maladies immunologiques** comme le lupus. Quand des facteurs anti-nucléaires sont détectés, il faut rechercher d'autres anticorps comme les anticorps anti-DNA. Si on a des anticorps anti-DNA, on a alors un lupus. On a aussi des patients qui ont des facteurs anti-nucléaires et qui n'ont pas d'anticorps anti-DNA ; ils peuvent avoir éventuellement des anticorps contre d'autres protéines du noyau, et ceci se voit dans des sclérodermies, des syndromes de Sjögren ... Mais ces facteurs anti-nucléaires ne permettent pas d'affirmer une maladie auto-immune, car on peut très bien avoir, **à un âge adulte avancé**, des facteurs anti-nucléaires sans avoir de maladie auto-immune. Les facteurs anti-nucléaires ne sont pas spécifiques : cela a une valeur importante pour une personne qui a 20 ans, mais à un âge plus avancé, c'est différent et **cela a moins de sens**. Pour interpréter, il faut regarder en détail et tenir compte du contexte: certains anticorps sont spécifiques et d'autres ont moins de valeur et de sens.

Question : Que pensez-vous des cures thermales pour le Hailey Hailey ?

Réponse : Je n'ai pas d'idée particulière sur les cures thermales. Je pense qu'en cure thermale, on est calme et on ne travaille pas. On est mieux parce qu'on n'est pas stressé et qu'on n'a pas d'activité, source de frottement. Certains malades disent que le stress induit des poussées de Hailey Hailey et dans ce cas, la cure thermale pourrait être bénéfique mais je ne connais pas d'études sur ce sujet. C'est un peu pareil que dans le psoriasis, qui est beaucoup impacté par le stress : on se repose quand on est en cure thermale, le stress diminue et donc le psoriasis s'améliore. L'action de l'eau thermale elle-même n'est pas claire.

Les responsables de l'APPF et l'assistance remercient vivement le Professeur Caux pour sa présentation (*applaudissements*).