

Maladies bulleuses auto-immunes

Pamela El Nemnom (1), Marie Baeck (1), Claire Dachelet (2), Liliane Marot (1)

Bullous skin disease

We have herein reported on the "PEAU'se dermatologique" meeting conducted at the Cliniques universitaires Saint-Luc on November 13, 2017, while being focused on bullous skin disease. After a brief reminder of the clinical lesions for each condition, the anatomopathological characteristics were specified, with the latest updates about their treatment provided. The newest update concerned rituximab that will now be reimbursed in the context of complicated bullous skin disease.

KEY WORDS

Bullous pemphigoid, linear IgA dermatosis, dermatitis herpetiformis, epidermolysis bullosa acquisita, pemphigus, rituximab

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques universitaires Saint-Luc du 13 novembre 2017 qui portait sur les maladies bulleuses auto-immunes. Après un bref rappel des différentes présentations cliniques, les caractéristiques anatomopathologiques ont été rappelées. Les dernières nouveautés thérapeutiques ont été annoncées. Nous retiendrons le remboursement du rituximab pour les pathologies bulleuses auto-immunes compliquées.

Que savons-nous à ce propos ?

- Le diagnostic de certitude se pose grâce à l'immunofluorescence direct réalisée sur une biopsie de peau intacte, en péri lésionnelle.
- Le traitement repose principalement sur des traitements immunosuppresseurs.

Que nous apporte cet article ?

- Le suivi de la réponse thérapeutique de certaines pathologies bulleuses (pemphigus pex) peut se faire à l'aide d'un test elisa.
- Le rituximab semble être le seul traitement permettant d'avoir une rémission voire une guérison complète du pemphigus.

What is already known about the topic?

- The certainty diagnosis is established based on direct immunofluorescence performed on an intact perilesional skin biopsy
- The treatment is mainly based on immunosuppressive measures

What does this article bring up for us?

- Monitoring the therapeutic response of certain bullous diseases, e.g., pemphigus, is carried out by means of Elisa testing
- Rituximab appears to be the only treatment offering a pemphigus remission or even cure

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction et techniques de diagnostic
2. MBI sous épidermique
 1. Pemphigoïde bulleuse
 2. Pemphigoïde des muqueuses
 3. Pemphigoïde de la grossesse
 4. Dermatoïse à IgA linéaire
 5. Dermatite herpétiforme
 6. Epidermolyse bulleuse acquise
3. MBI épidermique
 1. Pemphigus profonds
 2. Pemphigus superficiels
 3. Formes particulières
4. Recommandations pratiques

1. INTRODUCTION ET TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC

Les maladies bulleuses auto immunes (MBI) représentent un groupe hétérogène de maladies auto-immunes qui ont pour cibles différentes protéines épidermiques ou sous épidermiques de la peau et/ou des muqueuses. La pemphigoïde bulleuse est la plus fréquente avec 13 nouveaux cas/an/1x10⁶. La PB est la seule pathologie auto-immune dont l'incidence augmente avec l'âge. On peut classer ces MBI en fonction de leur antigène cible (Annexe I).

Cibles épidermique

- Pemphigus profonds et superficiels
- Pemphigus paranéoplasique

Cibles sous épidermique

- Pemphigoïde bulleuse
- Pemphigoïde gestationis
- Pemphigoïde muqueuse cicatricielle
- Dermatoxé à IgA linéaire
- Lichen pemphigoïde
- Anti-laminine γ 1/anti-p200 pemphigoïde
- Épidermolyse bulleuse acquise
- Dermatite herpétiforme

Le diagnostic est d'abord clinique puis histologique et confirmé grâce à la détection d'auto-anticorps par différentes méthodes de laboratoire.

L'immunofluorescence directe (IFD) est le gold standard pour le diagnostic des MBAI. Les antigènes recherchés sont les anticorps du malade de type IgG, IgM, IgA et certaines parties du complément (C3 et C1q) qui sont fixés sur sa peau. Ils sont marqués par un anticorps monoclonal spécifique de l'antigène.

L'immunofluorescence indirecte (IFI) se réalise sur divers substrats qui présentent les antigènes. Les anticorps primaires sont les IgG, IgM, IgA et C3 contenus dans le sérum du patient qui viennent se lier aux antigènes présents sur le substrat. Ceux-ci sont alors marqués par des anticorps secondaires type IgG et IgA.

Il existe différents substrats dont le choix se fera en fonction de la MBAI suspectée. La sensibilité de l'IFI est 10 fois celle de l'IFD. Elle permet aussi la détermination d'un titre à l'aide de dilutions multiples du sérum, ce qui permet un suivi de l'activité de la maladie.

La troisième méthode est le **test Elisa** qui est une immunoprécipitation. Pour cela, il faut connaître la protéine cible (BP 180, Ag viral, etc.) pour permettre son isolement. On l'incube dans des puits avec le sérum du patient. Puis à l'aide d'anti-Anticorps, on détecte la présence ou non d'Ac spécifiques de cette protéine contenus dans le sérum. L'avantage de cette méthode est qu'elle est facile, rapide et spécifique et permet le suivi à l'aide d'une titration mais elle nécessite la connaissance de la protéine. Il existe des kits commerciaux pour BP 180, BP 230, Collagène VII, Dsg1, Dsg3 et envoplakine.

En conclusion, l'IFD et l'IFI restent les tests de détection d'anticorps de première ligne en pratique clinique.

2. MBAI SOUS ÉPIDERMIQUE

1. PEMPHIGOÏDE BULLEUSE (PB)

1.1 Épidémiologie

La PB est la plus fréquente des maladies bulleuses auto-immunes (70 % des MBAI sous-épidermiques). On note une augmentation de l'incidence annuelle (25 à 30 nouveaux cas/an/million d'habitants). C'est une pathologie qui touche avec prédilection le sujet âgé. Les patients atteints ont un taux de mortalité qui se situe entre 20 et 40% après 1 an de traitement. Ceci est dû à un risque infectieux plus élevé type pneumopathies (50%) ou à des maladies cardiovasculaires (24%) et à des cancers (7%).

1.2 Clinique

Les signes cliniques au début de la maladie sont souvent trompeurs (20 % des cas). On peut retrouver un prurit sine materia chronique et insomniant avec excoriations, un aspect de prurigo et des lésions eczématiformes ou urticariennes récidivantes.

L'éruption caractéristique est constituée de bulles tendues, à contenu clair, souvent de grande taille, parfois hémorragiques, en bordure de plaques érythémateuses et en peau saine. Elles se situent en général symétriquement sur les faces de flexion des membres, sur la face antéro-interne des cuisses et sur l'abdomen. Les autres lésions associées sont des macules, papules, plaques érythémateuses prenant parfois un aspect urticarien ou en cible type érythème polymorphe, croûtes et érosions post-bulleuses.

On note une absence du signe de Nikolsky. La principale plainte des patients est un prurit chronique et invalidant. Les lésions ne laissent pas de séquelles cicatricielles. Parfois, on peut retrouver des macules pigmentées ou plus rarement des grains de milium. La PB évolue par poussées successives. L'atteinte des muqueuses est assez rare. Elle touche surtout la muqueuse buccale dans 10 à 20 % des cas.

Il existe aussi des formes atypiques : bulles localisées sur les régions palmo-plantaires (pemphigoïde dysidrosiforme), bulles localisées sur le scrotum ou sur des cicatrices, lésions vésiculeuses (évoquant une dermatite herpétiforme), lésions végétantes des grands plis, lésions à type de prurigo nodulaire, lésions à type d'érythème annulaire centrifuge et exceptionnellement un tableau d'érythrodermie.

1.3 Associations

L'incidence de certaines maladies neurologiques (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, AVC, sclérose en plaques) est augmentée dans ce groupe de malades. On note une augmentation modérée du risque de pemphigoïde bulleuse dans les sous-groupes de malades

ayant des tumeurs rénales, des carcinomes laryngés ou des leucémies lymphoïdes. Le rôle inducteur de certains médicaments a été incriminé tels que la spironolactone, les diurétiques de l'anse, certains neuroleptiques et les antidiabétiques du groupe des gliptines. Il est donc important d'évaluer tous les médicaments récemment introduits (moins de 6 mois). On retrouve une association fortuite avec d'autres maladies dysimmunitaires (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, vitiligo,...). Les patients atteints de PB n'ont pas un plus grand risque de développer une néoplasie et les patients oncologiques ne sont pas plus à risque de développer une PB. Une évolution paranéoplasique est exceptionnelle.

1.4 Examens complémentaires

1.4.1 Biologie sanguine

On recherche en priorité une augmentation de l'éosinophilie sanguine qui est corrélée avec l'activité de la maladie et donc avec le nombre de bulles et d'érosions.

Dans les formes atypiques, on retrouve une augmentation du taux total d'IgE sérique dont la corrélation est plus marquée avec des lésions urticariennes et érythémateuses.

1.4.2 Examen histopathologique

Celui-ci se réalise sur une biopsie d'une bulle récente. On retrouve un clivage sous-épidermique sans acantholyse et un infiltrat dermique riche en polynucléaires éosinophiles.

1.4.3 Immunodiagnostic

Le gold standard du diagnostic de PB est l'IFI. Si celle-ci est négative, on ne peut pas poser le diagnostic de PB car les personnes âgées ont souvent des anticorps circulants (faux positif alors de l'IFI). On retrouve des dépôts linéaires d'IgG +/- de C3 à la jonction dermo-épidermique (Ag cible BP180).

L'IFI est positive dans 70 à 90% avec des dépôts d'IgG. L'œsophage de singe et la peau splittée sont les substrats de choix. La peau splittée permet la mise en évidence des dépôts d'IgG sur le versant épidermique de la bulle (Ag cible BP230).

Le test Elisa recherche deux anticorps. Le BP180 (présent dans 90% des cas) dont le titre est corrélé avec l'activité de la PB et le BP230 qui est positif dans 60 à 70% des cas.

A noter qu'il est possible de retrouver des dépôts d'IgA et d'IgE. Si les IgE sont positifs (+/-40% patients), le taux est corrélé à l'activité de la maladie. De plus, l'Omalizumab (Xolair®) qui est un anti IgE semblerait indiqué dans le traitement des PB à IgE.

1.5 Traitement

La dermocorticothérapie à base de propionate de Clobétasol est reconnue comme le traitement de référence qu'importe l'étendue de la pathologie. Elle est plus particulièrement indiquée dans les formes paucibulleuses. La posologie initiale se situe entre 20 à 30 g/jour selon le poids corporel suivie ensuite par un schéma dégressif sur 4 à 6 mois (sur tout le corps sauf le visage).

Il ne faut pas oublier le risque de passage systémique transcutané des dermocorticoïdes à forte dose.

La corticothérapie générale (Prednisolone) débute par un traitement d'attaque entre 0,5 et 1 mg/kg/jour selon la sévérité et l'étendue de la maladie. Il s'en suit alors une dégression lente sur 4 à 6 mois jusqu'à une dose d'entretien de +/- 0,1 mg/kg/jour.

Malheureusement, le taux de rechute à la fin de la 1^{re} année de traitement est de 39 % dans les PB paucibulleuses et de 46 % dans les formes profuses. Il n'existe pas de critères cliniques ou para-cliniques validés pour prédire la corticosensibilité de la PB.

L'azathioprine (Imuran®) est indiquée à la dose de 50 à 100 mg/jr. Son efficacité s'évalue après 2 à 3 semaines de traitement. On l'initie donc en association avec une corticothérapie locale ou orale. Comme effets secondaires, on retiendra surtout les risques hématologiques à type de neutropénie et de pancytopenie lié à une diminution de l'activité de la Thiopurine Méthyltransférase (TPMT) qu'il est donc nécessaire d'exclure avant d'entamer un traitement par Imuran. On note aussi un risque d'hépatotoxicité ainsi qu'un syndrome d'hypersensibilité d'étiologie inconnue.

Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) est indiquée à la posologie d'1 à 1,5 g/jour. L'efficacité est comparable à l'azathioprine. Les effets secondaires sont des vomissements, diarrhées, une leucopénie et des infections secondaires.

Le méthotrexate (Ledertrexate®) à la posologie de 10 à 12,5 mg/semaine est préconisé pendant au moins 9 mois. Les résultats semblent prometteurs dans de petites études ouvertes. Les effets secondaires sont principalement hématologiques tels qu'une anémie, une leucopénie, ou un thrombocytopénie. D'un point de vue hépatique, il peut y avoir une augmentation des enzymes hépatiques et plus rarement une hépatite aiguë, une fibrose voire une cirrhose. Des syndromes de Stevens-Johnson, de Lyell, de dermatite exfoliative, d'ulcérations et de nécroses cutanées ont été rapportés.

Il existe d'autres traitements qui n'ont pas encore été validés tels que le rituximab qui semble efficace en association à une corticothérapie générale dans les cas de PB corticorésistantes ou corticodépendantes et l'omalizumab dans les PB à IgE anti BP180. Les immunoglobulines IV semblent être elles inefficaces en monothérapie.

Les cyclines (Tétracycline à 2 g/jour) sont inefficaces en monothérapie dans le traitement d'attaque de la PB. Il semblerait y avoir une efficacité potentielle en association au nicotinamide (1,5 g/jour) ou aux dermocorticoïdes mais ce traitement nécessite d'être validé par de nouvelles études.

La dapsone (Disulone©) à la dose de 50 à 100 mg/jour est instamment efficace en traitement d'attaque. On note 7 % de réponses complètes.

2. PEMPHIGOÏDE DES MUQUEUSES (PEMPHIGOÏDE CICATRICIELLE)

2.1 Epidemiologie

La pemphigoïde des muqueuses est une MBI sous-épidermique. Elle survient préférentiellement chez le sujet âgé avec une certaine prédominance féminine et se distingue de la pemphigoïde bulleuse par son expression clinique, son évolution chronique et sa prédisposition immuno-génétique. En cas de positivité des auto-anticorps anti-laminine 5, le risque de néoplasie solide associé est augmenté.

2.2 Clinique

On note une atteinte élective des muqueuses. La muqueuse buccale est la plus fréquemment atteinte (80 à 90% des cas). Cliniquement, il s'agit d'un aspect de gingivite érosive associée à des érosions chroniques souvent douloureuses. Les bulles intra-buccales sont rares et souvent localisées sur le palais, la langue ou les gencives. En deuxième lieu arrive la muqueuse oculaire qui est atteinte dans 50 à 70% des cas. Elle prend un aspect de conjonctivite chronique et synéchiante avec symblépharon, d'abord unilatérale puis bilatérale, résistante aux traitements locaux. Il existe un risque de cécité non négligeable (5 à 20% des cas) par opacification cornéenne. La troisième atteinte est celle de la muqueuse pharyngo-laryngée qui est à rechercher systématiquement, en raison de risques de fausse déglutition et de fistulisation sur ulcère pharyngé. Il existe également un risque de sténose laryngée. La muqueuse oesophagienne est rarement atteinte (4 % des cas). L'atteinte se manifeste par des lésions ulcérées pouvant aboutir à une sténose. La muqueuse génitale est atteinte dans 15% des cas. Chez l'homme, on observe un tableau de balanite érosive et synéchiante. Chez la femme, elle prend l'aspect de lésions érosives post-bulleuses avec risque de brides vulvaires.

On peut aussi retrouver une atteinte cutanée, moins fréquente prédominant à la tête et au cou. Les lésions sont peu nombreuses, à type d'érosions chroniques associées à des grains de milium et à des cicatrices atrophiques déprimées.

2.3 Examens complémentaires

2.3.1 Examen histopathologique :

Celui-ci est indifférenciable de la pemphigoïde bulleuse avec présence dans le chorion d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles.

2.3.2 Immunodiagnostic

Il existe différentes cibles telles que le BPAG, le BPAG2, la lam 332, la $\beta 4 \alpha 6$ intégrin et le collagène VII.

A l'IFD, les dépôts à la jonction dermo-épidermique sont constitués d'IgG +/- d'IgA et de C3. Les IgA sont plus

fréquentes que dans la PB et sont le reflet de l'atteinte des muqueuses.

L'IFI est dans plus de 50% des cas négative sur peau splittée, le versant dermique étant le plancher de la bulle. Le test ELISA permet de mettre en évidence plusieurs protéines antigéniques : BP 180, BP 230, collVII, (laminine 332).

2.4 Traitement

La prise en charge est multidisciplinaire (dermatologique, ophtalmologique, ORL et stomatologique) au vu des atteintes multifocales. L'examen ophtalmologique est primordial même en l'absence de signes oculaires car il oriente la prise en charge thérapeutique. Celui-ci doit se faire initialement et régulièrement par la suite.

La dapsons (Disulone®) est le traitement de 1^{ère} intention, particulièrement indiqué dans les formes peu évolutives ou débutantes. La posologie est de 50 à 100 mg/jr sur une période de 3 à 6 mois suivi par un traitement d'entretien de durée variable, correspondant à 75% de la posologie d'attaque. L'efficacité s'observe surtout sur la composante inflammatoire oculaire et sur l'atteinte endo-buccale après 4 semaines de traitement en moyenne. Avant de prescrire la dapsons, il faut éliminer un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Ensuite, une surveillance régulière de l'hémogramme associé à un dosage régulier de la méthémoglobinémie (1 x/sem pendant le 1^{er} mois puis 1 fois par mois) est recommandée.

La corticothérapie générale est indiquée dans les formes à début très inflammatoire, en association à la Dapsons ou aux immunosuppresseurs. Elle est aussi indiquée dans les formes muqueuses pouvant mettre en jeu le pronostic vital (atteintes ORL et digestive sévères).

Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) présente un mécanisme d'action retardé (6 à 8 semaines). Il est indiqué dans les formes pluri-muqueuses ou dans les atteintes buccales réfractaires à la Dapsons® et dans les formes avec atteinte oculaire peu évolutive.

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est à réserver aux formes avec atteinte oculaire préoccupante (risque de cécité) ou aux autres formes muqueuses graves résistantes aux autres traitements.

Il existe d'autres traitements tels que les immunoglobulines intra-veineuses qui présentent un effet immunomodulateur prometteur avec une efficacité démontrée à la fois dans les formes oculaires peu évolutives et sévères.

Les anti-TNF α (Etanercept®) seraient efficaces sur la composante inflammatoire et la fibrose.

Le rituximab (Mabthéra®) est à réserver aux formes oculaires sévères, réfractaires aux traitements plus conventionnels (taux de réponse complète à 3 mois voisin de 70%).

Les traitements locaux peuvent parfois être suffisants dans les formes limitées de la maladie.

Au niveau de la muqueuse buccale, on recommande une hygiène rigoureuse associée à des bains de bouche antiseptiques après chaque repas. Un spray ou un gel de

lidocaïne peuvent être conseillés pour la douleur de même qu'une corticothérapie locale dans les formes très limitée ou en complément des traitements généraux.

Au niveau oculaire, on préconise un suivi ophtalmologique très régulier. Localement, on peut soulager à l'aide d'un collyre antiseptique ou antibiotique ou à base de vitamine A (amélioration de la trophicité de la conjonctive) ou à base de ciclosporine.

2.5 Stratégie thérapeutique

2.5.1 Pemphigoïde cicatricielle sans atteinte oculaire :

Le traitement de 1^{re} intention est la Dapsone®. La corticothérapie générale est à utiliser de manière très ponctuelle lors de poussées inflammatoires. Les immunosuppresseurs sont à réserver aux formes résistantes (ciclophosphamide ou mycophénolate mofétil).

2.5.2 Pemphigoïde des muqueuses avec atteinte oculaire :

Si l'atteinte est débutante, le schéma est superposable au traitement des formes sans atteinte oculaire.

Si le patient présente des épisodes aigus et/ou une évolution synéchiante, on recourt alors aux immunosuppresseurs et en particulier au cyclophosphamide ou au mycophénolate mofétil. On y associe la corticothérapie générale en début de traitement. En cas d'efficacité insuffisante du cyclophosphamide, on recommandera les immunoglobulines IV, l'Etanercept® ou le Mabthera®.

3. PEMPHIGOÏDE DE LA GROSSESSE (PG)

3.1 Epidémiologie

La pemphigoïde de la grossesse est très rare (1 grossesse sur 20.000 à 50.000). Elle touche plus souvent les multipares, à tous les stades de la grossesse, y compris en post-partum, mais plus souvent au 2^e ou au 3^e trimestre. Elle apparaît préférentiellement chez les femmes porteuses des marqueurs HLA-DR3 et DR4. Elle est consécutive à une rupture de la tolérance immunologique mère-fœtus.

3.2 Clinique

C'est une éruption prurigineuse, érythémato-papuleuse, urticarienne, parfois en cocarde. Les vésicules et les bulles sont d'apparition inconstante (60 à 80 % des cas). Classiquement, elle débute au niveau abdominal et se localise sur le tronc (notamment la région péri-ombilicale) et les membres inférieurs. L'atteinte du visage et de la muqueuse buccale est possible mais très rare.

3.3 Evolution

L'évolution est favorable en quelques semaines à quelques mois après l'accouchement (médiane de guérison 16 semaines après l'accouchement) mais une évolution

prolongée reste possible. Le taux de rechute lors des grossesses ultérieures est important et indépendant du changement éventuel de géniteur. On suspecte un rôle déclenchant de la contraception orale oestroprogestative prise en dehors des grossesses.

3.4 Examens complémentaires

3.4.1 Examen histopathologique

Celui-ci est superposable à l'image observée dans la pemphigoïde bulleuse.

3.4.2 Immunodiagnostic

La cible antigénique est le BP180 qui signe une rupture de la tolérance immunologique mère-bébé.

A l'IFD, on retrouve des dépôts de C3 +/- d'IgG à la jonction dermo-épidermique. L'IFI a été abandonnée. Par contre, le test ELISA (BP 180) pourrait suffire au diagnostic et permettre un suivi de l'activité de la maladie.

3.5 Risques fœtaux

Il n'existe aucun cas décrit de malformation fœtale ou de mort fœtale in utero. Les complications fœtales sont à type de prématurité, d'hypotrophie ou de petit poids pour l'âge gestationnel. Ces complications sont plus fréquentes si la PG survient au 1^{er} ou au 2^e trimestre de la grossesse et s'il y a présence de bulles.

3.6 Traitement

Dans les formes modérées (moins de 10 % de la surface corporelle), une corticothérapie locale suffit. Dans les formes sévères, on proposera la corticothérapie générale. Aucun effet indésirable maternel ou fœtal de la corticothérapie locale ou générale n'a été rapporté dans la littérature.

Si c'est une forme rebelle et multi-récidivante en post-partum, on envisagera alors la dapsone, le mycophénolate mofétil, l'azathioprine, le méthotrexate, les immunoglobulines IV voire le Rituximab.

4. LA DERMATOSE À IGA LINÉAIRE (DiGAL)

4.1 Epidémiologie

Elle est rare chez l'adulte mais elle est la plus fréquente des MBAI de l'enfant. On la retrouve plus souvent chez les patients porteurs des antigènes HLA-Cw7, B8, DR3, DQ2.

4.2 Etiologies

L'étiologie est soit idiopathique, soit secondaire à un médicament (à rechercher systématiquement même chez l'enfant). Le délai de déclenchement après l'administration est variable de quelques jours à plusieurs semaines. La guérison s'observe à l'arrêt du médicament après une période de quelques jours à quelques semaines.

La liste des médicaments incriminés est assez longue. Elle reprend : Vancomycine, cefamandole, Ceftriaxone, Penicillin G, Metronidazole, Ampicillin, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Produits de contraste iodés, Captopril, Somatostatine, Gemcitabin, Glibenclamide, Amiodarone, Interferon-gamma, Interleukin 2, Furosemide, Interferon- α 2. Les principaux anti-épileptiques sont le Vigabatrine, la Carbamazepine, la Phénytoïne et le Lithium. Les principaux AINS sont le diclofénac, la piroxicam et le naproxène.

4.3 Clinique

Chez l'enfant, l'âge de début varie entre 5 et 10 ans. L'éruption est monomorphe, typiquement en rosettes sous forme de bulles en peau saine ou érythémateuse, regroupées en bouquet. Les localisations préférentielles sont le visage, les oreilles, les fesses, le périnée et les organes génitaux externes. L'atteinte muqueuse est rare.

A contrario chez l'adulte, l'éruption prend un caractère plus polymorphe et trompeur à type de PB, de dermatite herpétiforme, etc. Elle apparaît après 50 ans. L'atteinte muqueuse est plus fréquente si l'origine est idiopathique plutôt que médicamenteuse.

4.4 Maladies associées

Il faut rechercher en priorité les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn ou colite lymphocytaire). De même, il faudra exclure une hémopathie, en particulier les lymphomes non hodgkiniens et hodgkiniens et hémopathies lympho-plasmocytaires. On pensera aussi à exclure les maladies dysimmunitaires (connectivites, endocrinopathies).

4.5 Diagnostic

4.5.1 Examen histopathologique

L'image est proche de celle observée dans la dermatite herpétiforme : bulles sous-épidermiques associées à un afflux de polynucléaires neutrophiles au sein des papilles dermiques et à la jonction dermo-épidermique.

4.5.2 Immunodiagnostic

L'IFD est typique et montre un dépôt d'IgA + /- associés à des IgG ou des C3 le long de la jonction dermo-épidermique. Les antigènes cibles sont l'Ag97 ou le 120 kD et le domaine extracellulaire de PB180.

L'IFI est positive dans moins de 10% des cas, sur une peau splittée avec marquage du plafond et du plancher de la bulle.

4.6 Traitement

4.6.1 Adulte

Si l'origine est idiopathique, le traitement de premier choix est la dapsone à dose d'attaque de 50 à 100 mg/jr ou plus. Ensuite, la dose minimale efficace sera poursuivie durant plusieurs mois jusqu'à négativation de l'IFD. Les alternatives sont la sulfapyridine (Salazopyrine®) et/ou corticothérapie générale à doses modérées. La colchicine a montré une efficacité dans quelques observations. Si l'évolution est prolongée et en cas de corticorésistance, on peut envisager les mêmes immunosuppresseurs que dans la PB.

Si l'origine est médicamenteuse, l'arrêt du médicament est en général suffisant. Si ce n'est pas le cas, la dapsone ou une courte corticothérapie générale sont recommandés.

4.6.2 Enfant

La Dapsone à la dose de 2 mg/kg/jour reste le traitement de première ligne. Les autres traitements sont la colchicine à 0,5 à 1 mg/jour, la sulfapyridine à la dose de 1,5 g à 3 g/jour ou une antibiothérapie antistaphylococcique par oxacilline, flucloxacilline ou macrolide (érythromycine).

Localement, les dermocorticoïdes ou le tacrolimus sur les lésions bullo-érosives peuvent être proposés.

Si une résistance au traitement conventionnel apparaît, le mycophénalate mofétil ou les immunoglobulines IV pourraient être envisagés.

5. DERMATITE HERPÉTIFORME (DH)

5.1 Épidémiologie

La DH est une pathologie rare qui touche principalement les caucasiens (Europe du Nord). Le sex ratio hommes/femmes est de 1,8/1. L'âge moyen est de 40 ans et elle apparaît rarement avant 10 ans, au contraire de la maladie cœliaque (MC) à laquelle la DH s'associe.

5.2 Maladie associée

Comme susmentionné, la DH est associée à la maladie cœliaque. Cette association s'explique par une susceptibilité génétique commune et par des auto-antigènes cibles appartenant à la même famille (les transglutaminases tissulaire et épidermique).

5.3 Clinique

L'éruption est érythémato-papulo-vésiculeuse, très prurigineuse et symétrique. La localisation préférentielle mais non exclusive se situe sur les faces d'extension des membres c'est-à-dire les coudes, les genoux et les fesses, parfois sur la paume des mains. L'atteinte muqueuse est très rare.

Chez 15 % des patients, on retrouve des signes digestifs cliniques de MC tels que diarrhées, douleurs abdominales, pâleur et asthénie.

5.4 Diagnostic

5.4.1 Examen histopathologique

Le décollement vésiculo-bulleux est sous-épidermique associé à un infiltrat de polynucléaires neutrophiles au sommet des papilles dermiques, souvent groupés en micro-abcès.

5.4.2 Immunodiagnostic

L'antigène cible est la transglutaminase épidermique (TG3) apparentée à la transglutaminase tissulaire (TG2) qui elle, est l'autoAg de la maladie coeliaque. L'IFD met en évidence un dépôt granuleux d'IgA +/- de C3 au niveau des papilles dermiques et des parois des petits vaisseaux du derme superficiel.

L'IFI se réalise sur un oesophage de singe et met en évidence des IgA anti endomysium du muscle lisse (cible TG2).

5.4.3 Sérologie

A l'aide d'un test Elisa, on recherche des IgG et IgA anti-TG3 (TG épidermique) et anti-TG2 (TG tissulaire). Les anti-TG2 permettent d'évaluer l'intensité de l'atteinte digestive.

Le suivi de l'atteinte digestive et donc de la compliance au régime, se fait grâce à la titration des IgA anti TG2 et des IgG et IgA antigliadine.

5.4.4 Biopsie intestinale

La biopsie intestinale permet de confirmer l'atteinte du tube digestif. Elle se réalise lors d'une endoscopie oesogastroduodénale avec biopsies multiples du 2^e duodénum. A l'histologie, on retrouve un infiltrat lymphocytaire intra-épithélial avec atrophie villositaire subtotale ou totale.

5.4.5 Evolution, pronostic

Il existe un risque majoré de lymphome non hodgkinien B ou T si une maladie coeliaque est associée à la DH. Néanmoins les patients essentiellement à risque sont ceux ne respectant pas le régime sans gluten ou le faisant depuis moins de 5 ans.

5.4.6 Traitement

La Dapsone (Disulone®) reste le traitement de premier choix. Elle permet une réduction du prurit et des lésions cutanées mais est inefficace sur l'atteinte digestive et sur le taux des anticorps. Seul un régime sans gluten avec éviction stricte à vie d'orge, de blé, de seigle et avec une réserve pour l'avoine, permet une action sur l'atteinte digestive et le taux des anticorps. La posologie est identique à la DIGAL.

Si le régime sans gluten strict est bien suivi, la posologie de la Dapsone peut être diminuée au bout de 6 à 12 mois et un arrêt complet est envisageable dans une moyenne de 28 mois.

Si il y a une intolérance ou une contre-indication, la sulfasalazine (Sulfapyridine®) sera envisagée.

6. EPIDERMOLYSE BULLEUSE ACQUISE (EBA)

6.1 Epidémiologie

L'EBA est la plus rare des MBAI. Elle peut survenir à tout âge mais en moyenne vers 55 ans. Une discrète prédominance féminine (sex ratio 1/1,4 à 1,6) est observée. Une prédisposition génétique semble possible. Il existe une association significative avec HLA DR2 et possible avec HLA DR5.

La seule association indiscutable est avec les maladies inflammatoires chroniques intestinales type maladie de Crohn.

6.2 Clinique

6.2.1 La forme chronique mécano-bulleuse, acrale :

C'est la forme la plus typique. Elle est marquée par une fragilité cutanée qui se présente sous forme de vésicules ou bulles tendues non inflammatoires qui guérissent en laissant des cicatrices et des kystes milium fréquemment associés à des dystrophies unguéales. Ce sont les régions sujettes à des traumatismes minimes mais répétés telles que les articulations des doigts et des orteils, le dos des mains, les talons et les faces d'extension des coudes et genoux qui sont principalement touchées. A noter qu'une atteinte des muqueuses buccale, pharyngolaryngée, oesophagienne ou conjonctivale est possible.

6.2.2 La forme inflammatoire d'EBA (50% des cas) :

Elle touche des patients plus âgés (autour de 60 ans). Cette forme prédomine sur le tronc et la partie proximale des membres. Les bulles sont tendues siégeant en peau saine ou sur des placards érythémateux, voire urticariens. Les lésions peuvent aussi être annulaires et polycycliques avec des vésicules herpétiformes. Cette forme peut donc simuler une PB ou une dermatose à IgA linéaire.

A noter qu'une coexistence entre les formes mécano-bulleuse et inflammatoire est possible.

6.2.3 Autres formes :

La forme à type de pemphigoïde des muqueuses qui peut atteindre toutes les muqueuses malpighiennes (buccale, conjonctivale, nasale, laryngée, oesophagienne, génitale et anale). Les lésions élémentaires sont identiques à celles décrites dans la pemphigoïde des muqueuse notamment la fibrose conjonctivale, les sténoses laryngée et oesophagienne.

La forme ne comportant que des lésions du visage et du cuir chevelu (Brunsting-Perry-like). La guérison se réalise au prix de cicatrices très atrophiques. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse.

Chez l'enfant, l'EBA est la plus fréquente des MBI jonctionnelles, après la DIGAL. Elle se présente soit sous une forme classique soit PB-like soit DIGAL-like. L'atteinte muqueuse est fréquente et sévère mais le pronostic reste globalement meilleur que chez l'adulte.

Une induction médicamenteuse est rapportée dans 11 % des EBA à IgA. Il existe un cas d'EBA à IgA et IgG induite par la vancomycine. On retrouve dans la littérature quelques cas exceptionnels d'exacerbation par traitement oestro-progestatif ou photothérapie.

6.3 Diagnostic

6.3.1 Examen histopathologique

Le clivage se réalise sous un épiderme normal. L'intensité de l'infiltrat inflammatoire est corrélée à l'aspect clinique. On note aussi un aspect cicatriciel du derme avec formation de kystes (grains de milium) dans la forme chronique mécano-bulleuse.

6.3.2 Immunodiagnostic

L'antigène est le collagène VII situé dans la lamina densa.

A l'IFD, on retrouve des anticorps IgG et des dépôts de C3 à la jonction dermo-épidermique ou IgA/ IgG/IgM +/- C3. S'il n'y a que des IgG seuls alors le diagnostic d'EBA est plus probable que celui de PB. S'il y a des IgA, une atteinte muqueuse est possible.

L'IFI se réalise sur peau splittée où les IgG se marquent sur le plancher de la bulle. Les diagnostics différentiels de l'IFI se font avec la Pemphigoïde des muqueuses.

Par le test Elisa, on cherche des IgG anti collagène VII.

6.4 Traitement

L'EBA est souvent réfractaire aux traitements conventionnels notamment à la corticothérapie générale à hautes doses et aux immuno-suppresseurs.

Pour les formes peu sévères, le choix se porte sur la Colchicine ou la Dapsone (si association à la maladie de Crohn).

Pour les formes sévères, on propose la corticothérapie générale en première intention associée à la Colchicine ou à la Dapsone. Si échec (corticorésistance), on envisagera les immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine, le méthotrexate, les immunoglobulines IV et le rituximab.

3. MBI ÉPIDERMIQUES

1. PEMPHIGUS PROFONDS

1.1. Pemphigus vulgaire (PV)

C'est la forme la plus fréquente (> 70 % des cas) de pemphigus. Le PV débute le plus souvent par des lésions muqueuses, l'atteinte buccale (érosions douloureuses, traînantes) étant plus fréquente que les atteintes génitales ou oculaires. L'atteinte cutanée peut être concomitante ou parfois apparaître plusieurs semaines à plusieurs mois après les érosions muqueuses. Ce sont des bulles flasques, à contenu clair, localisées ou généralisées, prédominant aux points de pression, dans les grands plis, sur le visage et le cuir chevelu et au niveau des extrémités. Le signe de Nikolski est positif en peau péribulleuse et parfois en peau saine. Les lésions sont peu ou pas prurigineuses.

1.1.1 Diagnostic

Examen histopathologique

Celui-ci met en évidence une acantholyse (perte d'adhésion entre les kératinocytes) avec un clivage intra-épidermique supra-basal.

L'immunodiagnostic

La protéine cible des pemphigus dits profonds est la desmoglérine 3 (retrouvée au niveau des muqueuses) associée ou non à la desmoglérine 1 (retrouvée au niveau cutané).

L'IFD est typique en prenant un aspect en résille ou en mailles au niveau des assises basales de l'épiderme ou sur toute sa hauteur grâce aux dépôts d'IgG et de C3.

L'IFI se réalise sur un oesophage de singe ou sur peau humaine ou sur vessie de rat. L'IFI permet d'évaluer de la sévérité de la maladie.

Le test Elisa utilise la Dsgl 3 +/- la Dsgl 1. C'est un très bon marqueur de la sévérité. Il est aussi prédictif de rechute, donc très utile pour le suivi de la maladie et donc de l'efficacité du traitement. La Dsgl 1 étant le reflet de l'atteinte cutanée et la Dsgl 3 de l'atteinte muqueuse.

1.1.2 Traitement

Pemphigus vulgaire avec atteinte buccale peu étendue et atteinte cutanée < 5 %

Les dermocorticoïdes de niveau d'activité très puissant est le traitement de choix dans les formes paucilésionnelles et lorsque les taux d'anticorps circulants sont très faibles ou nuls.

Pemphigus vulgaire étendu ou sévère

Lorsque l'atteinte muqueuse est plurifocale (ORL, oesophage) ou buccale étendue ou entraîne une dysphagie intense avec perte de poids secondaire et/ou est associée à une atteinte cutanée > 5 % de surface corporelle alors la corticothérapie générale seule (prednisone : 1 à 1,5 mg/kg/j) ou associée à un immunosuppresseur tel que le mycophénolate mofétil ou l'azathioprine est le traitement

de première ligne. Les soins locaux, cutanés et muqueux restent primordiaux.

Si le patient présente une résistance thérapeutique, un traitement par rituximab peut être proposé puisque depuis le 01 janvier 2018, celui-ci est remboursé en première ligne dans le cadre des maladies auto-immunes sévères compliquées. Une rémission est observée dans 80% des cas après un délai de 6 à 8 semaines sous rituximab. C'est aussi le premier traitement qui montre un espoir de guérison du pemphigus grâce à la modification du répertoire lymphocytaire B. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 de type IgG1 qui induit une déplétion des précurseurs des cellules B, productrices d'auto-anticorps en agissant de façon directe ou indirecte. Les effets secondaires notables sont d'abord liés à la perfusion, à type d'hypersensibilité immédiate (hypotension, malaise, frissons, dyspnée, céphalées, angioedème) surtout présents lors des premières injections. De plus, des atteintes cardiaques (infarctus, troubles du rythme) ont été décrites au moment de la perfusion. De ce fait, une surveillance stricte est nécessaire. Les infections sont la principale cause de décès sous traitement (<1%). On observe aussi une lymphopénie (type B) qui se corrige progressivement en 6 à 12 mois après la fin du traitement. De même, des neutropénies tardives peuvent être observées jusqu'à 4 semaines au moins après le dernier cycle, parfois même persistantes mais rarement dans le cadre du traitement d'une MBI. Une numération formule sanguine devrait donc être effectuée régulièrement pendant les 6 mois après l'arrêt du Rituximab et en cas de signes d'infection. Il a été démontré qu'il n'y a pas d'augmentation du nombre de cancers secondaires.

Le Rituximab a montré son efficacité et son bon profil de tolérance en situation d'échec thérapeutique comme en première intention. Actuellement, le protocole de rythme des perfusions est d'1 gr IV à répéter après 15 jours.

La corticothérapie IV peut être aussi associée à des immunoglobulines IV (2 à 3 g/kg/jour durant 3 jours à répéter toutes les 2 à 6 semaines). Les immunoglobulines IV peuvent aussi être utilisées en monothérapie en cas de corticorésistance.

1.2. Pemphigus végétant

C'est une forme clinique de pemphigus vulgaire caractérisée par une évolution végétante des lésions disposées en regard des grands plis. L'examen histopathologique met en évidence une bulle acantholytique supra-basale identique au PV mais s'associe à une hyperplasie épidermique et à des abcès intraépidermiques à polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. L'immunodiagnostic est identique au PV de même que le traitement.

2. PEMPHIGUS SUPERFICIELS

Ceux-ci représentent environ 20 % des cas. Cette catégorie regroupe le pemphigus séborrhéique (forme localisée) et

le pemphigus foliacé, sporadique ou endémique (forme disséminée).

2.1. Pemphigus érythémateux (p.séborrhéique)

Les bulles sont très fugaces, remplacées par des lésions squamo-croûteuses, parfois prurigineuses, sur les zones séborrhéiques : thorax, visage, cuir chevelu et région inter-scapulaire. Il n'y habituellement pas d'atteinte muqueuse.

Le traitement de premier choix reste les dermocorticoïdes de niveau d'activité très puissant (propionate de clobétasol). S'il y a une corticorésistance, on proposera la Dapsone (50-100 mg/jour) souvent associée aux dermocorticoïdes. La Corticothérapie générale est en 3^{ème} ligne de traitement.

2.2. Pemphigus foliacé (forme disséminée)

Cette forme est exceptionnelle en Europe, plutôt endémique dans certaines régions du Brésil et de la Colombie. Les bulles initiales sont flasques puis évoluent en plaques érythémateuses et suintantes suivies par la formation de croûtes squameuses. Celles-ci s'étendent jusqu'à former une érythrodermie exfoliative suintante. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse. Le signe de Nikolski est très positif. La cause précise de la nature endémique n'a pas encore été élucidée.

Le traitement est identique à celui des formes graves de pemphigus vulgaire.

3. DIAGNOSTIC DES PEMPHIGUS SUPERFICIELS

3.1 Examen histopathologique

Celui-ci met aussi en évidence une acantholyse mais plus superficielle, avec un clivage sous-corné ou dans la couche granuleuse.

3.2 L'immunodiagnostic

La protéine cible est la desmoglérine 1 qui est uniquement cutanée et superficielle.

Les autres examens (IFD, IFI, test ELISA) sont identiques au pemphigus profond tant dans le diagnostic que le suivi à l'exception que seul la Dsg1 est retrouvée. A noter que le marquage en résilles de l'IFD se fait au niveau des assises hautes de l'épiderme puisque la Dsg1 1 est plus superficielle.

4. FORMES PARTICULIÈRES

4.1 Pemphigus induit médicamenteux

Il y a deux groupes de médicaments inducteurs : les médicaments thiolés (pénicillamine, captopril) et médicaments non thiolés (pénicilline, céphalosporine).

L'aspect clinique prend surtout celui du pemphigus superficiel. L'arrêt du médicament suffit dans 50% des cas à induire une rémission spontanée.

4.2 Pemphigus herpétiforme

C'est une forme de bon pronostic qui se distingue cliniquement par des lésions urticariennes très prurigineuses à distribution annulaire (aspect de pemphigoïde ou de dermatite herpétiforme).

Les sulfones (50 à 200 mg/j) ou les sulfamides sont recommandés.

4.3 Pemphigus à IgA

La clinique est variable à type de Pemphigus superficiel avec respect des muqueuses ou à type de pustulose sous-cornée (la plus caractéristique) sous forme de lésions vésiculo-pustuleuses sur fond érythémateux des grands plis et du tronc ou à type de Pemphigus vulgaire (plus rarement). L'évolution est favorable.

Les Sulfones (50 à 200 mg/j), les rétinoïdes, les cyclines et le méthotrexate sont conseillés.

A l'immunodiagnostic, la protéine cible est la desmocolline. L'IFD met en évidence des IgG intracytoplasmiques.

L'IFI est positive seulement sur un œsophage de singe.

Les tests ELISA pour les protéines Dsgl 1 et Dsgl 3 sont négatifs. Le DD entre un PV et un P à IgA se pose si à l'IFD, on retrouve des IgG et des IgA.

4.4 Pemphigus paranéoplasique

C'est une forme rare de mauvais pronostic. Elle associe des signes de PV, de pemphigoïde bulleuse et d'érythème polymorphe. Elle débute en général par des érosions buccales, traînantes et douloureuses (type syndrome de Stevens-Johnson) qui s'associe fréquemment à une atteinte conjonctivale (conjonctivite pseudo-membraneuse) et génitale.

Les néoplasies le plus souvent associées sont les hémopathies lymphoïdes, le thymome et la maladie de Castelman.

Les antigènes cibles sont multiples : cadhérines desmosomales (Dsgl3, Dsgl1) et plakines (desmoplakines, BPAg1, envoplakines), d'où le polymorphisme clinique.

A l'IFD, on retrouve des dépôts d'IgG et de C3 en mailles mais le signal est plus épais voire plus granuleux.

L'IFI se réalise que sur un substrat de vessie de rat puisqu'il existe de multiples antigènes cibles. Elle prend un aspect en maille au niveau de l'épithélium de transition.

Le test Elisa permet la titration de différentes protéines : Dsgl3 +/- Dsgl 1 +/- BP230 et envoplakine.

4. RECOMMANDATIONS PRATIQUES

A. IFD

L'IFD est incontournable pour le diagnostic des MBAI. Il est préférable de biopsier en zone intacte (peau périlésionnelle ou muqueuse jugale intacte) avec une profondeur de 3-4 mm sur une zone non traitée depuis 3 semaines. Le prélèvement est à déposer dans un milieu de Michel qui se conserve 72h à température ambiante.

B. QUID DU SÉRUM ?

Le sérum nous permet de réaliser une IFI et un test Elisa qui sont remboursés. Les avantages sont leur spécificité, rapidité, simplicité, reproductibilité et la titration qui permet un suivi. Par contre, la connaissance de la cible est nécessaire pour réaliser les examens. On ne cherche que des IgG et il y a un risque de faux positif. Le sérum est à prélever avant le traitement et à refaire tous les 3 à 6 mois. Attention à la conservation du sérum prélevé, le sérum sur tube sec de sang complet ne se conserve que 24h alors que le sérum isolé déjà centrifugé se conserve plus longtemps (72h).

Le test ELISA permet de suivre une maladie car il permet une comparaison de titre qui évolue parallèlement à l'activité de la pathologie : Pemphigus (Dsgl1), Pemphigoïde bulleuse (AgBP180), Dermatite herpétiforme (observance régim).

C. NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES

Nous retiendrons l'entrée en vigueur du remboursement du rituximab en traitement de 1^{ère} ligne des maladies auto-immunes sévères compliquées. Ce traitement par son action anti-CD20 permet d'espérer une amélioration voire une rémission complète des pemphigus dans 80% des cas après 6 à 8 semaines de traitement. Le schéma actuel proposé est une perfusion de 1gr de rituximab à répéter 15 jours après.

ANNEXES

MBAI sous épidermiques	Protéines cibles	Structures cibles
Pemphigoïde bulleuse	BP230 (BP AG1) BP180 (BPAG2)	Lamina lucida
Pemphoïde des muqueuses	BP180, laminine-332, collagène VII	filaments d'ancrage lamina lucida
Pemphigoïde de la grossesse	BP230 (BP AG1) BP180 (BPAG2)	Lamina lucida
Dermatite herpétiforme (IgA)	TG3, TG2	Derme papillaire superficiel Dépôts périvasculaire
Dermatose à IgA linéaire	LABD97, LAD-1 BP180, BP230, collagène VII	Lamina lucida ou sous lamina densa
Epidermolyse bulleuse acquise	Collagène VII	sous lamina densa

P auto-immuns		Protéines cibles	Structures adhésion
Pemphigus Profonds	P. Vulgaire, P. Végétant	Desmoglérine 3 et 1	Desmosomes
Pemphigus superficiels	P. Séborrhéique, érythémateux, foliacé	Desmoglérine 1	Desmosomes
Formes particulières	P. Herpétiforme	Desmoglérine 1 ou 3 Desmocolline 1, 2 ou 3	Desmosomes
	P. Induits par médicaments	Desmoglérine 1 ou 3	Desmosomes
	P. À IgA	Desmoglérine 1 ou 3	Desmosomes
	P. Formes atypiques	Desmoglérine 1 ou 3 Desmocolline 1, 2 ou 3	Desmosomes
	P. paranéoplasiques	Desmoplakine 1 et 2	Desmosomes enveloppe cornée
		Périplakine, envoplakine	Desmosomes enveloppe cornée
		BP230	Hémidesmosomes
		Plectine	Hémidesmosomes
		Proteine alpha2 macroglob -like1	Inhibiteur sécrété de protéase
		Desmoglérine 1 ou 3 Desmocolline 1, 2 ou 3	Desmosomes



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes scientifiques
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction par des « native speakers »
- Relecture par un second linguiste
- Contrôle final par un médecin

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications scientifiques
- Brochures d'information pour professionnels de santé
- Contenu éditorial pour sites internet

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE
POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

14 rue Sleidan · F-67000 Strasbourg
Tel. : +33 (0)3 88 35 14 72 · Mobile : +33 (0)6 24 63 03 40
www.cremerconsulting.com

 **CREMERCONSULTINGSARL**