




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



## BULLES

# Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la pemphigoïde bulleuse

Bullous pemphigoid. Guidelines for the diagnosis and treatment

P. Bernard<sup>a,\*</sup>, C. Bedane<sup>b</sup>, C. Prost<sup>c</sup>,  
S. Ingen-Housz-Oro<sup>d</sup>, P. Joly<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Service de dermatologie, CHU de Reims, université de Reims, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims, France

<sup>b</sup> Service de dermatologie, hôpital Dupuytren, université de Limoges, 2, avenue Martin-Luther-King, 87000 Limoges, France

<sup>c</sup> Service de dermatologie, hôpital Avicenne, UFR Paris 13, 125, route Stalingrad, 93000 Bobigny, France

<sup>d</sup> Service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

<sup>e</sup> Clinique dermatologique, hôpital Charles-Nicolle, université de Rouen, 1, rue Germont, 76030 Rouen, France

Reçu le 7 janvier 2011 ; accepté le 7 janvier 2011

## Évaluation initiale de la pemphigoïde bulleuse

L'examen clinique initial doit rechercher les éléments nécessaires au diagnostic de pemphigoïde bulleuse (PB), ainsi qu'au dépistage des comorbidités.

### Objectifs principaux

Ils sont les suivants :

- confirmer le diagnostic de PB ;
- rechercher des facteurs de risque et des facteurs de gravité (comorbidités) ;
- Préciser le type d'atteinte initiale et son étendue (nombre de bulles quotidiennes) ;
- évaluer le pronostic en fonction de l'âge et de l'état général (indice de Karnofsky) ;
- poser les indications thérapeutiques.

\* Auteur correspondant. Service de dermatologie, hôpital Robert-Debré, avenue du général Koenig, 51092 Reims cedex, France.  
Adresse e-mail : pbernard@chu-reims.fr (P. Bernard).

## Professionnels impliqués

Le plan de traitement du patient atteint de PB est sous la responsabilité d'un dermatologue spécialiste de la maladie, le plus souvent un dermatologue hospitalier appartenant à un centre de référence ou de compétence.

Les autres professionnels de santé pouvant intervenir dans la prise en charge sont :

- le dermatologue libéral ;
- le médecin traitant ou éventuellement le gériatre ;
- l'infirmière libérale ou institutionnelle responsable des soins locaux ;
- tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique ;
- intervenants paramédicaux : infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes, psychologues, diététicien(ne)s.

## Examen clinique

### Interrogatoire des patients

Il précise la date d'apparition des symptômes.

Il recherche les prises médicamenteuses récentes (recueil des prises de médicaments possiblement inducteurs au cours des trois à six derniers mois, en particulier spironolactone et psychotropes). Il recherche des prises médicamenteuses concomitantes pouvant interférer avec le traitement de la pemphigoïde.

Il précise le mode de vie et l'environnement familial et social (vie en institution ? maison de retraite médicalisée ou non ?), les antécédents neurologiques (démence), néoplasiques, cardiovasculaires et infectieux.

### Examen physique

Il recherche des éléments objectifs nécessaires au diagnostic :

- forme classique : dermatose bulleuse, prurigineuse, faite de bulles tendues sur plaques érythémateuses, symétriques (faces de flexion des membres, face antéro-interne des cuisses, abdomen), sans atteinte muqueuse ni cicatrice atrophique, sans signe de Nikolsky ;
- formes atypiques paucibulleuses ou localisées, eczématiformes, urticariennes, à type de prurigo, dishydrosiformes (acrales), érosives, avec atteinte muqueuse (buccale en particulier).

Il évalue l'étendue de la PB : comptage du nombre de nouvelles bulles quotidiennes (idéalement : moyenne des trois derniers jours).

Il évalue l'état général et les comorbidités :

- poids ;
- mesure de la pression artérielle ;
- évaluation de l'état général (indice de Karnofsky), des comorbidités (cardiovasculaires, neurologiques, néoplasiques, métaboliques, respiratoires) ;
- évaluation du *minimal mental status* (MMS)- (si suspicion de démence).

## Examens complémentaires

### Confirmer le diagnostic de pemphigoïde bulleuse

Le diagnostic de PB repose sur la réalisation d'une biopsie cutanée pour examen histologique et immunofluorescence

directe, et sur la mise en évidence d'anticorps (Ac) sériques anti-BPAG1 et/ou BPAG2 par immunofluorescence indirecte, immunotransfert et/ou Elisa.

### NFS

Montre fréquemment une hyperéosinophilie sanguine, parfois très importante.

### Biopsie cutanée

Prélèvement cutané comportant une bulle intacte et récente (à mettre dans un flacon de formol) pour analyse histopathologique de routine :

- signes histologiques classiques : bulle sous-épidermique contenant des polynucléaires neutrophiles et/ou surtout éosinophiles, associée à un infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, ou à une margination des polynucléaires éosinophiles le long de la jonction dermoépidermique ;
- signes histologiques non spécifiques : aspect histologique de prurigo ou d'eczéma.

Prélèvement cutané en peau péribulleuse à mettre dans un cryotube (pour transport dans une bonbonne d'azote liquide) ou dans un flacon de liquide de Michel pour l'analyse en IFD : mise en évidence de dépôts linéaires d'IgG et parfois de C3 le long de la jonction dermoépidermique. La positivité de cet examen est indispensable pour porter le diagnostic de PB.

### Examens sérologiques

Des prélèvements sanguins (à envoyer au laboratoire d'immunologie) seront réalisés (recommandé) pour :

- IFI standard : recherche d'Ac sériques anti-membrane basale de l'épiderme. Ces Ac sont trouvés dans 80 % des cas ;
- IFI sur peau humaine normale clivée par le NaCl molaire : recherche d'Ac sériques anti-membrane basale se fixant au toit (versant épidermique) de la zone de clivage ;
- recherche d'Ac anti-PB180 (domaine NC16A) par test Elisa (disponible commercialement).

### Autres examens immunopathologiques

En cas de forme clinique atypique ou de suspicion d'une autre maladie bulleuse auto-immune, d'autres examens immunopathologiques pourront être réalisés :

- IFD clivée par le NaCl molaire (sur biopsie cutanée congelée d'une bulle), pour mise en évidence des Ac sur le toit (versant épidermique) de la bulle ;
- immunomicroscopie électronique directe (sur biopsie cutanée de peau péribulleuse) : pour mise en évidence des dépôts immuns (IgG, C3) sur les hémidesmosomes et la partie adjacente de la lamina lucida ;
- Immunotransfert sur extrait épidermique (sur prélèvement de sérum) : pour recherche d'une réactivité avec les antigènes PB180 (BPAG2) et PB230 (BPAG1) (NB : cette technique est progressivement abandonnée au profit des techniques Elisa).

N.B. Tous les laboratoires d'anatomopathologie ou d'immunologie ne disposent pas des techniques permettant ces analyses ; si ce n'est pas le cas, les prélèvements pour-

ront être adressés aux laboratoires rattachés aux centres de référence qui disposent de ces techniques. Le sérum doit être idéalement envoyé à 4°C, voire à température ambiante.

### Examens avant mise en place des traitements

Ils comportent :

- NFS, plaquettes ;
- urée, créatinémie, ionogramme sanguin ;
- glycémie à jeun ;
- transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine (si recours au méthotrexate envisagé) ;
- albumine, préalbumine si signes de dénutrition (l'albuminémie doit par ailleurs être dosée si recours au méthotrexate envisagé) ;
- sérologies hépatite B, C et VIH si traitement immunosuppresseur envisagé ;
- HCG : si patiente en âge de procréer (très rare au cours de la PB), avant mise en place d'immunosuppresseur contre-indiquant une grossesse ;
- dosage de la thiopurine méthyltransferase si traitement par azathioprine envisagé (optionnel) ;
- radiographie pulmonaire, mammographie, frottis cervicovaginaux, PSA (si recours à un immunosuppresseur envisagé) ;
- ostéodensitométrie (optionnel ; si corticothérapie générale) ;
- prélèvement bactériologique local initial si aspect impétiginisé des lésions ;
- échographie cardiaque avant mise en route d'une corticothérapie générale ou d'un traitement par dapsone chez sujet ayant une insuffisance cardiaque.

## Prise en charge thérapeutique

### Objectifs

L'âge élevé des malades et par voie de conséquence l'importance des associations pathologiques (neurologiques, cardiovasculaires, néoplasiques, métaboliques, respiratoires) rendent la prise en charge thérapeutique particulièrement délicate.

Le contrôle de l'éruption bulleuse est l'objectif essentiel en essayant de minimiser autant que possible les effets indésirables graves des traitements.

Le traitement a pour objectif :

- de traiter l'éruption bulleuse et de prévenir/limiter strictement l'apparition de récurrences ;
- d'améliorer la qualité de vie des patients ;
- de limiter les effets secondaires très fréquents chez le sujet âgé.

### Professionnels impliqués

La prise en charge initiale diagnostique et thérapeutique des formes étendues de la maladie nécessite généralement une hospitalisation en service de dermatologie. Celle-ci est poursuivie jusqu'au contrôle clinique de l'éruption bulleuse avec cicatrisation de la majorité des érosions post-bulleuses. Dans les formes paucilésionnelles ou localisées, les examens complémentaires à visée diagnostique et le

suivi clinique peuvent être réalisés en hospitalisation ou en ambulatoire en fonction du degré d'autonomie du malade.

Cette prise en charge est coordonnée par le dermatologue (en règle générale hospitalier) en lien avec le médecin traitant, les spécialistes et les médecins hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence.

Les spécialistes et professionnels de santé impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section évaluation initiale. Les professionnels de santé (dermatologue libéral, gériatre, personnel soignant) peuvent consulter les informations et les recommandations de prise en charge sur le site web du centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes hébergé par le CHU de Rouen : <http://www.chu-rouen.fr/crnmba/>.

La qualité des soins locaux est indispensable à l'évolution favorable de la maladie. Une collaboration étroite entre le dermatologue, le médecin traitant et le personnel soignant est donc nécessaire.

Un guide d'information sur la PB et les soins locaux à l'usage des personnels soignants a été réalisé par les centres de référence et est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.chu-rouen.fr/crnmba/Guide%20info%20PB%20prof%20Avril%202010.pdf>).

Un carnet de suivi, permettant de suivre l'application et les effets du traitement, est également disponible sur le site.

Exceptionnellement, la maladie peut survenir pendant l'enfance et les enfants doivent alors être pris en charge conjointement par un centre de référence ou de compétence, un service de dermatologie pédiatrique et un pédiatre.

## Proposition de prise en charge thérapeutique

### Pemphigoïde bulleuse multibulleuse

Définition : malades ayant plus de dix nouvelles bulles quotidiennes survenant sur plusieurs sites anatomiques.

Traitement d'attaque :

- propionate de clobétasol : 30 g/j en un ou deux applications quotidiennes sur tout le corps sauf le visage si celui-ci est épargné (20 g/j si poids inférieur à 45 kg) ;
- traitement à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique (disparition des bulles et cicatrisation des érosions).

Schéma de décroissance :

- traitement quotidien le premier mois ;
- traitement tous les deux jours le deuxième mois ;
- traitement deux fois par semaine le troisième mois ;
- traitement une fois par semaine à partir du quatrième mois.

Traitement d'entretien ; deux options sont possibles après quatre mois de traitement :

- continuer un traitement d'entretien une fois par semaine pendant huit mois (puis arrêt) (difficultés pratiques et économiques en relation avec la poursuite des soins infirmiers sur une longue durée) ;
- arrêter le traitement (risque plus élevé de rechutes après arrêt).

Conduite à tenir en l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque (NB : le contrôle des lésions est défini

par la survenue d'au maximum trois nouvelles bulles/jour (ou moins) et le début de cicatrisation des lésions érosives) :

- augmentation du nombre de tubes de clobétasol à trois voire quatre par jour ;
- si non contrôlé : discuter le passage à une corticothérapie générale (prednisone : 0,5 à 1 mg/kg par jour) et/ou immunosuppresseur : méthotrexate (7,5 à 12,5 mg une fois par semaine ; voie orale ou intramusculaire ou sous-cutanée), azathioprine ou mycophénolate mofétil.

### Pemphigoïde bulleuse paucibulleuse

Définition : malades ayant moins de dix nouvelles bulles quotidiennes survenant sur plusieurs sites anatomiques.

Traitement d'attaque :

- propionate de clobétasol : 20g/j en une application quotidienne sur tout le corps sauf le visage (10g/j si poids < 45 kg) ;
- traitement à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique (disparition des bulles et cicatrisation des érosions) ;
- schéma de décroissance et traitement d'entretien (voir PB multibulleuse).

Conduite à tenir en l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque :

- augmentation du nombre de tubes de clobétasol à trois voire quatre par jour ;
- discuter l'association à du méthotrexate (7,5 à 12,5 mg une fois par semaine ; voie orale ou intramusculaire ou sous-cutanée), voire tétracyclines.

Si contre-indication ou mauvaise tolérance des dermocorticoïdes : méthotrexate, cyclines.

Alternative thérapeutique (traitement d'attaque) : chez les patients âgés de moins de 80 ans, en bon état général, une corticothérapie générale à dose moyenne (prednisone : 0,5 mg/kg par jour) peut être discutée en première intention.

### Pemphigoïde bulleuse localisée

Définition : malades ayant moins de dix nouvelles bulles quotidiennes survenant sur un seul territoire anatomique.

Traitement d'attaque :

- propionate de clobétasol : 10g/j en une application quotidienne sur la zone atteinte ;
- traitement à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique (disparition des bulles et cicatrisation des érosions) ;
- schéma de décroissance et traitement d'entretien (voir PB multibulleuse ci-dessus).

Conduite à tenir en cas d'extension après 15 jours de la dose d'attaque :

- augmentation du nombre de tubes de clobétasol à deux voire trois par jour ;
- discuter l'association à du méthotrexate (7,5 à 12,5 mg une fois par semaine ; voie orale ou intramusculaire ou sous-cutanée).

### Pemphigoïde bulleuse corticodépendante ou traitement local impossible

Chez les patients rechutant à plusieurs reprises lors de la décroissance de la corticothérapie locale ou de son arrêt, les traitements suivants pourront être discutés : corticothérapie générale à faible dose, tétracyclines, méthotrexate, autres immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil).

### Pemphigoïde bulleuse corticorésistante

Chez les patients n'étant pas contrôlés malgré une dermocorticothérapie forte de plusieurs semaines, les traitements suivants pourront être discutés :

- méthotrexate (7,5 à 12,5 mg une fois par semaine ; voie orale ou IM ou sous cutané) ;
- autres immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil).

### Cas particuliers des sujets en très mauvais état général

Lorsqu'elle est réalisable, recommander l'utilisation de la dermocorticothérapie forte par propionate de clobétasol et discuter les tétracyclines en cas d'atrophie cutanée majeure ou d'effets secondaires de la corticothérapie locale. Dans le cas contraire une corticothérapie générale à faible dose (prednisone 0,2 à 0,3 mg/kg par jour) peut être proposée.

### Autres soins locaux cutanés

Se référer au guide d'information sur la PB et les soins locaux à l'usage des personnels soignants disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.chu-rouen.fr/crmmba/Guide%20info%20PB%20prof%20Avril%202010.pdf>).

L'utilisation de bains contenant des antiseptiques et/ou de l'amidon de blé est recommandée.

En cas de lésions érosives étendues, celles-ci peuvent être couvertes par des pansements utilisant différents types de compresses, de préférence non adhérentes, pour réduire la surinfection, les douleurs et faciliter la cicatrisation des lésions érosives.

### Chez les patients dénutris

Régime hypercalorique hyperprotidique.

### Vaccinations

Il est conseillé aux patients recevant une corticothérapie générale ou un traitement immunosuppresseur de se faire vacciner contre la grippe saisonnière, la grippe A H1N1 et le pneumocoque.

Certains médicaments immunosuppresseurs contre-indiquent la pratique des vaccins vivants atténués.

### Suivi

Il s'agit d'une maladie chronique évoluant pendant plusieurs années.

Objectifs :

- évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements ;
- planifier la décroissance thérapeutique, la durée du traitement d'entretien et son arrêt.

## Professionnels impliqués

Les spécialistes et professionnels de santé impliqués sont identiques à ceux répertoriés dans la section évaluation initiale.

En particulier, il est souligné que les soins infirmiers nécessaires au traitement local sont habituellement longs (de l'ordre de 30 à 45 minutes : bains antiseptiques, comptage et perçage des bulles, applications de dermocorticoïdes), ce qui nécessite que cet acte indispensable soit correctement rémunéré, car permettant le maintien à domicile de ces patients en évitant l'hospitalisation.

Rythme et contenu des consultations : la fréquence de ces consultations et de la réalisation des examens complémentaires doit être adaptée :

- à l'état clinique du patient ;
- à la sévérité et à l'évolution de la dermatose sous traitement ;
- aux traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables).

L'évaluation de l'efficacité du traitement est avant tout clinique avec un suivi au minimum hebdomadaire jusqu'au contrôle clinique de la maladie, mensuel pendant les trois mois suivants, puis plus espacé (bimestriel ou trimestriel) jusqu'à l'arrêt du traitement.

## Examen clinique

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale ; il s'attachera à préciser :

- si la dermatose est contrôlée cliniquement (absence de prurit et de plaques érythémateuses ou urticariennes ; absence ou très faible nombre de bulles récentes : en pratique, moins de trois nouvelles bulles quotidiennes) ;
- l'absence d'effets indésirables liés au traitement ;
- le degré d'atrophie cutanée, l'existence d'un déséquilibre tensionnel, d'une décompensation cardiaque (corticothérapie) ;
- la survenue de troubles respiratoires, de signes cliniques d'anémie (méthotrexate) ;
- la survenue d'infections, notamment respiratoires (corticothérapie, immunosuppresseurs).

## Examens complémentaires

Ils sont destinés à la surveillance des effets indésirables ; leur nature varie selon les traitements mis en œuvre.

## Arrêt du traitement

La durée du traitement est en moyenne d'un an, sauf en cas de corticorésistance ou de corticodépendance. L'arrêt du

traitement peut être proposé chez un patient en rémission clinique sous faibles doses de corticoïdes per os (prednisone ou équivalent inférieur ou égal à 7 mg/j) ou topiques (propionate de clobétasol inférieur ou égal à 20 g/semaine) ou d'immunosuppresseurs.

Avant arrêt du traitement, on pourra éventuellement vérifier la négativité de l'IFD cutanée et l'absence de titres élevés d'Ac anti-PB180 par Elisa (supérieurs à 27 UI), qui sont des facteurs immunologiques prédictifs d'une rechute après arrêt du traitement (optionnel).

Un dosage de la cortisolémie à huit heures plus ou moins un test au Synacthène® immédiat sont recommandés en fin de traitement chez les patients ayant eu une corticothérapie locale très prolongée.

## Séquelles éventuelles

La PB peut être source de séquelles définitives du fait de ses atteintes propres mais également du fait d'effets secondaires du traitement, pouvant justifier leur demande de reconnaissance ou l'aide des maisons départementales du handicap.

## Information des patients

Les patients ou leur famille doivent être informés sur la maladie, son pronostic, les traitements, leurs éventuels effets indésirables et les examens qui seront réalisés au cours du suivi pour surveiller l'activité de la maladie et dépister d'éventuelles complications (cf. fiches d'informations établies par les centres de référence, <http://www.chu-rouen.fr/crnmba/crnmba.informations.html>).

Les patients doivent être informés de l'existence d'une association de patients (Pemphigus-Pemphigoïde-France ; [www.pemphigus.asso.fr](http://www.pemphigus.asso.fr)). Le but de cette association est de faire connaître la maladie, d'apporter du réconfort et d'échanger l'expérience des malades pour la vie au quotidien, ainsi que d'apporter une diffusion de l'information. Elle peut contribuer ainsi à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les professionnels de santé. Elle peut aider à l'orientation des patients vers les centres de référence ou de compétence.

## Conflit d'intérêt

Aucun.