ACTUALITÉS DE LA DERMATITE HERPÉTIFORME

Dr Saskia ORO
Dermatologue

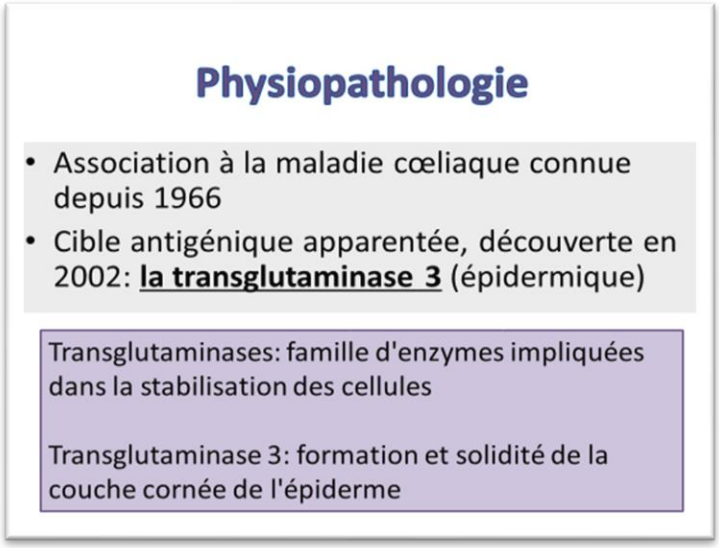
Créteil, C.H. H. Mondor

Définition

La dermatite herpétiforme (DH) est une maladie bulleuse auto-immune rare, connue depuis plus d'un siècle maintenant et qui est essentiellement prévalente en Europe du Nord.

La prévalence, c'est-à-dire le nombre de cas dans la population, est estimée à :

- 30 à 60 cas pour 100 000 habitants ;
- Un rapport hommes/femmes un peu en faveur des hommes ;
- Un âge moyen au diagnostic qui est d'environ 40 ans, donc, souvent plus tard que la maladie cœliaque (MC).
- Les cas pédiatriques, survenant avant 10 ans, sont vraiment exceptionnels.



Cette maladie doit être considérée comme la forme dermatologique de la MC, et son association à la MC est connue depuis une cinquantaine d'années.

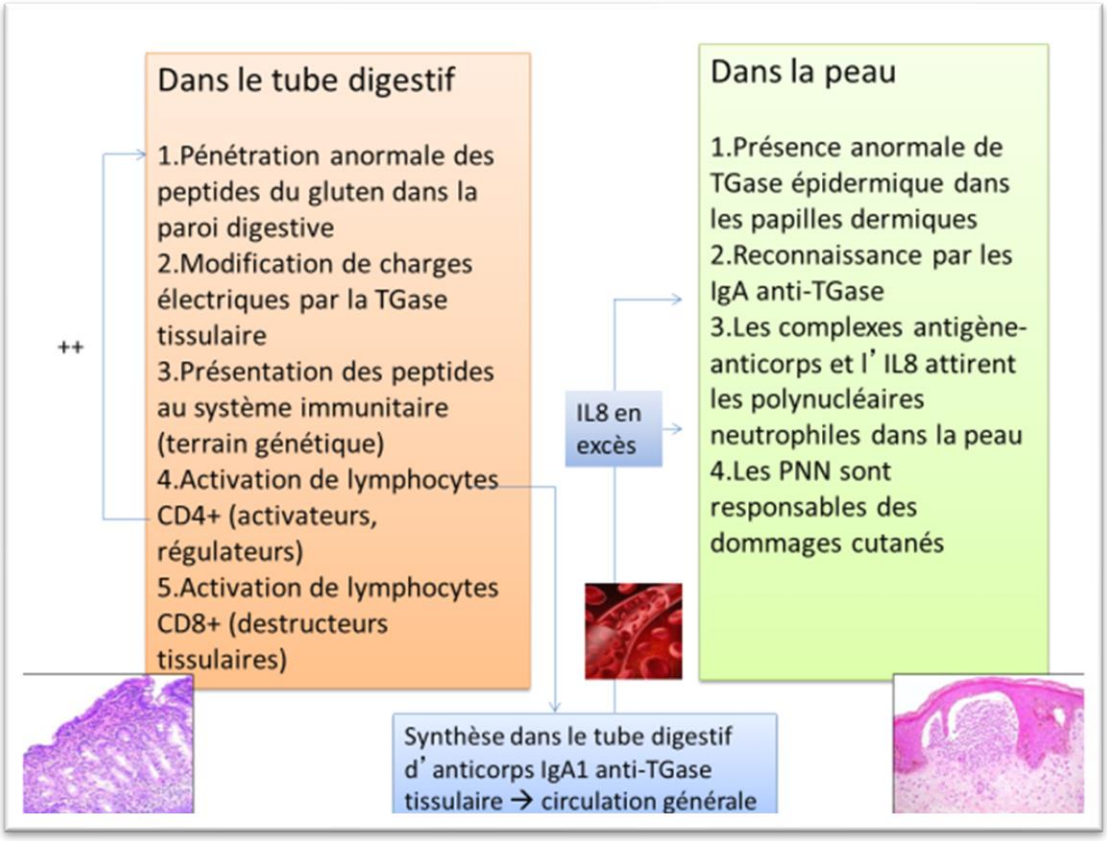
La cible antigénique est une protéine très similaire, à celle de la MC. On a découvert, d'abord la transglutaminase tissulaire (tTGase) qui est l'antigène de la MC, et en 2002 a été décrit la transglutaminase 3 ou transglutaminase épidermique (eTG), antigène cible de la DH.

Les transglutaminases sont des familles d'enzymes, d'outils de l'organisme, impliqués dans la stabilisation des cellules, que l'on retrouve dans tous les organes. La TG3 est la forme épidermique au sein de cette famille et c'est une protéine très importante, pour la stabilité de la couche superficielle de la peau appelée la couche cornée.

DH et MC ont le même terrain génétique, HLA-DQ2/DQ8. Des familles ont été décrites qui associent des gens atteints de DH, et des gens atteints de MC. Un patient cœliaque sur cinq a également une DH, avec la même physiopathologie -

une intolérance au gluten - et 70% des gens ayant une DH ont une atrophie villositaire, comme dans la MC. Donc, les deux maladies ont le même mécanisme d'induction et probablement les mêmes maladies associées et les mêmes risques à long terme, même si ces risques sont relativement faibles. Elles ont également la même réponse favorable au régime sans gluten (RSG), même si le RSG ne marche pas très vite sur la peau.

Comment survient une dermatite herpétiforme ?



Initialement, il y a une pénétration anormale des peptides du gluten dans la paroi digestive. Les charges électriques de ces peptides sont modifiées par la transglutaminase tissulaire (tTGase), qui est dans la paroi digestive, et ces peptides modifiés sont alors présentés au système immunitaire, associés aux molécules HLA-DQ2 ou –DQ8 (terrain génétique favorisant). Ceci entraîne toute une cascade d'activation d'acteurs du système immunitaire, parmi lesquels des lymphocytes qui vont contribuer à la synthèse d'anticorps (Ac) IgA anti-tTGase dans le tube digestif. Ces Ac anti-tTGase sont dans la circulation générale, où ils activent certaines protéines, ainsi que dans la peau. Pour une raison encore mal connue, chez les gens qui ont une DH, la TGase épidermique se retrouve dans les couches profondes de la peau, au lieu d'être située dans la couche très superficielle, et va être reconnue par les Ac anti-tTGase, formant des complexes de façon anormale dans la peau.

Les complexes entre les Ac et la TGase épidermique attirent dans la peau des cellules inflammatoires, les polynucléaires neutrophiles (PNN), qui vont former des amas provoquant les bulles, les démangeaisons, les plaies sur la peau. Les PNN sont responsables des dommages cutanés, parce qu'ils s'activent, dégranulent, fabriquent des protéines anormales et sont toxiques pour la peau, notre propre peau. La DH est donc une maladie auto-immune engendrée par une reconnaissance anormale du gluten dans le tube digestif qui finit sa cascade d'activation dans la peau, provoquant les lésions cutanées.

Quand suspecte-t-on une DH ?

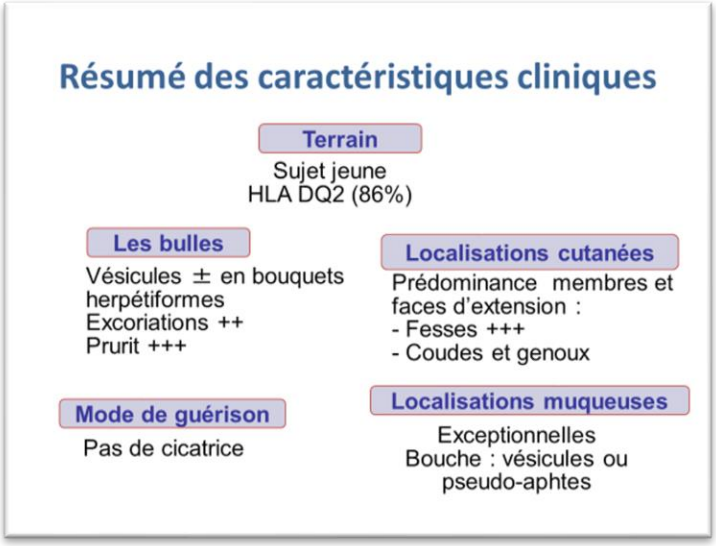
Le tableau clinique caractéristique, ce sont les démangeaisons, les gens se grattent énormément, surtout sur les coudes, les genoux, les fesses, parfois un peu partout, mais surtout à ces localisations. À l'examen, on voit très peu de choses, des petites lésions de grattage, mais pas de grosses bulles que l'on voit dans d'autres maladies bulleuses auto-immunes, comme la pemphigoïde bulleuse. Les lésions sont petites, et on peut les manquer si on n'a pas l'habitude, ce qui explique pourquoi il y a souvent un retard au diagnostic. Les gens se grattent, le dermatologue ne voit pas grand-chose, il pense que c'est un prurit sans cause, éventuellement une gale, mais ne pense pas souvent à la DH. Parfois, c'est un peu comme des plaques d'urticaire, assez discret sur le plan clinique. Parfois les patients ont un peu mal au ventre, quelques troubles du transit, mais c'est une minorité. La plupart n'ont aucun symptôme digestif, alors que sur le plan endoscopique et microscopique, ils ont une vraie entéropathie au gluten.

On observe des petites lésions, de toutes petites excoriations, mais ce qui est évocateur, c'est la topographie sur les coudes, les genoux et les fesses.

Parfois, on voit des formes plus profuses avec beaucoup de lésions qui, en cicatrisant, laissent des traces pigmentées disparaissant doucement, avec le temps, sans autre traitement. C'est la coexistence de lésions d'âge différent qui évoque une maladie bulleuse auto-immune, avec un processus qui évolue par poussées : il y a des bulles, cela cicatrise, revient, repart, etc…

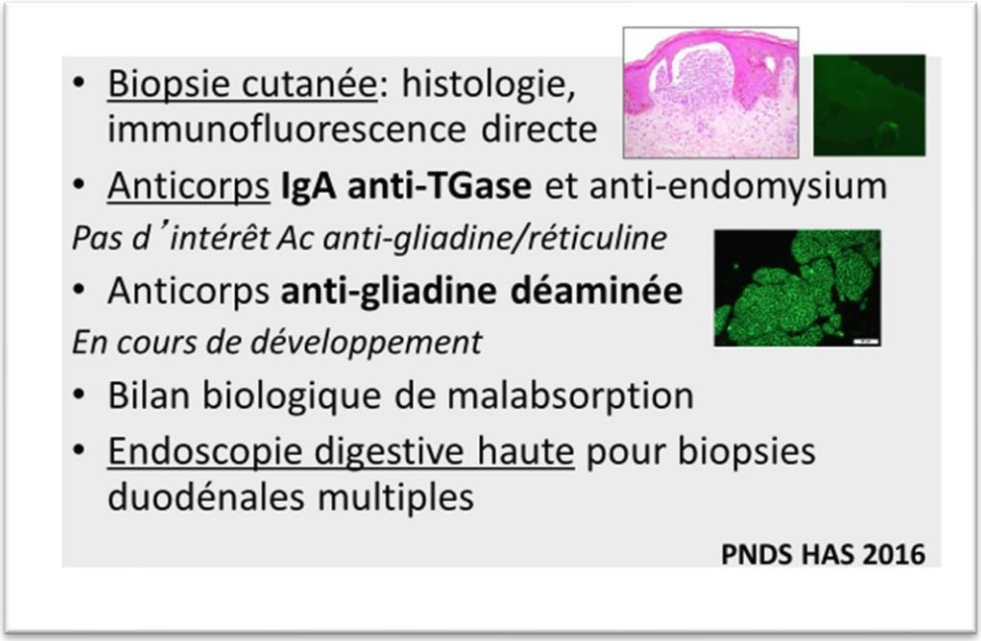
Les caractéristiques cliniques de la maladie

Elles sont résumées sur la diapo ci-contre : le terrain, ce sont des gens relativement jeunes, 35 à 40 ans, HLA-DQ2 ou -DQ8. À l'examen, on voit *(ou pas)* de toutes petites vésicules groupées en bouquets, des excoriations, qui provoquent beaucoup de démangeaisons, mais évoluent sans cicatrices indélébiles. Il n'y a pas d'atteintes muqueuses dans la DH.



Comment la confirme-t-on ?

On fait une biopsie cutanée, c'est-à-dire que l'on prend un petit morceau de peau sous anesthésie locale, c'est anodin et très courant en dermatologie, et on observe une histologie caractéristique.



Sur la coupe histologique rose, on distingue l'épiderme coloré en rose vif (c'est la couche superficielle de la peau), au-dessus du derme, rose pâle, et entre le derme et l'épiderme on observe un petit décollement, incolore, qui est rempli de cellules inflammatoires, les fameux polynucléaires neutrophiles (PNN).

Un deuxième prélèvement de la biopsie est congelé, et les coupes seront colorées avec un réactif fluorescent permettant de visualiser d'éventuels dépôts d'anticorps dans la peau.

La combinaison de ces deux biopsies cutanées permet de confirmer le diagnostic de dermatite herpétiforme. La biopsie cutanée est le « *gold standard* » du diagnostic de la DH, comme la biopsie intestinale est le « *gold standard* » du diagnostic de la MC.

On dose également dans le sang les Ac IgA anti-TGase, et les Ac anti-endomysium. On ne dose plus les Ac anti-gliadine, anti-réticuline, car ils sont peu spécifiques et peu sensibles, et ces tests ne sont plus remboursés. Le dosage des Ac anti-gliadine déamidée, bien spécifiques eux aussi, est en cours de développement, mais n'est pas encore pratiqué partout.

Table 1 Dermatitis herpetiformis/celiac disease–associated conditions

1	Insulin-dependent diabetes mellitus	1-2%	
2	Hashimoto thyroiditis	5-11%	Anticorps anti-TPO 20%
3	Down syndrome		

Recommandations de dépistage des maladies AI:
NFS (anémie)
Glycémie
Bilan thyroïdien
Anticorps anti-thyroïde
Vit B12, Anticorps anti-cellules pariétales
Anticorps anti-nucléaires, anti-SSA

Caproni et al. 2009

Il est important aussi de chercher des signes biologiques de malabsorption, et de vérifier si le tube digestif absorbe correctement, ou pas, les protéines, l'albumine, le cholestérol, la vitamine D… Il est recommandé d'effectuer une endoscopie digestive, pour vérifier s'il existe, ou non, une atrophie villositaire. L'ensemble de ces tests fait partie du bilan initial de la maladie recommandé par le protocole national de diagnostic et de soin remis à jour, il y a deux ans.

Pourquoi cette endoscopie ?

Elle va permettre de poser, ou non, l'indication d'un régime sans gluten (RSG). C'est vraiment très important car dans la DH, contrairement à la MC, seulement 70% des patients ont une atrophie villositaire et auront besoin du régime, mais il y a 30% des gens pour lesquels on va traiter la peau avec des médicaments, sans instituer de RSG, ce qui est beaucoup moins contraignant, mais sous réserve d'une surveillance biologique des Ac anti-tTGase, puisque le taux d'Ac dans le sang est corrélé à l'atteinte digestive.

Donc, on surveille les Ac, et actuellement, on discute du bien-fondé d'une nouvelle endoscopie digestive quelques années plus tard (3-4 ans, à discuter avec les gastro-entérologues ?) pour voir, s'il n'y a pas la survenue d'une atrophie retardée.

Le RSG traite l'atteinte digestive, et aussi la peau, mais très lentement, et en général le régime n'est pas suffisant pour soulager rapidement les patients de leur atteinte cutanée.

Maladies auto-immunes associées à la DH

Comme dans la MC, des maladies auto-immunes sont associées à la DH et touchent 10 à 15% des patients selon l'âge, et d'autant moins que le RSG est bien suivi.

On observe notamment:

- des diabètes de type 1 (1 à 2%),

- des thyroïdites chez 10% des patients, et des problèmes thyroïdiens asymptomatiques, révélés par une augmentation des Ac anti-thyroïdiens dans le sang chez près de 20% des patients,

- des anémies de Biermer, par carence en vitamine B12 (1 à 3 %), et là encore, on détecte des Ac anti-cellules pariétales chez 25% de patients asymptomatiques, non anémiés.

Pour le dépistage de maladies auto-immunes éventuellement associées à la DH, on recommande donc une numération formule sanguine (NFS) pour déceler une anémie, un dosage du sucre (diabète), un bilan thyroïdien et le dosage d'anticorps anti-thyroïde, un dosage de la vitamine B12 et des Ac anti-cellules pariétales de l'estomac, et un bilan d'auto-immunité plus standard (auto-Ac anti-nucléaires, anti-SSA).

Ce bilan d'auto-immunité est fait une fois seulement, au moment du diagnostic.

Quels sont les risques d'ostéoporose associés à la DH ?

Dans la MC, en absence de RSG, la densité minérale osseuse est basse et il existe un surrisque d'ostéoporose. Dans la DH, le surrisque d'ostéoporose est moins important, mais on avait peu d'information sur la densité minérale osseuse. Une étude publiée en 2013, avait montré que la densité minérale osseuse dans la DH était globalement similaire à celle de la population générale, mais un peu plus basse au niveau lombaire, en présence d'une ostéopénie, mais sans ostéoporose, et c'était la seule étude qui existait dans la littérature sur ce sujet.

Grâce à l'AFDIAG et à votre collaboration, nous avons pu constituer une cohorte de 53 patients français atteints de DH (dont 47 de l'AFDIAG), pour étudier la densité minérale osseuse. Sur ces 53 patients (26 femmes, 27 hommes, âge médian 49 ans), 20% des patients avaient une maladie auto-immune (MAI) associée, 32% décrivaient une histoire familiale de MAI, un patient était atteint de cancer, aucun n'avait de lymphome.

L'âge moyen au diagnostic de la DH était de 34 ans et le délai médian pour établir le diagnostic était de 18 mois. Une minorité de patients (26%) avaient des symptômes digestifs, et 8% avaient une MC authentifiée qui avait été diagnostiquée avant la DH.

Tous les patients avaient eu de la dapsone (Disulone®) pour une durée limitée, en moyenne pendant huit mois et demi pour toute la cohorte.

Enfin, 96% des patients suivaient un RSG, c'est peut-être un biais de recrutement via l'AFDIAG, avec des gens informés sur le RSG.

Les résultats sur la densité minérale osseuse sont très rassurants car, si 34% des patients déclaraient avoir eu une fracture, il s'agissait pour 89% des cas de fractures banales, accidentelles et pas de fractures pathologiques.

On a retrouvé 38% de patients présentant une ostéopénie, avec une DMO inférieure à la normale, un pourcentage similaire à celui trouvé dans la population générale. En effet, dans la population générale, beaucoup de personnes sont carencées en vitamine D, ont une DMO un peu basse et 38% sont ostéopéniques.

Seule, une patiente, soit 2% de la cohorte, avait une vraie ostéoporose. Cette patiente avait des signes digestifs patents et une MC active.

Ces résultats sont rassurants puisque parmi les patients DH il n'y a pas plus de carence en Vit D ou en calcium que dans la population générale.

Quand on suit un RSG, il n'y a pas d'impacts osseux, la densité minérale osseuse est similaire à celle de la population, il n'est donc pas nécessaire de multiplier les ostéodensitométries de surveillance, s'ils n'ont pas d'autres facteurs de risques d'ostéoporose.

Qu'en est-il pour les cancers et lymphomes ?

Il n'y a pas de surrisque de cancer dans la DH.

En ce qui concerne les lymphomes, beaucoup d'études ont été publiées sur le sujet qui pour la plupart, vont dans le sens d'un surrisque faible, mais qui existe, pour les lymphomes. Une seule étude, publiée en 2008, n'a pas montré de surrisques.

Le taux de survenue de lymphome est faible et touche moins de 2% des gens qui ont une DH. Ce surrisque existe avant que le RSG n'ait eu un effet protecteur. Il concerne les patients qui ne suivent pas de régime, ou chez ceux qui ont un régime depuis moins de cinq ans.

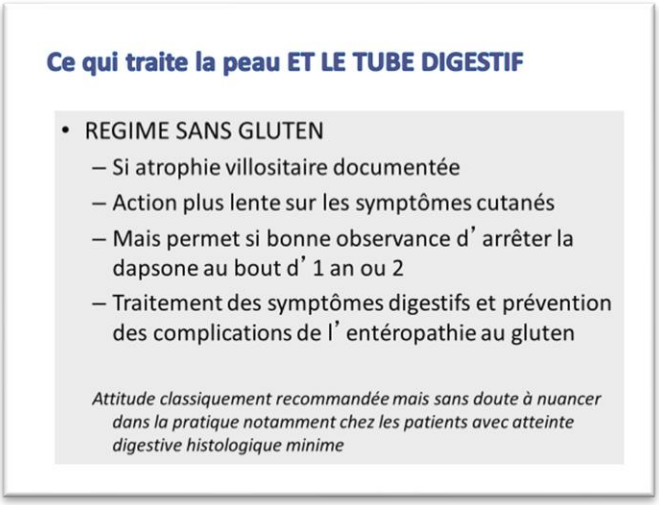
Quel est l'objectif du traitement de la dermatite herpétiforme ?

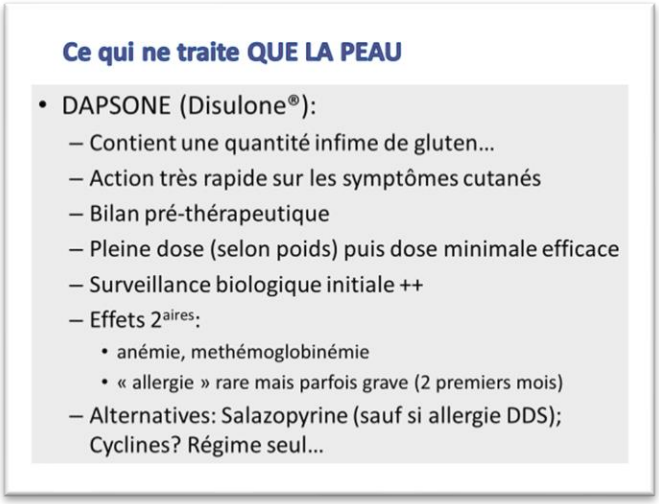
L'objectif du traitement est double: d'abord, traiter la peau, c'est une « urgence », parce que le prurit est insupportable pour les gens, rien ne les soulage, et ensuite traiter le tube digestif pour, uniquement en cas de MC patente, prévenir les complications à long terme, les carences, la malabsorption, l'ostéoporose et peut-être les lymphomes.

Pour traiter la peau la dapsone (Disulone®) soulage les patients en 48 heures, c'est le traitement miracle de l'atteinte cutanée de la DH. La Disulone® contient une quantité faible d'amidon de blé, reconnue comme n'étant pas contre-indiquée dans l'entéropathie au gluten. On prescrit la dose minimale efficace pour que ça marche, et il faut bien surveiller le traitement au début avec le bilan biologique, car c'est dans les deux premiers mois de traitement que l'on peut avoir des effets secondaires, type éruption. Il y a parfois des allergies graves à la dapsone pour une minorité de patients, et il y a un risque d'anémie, ou d'anomalie de

l'hémoglobine (méthémoglobinémie), tout cela est à surveiller mais en général, ça ne pose aucun problème.

Pour traiter la peau et le tube digestif, il y a le RSG. Pour les gens qui ont une

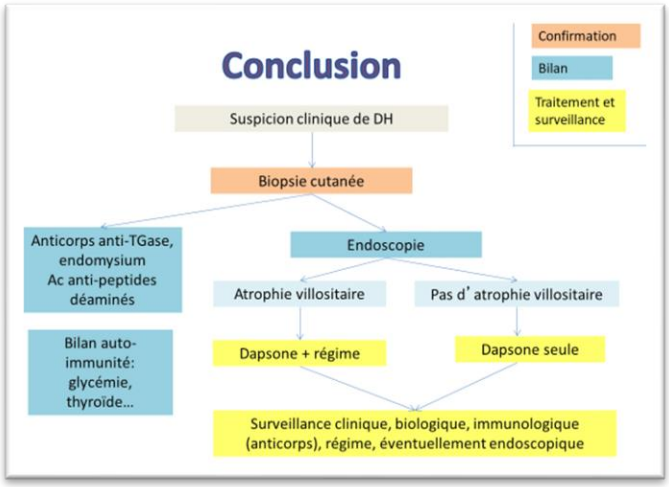




vraie allergie à la Disulone®, il n'y a que peu d'alternatives efficaces et le RSG peut améliorer l'atteinte cutanée, mais l'effet arrive lentement. Pour les patients sous Disulone® qui suivent bien correctement le RSG, il est possible d'arrêter la Disulone® après un ou deux ans, lorsqu'ils sont bien équilibrés.

En conclusion

Lorsque l'on suspecte une DH devant des signes qui sont assez caractéristiques, plusieurs examens permettent de confirmer ce diagnostic clinique :



- ✓ Biopsie cutanée.
- ✓ Dosage des anticorps anti-TGase dans le sang.
- ✓ Bilan d'auto-immunité : dosage de la glycémie (diabète ?), activité thyroïdienne, etc…
- ✓ Bilan de malabsorption, endoscopie et biopsie intestinale :

  - si atrophie villositaire : indication de dapsone plus RSG ;

  - pas d'atrophie villositaire : dapsone tout seul.

La surveillance des Ac anti-tTGase est utile quand il y a un doute sur l'observance du RSG ou quand des patients, non soumis au RSG, se demandent s'ils devraient le suivre. Et éventuellement, une surveillance endoscopique, si nécessaire (taux élevé d'Ac).

QUESTIONS-RÉPONSES

On vient de parler de l'incidence de la DH chez les enfants, mais est-ce que vous en voyez de plus en plus, même à partir de dix ans ?

Dr ORO : Je travaille dans un hôpital d'adultes, donc, je ne suis pas très bien placée pour vous parler de la survenue chez l'enfant, je n'ai pas de recrutement pédiatrique en dessous de 15 ans et 3 mois.

Chez l'adulte, pour moi qui suis dans un centre de référence de maladies bulleuses auto-immunes, la DH reste une maladie globalement très rare. On nous adresse peut-être un ou deux nouveaux cas par an. Ça reste une maladie rare dans notre activité de dermatologues spécialisés en maladies bulleuses auto-immunes.

Lorsque l'on discute des dossiers difficiles dans des réunions avec d'autres spécialistes des maladies bulleuses, on ne discute que très rarement de cas de DH chez des enfants vraiment très jeunes, soit ils ne posent pas de problème thérapeutique, soit ils sont rares.

Même chez l'adulte, c'est rare et stable ?

Dr ORO : Il y a sept maladies bulleuses auto-immunes, et trois ou quatre nous posent de gros soucis thérapeutiques, mais la DH ne pose que peu de problèmes si les gens supportent bien la Disulone®. On peut prendre la Disulone®, toute la vie sans ennui; il y a des gens qui prennent 25 mg, c'est-à-dire 1/4 de comprimé deux fois par semaine et ils vont très bien avec ça. Pour nous, la DH est une maladie le plus souvent « facile à gérer », pour laquelle il y a un traitement qui marche, sans toxicité à long terme. C'est très bien toléré, si on a passé les deux, trois premiers mois et que l'on n'a pas fait d'allergie.

Les problèmes commencent quand il y a un accident grave à la Disulone® (il y a quelques cas) et quand les gens ne la supportent pas. Ils doivent alors faire le RSG et on a parfois du mal à les convaincre alors que, s'ils ne le font pas, ils ne seront pas bien.

La prévalence de la DH est donc stable, sans augmentation du nombre de cas depuis quelques années ?

Dr ORO : En France, je ne pense pas. Dans les pays du Nord, il semble que l'incidence ait tendance à diminuer un peu. L'incidence de la MC a tendance à augmenter un peu et celle de la DH diminue. Comme les MC sont découvertes un peu plus tôt, en tout cas diagnostiquées plus tôt, il y a le RSG et du coup, la DH ne se déclare pas. Mais en France, où il a beaucoup moins de DH que dans les pays du Nord, je trouve que c'est une maladie qui reste rare et je n'ai pas l'impression de voir plus de cas.