

Diagnostic immunologique dans un contexte de pratique quotidienne

Pascal JOLY, MD, PhD

Centre de Référence français des maladies
bulleuses auto-immunes

CHU de Rouen, France

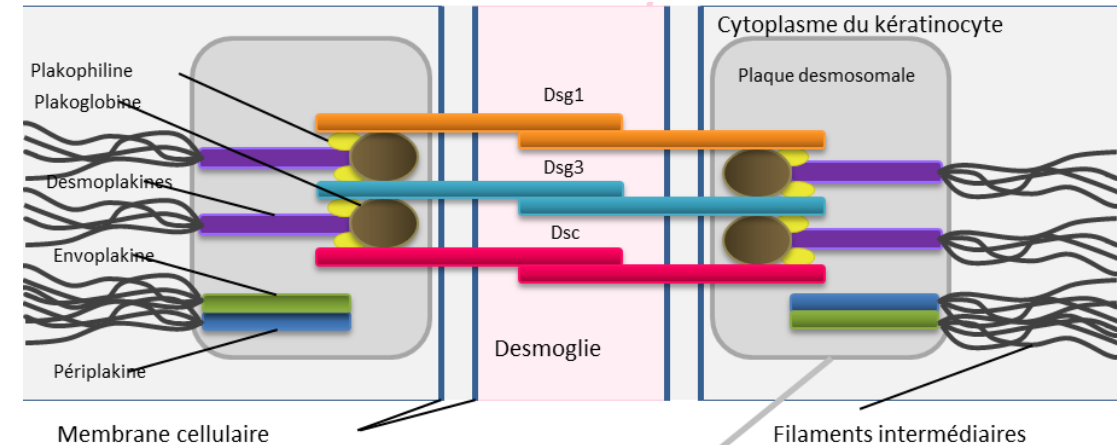


Classification des Maladies Bulleuses AI

- **Les maladies intra-épidermiques**

- Pemphigus vulgaire, PV
- Pemphigus superficiel (foliacé), PS
- Pemphigus paranéoplasique, PPN

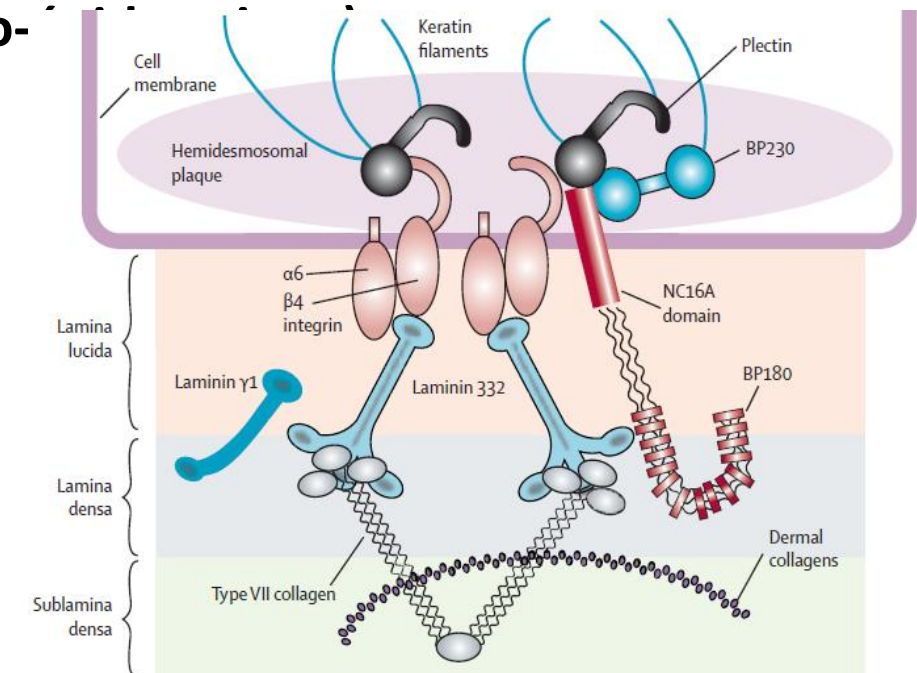
→ Anticorps dirigés contre les desmosomes



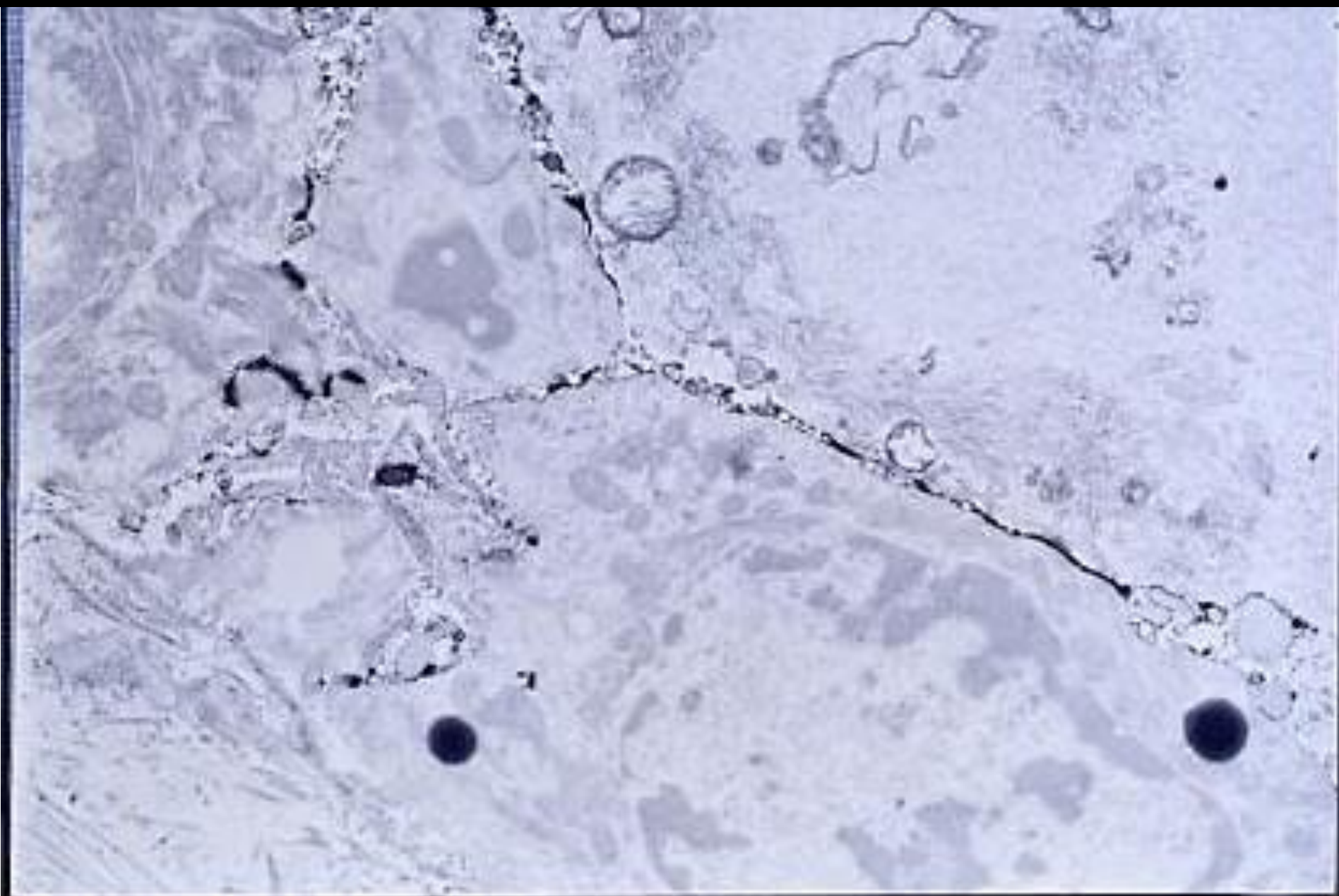
- **Les maladies sous épidermiques (de la jonction dermo-**

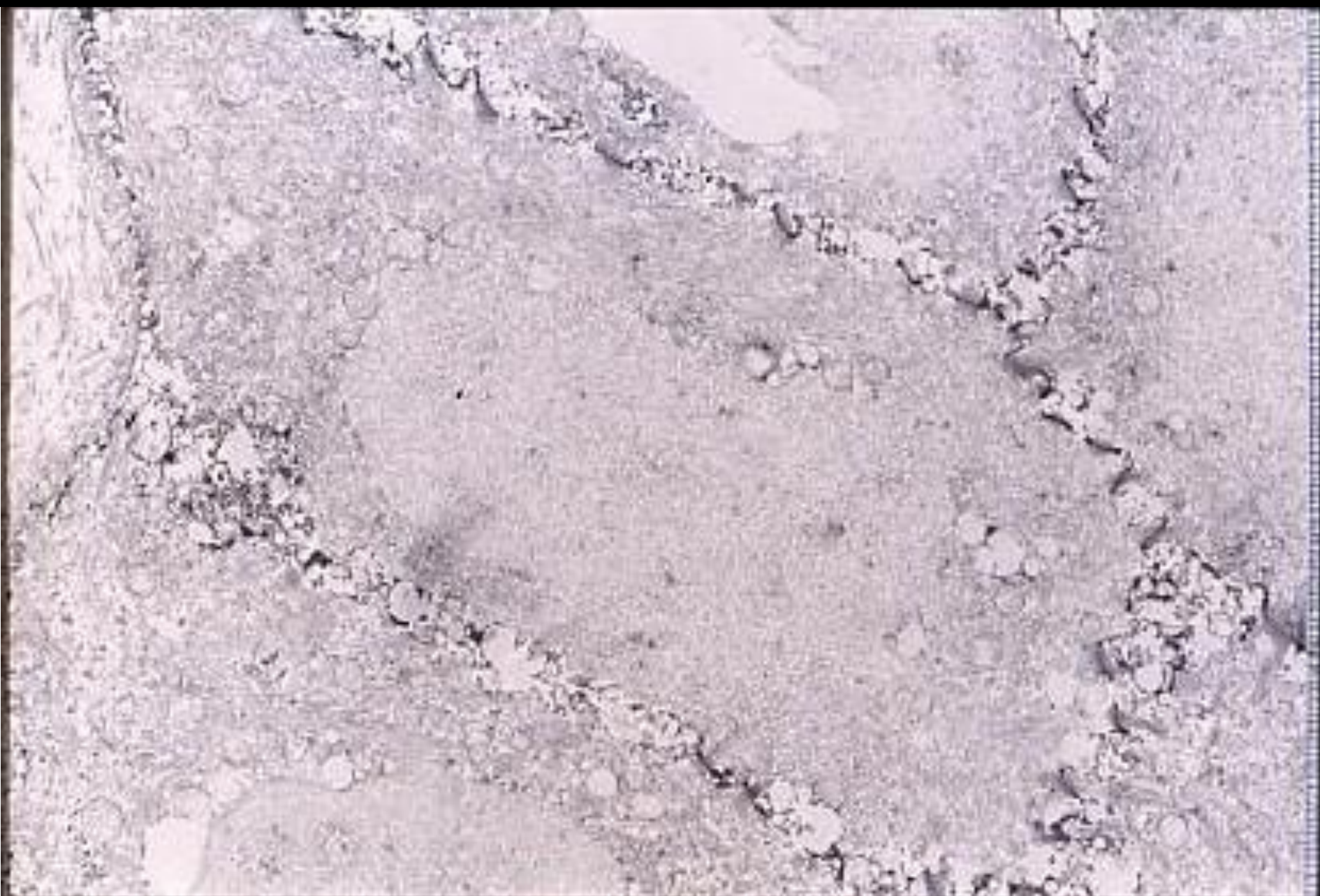
- La pemphigoïde bulleuse (la plus fréquente), PB
- La pemphigoïde des muqueuses, PM
- La pemphigoïde de la grossesse, PG
- L' épidermolyse bulleuse acquise, EBA
- La pemphigoïde à p200, P à p200
- La dermatose à IgA linéaire, DIGAL

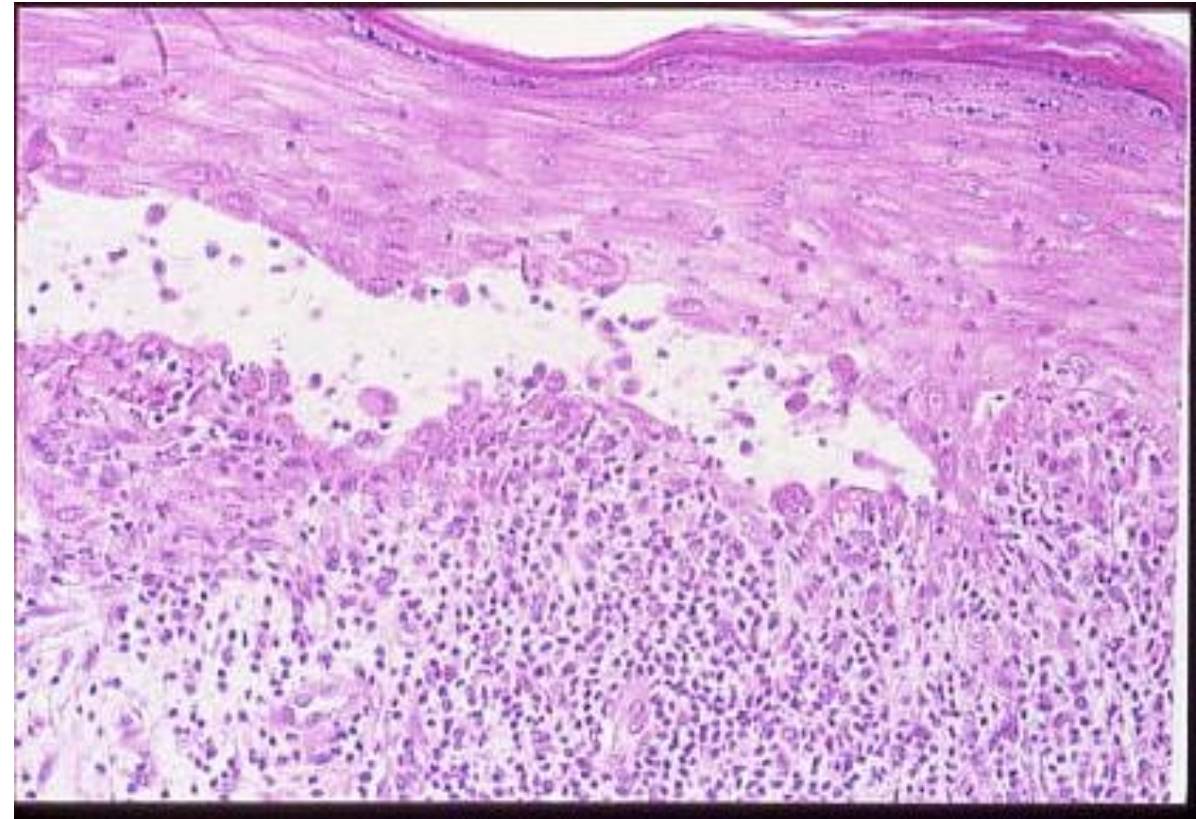
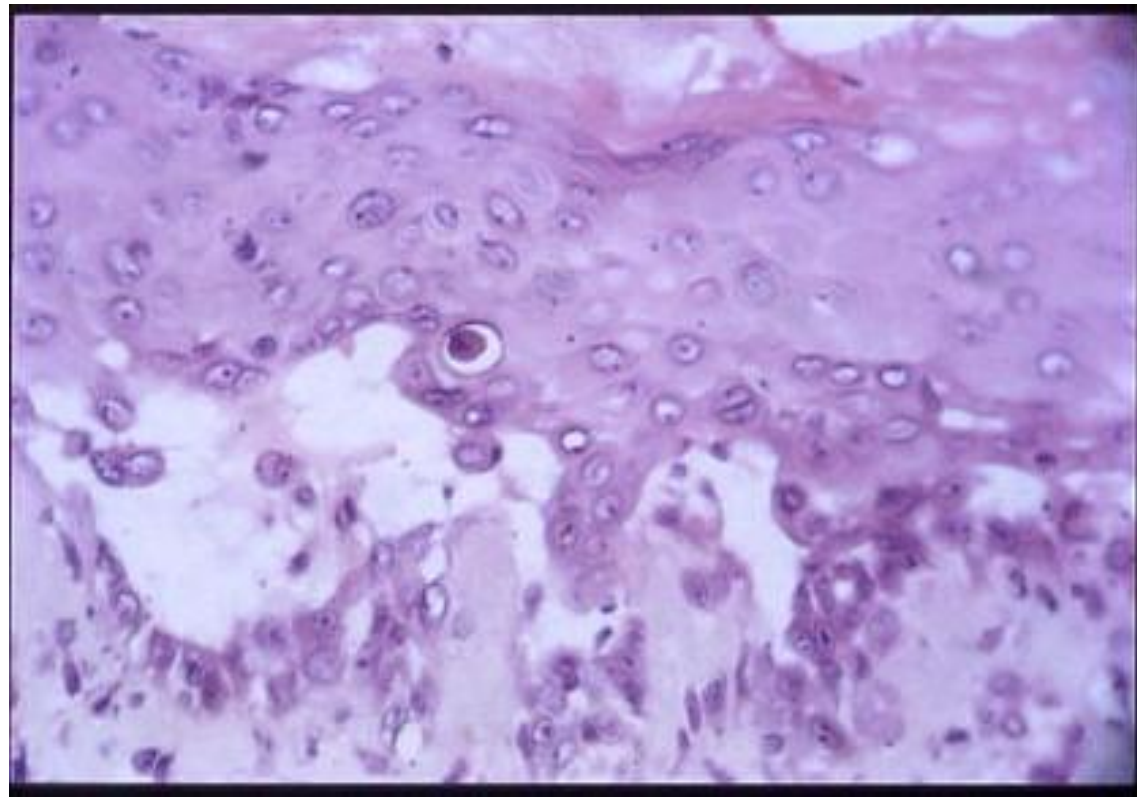
→ Anticorps dirigés contre les héli-desmosomes



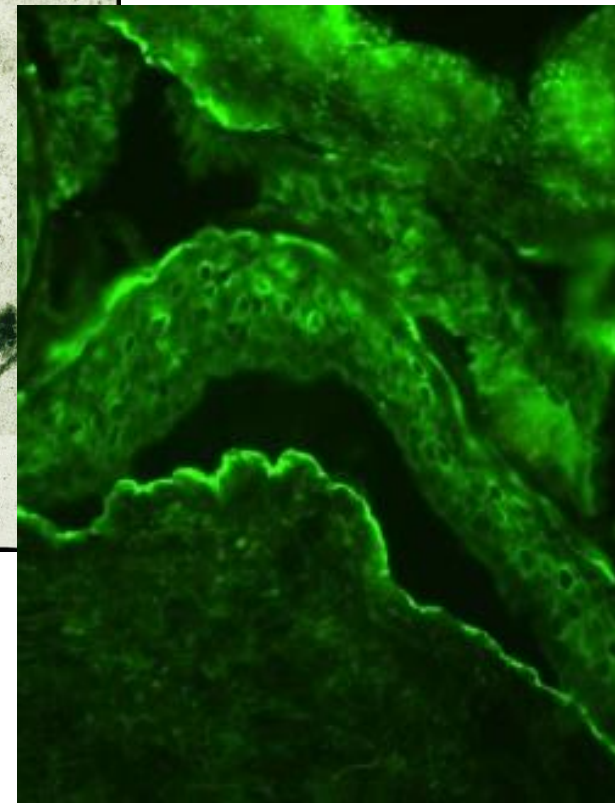
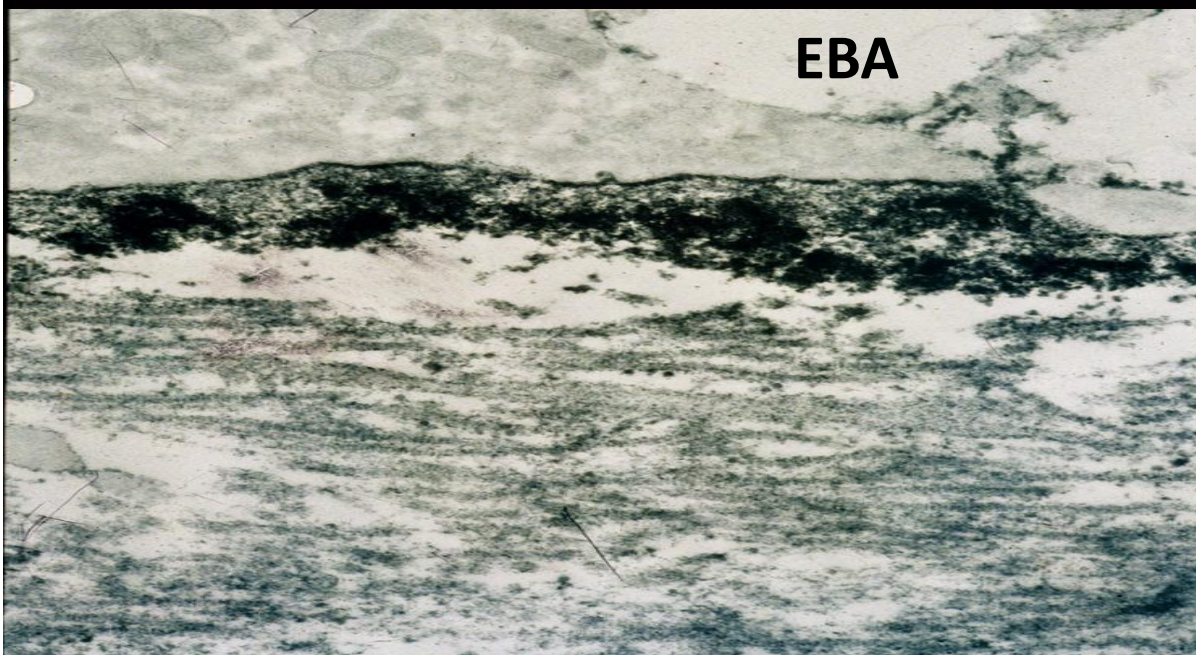
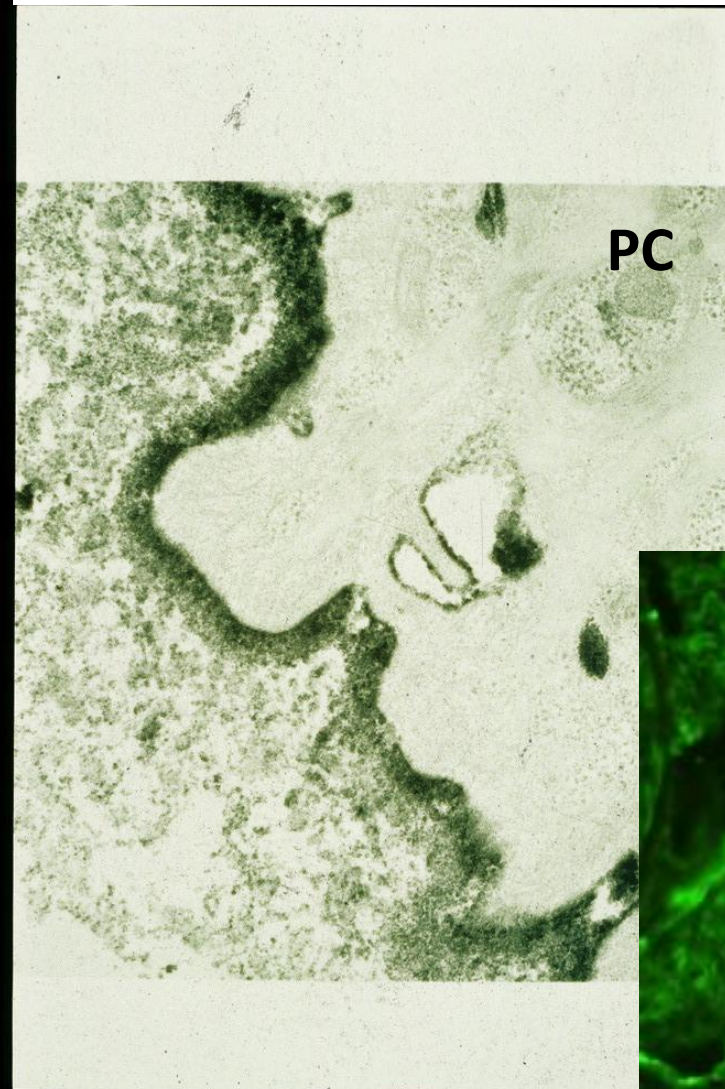
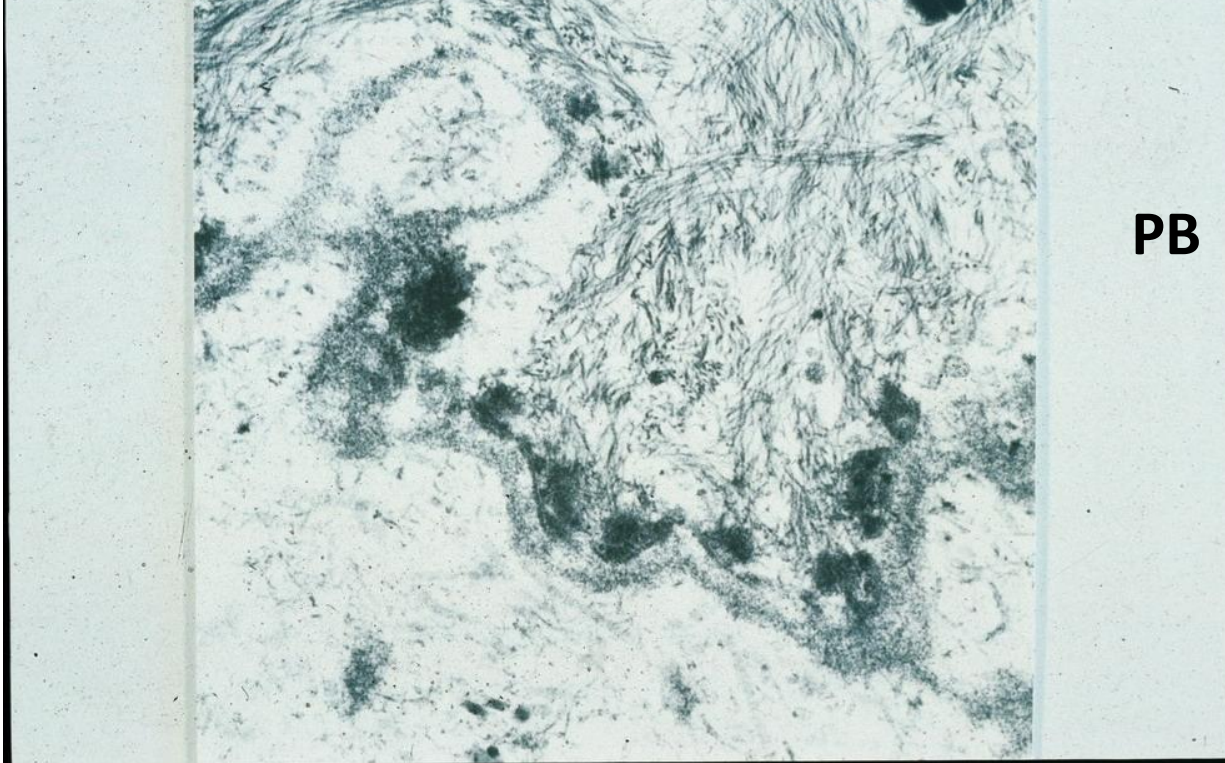


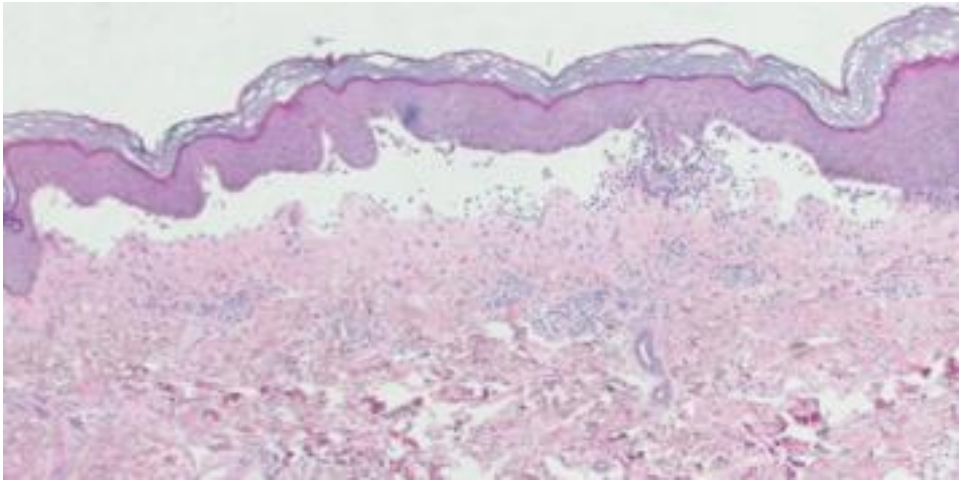
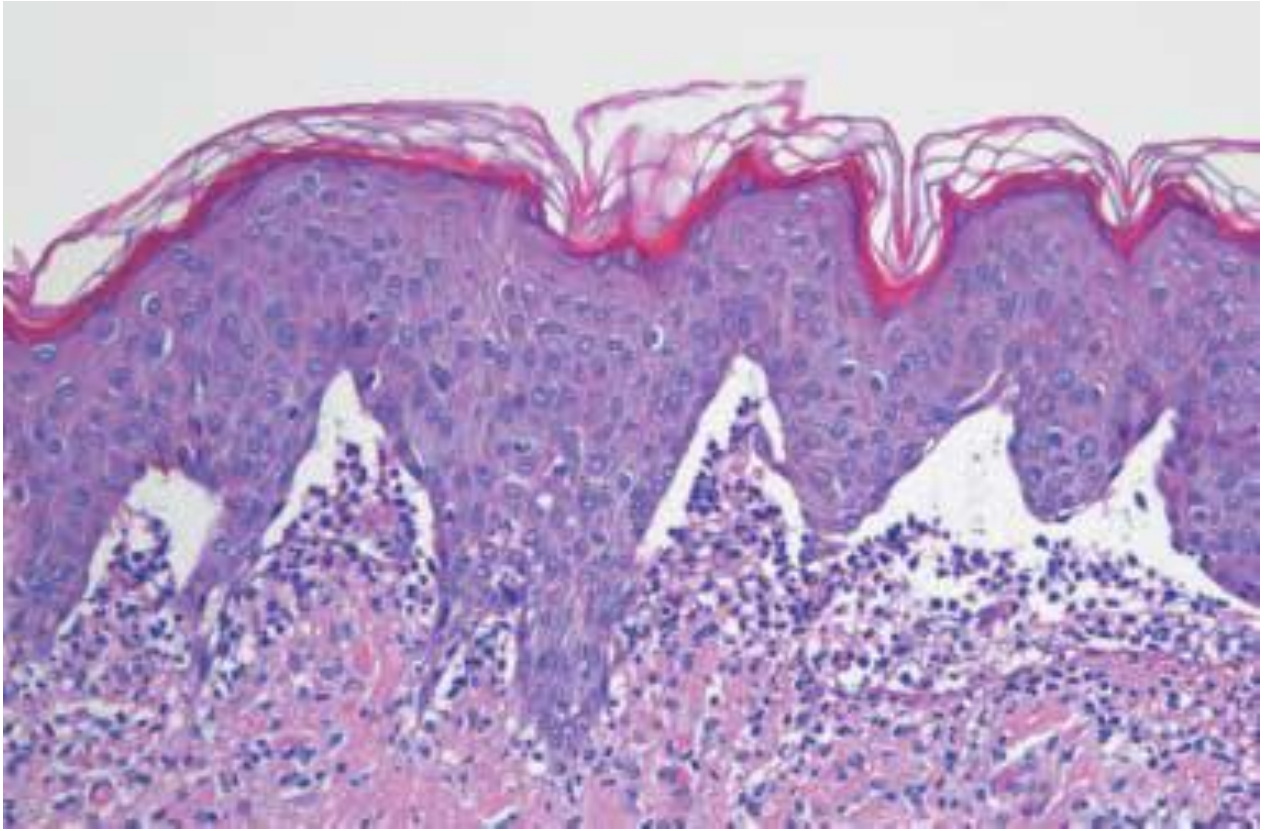




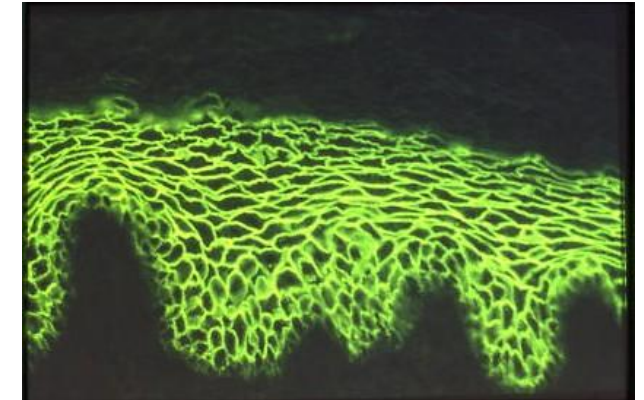
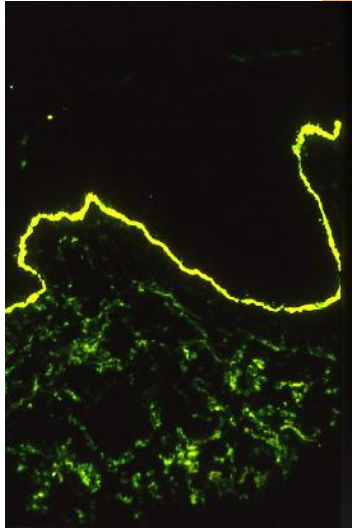








l' Immunofluorescence directe (IFD) : reste le gold standard



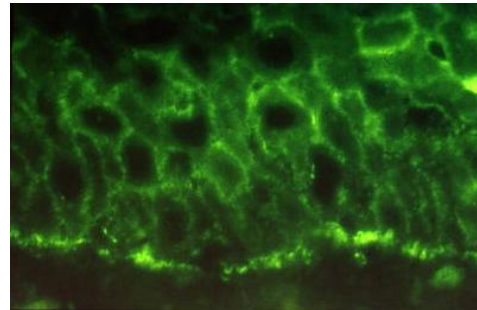
- Pemphigoïde bulleuse

Dermatite herpétiforme

Pemphigus

-
-

- Pemphigus paranéoplasique



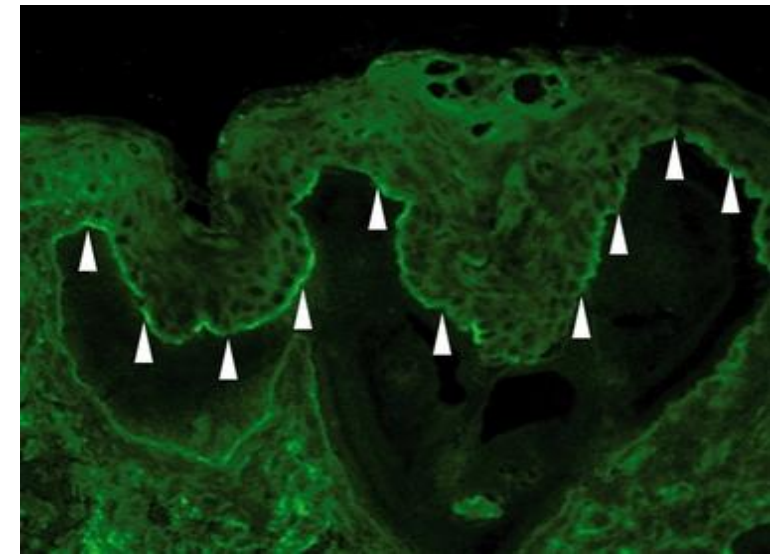
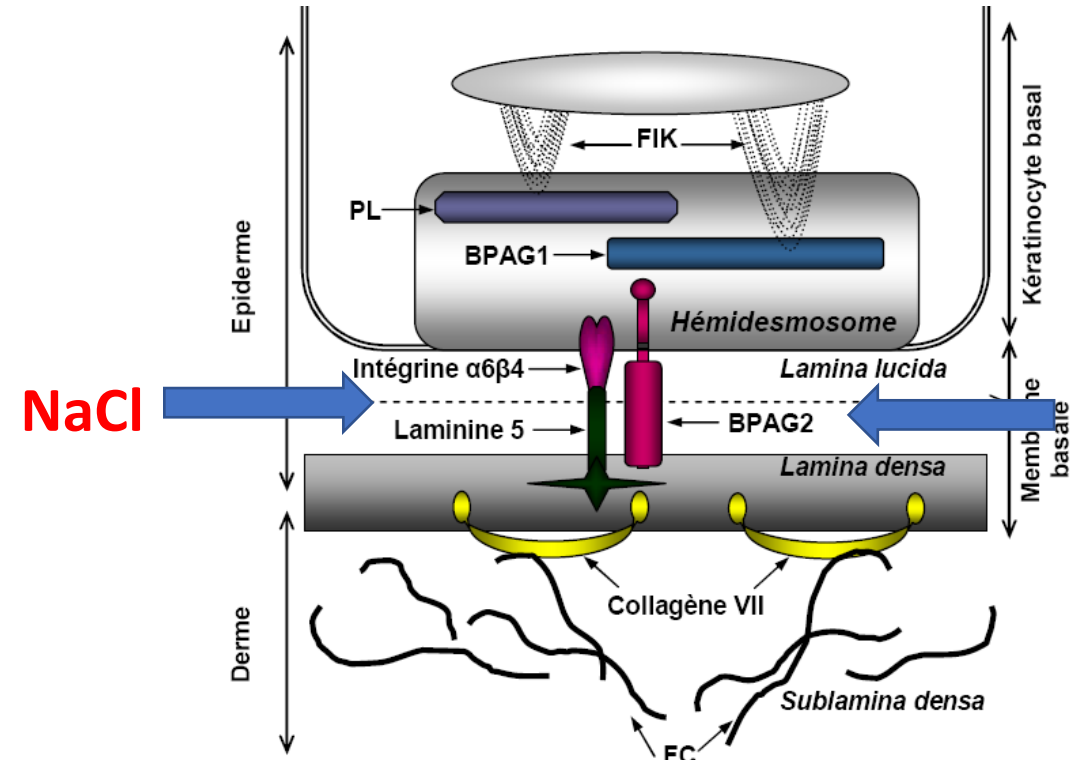
Immunofluorescence directe

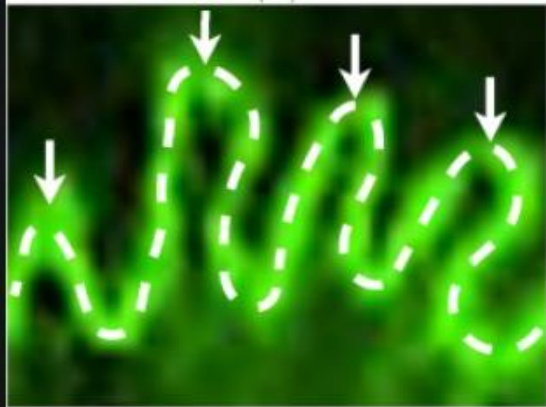
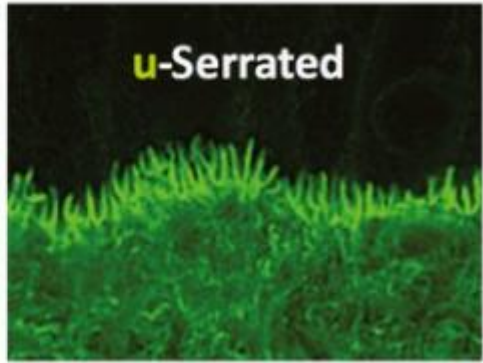
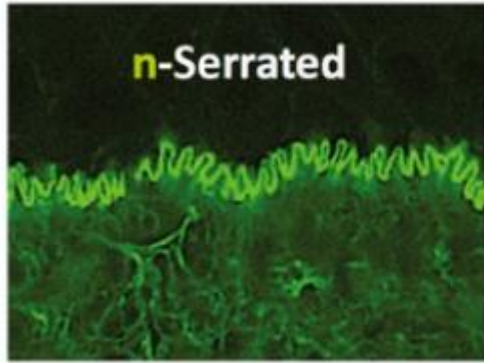
- IFD sur peau clivée NaCl
- « n » versus « u » serrated

- Dans les maladies de la JDE avec atteinte muqueuse (souvent séro négatives), l'IFD doit d'emblée être complétée par une IFD sur peau clivée
- malheureusement peu de laboratoires pratiquent cet examen malgré sa simplicité
- Différenciation PB versus EBA (facile)
- peu performant pour le diagnostic de PC

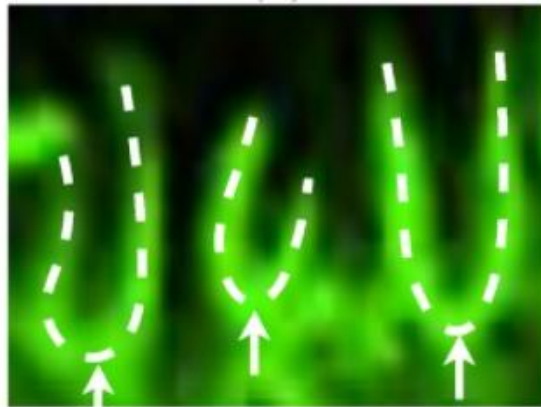
• IFD NaCl

- dermique: EBA, Pemphigoïde P200
- épidermique: PB





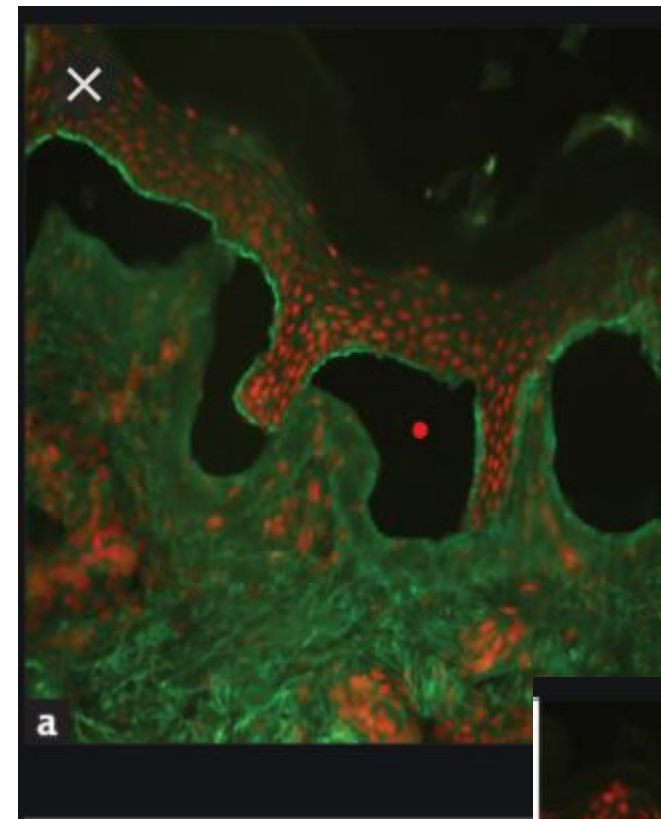
(c)



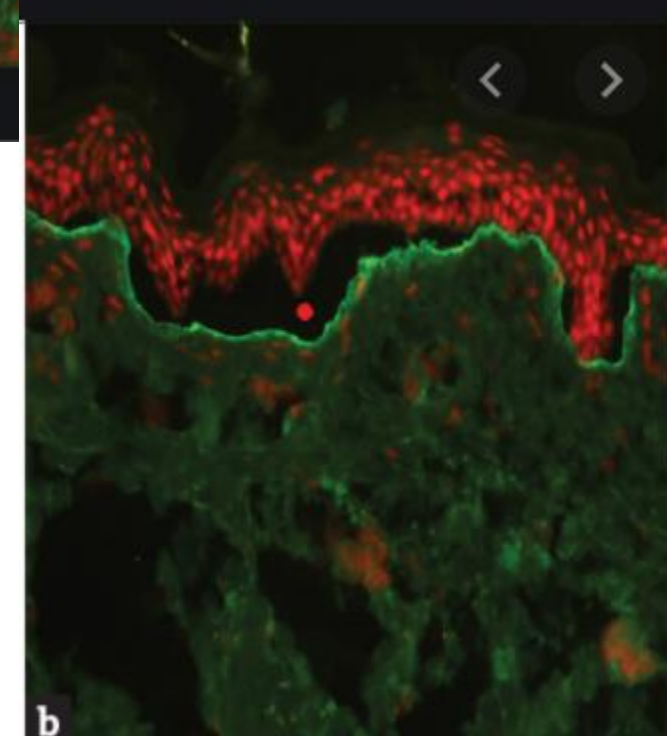
(d)

n serrated (PB, PC)
BP230, BP180,)

u serrated (EBA, P200
Lamininine 332)

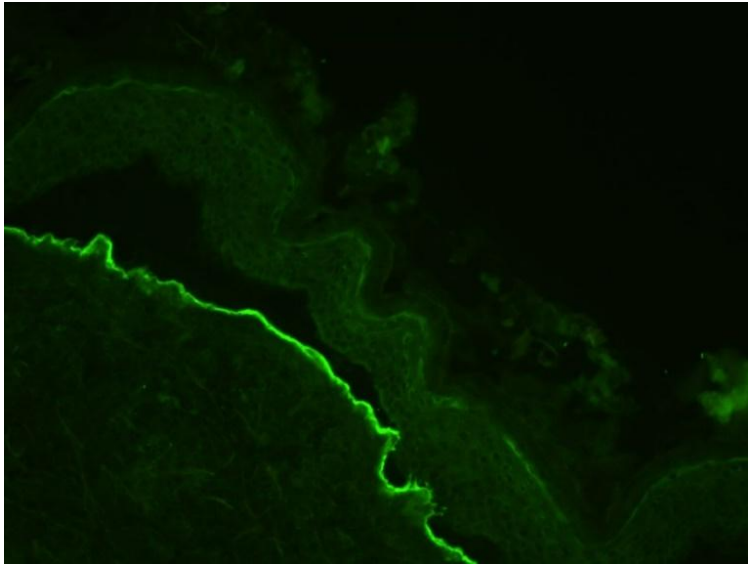


IFD-NaCl
versant
épidermique

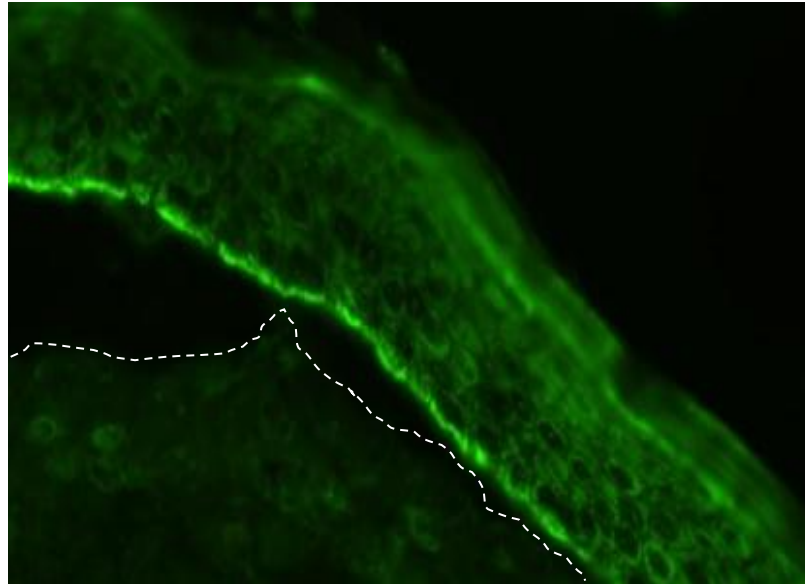


IFD-NaCl
versant
dermique

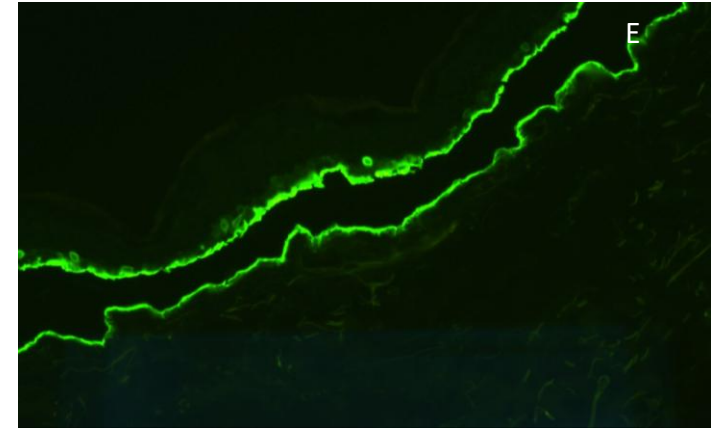
Examens sérologiques: Immunofluorescence indirecte IFI sur peau clivée



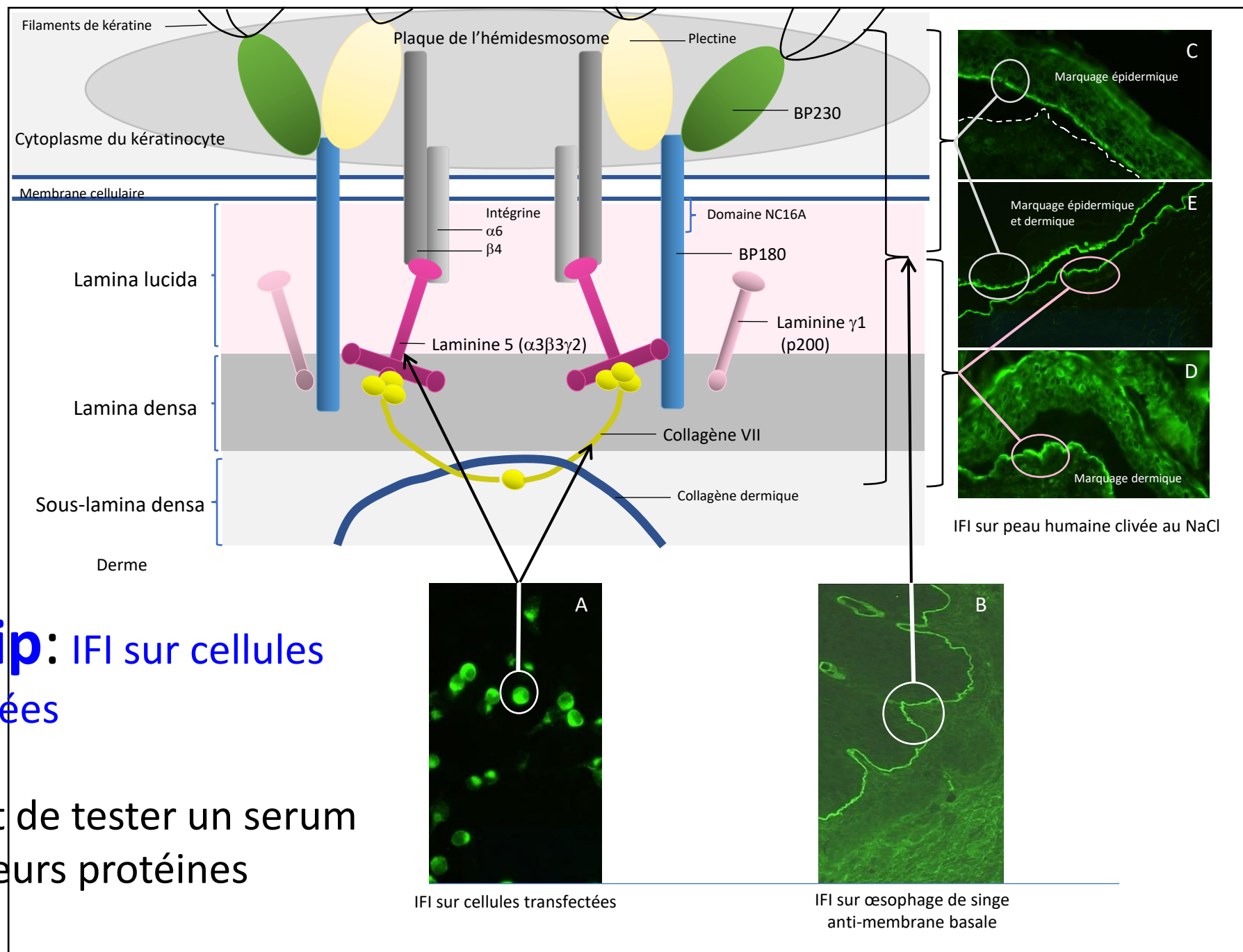
marquage dermique



épidermique



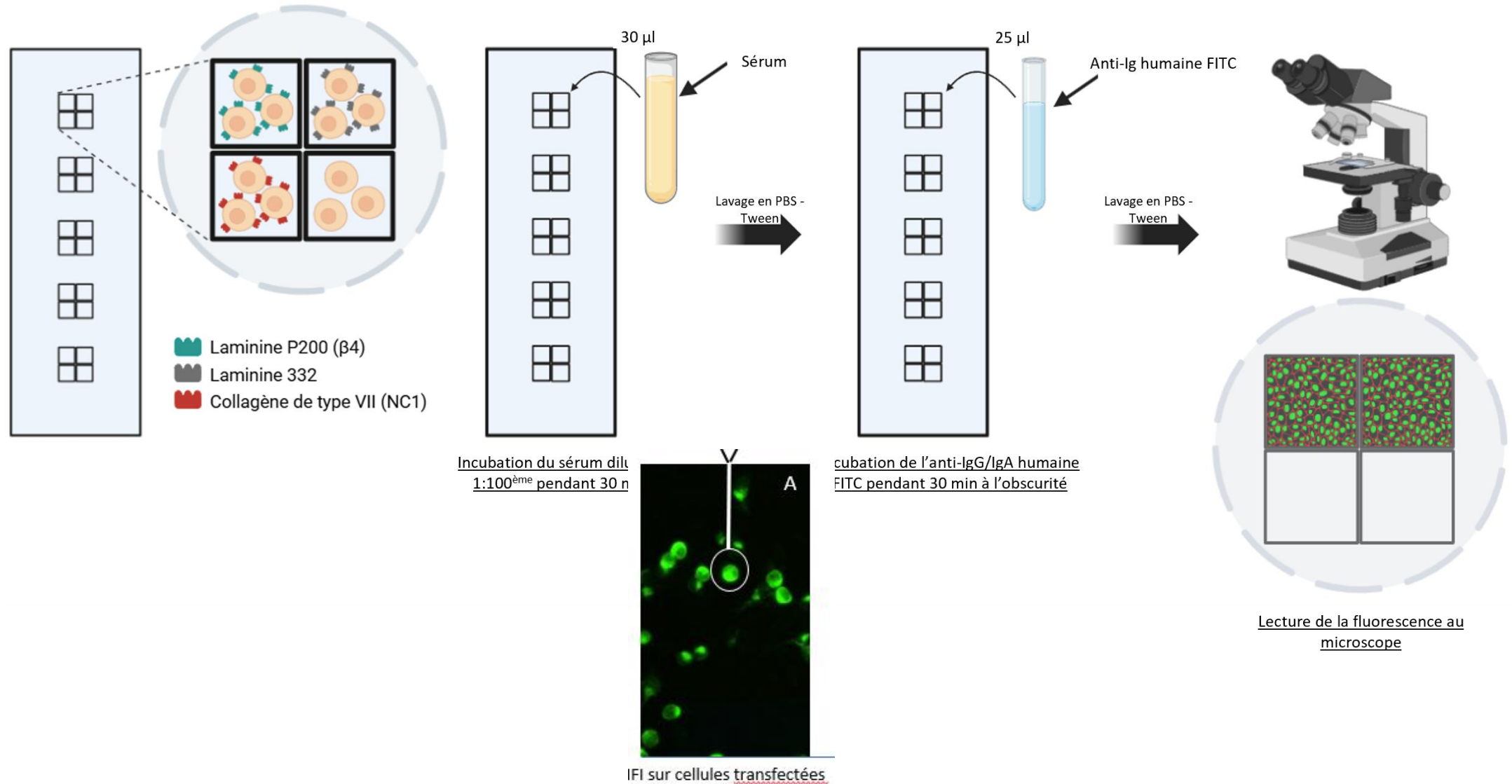
mixte



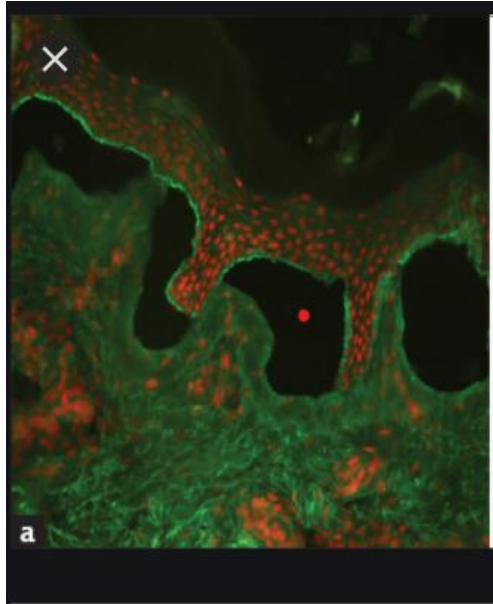
Bioship: IFI sur cellules transfectées

- permet de tester un serum sur plusieurs protéines

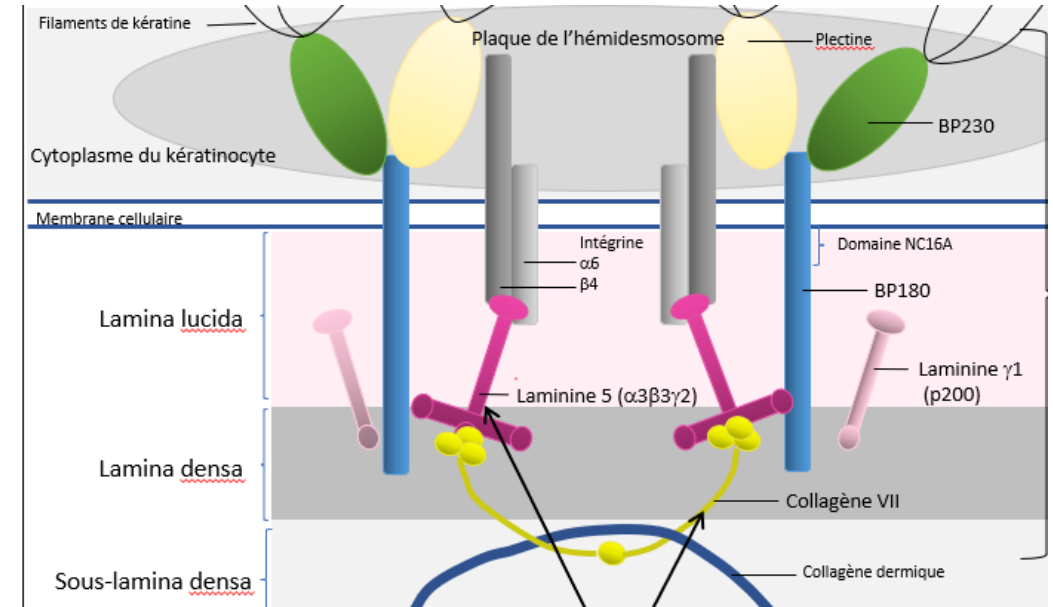
BIOCHIP



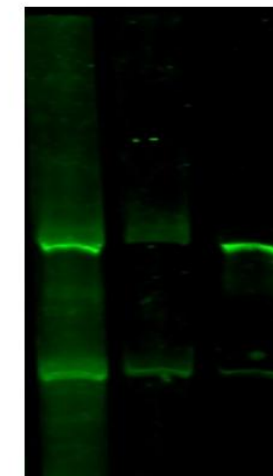
Immuno transfert sur extraits dermiques ou épidermiques



Technique



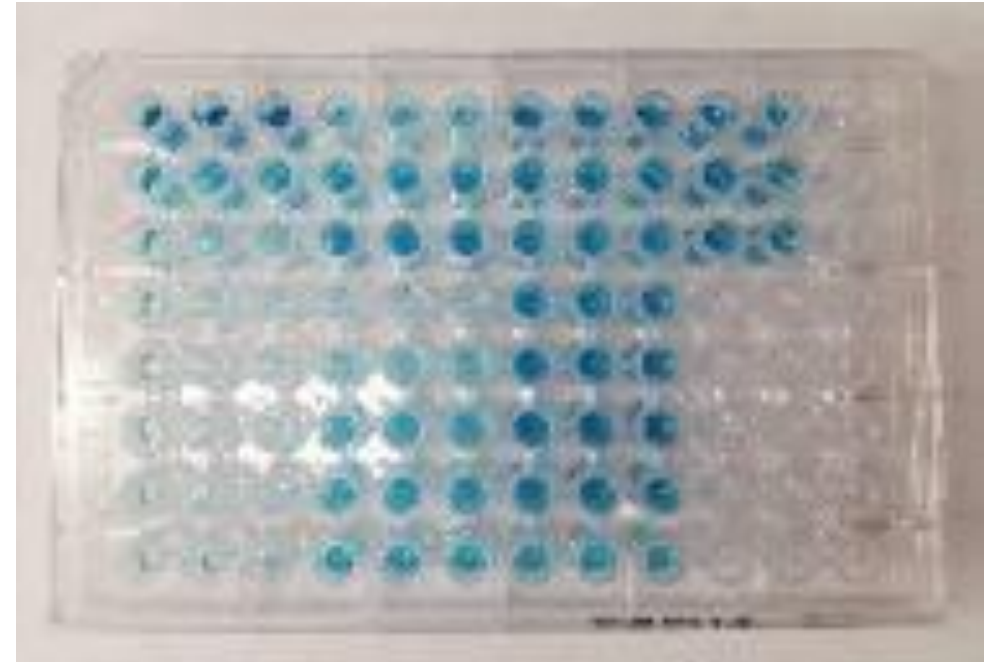
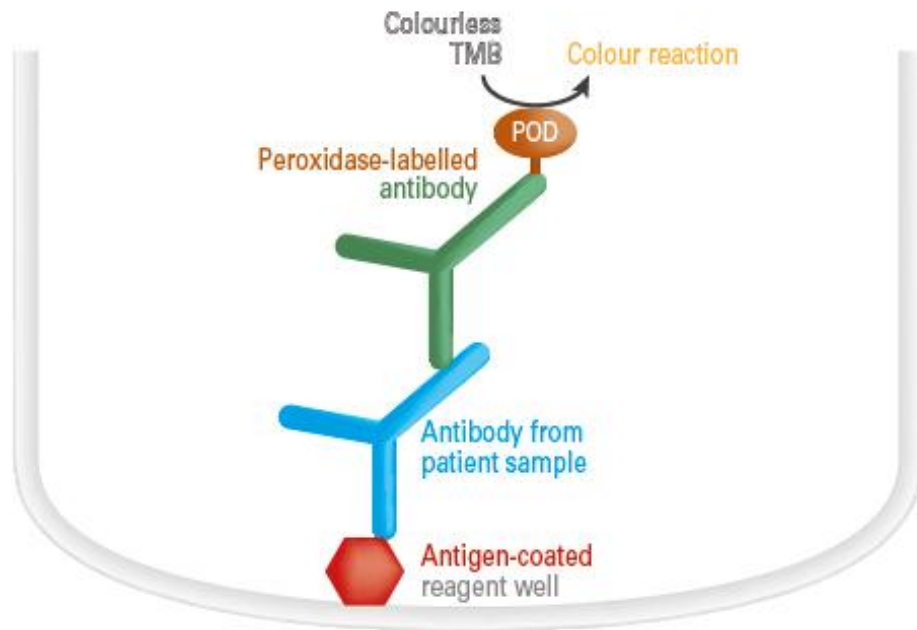
200 KDa



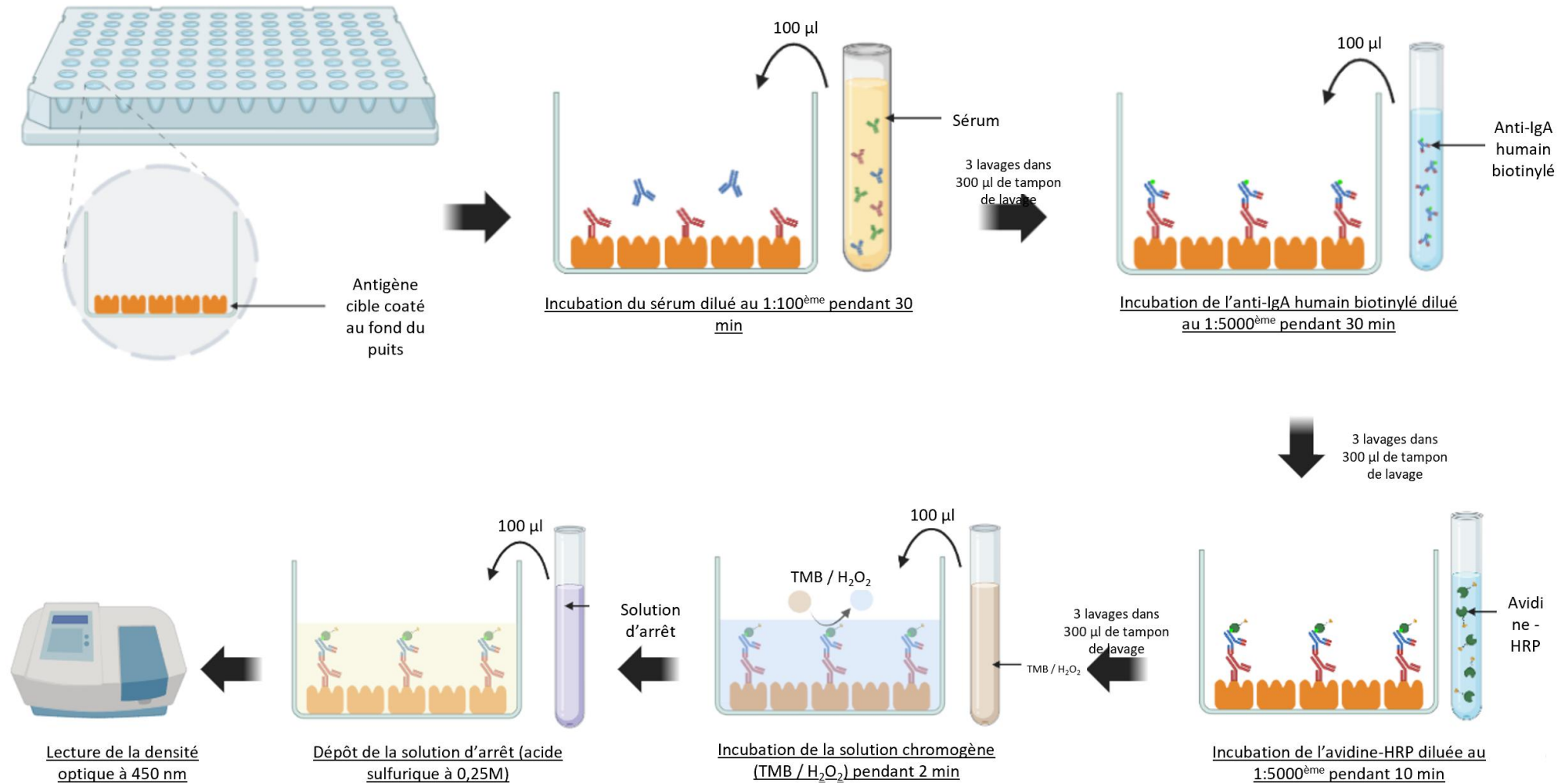
Témoin Patient 1
 Négatif Positif

Laminine $\gamma 1$
Laminine $\beta 4$

ELISA

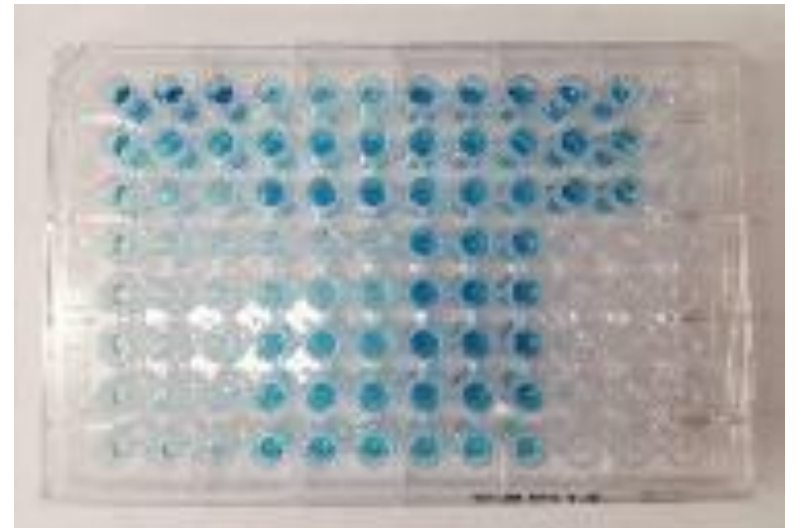


ELISA



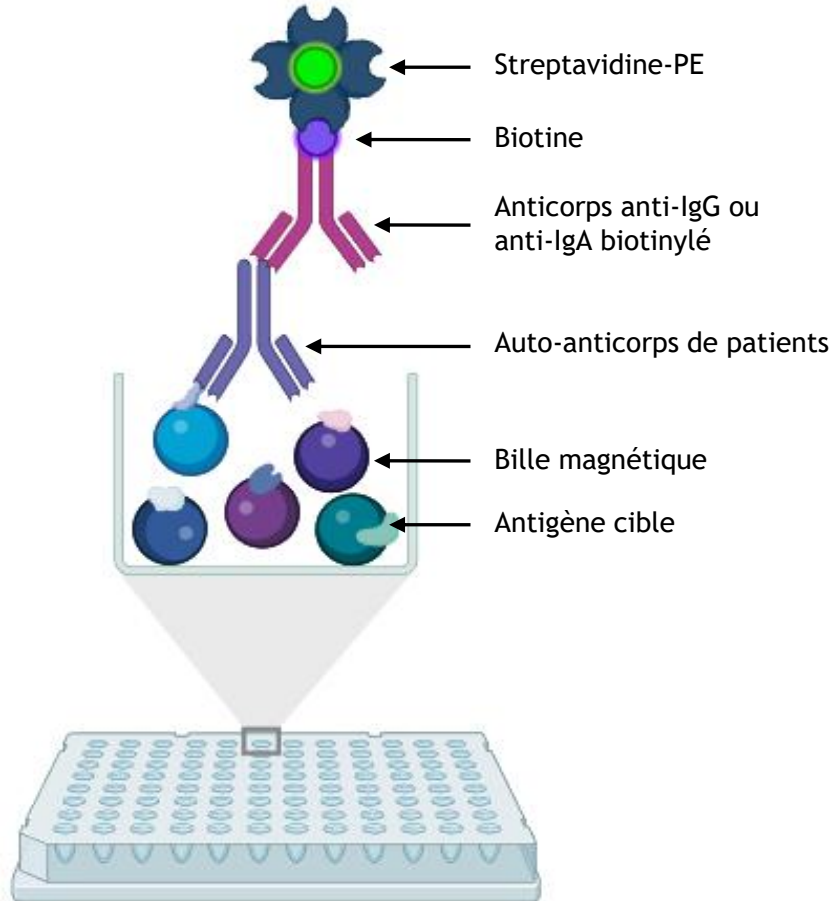
Sensibilité des méthodes sérologiques

- **Pemphigoïde bulleuse / pemphigoïde de la grossesse / pemphigus**
 - IFI, ELISA > 90% pas de problème diagnostic
- **Pemphigoïde des muqueuses / EBA**
 - IFI, ELISA , Bioship ≈ 30%-40%
 - Très nettement > avec Luminex +++
- **Pemphigoïde AC anti-P200**
 - Bioship , luminex > 80%



LUMINEX

MÉTHODE DE DÉTECTION MULTIPLEX D'AUTO-AC DIRIGÉS CONTRE LES PROTÉINES DE LA JONCTION DERMO-ÉPIDERMIQUE



Dosage luminex (IgG et IgA) :

- ✓ Domaines NC16A, C-ter et LAD1 de BP180
- ✓ BP230
- ✓ Intégrine $\alpha6\beta4$
- ✓ Domaines NC1 et NC2 du collagène VII
- ✓ Chaines $\gamma1$ et $\beta4$ de la laminine P200

Détecte des IgG / IGA contre les différentes protéines de la JDE dans 80% des serums de PC / EBA versus 30% avec les méthodes sérologiques actuelles
(cf topo ML Golinski)

Toutes ces méthodes sérologiques, part pour le diagnostic, à quoi ça sert ?

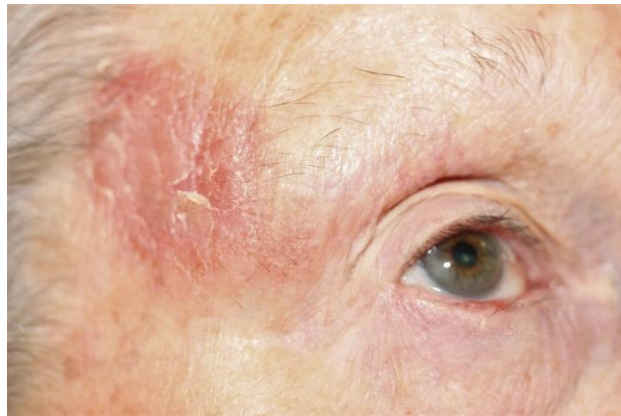
- les taux d'AC sont utiles à prendre en compte pour:
- **le choix du traitement initial**
 - - en fonction de la spécificité des auto AC (identifier la maladie sur les protéines cibles)
 - - en fonction du taux d'AC
- **l'adaptation du traitement des rechutes**
- **la prévention des rechutes** chez des malades en rémission clinique , mais à haut risque de rechute
- **la décision d'arrêt du traitement**

Intégrer les résultats sérologiques dans le choix du traitement initial

Pemphigus parallélisme entre les taux d'AC et la sévérité de la maladie

- Taux d'AC constamment élevé dans pemphigus sévères: la sérologie n'apporte pas grand-chose dans la décision de traitement

- Des taux d'AC élevés peuvent se voir chez des malades ayant des lésions encore limitées :



PS: ~~dapsone corticothérapie locale~~
corticothérapie générale ±Ritux



PV: ~~C locale~~
C Gle + ritux

PB avec AC anti-BP180 isolés (sans AC anti-BP-230)

atteinte muqueuse fréquente

évolution plus sévère: traitement systémique

(Clapé A, Muller C, Gatouillat G, et al. *Front Immunol.* 2018)

Pemphigoïde AC anti-P200 (laminine beta4, gamma 1)

évolution souvent sévère: traitement systémique

(Commin MH, Schmidt E, Duvert-Lehembre S et al. *Br J Dermatol.* 2016)

Intégrer les résultats sérologiques dans la conduite du traitement

- **1- Malade en rechute .**
- **Rechute(s) + taux d'AC faible** : simple remontée de la corticothérapie locale ou orale
-
- **Rechute(s) + taux d'AC élevés**: traitement immunosuppresseur
- - *PB, DIGAL, Pemphigoïde P-200*:
- introduction d'un immunosuppresseur: (MTX, cellcept, plus rarement RTX)
- - *Pemphigus*: nouvelle cure de rituximab

Intégrer les résultats sérologiques dans la conduite du traitement

- **2- Suivi des taux d'AC chez un malade en rémission clinique**
- - uniquement applicable au pemphigus pour le moment

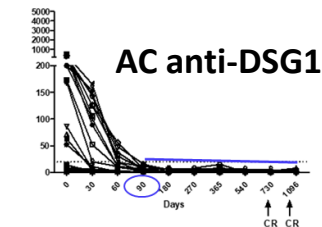
JAMA Dermatology | Original Investigation

Factors Associated With Short-term Relapse in Patients With Pemphigus Who Receive Rituximab as First-Line Therapy A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial

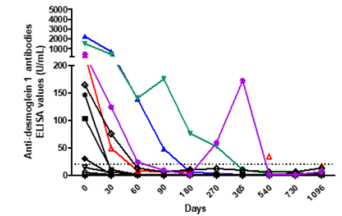
Claire Mignard, MD; Maud Maho-Vaillant, PhD; Marie-Laure Golinski, PhD; Pierre Balayé, MD; Catherine Prost-Squarcioni, MD, PhD; Estelle Houivet, MSc; Sébastien Calbo, PhD; Bruno Labeille, MD, PhD; Catherine Picard-Dahan, MD; Maria Polina Konstantinou, PhD; Guillaume Chaby, MD; Marie-Aleth Richard, MD, PhD; Jean-David Bouaziz, MD, PhD; Sophie Duvert-Lehembre, MD; Emmanuel Delaporte, MD, PhD; Philippe Bernard, MD, PhD;

- **La baisse, voire la négativation des taux d'AC anti-DSG1 et des AC anti-DSG3 , 3 à 6 mois après le cycle initial de rituximab sont les meilleurs marqueur prédictifs de rémission complète prolongée apres rituximab.**

RC

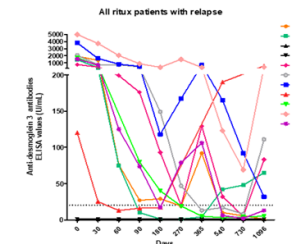
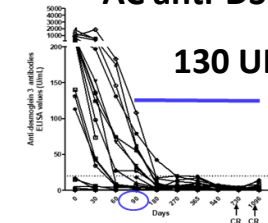


Rechutes



Evolution of anti-Dsg1 Abs in patients with CR (left) or relapses (right). The blue line corresponds to the threshold of 20 UI/ml measured at the Month 3 evaluation.

AC anti-DSG3



Evolution of anti-Dsg3 Abs in patients with CR (left) or relapses (right). The blue line corresponds to the threshold of 130 UI/ml measured at the Month 3 evaluation.

Rechutes précoces et tardives apres RTX

Hebert V et al. JAMA Dermatol 2025

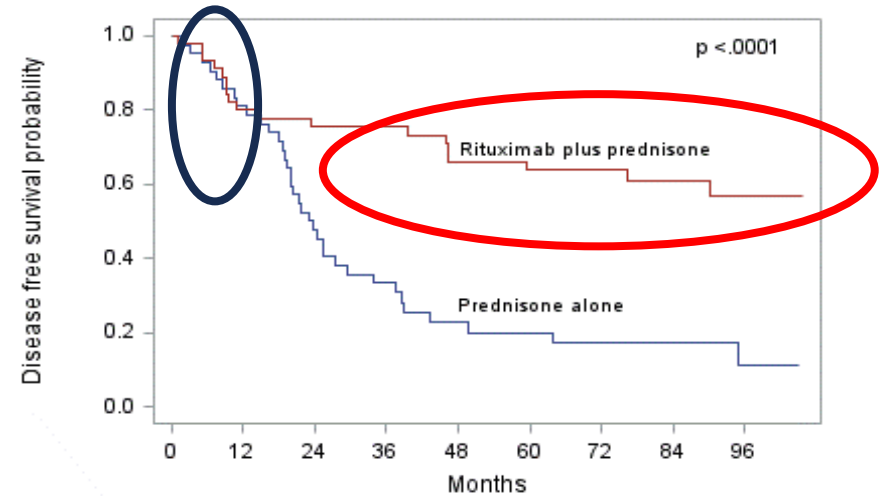
-
- 20% des rechutes surviennent dans les 2 premières années
- 20% surviennent entre 2 et 7 ans

➔ **Risque de rechute identifiable par des seuils d'AC anti-Dsg**

JAMA Dermatology | Original Investigation

Optimizing Pemphigus Management With Rituximab and Short-Term Relapse Predictors

Vivien Hébert, MD, PhD; Sami Hamwi, MD; Emmanuelle Tancrede-Bohin, MD; Gaelle Quéreux, MD, PhD; Anne Pham-Ledard, MD, PhD; Frédéric Caux, MD, PhD; Billal Tedbirt, MD; Alexis Lefebvre, MD; Nadège Cordel, MD, PhD; Marina Alexandre, MD; Manuelle Viguier, MD, PhD; Géraldine Jeudy, MD; Michel D'Incan, MD, PhD; Sébastien Debarbieux, MD; Alexis Brue, MD; Sophie Duvert-Lehembre, MD; Marion Fenot, MD; Vannina Seta, MD; Saskia Ingen-Housz-Oro, MD; Clémence Lepelletier, MD; Pascal Joly, MD, PhD for the MALIBUL group



Number at Risk

Rituximab plus prednisone	45	36	34	34	28	27	26	17	10
Prednisone alone	43	34	20	14	8	7	6	5	1

Utilisation de ces seuils d'AC anti-DSG dans une étude prospective:

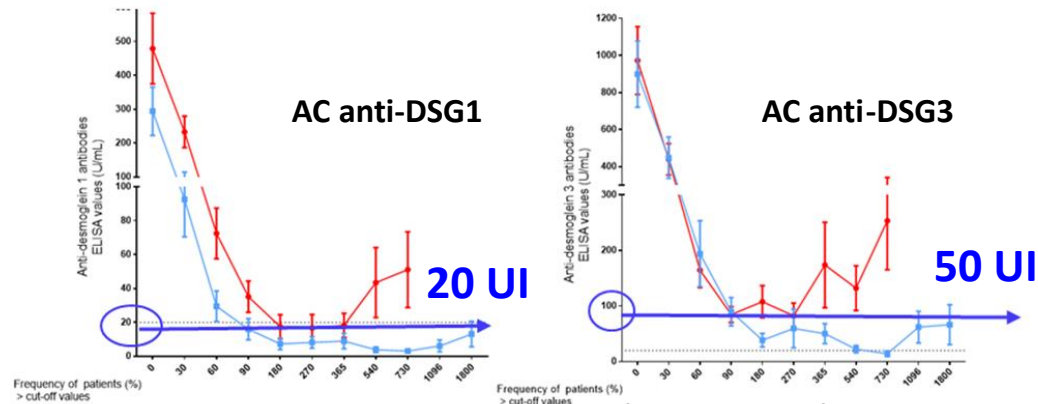
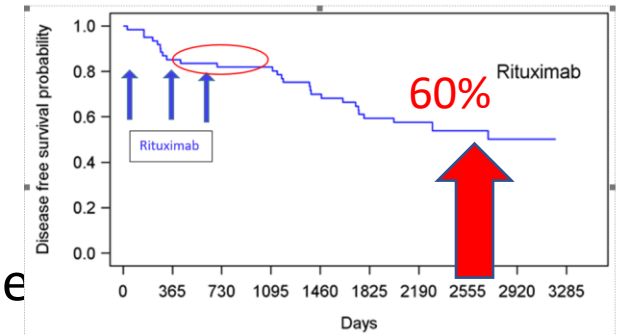
Re traitement par RTX des patients ayant une baisse insuffisante des AC anti-Dsg pdt 1ere année

➔ - réduction du taux de rechute à un an de 17% à **2%**

- en ne retraitant que 39% des patients

Exemple de l'intérêt potentiel de la sérologie dans l'adaptation thérapeutique

- **Evolution à long terme**
- taux de rechutes attendues = **60%** à 5 ans
- Evolution des taux d'AC anti-DSG après la négativation initiale



- **VPP** (risque de rechute si > seuils): 62% (NTT=1,6)
- **VPN** (pas de rechute si < aux seuils) = 89%
-  Etude randomisée Ritux 4 (PHRC 2021) évaluant l'intérêt de cette stratégie de traitement personnalisée basée sur l'évolution de biomarqueurs permettant d'identifier et de retraiter préventivement les malades à haut risque de rechute

Utilisation de la sérologie pour la décision d'arrêt du traitement

Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Joly P. Arch Dermatol. 2009

Fichel F, Barbe C, Joly P, et al. JAMA Dermatol. 2014; Ingen-Housz-Oro S, Plée J et al. Dermatology. 2015

- Admis pour le pemphigus; débattu pour la PB
- **Pemphigus:** AC anti DSG1 > 20 et DSG3 > 130 VPP de rechute= **83%**
- **PB:** - persistance d'AC antiBP180 > 27: VPP de rechute = **33%**
 - Persistance IFD + serait plus sensible que la persistance d'AC anti-BP180

Conclusion

- L'amélioration des techniques sérologiques devrait permettre :
 - - d'améliorer le diagnostic (maladies de la JDE avec atteinte muqueuse)
 - - de proposer un traitement « personnalisé » en fonction de l'activité clinique ou infra clinique de la maladie





Remerciements FIMARAD

