

MALADIES CUTANÉES AUTO-IMMUNES / AUTOIMMUNE SKIN DISEASES

1. DÉFINITION ET CLASSIFICATION

Les maladies cutanées auto-immunes sont des affections caractérisées par la production d'auto-anticorps dirigés contre les protéines structurales de la peau. Elles se divisent en deux groupes principaux : les pemphigus (clivage intra-épidermique) et les pemphigoïdes (clivage sous-épidermique).

Les pemphigus comprennent le pemphigus vulgaire, le pemphigus foliacé et le pemphigus paranéoplasique. Les maladies de type pemphigoïde incluent la pemphigoïde bulleuse, la pemphigoïde des muqueuses, la pemphigoïde gestationnelle et l'épidermolyse bulleuse acquise. Le lupus érythémateux cutané constitue une entité distincte avec ses différents sous-types.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence des maladies bulleuses auto-immunes en Allemagne est d'environ 25 nouveaux cas par million d'habitants par an. Le pemphigus vulgaire représente 70% des cas de pemphigus avec une incidence de 1 à 2 cas par million par an en Europe centrale. La pemphigoïde bulleuse est la plus fréquente des maladies bulleuses sous-épidermiques avec une incidence d'environ 13 cas par million par an.

La pemphigoïde bulleuse touche principalement les personnes âgées avec un âge moyen de survenue de 76 ans. Son incidence a doublé ces 10 dernières années en raison du vieillissement de la population et de l'amélioration des techniques diagnostiques. Le lupus érythémateux cutané a une incidence similaire au lupus érythémateux systémique, soit 1,5 à 7,4 cas pour 100 000 habitants par an en Europe.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

Pemphigus Vulgaire

Le pemphigus vulgaire est causé par des auto-anticorps IgG principalement IgG4 dirigés contre les desmoglycines 1 et 3. Ces protéines transmembranaires sont essentielles pour l'adhésion intercellulaire des kératinocytes. La liaison des auto-

anticorps entraîne une acantholyse et la formation de bulles intra-épidermiques. Les lymphocytes T CD4+ auto-réactifs jouent un rôle dans la régulation de la production d'auto-anticorps.

Pemphigoïde Bulleuse

La pemphigoïde bulleuse résulte d'une attaque de la membrane basale épidermique par des anticorps IgG et IgE dirigés contre les protéines BP180 (collagène XVII) et BP230. Ces protéines font partie des hémidesmosomes qui assurent l'adhésion de l'épiderme au derme. L'activation du complément et le recrutement de neutrophiles et éosinophiles conduisent à la destruction des hémidesmosomes et à la formation de bulles sous-épidermiques.

Lupus Érythémateux Cutané

Le lupus érythémateux cutané implique une perte de tolérance aux auto-antigènes exprimés principalement dans la peau. La voie de l'interféron de type I joue un rôle central. Des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux comme l'exposition aux UV et le tabagisme contribuent au développement de la maladie. La production d'auto-anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB est fréquente dans certaines formes.

4. PRÉSENTATION CLINIQUE

Pemphigus Vulgaire

Le pemphigus vulgaire débute dans 50 à 70% des cas par des lésions muqueuses, principalement orales. Les érosions buccales sont douloureuses, multiples et lentes à guérir. Les lésions cutanées apparaissent quelques semaines à mois après, sous forme de bulles flasques à contenu clair sur peau saine ou érythémateuse. Les bulles se rompent facilement laissant des érosions douloureuses et suintantes. Le signe de Nikolsky est généralement positif. Le cuir chevelu est atteint dans jusqu'à 60% des cas.

Les muqueuses pharyngées, laryngées et anogénitales peuvent être touchées. Sans traitement, les lésions peuvent devenir extensives et mettre en jeu le pronostic vital. Le pemphigus végétant est une variante caractérisée par des plaques végétantes dans les grands plis.

Pemphigoïde Bulleuse

La pemphigoïde bulleuse se manifeste par un prurit intense et des bulles tendues à contenu clair ou hémorragique sur peau érythémateuse ou urticarienne. Les lésions

prédominent aux faces de flexion des membres, au tronc et aux zones de plis cutanés. Une phase prodromique non bulleuse avec érythème urticarien, plaques eczématiformes ou papules peut précéder les bulles de plusieurs semaines à mois.

Les muqueuses sont atteintes dans 10 à 30% des cas. Le prurit peut être le seul symptôme pendant des mois avant l'apparition des bulles. Chez l'enfant, les paumes, les plantes et le visage sont plus fréquemment touchés. La pemphigoïde bulleuse est souvent associée à des maladies neurologiques, en particulier démence et maladie de Parkinson.

Lupus Érythémateux Cutané

Le lupus érythémateux cutané se subdivise en formes aiguë, subaiguë et chronique. Le lupus érythémateux cutané aigu se présente comme un érythème malaire en vespertilio caractéristique, épargnant les sillons nasogéniens. La forme généralisée ressemble à un exanthème morbilliforme. Le lupus érythémateux cutané subaigu se caractérise par des plaques érythémateuses annulaires ou papulosquamueuses sur les zones photoexposées, guérissant sans cicatrice mais pouvant laisser une dépigmentation.

Le lupus érythémateux discoïde, forme la plus fréquente de lupus chronique, se manifeste par des plaques érythémateuses discoïdes avec hyperkératose folliculaire et atrophie centrale cicatricielle. Les lésions prédominent au visage et au cuir chevelu avec alopecie cicatricielle. Le lupus engelure se présente par des papules et nodules violacés douloureux aux extrémités, aggravés par le froid.

5. DIAGNOSTIC

Examen Clinique

Le diagnostic repose sur la présentation clinique caractéristique, l'histopathologie et l'immunofluorescence. L'examen doit évaluer l'étendue des lésions, leur morphologie, leur distribution et leur impact sur la qualité de vie. Le signe de Nikolsky doit être recherché dans les pemphigus. Une évaluation des muqueuses est essentielle.

Histopathologie

La biopsie cutanée d'une bulle récente est indispensable. Dans le pemphigus vulgaire, l'histologie montre un clivage intra-épidermique suprabasal avec acantholyse et présence de cellules acantholytiques dans la cavité de la bulle. L'infiltrat inflammatoire dermique est minime. Dans la pemphigoïde bulleuse, on observe un clivage sous-

épidermique avec un infiltrat inflammatoire dermique riche en éosinophiles et neutrophiles.

Le lupus érythémateux cutané montre une dermatite d'interface avec vacuolisation de la membrane basale, un infiltrat lymphocytaire péri-annexiel et périvasculaire, et des dépôts de mucine dermique. L'examen cytologique par le test de Tzanck peut rapidement mettre en évidence des cellules acantholytiques dans les pemphigus.

Immunofluorescence Directe

L'immunofluorescence directe sur biopsie périlésionnelle est l'examen de référence. Dans le pemphigus vulgaire, elle révèle des dépôts d'IgG à la surface des kératinocytes en aspect de mailles de filet. Dans la pemphigoïde bulleuse, on observe des dépôts linéaires d'IgG et/ou C3 le long de la jonction dermo-épidermique. Le lupus érythémateux cutané montre des dépôts granuleux d'immunoglobulines et de complément à la jonction dermo-épidermique.

Tests Sérologiques

L'immunofluorescence indirecte détecte les anticorps circulants. Des tests ELISA permettent de détecter et quantifier les anticorps anti-desmoglycine 1 et 3 dans le pemphigus avec une sensibilité supérieure à 90%. Les anticorps anti-BP180 NC16A sont présents chez environ 85% des patients atteints de pemphigoïde bulleuse. Les anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB sont fréquents dans le lupus érythémateux cutané subaigu et le lupus néonatal.

Les taux d'anticorps anti-desmoglycine et anti-BP180 corrèlent avec l'activité de la maladie et peuvent guider l'adaptation thérapeutique. La technique de peau clivée au sel permet de différencier la pemphigoïde bulleuse de l'épidermolyse bulleuse acquise selon la localisation des dépôts anticorps.

6. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Pemphigus

Le diagnostic différentiel du pemphigus inclut les autres maladies bulleuses auto-immunes, l'erythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, les infections herpétiques disséminées et les toxidermies bulleuses. Au niveau buccal, il faut éliminer les aphes, le lichen plan érosif et la pemphigoïde des muqueuses.

Pemphigoïde Bulleuse

La pemphigoïde bulleuse doit être différenciée de l'épidermolyse bulleuse acquise, de la pemphigoïde des muqueuses, de la dermatose à IgA linéaire, de l'erythème polymorphe bulleux et de la dermatite herpétiforme. Les infections cutanées comme l'impétigo bulleux, la varicelle chez l'adulte et les infections herpétiques doivent être écartées.

Lupus Érythémateux Cutané

Le lupus érythémateux discoïde peut mimer l'acné rosacée, la dermatite séborrhéique, le psoriasis, la sarcoïdose et les teignes du cuir chevelu. Le lupus érythémateux cutané subaigu doit être différencié du psoriasis, de la dermatomyosite, de l'erythème annulaire centrifuge et de la mycosis fongoïde. La forme aiguë peut ressembler à une dermatite de contact ou à une photodermatose.

7. TRAITEMENT

Pemphigus Vulgaire

Les corticoïdes systémiques constituent le traitement de première ligne à une dose initiale de 1 à 1,5 mg/kg/jour de prednisone. Des immunosuppresseurs adjuvants comme l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil sont souvent associés d'emblée pour leur effet d'épargne cortisonique. Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, est maintenant approuvé et recommandé en première ligne pour le pemphigus modéré à sévère. Il est administré à la dose de 1000 mg en perfusion intraveineuse à deux semaines d'intervalle.

Le rituximab permet d'obtenir une rémission complète chez environ 80% des patients avec une efficacité supérieure lorsqu'il est utilisé précocement. Les immunoglobulines intraveineuses, l'immunoadsorption et la plasmaphérèse sont réservées aux cas réfractaires. Le traitement topique comprend des corticoïdes locaux et des antiseptiques. Les soins de plaies appropriés sont essentiels. La prévention de l'ostéoporose doit être mise en place chez tous les patients sous corticothérapie prolongée.

Pemphigoïde Bulleuse

Pour les formes localisées et modérées, les corticoïdes topiques de très forte puissance comme le propionate de clobétasol sont efficaces et peuvent être utilisés en monothérapie. La doxycycline à 200 mg par jour représente une alternative non

immunosuppressive efficace. Pour les formes sévères généralisées, la prednisone orale à 0,5 mg/kg/jour est le traitement de référence.

Des immunosupresseurs adjutants comme l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou le méthotrexate peuvent être associés. La dapson et les cyclines associées à la nicotinamide sont également des options. Les bains dilués d'eau de Javel peuvent être bénéfiques. Le dupilumab et le rituximab sont des alternatives pour les formes réfractaires. L'omalizumab montre des résultats prometteurs.

Lupus Érythémateux Cutané

La photoprotection stricte et l'arrêt du tabac sont essentiels. Les corticoïdes topiques de puissance modérée à forte et les inhibiteurs de la calcineurine topiques constituent le traitement de première ligne pour les formes localisées. L'hydroxychloroquine à 200-400 mg par jour est le traitement systémique de référence pour les formes étendues ou réfractaires.

D'autres antipaludéens comme la chloroquine ou le quinacrine peuvent être utilisés. En cas d'échec, le méthotrexate, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou la dapsonne peuvent être proposés. Les corticoïdes systémiques sont réservés aux poussées aiguës. Des traitements biologiques comme le bélimumab et l'anifrolumab sont en développement. Le traitement des comorbidités et le suivi multidisciplinaire sont importants.

8. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Pemphigus Vulgaire

Avant l'ère des corticoïdes, la mortalité du pemphigus vulgaire était de 75%. Actuellement, elle est d'environ 5 à 15%, principalement due aux infections et aux complications des traitements immunsupresseurs. La sepsie reste la principale cause de décès. Une rémission complète est possible chez 38% des patients après 3 ans, 50% après 5 ans et 75% après 10 ans de traitement. Les lésions orales sont souvent les plus résistantes au traitement et peuvent persister pendant des années.

Pemphigoïde Bulleuse

La pemphigoïde bulleuse est généralement une maladie autolimitée qui entre en rémission dans les 5 ans chez la plupart des patients. Cependant, la mortalité reste significative, variant de 6 à 41% selon les études, principalement en raison de l'âge avancé des patients et des comorbidités. Les complications infectieuses et les effets

secondaires des traitements contribuent à la morbidité. Des rechutes peuvent survenir après arrêt du traitement.

Lupus Érythémateux Cutané

Le risque de progression vers un lupus érythémateux systémique varie selon le sous-type. Il est inférieur à 5% pour le lupus érythémateux discoïde localisé mais peut atteindre 10 à 15% pour le lupus érythémateux cutané subaigu. La progression survient généralement dans les 3 premières années suivant le diagnostic. Le lupus érythémateux discoïde peut laisser des cicatrices définitives et une alopecie cicatricielle. Une surveillance régulière est nécessaire pour dépister une évolution systémique.

9. COMPLICATIONS

Les complications infectieuses sont fréquentes, principalement les surinfections bactériennes à *Staphylococcus aureus*. L'eczéma herpéticum par le virus herpes simplex est une complication grave nécessitant un traitement antiviral urgent. Les patients sont également à risque accru d'infections virales comme les verrues, le *molluscum contagiosum* et le zona.

Les complications ophtalmologiques sont importantes, incluant la blépharite, la kératoconjonctivite atopique, le kératocône, la cataracte et le glaucome. Un suivi ophtalmologique régulier est recommandé. Les complications des traitements immunosuppresseurs incluent l'ostéoporose, le diabète, l'hypertension, les infections opportunistes et un risque accru de malignités.

L'impact psychologique est majeur avec un risque élevé d'anxiété et de dépression. Les déficits nutritionnels peuvent survenir en cas d'atteinte orale sévère. Les maladies auto-immunes cutanées sont associées à un risque cardiovasculaire accru. Un dépistage et une prise en charge des comorbidités sont essentiels.

10. SUIVI

Un suivi régulier est indispensable pour évaluer l'activité de la maladie, ajuster les traitements et dépister les complications. Des scores validés comme le Pemphigus Disease Area Index, le Bullous Pemphigoid Disease Area Index et le Cutaneous Lupus Area and Severity Index permettent d'évaluer objectivement la sévérité et l'évolution. Les taux d'anticorps peuvent guider l'adaptation thérapeutique dans le pemphigus et la pemphigoïde bulleuse.

La surveillance des effets secondaires des traitements comprend des bilans biologiques réguliers, une surveillance de la pression artérielle, du poids et de la densité osseuse. Un suivi ophtalmologique annuel est recommandé. L'éducation thérapeutique du patient et de son entourage est cruciale pour optimiser l'observance et la prise en charge. Une approche multidisciplinaire impliquant dermatologues, internistes, rhumatologues et autres spécialistes selon les atteintes d'organes est souvent nécessaire.