

# Pemphigoïde bulleuse

**Auteur : Professeur Philippe Bernard<sup>1</sup>**

**Date de création : avril 2001**

**Mise à jour : novembre 2003**

**Editeur scientifique : Docteur Claudine Blanchet-Bardon**

<sup>1</sup>Service de Dermatologie, Hôpital Robert-Debré, Avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France. pbernard@chu-reims.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et de ses synonymes](#)

[Critères diagnostiques](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Prévalence](#)

[Description clinique](#)

[Etiologie](#)

[Prise en charge – traitement](#)

[Références](#)

## Résumé

*La pemphigoïde bulleuse se caractérise cliniquement par des bulles tendues situées sur des plaques érythémateuses, prédominantes sur les membres. Le prurit est généralement intense. Cette dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique est définie, sur le plan immunologique, par une autoimmunisation contre deux protéines de structure de la jonction dermo-épidermique, d'une masse moléculaire de 230 kD (appelée BPAG1 ou AgPB230) et de 180 kD (appelée BPAG2, AgPB180 ou collagène XVII), localisées dans les hémidesmosomes. Elle est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes avec une incidence de plus de 400 nouveaux cas par an en France. Il s'agit d'une maladie grave du sujet âgé, touché avec prédilection ; le taux de mortalité en France demeure élevé (environ 30% après un an de traitement). Cependant, une forme infantile a également été décrite chez l'enfant. Elle apparaît dans la première année de vie. Elle se caractérise par des lésions bulleuses sur une peau érythémateuse ou sur une peau saine, touchant préférentiellement les extrémités. Le traitement le plus approprié dans la PB est la corticothérapie générale qui tend à être remplacée en France par la corticothérapie locale à fortes doses.*

**Mots-clés :** plaques érythémateuses, bulles, maladie auto-immune, corticothérapie

## Nom de la maladie et de ses synonymes

- Pemphigoïde bulleuse (PB) ;
- Pemphigoïde ;
- Pemphigoïde de Lever.

## Définition

C'est une dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique définie sur le plan immunologique par l'existence d'autoanticorps dirigés contre deux protéines de structure: les hémidesmosomes de la jonction dermo-épidermique. Ces protéines dénommées BPAG1 ou AgPB230 et BPAG2, AgPB180 ou collagène XVII sont de masse

moléculaire respective de 230 kD et de 180 kD [8, 14]. Les autoanticorps sont localisés le long de la membrane basale de l'épiderme.

La PB est une maladie retrouvée essentiellement chez le sujet âgé. Néanmoins, des cas ont également rapportés chez l'enfant.

## Critères diagnostiques

Dans les cas typiques, le diagnostic de PB peut être posé sur trois éléments de présomption :

- la clinique (bulles sur base érythémateuse prédominant sur les faces de flexion des membres);

- ❑ l'histologie (clivage sous-épidermique);
- ❑ l'immunofluorescence (IF) directe cutanée (dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme).

Une étude française récente a validé les critères cliniques suivants pour le diagnostic de pemphigoïde bulleuse :

- ❑ âge supérieur à 70 ans ;
- ❑ absence d'atteinte muqueuse ;
- ❑ absence de cicatrices atrophiques ;
- ❑ absence d'atteinte préférentielle de la tête, du cou et de la moitié supérieure du tronc [15].

La présence de 3 de ces 4 critères permet le diagnostic de pemphigoïde bulleuse avec une probabilité supérieure à 90% en cas de dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique avec dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 en IF directe.

Le diagnostic de certitude sera apporté par :

- ❑ la détection d'anticorps sériques anti-membrane basale de l'épiderme, de classe IgG, par IF indirecte sur peau humaine normale séparée par le NaCl molaire, qui se fixent au toit de la zone de clivage [4] ;
- ❑ la caractérisation des autoanticorps sériques spécifiques par immunotransfert, détectables dans environ 80 % des cas de pemphigoïde ; ils réagissent avec l'un des deux antigènes-cible hémidesmosomiaux : l'AgPB230 et/ou l'AgPB180 [8,14] ;
- ❑ l'immunomicroscopie électronique directe réalisée à partir d'une biopsie cutanée qui montre des dépôts immuns (IgG, C3) dans la partie haute de la lamina lucida [4].

Des techniques sérologiques de détection des anticorps anti-PB230 et surtout anti-PB180 par méthode ELISA ont été développées très récemment. Cette dernière méthode permet de révéler la présence d'anticorps anti-PB180 dans plus de 90% des sérums de patients atteints de pemphigoïde bulleuse, notamment des anticorps réagissant avec le domaine NC16a de l'AgPB180. Les sites épitopes semblent cependant multiples sur le domaine extracellulaire de l'AgPB180. Ces techniques très sensibles sont encore du domaine de la recherche.

### Diagnostic différentiel

Dans les cas atypiques, c'est-à-dire principalement en cas d'atteinte muqueuse prédominante, de topographie inhabituelle ou d'évolution cicatricielle des lésions bulleuses, d'autres dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques avec dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 (pemphigoïde cicatricielle, épidermolyse bulleuse acquise) seront éliminées par des examens immunopathologiques

plus sophistiqués (immunomicroscopie électronique, IF indirecte sur peau séparée par le NaCl molaire, immunotransfert).

### Prévalence

La pemphigoïde bulleuse est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes. Elle représente 70% des dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques avec une incidence annuelle de plus de 400 nouveaux cas en France [2]. Elle touche surtout le sujet âgé (âge moyen en France : entre 75 et 80 ans). De très rares cas familiaux ont été rapportés. Elle est très rare chez l'enfant ; une cinquantaine de cas seulement ont été rapportés. [5]

### Description clinique

La maladie se caractérise cliniquement par des bulles tendues, à contenu clair, souvent de grande taille, survenant essentiellement en bordure de plaques érythémateuses [10]. Le prurit est généralement intense. Les lésions sont symétriques avec une prédilection pour les faces de flexion des membres, la face antéro-interne des cuisses et l'abdomen. Les lésions muqueuses sont rares, atteignant essentiellement la muqueuse buccale (10 à 20% des cas). Le signe de Nikolski est absent. L'évolution se fait par poussées successives, les bulles guérissant sans laisser de cicatrices. L'atteinte de l'état général est inconstante. Elle dépend de l'étendue des lésions ainsi que de la sévérité et de l'ancienneté du prurit. De nombreuses formes cliniques ont été décrites comme par exemple celles à type de lésions vésiculeuses évoquant une dermatite herpétiforme, celles de lésions végétantes des grands plis, celles de lésions à type de prurigo nodulaire, voire d'érythrodermie, ou les formes localisées.

Diverses maladies dysimmunitaires ont été décrites à partir de cas isolés en association avec la pemphigoïde bulleuse (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, cirrhose biliaire primitive, pemphigus vulgaire, etc.). Bien que s'intégrant parfois dans le cadre d'une « maladie auto-immune multiple », ce type d'association est souvent fortuit. Par contre, l'incidence du diabète et du psoriasis a été démontrée comme étant significativement augmentée au cours de la pemphigoïde bulleuse dans une étude cas-témoins.

L'association pemphigoïde bulleuse-cancer a été l'objet de nombreuses études. La conclusion actuelle est qu'il n'existe pas de risque significativement augmenté de cancer chez des patients atteints de pemphigoïde bulleuse par rapport à des patients d'âge comparable.

La PB de l'enfant apparaît dans la première année de vie. Elle se caractérise par des lésions bulleuses sur une peau érythémateuse ou sur une

peau saine, touchant préférentiellement les extrémités.

En 2002, Fisler *et al.* ont proposé une classification de la PB infantile en 2 sous-entités :

- PB infantile
- PB vulvaire localisée

La PB vulvaire localisée se guérit sans laisser de cicatrices. La forme diffuse est également de bon pronostic. [7]

### **Etiologie**

La pemphigoïde bulleuse est une maladie auto-immune spécifique, les cibles antigéniques appartenant tous à la jonction dermo-épidermique humaine normale [13]. Les mécanismes aboutissant chez le sujet âgé à la rupture de tolérance vis-à-vis des protéines de l'hémidesmosome sont encore inconnus. Au sein de l'hémidesmosome, les molécules reconnues par les autoanticorps sont deux protéines de structure normalement présentes dans la jonction dermo-épidermique : l'AgPB230, strictement intracellulaire, et l'AgPB180, transmembranaire avec un important domaine extracellulaire. La démonstration formelle, dans un modèle animal (souris), du caractère pathogène des anticorps anti-AgPB180, lesquels possèdent un domaine extra-cellulaire directement accessible à l'action des autoanticorps, est très récente [11]. Par contre, aucune preuve définitive n'a pu être jusqu'à présent apportée en faveur du caractère pathogène direct des autoanticorps anti-AgPB230, dirigés contre une protéine hémidesmosomale strictement intracytoplasmique donc en principe inaccessible à l'action directe des autoanticorps.

Des observations isolées ont suggéré que la maladie pouvait parfois être induite par la puvathérapie (photo-chimiothérapie) ou par des médicaments (spironolactone, bumétamide, fluoxétine, etc.). Une étude épidémiologique cas-témoins a suggéré un rôle inducteur potentiel de la spironolactone et, à un degré moindre, des neuroleptiques [1].

L'étiologie de la PB chez l'enfant également inconnue. Cependant, la prise de certains médicaments et la vaccination ont été incriminées dans certains cas. [5]

### **Prise en charge – traitement**

Des études récentes menées en France ont montré que le pronostic vital de la pemphigoïde bulleuse était très médiocre, avec des taux de mortalité supérieurs à 30% après un an de traitement [3,12]. Si le caractère péjoratif de la présence d'anticorps sériques anti-AgPB180 a été suggéré [3], le mauvais pronostic vital de la pemphigoïde semble en fait surtout lié aux effets secondaires de la corticothérapie générale, fréquents et graves chez ces malades âgés [12]. Néanmoins la guérison peut être obtenue, en

l'absence de complication, dans des délais variant entre 1 et 5 ans.

Dans les formes sévères, étendues et évolutives de pemphigoïde, le traitement de première intention est la corticothérapie en monothérapie. La corticothérapie générale (prednisone : 1 mg/kg/jour) est encore le traitement de référence pour beaucoup d'auteurs, notamment anglo-saxons ou nord-américains [6]. En France, la corticothérapie locale tend à remplacer la corticothérapie générale, à la stricte condition d'utiliser de fortes doses de dermocorticoïdes en traitement d'attaque (30 à 40 g de propionate de clobetasol par jour). Quel que soit le type de corticothérapie utilisé, la dose d'attaque est maintenue environ un mois et jusqu'à cicatrisation complète des lésions post-bulleuses. L'efficacité du traitement est évaluée de manière hebdomadaire sur le nombre de nouvelles bulles quotidiennes. Ensuite, la corticothérapie est diminuée progressivement sur une période de 4 à 6 mois jusqu'à une dose d'entretien (5 à 7 mg/jour de prednisone ou 20 à 30 g de propionate de clobetasol par semaine). Elle sera ensuite maintenue quelques mois puis arrêtée. En cas de corticorésistance ou de corticodépendance, un traitement immunosuppresseur adjuvant sera envisagé (azathioprine ; 100 à 150 mg/jour). En cas de corticorésistance initiale chez un malade présentant une pemphigoïde très sévère, des échanges plasmatiques peuvent être proposés. Les formes localisées, pauci-bulleuses et/ou peu évolutives de pemphigoïde doivent être traitées en première intention par corticothérapie locale en utilisant des dermocorticoïdes de niveau I. [9]

Le traitement des deux formes infantiles définies par Fisler *et al.* grâce à des corticostéroïdes systémiques ou locaux est d'autant plus efficace qu'il est commencé tôt, avant que la maladie ne s'étende. [7]

Un [essai clinique sur la BP](#) est actuellement mené en France. Il vise à évaluer les critères d'arrêt de la corticothérapie dans la forme adulte.

### **Références**

- 1) Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, Salagnac V, Lok C, Roujeau JC. Drugs associated with bullous pemphigoid : a case-control study. Arch Dermatol 1996,132:272-6.
- 2) Bernard P, Vaillant , Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, Lorette G, Bonnetblanc JM, Prost C. Incidence and distribution of subepidermal bullous skin disorders in three french regions. Arch Dermatol 1995,131: 48-52.
- 3) Bernard P, Bedane C, Bonnetblanc JM. Anti-BP180 autoantibodies as a marker of poor prognosis in bullous pemphigoid: a cohort analysis of 94 elderly patients. Br J Dermatol 1997,136:694-698.

- 4) Bernard P, Bedane C. Bullous and cicatricial pemphigoid in Atlas of immunopathology of the skin, Kanitakis, Vassilieva & Woodley Ed, Chapman & Hill, London 1998.
- 5) Erbagci Z. Childhood bullous pemphigoid following hepatitis B immunization. *J Dermatol*. 2002,29:781-5.
- 6) Fine JD. Management of autoimmune bullous diseases. *N Engl J Med* 1995,333:1475-84.
- 7) Fisler RE, Saeb M, Liang MG, Howard RM, McKee PH. Childhood bullous pemphigoid: a clinicopathologic study and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2003, 25:183-9.
- 8) Guidice GJ, Emery DJ, Diaz LA. Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP180. *J Invest Dermatol* 1992,99:243-50
- 9) Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, Vaillant L, D'Incan M, Plantin P, Bedane C, Young P, Bernard P; Bullous Diseases French Study Group. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 2002,31;346:321-7.
- 10) Lever WF. Pemphigus and pemphigoid : a review of the advances made since 1964. *J Am Acad Dermatol* 1979,1:2-30
- 11) Liu Z, Diaz LA, Troy JL et al. A passive transfer model of the organ-specific auto-immune disease : bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen BP180. *J Clin Invest* 1993,92: 2480-88.
- 12) Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Enginger V, Bernard P. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998,134:465-9.
- 13) Salmon-Ehr V, Bernard P. Physiopathologie des dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction dermo-épidermique. *Ann Dermatol Vénérolog* 1998,125:817-23.
- 14) Tanaka T, Parry DA, Klaus-Kovtun V, Steinert PM, Stanley JR. Comparison of molecularly cloned bullous pemphigoid antigen to desmoplakin I confirms that they define a new family of cell adhesion junction plaque proteins. *J Cell Biol* 1991,266:12555-59
- 15) Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Thomine E, Bertrand P, Lok C, Roujeau JC. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998, 134:1075-80.