



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Maladies bulleuses auto-immunes Pemphigus

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

PNDS

[Cliquez ici](#)

LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

[Cliquez ici](#)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE MÉDECIN - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Maladies bulleuses auto-immunes

Pemphigus

**Protocole national de diagnostic et de soins
pour les maladies rares**

Janvier 2011

Le guide médecin et la liste des actes et prestations sont
téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en Janvier 2011.
© Haute Autorité de Santé – 2011

Sommaire

Synthèse à destination des médecins traitants	4
1 Les maladies bulleuses auto-immunes	4
2 Le pemphigus	5
Guide	9
1 Introduction	9
2 Évaluation initiale	9
3 Prise en charge thérapeutique	14
4 Suivi	18
5 Information des patients	22
Annexe 1. Indice de Karnofsky	24
Annexe 2. Examens nécessaires à la mise en place et au suivi des traitements	25
Annexe 3. Coordonnées des centres de référence et de l'association de patients	29
1 Centres de référence	29
2 Association de patients	31
Participants	32

Synthèse à destination des médecins traitants

1 Les maladies bulleuses auto-immunes

Les maladies bulleuses auto-immunes constituent un groupe hétérogène de maladies à la fois très diverses, peu fréquentes et de pronostic variable, parfois sévère. Elles sont secondaires à des lésions de différents constituants de la peau : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique ou le derme superficiel. Ces lésions résultent d'une réaction auto-immune et ont pour conséquence clinique la formation de bulles cutanées ou des muqueuses externes.

Le médecin généraliste doit évoquer une maladie bulleuse auto-immune et orienter le patient vers un dermatologue face aux signes cliniques suivants :

- dysphagie avec érosions buccales chroniques ne guérissant pas spontanément en quelques jours, ou survenant en dehors d'un contexte d'introduction médicamenteuse récente ;
- éruption bulleuse ou urticarienne ou eczématiforme chronique (ne guérissant pas spontanément en quelques jours), survenant chez un patient âgé ;
- éruption urticarienne ou eczématiforme ou bulleuse survenant chez une femme enceinte ;
- conjonctivite chronique d'évolution synéchiante ;
- éruption bulleuse ne guérissant pas spontanément (ou sous antibiotiques) en quelques jours chez un enfant ;
- prurit persistant sans explication chez un sujet jeune, surtout si diarrhée ou contexte de malabsorption.

Les principaux éléments du diagnostic des différentes maladies bulleuses auto-immunes figurent dans le tableau 1.

Le présent PNDS décrit la prise en charge du pemphigus.

2 Le pemphigus

Le pemphigus est une dermatose auto-immune intra-épidermique caractérisée par des auto-anticorps généralement dirigés contre les desmoglénines 1 (pemphigus superficiel) et/ou 3 (pemphigus vulgaire, caractérisé par un clivage intra-épidermique profond), protéines transmembranaires constitutives des desmosomes.

Le pemphigus vulgaire se manifeste par des érosions buccales et/ou des autres muqueuses et des bulles flasques en peau saine associées à une importante fragilité cutanée (signe de Nikolsky). Dans le pemphigus superficiel, il n'y a pas d'atteinte muqueuse. Le pemphigus paranéoplasique est beaucoup plus rare, mais souvent grave, accompagnant des hémopathies, maladies de Castelman ou thymomes et se compliquant parfois d'une atteinte pulmonaire pouvant menacer le pronostic vital. Le diagnostic est confirmé par l'aspect histologique (bulle intra-épidermique, acantholyse) et l'immunofluorescence directe (dépôts en résille intra-épidermiques). Le taux d'anticorps circulants, mesurable en immunofluorescence ou par méthode ELISA, est corrélé à l'évolution clinique.

Le traitement repose sur le type de pemphigus (superficiel, profond) et l'étendue de la maladie. Il utilise fréquemment la corticothérapie générale pendant une durée prolongée. L'adjonction d'immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, méthotrexate) est souvent utile à visée d'épargne cortisonique. La dapsons est efficace dans le pemphigus superficiel. Le rituximab est probablement un traitement d'avenir, au moins pour les pemphigus graves.

Quand suspecter un diagnostic de pemphigus ?

Y penser chez un patient présentant :

- des érosions buccales douloureuses et traînantes, associées à l'apparition secondaire de bulles flasques sur peau saine ;
- une éruption bulleuse associée à une hémopathie, une maladie de Castelman ou un thymome.

Quelle conduite à tenir

- Adresser le patient à un dermatologue pour la réalisation d'une biopsie cutanée avec immunofluorescence directe.
- Ne pas démarrer un traitement (surtout si corticothérapie générale) sans que le diagnostic ne soit confirmé. Le risque est la négativation des examens immunologiques, en particulier l'immunofluorescence directe.

- Ne pas négliger la symptomatologie buccale et l'attribuer faussement à des aphtes banaux.

Implication du médecin traitant dans le suivi du patient

- Surveillance de la régression des lésions sous traitement.
- Maintien de l'état nutritionnel au début de la maladie avant la cicatrisation des lésions muqueuses.
- Surveillance de la corticothérapie et du traitement immunosuppresseur.

Tableau 1 – Éléments du diagnostic des différentes maladies bulleuses auto-immunes

Maladie	Contexte	Lésion élémentaire	Prurit	Signes associés	Atteinte des muqueuses	Diagnostic	Traitement
Dermatite herpétiforme	Maladie coéliqua connue ou pas, enfants, adultes jeunes	Vésicules ou excoriations peu spécifiques	++ (premier symptôme)	Pas de signe de Nikolsky*	0	Biopsie avec IFD Anticorps antitransglutaminase, antiendomysium	Regime sans gluten Disulone Réponse fréquente.
Dermatose à IgA linéaire	Enfants surtout, adultes : origine médicamenteuse (vancomycine)	Bulle tendue sur peau saine ou urticarienne (atteinte du siège chez l'enfant)	+	Pas de signe de Nikolsky*	Rare chez enfant Possible chez adulte	Biopsie avec IFD	- Arrêt si médicament inducteur - Disulone ou corticoïdes <i>per os</i>
Épidermolyse bulleuse acquise	Adulte	Bulle en peau saine (zones de frottement ++)	0	Kystes milium	Fréquente	Biopsie avec IFD, IME directe	Immunosuppresseurs +/- corticoïdes
Pemphigoïde de la grossesse (pemphigoïde <i>gestationis</i>)	Grossesse 2 ^e ou 3 ^e trimestre	Bulle sur fond érythémateux (abdomen : péri-ombilicale)	+++	Plaques urticariennes (abdomen)	0	Biopsie avec IFD AC anti-BPAG2 (ELISA)	Dermocorticoïdes +/- corticoïdes <i>per os</i>
Pemphigoïde-bulleuse	Sujets âgés Association maladies neurologiques grabatisantes	Bulle tendue lésions urticariennes	+++ parfois initial	Pas de signe de Nikolsky* Parfois : lésions purement	Rare	Biopsie avec IFD Anticorps sériques anti-peau* (IFI et ELISA anti-BPAG1-2)	Dermocorticoïdes seuls Rarement : corticoïdes <i>per os</i> ou immunosup-

	(démence, AVC, M de Parkinson)			urticariennes ou eczématiformes			presseurs
Pemphigoïde cicatricielle Syn : Pemphigoïde des muqueuses	Sujets âgés	Synéchies oculaires Érosions buccales (dysphagie), ou génitales Évolution cicatricielle	0	Atteinte cornée, pharynx, œsophage	Prédominante	Biopsie avec IFD IME	Disulone Immunosuppresseurs, +/- corticoïdes <i>per os</i>
Pemphigus	Contexte d'auto-immunité	Bulle flasque sur peau saine, Érosions buccales, dysphagie +++	0	Signe de Nikolsky*	Au cours du pemphigus vulgaire	Biopsie avec IFD Anticorps sériques anti-peau* (IFI et ELISA anti-desmogléines)	Corticoïdes oraux Immunosuppresseurs

*Signe de Nikolsky : décollement provoqué par le frottement cutané en peau saine

Guide

1 Introduction

L'objectif de ce protocole national de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de pemphigus.

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (médecin traitant : médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de pemphigus, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

L'annexe bibliographique élaborée par les centres de référence est disponible sur le site Internet des centres de référence (<http://www.chu-rouen.fr/crnmba/>).

2 Évaluation initiale

L'examen clinique initial doit rechercher les éléments nécessaires au diagnostic de pemphigus, ainsi qu'au dépistage des comorbidités.

2.1 Objectifs principaux

- confirmer le diagnostic de pemphigus ;
- recherche de facteurs de risque, des facteurs de gravité et de comorbidités éventuelles ;

- préciser le type d'atteinte initiale (cutanée, muqueuse) et son étendue ;
- évaluer le pronostic en fonction de l'âge, de l'étendue des lésions et de l'état général (voir annexe 1, indice de Karnofsky) ;
- poser les indications thérapeutiques.

2.2 Professionnels impliqués

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

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

- le dermatologue libéral ;
- le médecin traitant ;
- tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique (diabétologue, cardiologue, stomatologue, ophtalmologiste, ORL, gastro-entérologue, gynécologue, urologue, proctologue, rhumatologue) ;
- l'infirmier(ère) libéral(e) en cas de soins locaux ;
- le (la) diététicien(ne), le kinésithérapeute, souvent impliqués dans la prise en charge ;
- le psychologue.

2.3 Examen clinique

► Interrogatoire des patients

- Il précise les antécédents hématologiques, néoplasiques, endocriniens, cardio-vasculaires et infectieux pour rechercher des facteurs de risque de complication du traitement corticoïde et éventuellement immunosuppresseur.
- Il précise la date d'apparition des symptômes.
- Il recherche un éventuel désir de grossesse ou, au contraire, la prise d'une contraception (en particulier si un traitement immunosuppresseur est envisagé).
- Il précise les signes fonctionnels, douleurs, prurit, intensité de la dysphagie, perte de poids.
- Il apprécie la tolérance psychologique, souvent médiocre en particulier chez les femmes jeunes, par crainte des effets secondaires du traitement, en particulier des corticoïdes.

- Il recherche les prises médicamenteuses récentes (médicaments possiblement inducteurs, en particulier : D pénicillamine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta-bloquants, pénicillines, phénylbutazone, pyritinol, thiopronine). Il recherche également des prises médicamenteuses concomitantes pouvant interférer avec le traitement du pemphigus.

► **Examen physique**

Il recherche des éléments objectifs nécessaires au diagnostic.

Pemphigus vulgaire (profond)

- débute le plus souvent par des **lésions muqueuses** : atteinte buccale (érosions douloureuses, traînantes, pouvant gêner l'alimentation), plus fréquente que les atteintes génitale et oculaire. Des érosions œsophagiennes et rectales sont également possibles ;
- **atteinte cutanée** (plusieurs semaines ou plusieurs mois après les érosions muqueuses) : **bulles flasques** à contenu clair, siégeant en peau non érythémateuse laissant rapidement place à des érosions post-bulleuses cernées par une collerette épidermique. Les lésions peuvent être localisées ou généralisées et prédominent aux points de pression, dans les grands plis, sur le visage et le cuir chevelu ainsi qu'au niveau des extrémités. Elles sont habituellement peu ou pas prurigineuses ;
- **signe de Nikolsky** en peau péribulleuse et parfois en peau saine ;
- **atteinte unguéale** non rare.
- Le pemphigus végétant est une forme clinique rare de PV caractérisée par l'évolution végétante des lésions et par leur disposition en regard des grands plis. Il peut se présenter sous 2 formes : le pemphigus végétant de type Neumann et le pemphigus végétant de type Hallopeau.

Pemphigus superficiel

- atteinte cutanée : bulles très fugaces remplacées par des lésions squamo-croûteuses sur les zones séborrhéiques (thorax, visage, cuir chevelu, région interscapulaire) pour le pemphigus séborrhéique et de localisation plus diffuse dans le pemphigus foliacé sporadique ou endémique (« *Fogo Selvagem* » brésilien, pemphigus tunisien) ;
- pas d'atteinte muqueuse ;
- signe de Nikolsky positif.

Pemphigus paranéoplasique

- à évoquer dans un contexte de prolifération maligne, notamment d'hémopathie lymphoïde (lymphome non hodgkinien), thymome ou maladie de Castelman ;
- atteinte muqueuse : initiale parfois isolée, érosions traînantes et douloureuses à l'origine d'une dysphagie. Atteintes conjonctivale (conjonctivite pseudo-membraneuse) et génitale fréquentes. Atteinte du pharynx, fosses nasales, muqueuses œsophagienne et intestinale ;
- atteinte cutanée polymorphe.

Il évalue l'étendue des lésions cutanées et muqueuses, le nombre de muqueuses atteintes et la gêne fonctionnelle (dysphagie, perte de poids).

Il évalue l'état général et les comorbidités :

- poids ;
- mesure de la pression artérielle ;
- évaluation de l'état général (voir annexe 1, indice de Karnofsky), des comorbidités (cardio-vasculaires, ostéo-articulaires, néoplasiques, diabète...).

2.4 Examens complémentaires

► Confirmer le diagnostic de pemphigus

Le diagnostic de pemphigus repose sur la réalisation d'une biopsie cutanée pour histologie et immunofluorescence directe, et sur la mise en évidence d'anticorps sériques antidesmogléine 1 et/ou antidesmogléine 3 par immunofluorescence indirecte, immunotransfert et/ou ELISA.

► Biopsies cutanées

- prélèvement cutané comportant une bulle intacte et récente (à mettre dans un flacon de formol) pour analyse histopathologique de routine : acantholyse avec clivage intra-épidermique supra-basal au cours des pemphigus vulgaires, et dans la couche granuleuse pour les pemphigus superficiels ;
- prélèvement cutané en peau péribulleuse (à mettre dans un cryotube pour transport dans une bonbonne d'azote liquide ou un flacon de liquide de Michel) pour l'analyse en immunofluorescence directe (IFD) : mise en évidence de dépôts

d'IgG et de C3 à la surface des kératinocytes prenant un aspect en « résille » ou en « mailles de filet » dans les cas de pemphigus vulgaire ou de pemphigus superficiel. Ces dépôts sont parfois associés à des dépôts linéaires d'IgG et parfois de C3 le long de la jonction dermo-épidermique, évocateurs de pemphigus paranéoplasique.

La positivité de l'IFD est indispensable pour porter le diagnostic de pemphigus.

► Examens sérologiques

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

- IFI sur peau humaine normale ou sur œsophage ou langue de rat ou œsophage de singe : recherche d'anticorps antiépiderme (anticorps antistance intercellulaire *(recommandé car leur taux, qui est parallèle à l'étendue des lésions, a une certaine valeur pronostique [une absence d'AC ou des taux très faibles sont en principe garants d'une évolution favorable sous traitement], peut être remplacé par l'ELISA si celui-ci est disponible)*). La recherche d'Ac par la technique IFI est positive dans 80 % des cas environ ;
- recherche d'anticorps antidesmogléine 1 (Dsg1) (pemphigus superficiel) et/ou anticorps antidesmogléine 3 (Dsg3) (pemphigus vulgaire) par test ELISA (kit commercial disponible) *(recommandé car parallèle à la sévérité des lésions (cf. remarque ci-dessus et valeur pronostique en faveur de rechute, aidant à guider le traitement)*). La recherche d'Ac par la technique ELISA est positive dans 90 % des cas environ.

► 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 :

- **IFI sur vessie de rat** en cas de suspicion de pemphigus paranéoplasique ;
- **immunoblot** sur extraits épidermiques : mise en évidence d'anticorps dirigés contre :
 - la desmogléine 1 (165 kDa) au cours des pemphigus superficiels et/ou la desmogléine 3 (130 kDa) au cours des pemphigus vulgaires,
 - l'envoplakine (210 kDa), la périplakine (190 kDa), les desmoplakines 1 (250 kDa) et 2 (210 kDa) (21), la BPAG1 (230 kDa), la plectine (500 kDa) au cours des pemphigus paranéoplasiques.

L'immunoblot ne sera demandé qu'en cas de suspicion de pemphigus paranéoplasique ou de tableau discordant entre la clinique et l'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 pourront 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 (cf. annexe 2)**

► **Autres examens**

À discuter en fonction des points d'appel :

- électrophorèse des protéines (suspicion de pemphigus paranéoplasique) ;
- prélèvements bactériologiques ;
- panoramique dentaire systématique si atteinte buccale ;
- épreuves fonctionnelles respiratoires (si diagnostic de pemphigus paranéoplasique) ;
- scanner abdomino-pelvien-thoracique (si diagnostic de pemphigus paranéoplasique) ;
- fibroscopie digestive haute ;
- coloscopie, anoscopie.

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

La longue durée prévisible de la corticothérapie éventuellement associée à des immunosuppresseurs rend la prise en charge thérapeutique particulièrement délicate, du fait du risque élevé de survenue d'effets secondaires pendant le traitement.

Le contrôle de l'éruption bulleuse puis la cicatrisation des lésions cutanées et/ou muqueuses est l'objectif essentiel en essayant de minimiser autant que possible les effets indésirables graves des traitements.

Le traitement a pour objectifs :

- de cicatriser l'éruption bulleuse et de faire disparaître la gêne fonctionnelle liée à la maladie ;
- de prévenir/limiter strictement l'apparition de récurrences ;

- d'améliorer la qualité de vie des patients ;
- de limiter les effets secondaires très fréquents liés à la durée prolongée habituelle des traitements.

3.2 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.

Cette prise en charge est coordonnée par le dermatologue (en règle générale : hospitalier) en lien avec le dermatologue libéral, 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 les mêmes que ceux répertoriés dans la section évaluation initiale (cf. § 2.2). Les professionnels de santé peuvent consulter les informations et les recommandations de prise en charge sur le site Web du centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes <http://www.chu-rouen.fr/crnmba/>

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.

3.3 Proposition de prise en charge thérapeutique

► Pemphigus de sévérité modérée

Ils se définissent ainsi :

- pemphigus superficiel peu étendu (lésions cutanées inférieures à 5 % de surface corporelle) ;
- pemphigus vulgaire avec atteinte buccale peu étendue et lésions cutanées modérées (inférieures à 5 %).

Proposer en première intention

Pemphigus SUPERFICIEL

- Dapsone¹ : début à 50 à 100 mg/j puis adaptation de la posologie selon la tolérance et la réponse clinique. La dapsone est souvent associée aux dermocorticoïdes.

Ou

- Dermocorticoïdes : les dermocorticoïdes de niveau très fort (propionate de clobétasol) peuvent (rarement) être utilisés seuls dans les formes très paucilésionnelles et lorsque les taux d'Ac circulants sont très faibles ou nuls.

Ou

- Protocole de « Lever faible »
 - 1^{re} année : azathioprine 100 mg/j ou mycophénolate mofétil² 2g/j et prednisone 40 mg 1 jour sur 2 ;
 - 2^e année : maintien inchangé de l'azathioprine ou du mycophénolate mofétil et baisse progressive de la prednisone (10 à 15 % toutes les 3 semaines pendant 1 an) avec arrêt en fin de 2^e année,
 - 3^e année : diminution de l'immunosuppresseur (de moitié à 6 mois) puis arrêt à la fin de la 3^e année.

Ou

- Corticothérapie générale : prednisone 1 mg/kg/j.

Pemphigus VULGAIRE

- Dermocorticoïdes : les dermocorticoïdes de niveau très fort, peuvent (rarement) être utilisés seuls dans les formes très paucilésionnelles et lorsque les taux d'Ac circulants sont très faibles ou nuls.

Ou

- Protocole de « Lever faible » (voir pemphigus superficiel).

Ou

- Corticothérapie générale : prednisone 1 mg/kg/j.

► PEMPHIGUS ÉTENDUS ou SÉVÈRES

Ils se définissent ainsi :

- atteinte muqueuse :
 - plurimuqueuse : ORL, œsophage,
 - buccale étendue ou dysphagie intense ayant entraîné une perte de poids ;
- et/ou atteinte cutanée : supérieure à 5 % de la surface corporelle.

¹ Hors AMM

² Hors AMM

Proposer en première intention

- **Corticothérapie générale seule** : prednisone 1 à 1,5 mg/kg/j.

Ou

- Corticothérapie générale (prednisone 1 à 1,5 mg/kg/j), d'emblée associée à un immunosuppresseur, notamment en cas de risque accru de complications de la corticothérapie.

Recommandations sur le choix de l'immunosuppresseur :

Azathioprine (1 à 3 mg/kg/j) ou mycophénolate mofétil³ (2 à 3 g/j) ou méthotrexate (15-25 mg/sem).

N.B. : le cyclophosphamide en bolus ou *per os* n'est pas recommandé en 1^{re} intention du fait de nombreux effets secondaires.

► **Traitements associés**

Traitements locaux (à utiliser en association aux traitements systémiques)

1. Soins locaux cutanés

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

De façon habituelle, les lésions érosives sont traitées par des applications de dermocorticoïdes.

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.

2. Traitements locaux pouvant être appliqués sur la muqueuse buccale

À n'utiliser que si les lésions sont accessibles :

- préparation magistrale avec une corticothérapie locale de niveau très fort (clobéatasol) associée à de l'Orabase® à appliquer directement sur les lésions ;
- clobéatasol gel ;
- bains de bouche avec prednisolone effervescent ou spray corticoïde ;
- injections locales de corticoïdes⁴ (à discuter sur des lésions récalcitrantes de la muqueuse jugale, situation exceptionnelle).

On peut y associer des gels contenant un anesthésique local.

³ Hors AMM

⁴ Hors AMM

Les soins dentaires doivent être réalisés autant qu'il est possible en dehors des poussées de la maladie. Ils doivent être peu agressifs pour la muqueuse buccale. L'appareillage ou sa modification ne seront envisagés qu'après mise en rémission de la maladie.

Autres traitements associés

- soins locaux antiseptiques et pansements protecteurs (interfaces, hydrocellulaires, pas de pansements collants) si lésions cutanées étendues ;
- antalgiques ;
- prise en charge nutritionnelle avec l'aide d'un(e) diététicien(ne) ou d'un nutritionniste si dénutrition liée à la dysphagie ou si régime nécessité par la corticothérapie générale (régime sans sel, pauvre en glucides et lipides) ;
- mesures associées habituellement à la corticothérapie prolongée :
 - régime sans sel, pauvre en glucides et lipides,
 - supplémentation en calcium, vitamine D,
 - supplémentation en potassium à adapter au ionogramme sanguin ;
- contraception si recours à un immunosuppresseur ;
- soutien psychologique si demande (à proposer) ;
- kinésithérapie (souvent nécessaire si corticothérapie générale prolongée).

► 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.

4 Suivi

Il s'agit d'une maladie chronique évoluant pendant plusieurs années, justifiant la prise en charge au titre de l'ALD non seulement des examens et traitements se rapportant directement à la maladie (y compris ceux faisant appel à des spécialistes autres que dermatologues), mais également ceux se rapportant aux maladies associées et aux éventuelles complications du traitement.

4.1 Objectifs

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

► Suivi à court terme - But initial = contrôle de la maladie

Définition

Le contrôle sera jugé au bout de 3 semaines de traitement :

- absence de survenue de nouvelles lésions ;
- début de la cicatrisation des anciennes lésions.

L'évolution est en général lentement favorable, nécessitant souvent un délai de 3 à 6 mois pour obtenir la cicatrisation complète des lésions.

Conduite à tenir si pas de contrôle à 3 semaines (selon le consensus d'experts)

- pour les patients traités par 1 mg/kg/j de prednisone : augmenter à 1,5 mg/kg/j en y associant éventuellement un immunosuppresseur ;
- pour les patients traités initialement par 1,5 mg/kg/j de prednisone : associer un immunosuppresseur :
 - 1^{re} intention : azathioprine (1 à 3 mg/kg/j) ou mycophénolate mofétil⁵ (2 à 3 g/j),
 - 2^e intention : cyclophosphamide *per os*⁶ (1 à 3 mg/kg/j) ou en bolus IV mensuels (500 à 4 000 mg/m²) ;
- pour les patients traités initialement par 1,5 mg/kg/j de prednisone et un immunosuppresseur, on peut proposer :
 - bolus de méthylprednisolone IV⁷ : 1 g /j pendant 5 jours,
 - et/ou rituximab⁸ (indication en cas de cortico-résistance, cortico-dépendance ou de contre-indication aux corticoïdes) : 1 g IV à renouveler une fois 15 jours après la première perfusion en arrêtant l'immunosuppresseur,
 - et/ou immunoglobulines intraveineuses⁹ : 2 g/kg/mois avec une évaluation de l'efficacité après 5-6 cycles. La dose est délivrée en 2 jours si la fonction rénale est normale et en 5 jours pour les sujets à risque. Les sujets à risque sont les insuffisants rénaux, les sujets âgés

⁵ Hors AMM

⁶ Hors AMM

⁷ Hors AMM

⁸ Protocole thérapeutique temporaire

⁹ Protocole thérapeutique temporaire

avec hypovolémie et hyperviscosité, les sujets obèses et les patients sous médicaments néphrotoxiques.

► **Suivi à moyen terme - Décroissance de la corticothérapie et traitement des rechutes**

Conduite à tenir après obtention du contrôle initial

Diminution progressive des corticoïdes :

- de 10 % toutes les 3 semaines jusqu'à 15 mg/j ;
- en dessous de 15 mg/j, diminuer de 1 mg toutes les 3 à 4 semaines ; la décroissance sera d'autant plus lente qu'il persiste un taux résiduel d'anticorps antistance intercellulaire ou un taux d'anticorps antidesmogléines 1 supérieur à 50 UA/ml (situation où le risque de rechute cutanée est augmenté).

N.B. : la persistance de taux élevés d'anticorps anti-Dsg1 en ELISA a une valeur prédictive positive en faveur d'une rechute cutanée plus élevée que la persistance d'anticorps anti-Dsg3 en faveur d'une rechute muqueuse.

Conduite à tenir en cas de rechute

Définition : apparition d'au moins 3 nouvelles lésions en 1 mois ne guérissant pas spontanément en 1 semaine.

Conduite à tenir :

- réaugmenter la corticothérapie si possible de façon modérée jusqu'à l'obtention du contrôle des lésions puis reprendre la décroissance progressive ;
- si corticothérapie isolée : rajouter un immunosuppresseur (surtout en cas de rechute précoce survenant malgré une dose encore élevée de corticothérapie) ;
- une première rechute survenant en fin de traitement à une dose faible à très faible de corticothérapie n'implique pas nécessairement le recours à un immunosuppresseur ;
- si corticothérapie déjà associée à un immunosuppresseur : discuter le changement d'immunosuppresseur ou l'utilisation de rituximab¹⁰.

Durée du traitement immunosuppresseur

Habituellement : 2 à 4 ans.

La prolongation du traitement immunosuppresseur augmente le risque d'effets secondaires.

¹⁰ Protocole thérapeutique temporaire

(!) Erreurs à éviter

- exiger un contrôle et une cicatrisation rapide des lésions (risque d'escalade thérapeutique induite) ;
- exiger une cicatrisation complète des lésions avant de débiter la décroissance de la corticothérapie ;
- diminuer ou sevrer trop rapidement la corticothérapie (rechutes fréquentes en dessous de 15-20 mg/j), pas de sevrage habituellement avant 18 mois de traitement.

4.2 Professionnels impliqués

Les spécialistes et professionnels de santé impliqués sont les mêmes que ceux répertoriés dans la section évaluation initiale (cf. § 2.2).

4.3 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 du pemphigus 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 3 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 (sur le plan cutané et muqueux) ;
- l'absence d'effets indésirables liés au traitement :
 - diabète, déséquilibre tensionnel, décompensation cardiaque (corticothérapie),
 - troubles respiratoires, signes cliniques d'anémie (méthotrexate)
 - infections, notamment respiratoires (corticothérapie, immunosuppresseurs),
 - troubles psychiques,
 - myopathie, fragilité osseuse, ...

► Examens complémentaires

Surveillance de l'activité du pemphigus

Dosage des anticorps circulants à faire au début, tous les 6 mois ou en cas de rechute :

- en immunofluorescence indirecte : anticorps ant substance intercellulaire ;
- en ELISA : anticorps antidesmogléines 1 et 3.

Surveillance du traitement (cf. annexe 2)

4.4 Arrêt du traitement

La durée du traitement est en moyenne de 2 à 3 ans, sauf en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance. L'arrêt du traitement peut être proposé chez un patient en rémission clinique sous faibles doses de corticoïdes *per os* (prednisone ou équivalent ≤ 5 mg/j) ou de faibles doses d'immunosuppresseurs.

Avant arrêt du traitement, on devra vérifier l'absence d'Ac circulant en IFI (ou au minimum la présence de taux bas $< 1/20$) et si possible (recommandé) l'absence de titres élevés d'anticorps anti-desmogléine 1 par ELISA, qui sont des facteurs immunologiques prédictifs d'une rechute cutanée, ainsi que la négativité de l'IFD (optionnel).

En l'absence de consensus dans la littérature, le choix d'une substitution par l'hydrocortisone et de la réalisation d'un test au Synacthène® est laissé à l'appréciation du prescripteur.

4.5 Séquelles éventuelles

Le pemphigus peut être source de séquelles définitives du fait de ses atteintes propres (cutanées, ophtalmologiques, buccale, œsophagiennes, anales notamment), mais également du fait d'effets secondaires du traitement, pouvant justifier leur demande de reconnaissance ou l'aide des maisons départementales du handicap.

5 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). 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.

Annexe 1. Indice de Karnofsky

Tableau 2 – Indice de Karnofsky (Karnowsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer; In: Evaluation of Chemotherapeutic Agents NewYork : Columbia University Press (1949). 191-205)

Le patient peut mener une activité normale sans prise en charge particulière	100 %	État général normal, le patient ne présente aucun symptôme ou signe de la maladie
	90 %	Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, mais présente des symptômes ou signes mineurs de la maladie
	80 %	Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne mais avec des efforts, il présente des signes ou symptômes de la maladie
Le patient n'est pas capable de travailler mais le séjour au domicile et les soins personnels restent possibles, une assistance variable est nécessaire	70 %	Le patient peut s'occuper de lui-même mais il n'est pas capable de mener une activité normale ou de travailler
	60 %	Le patient nécessite une aide occasionnelle mais peut assurer la plupart de ses soins personnels
	50 %	Le patient nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents
	40 %	Le patient est handicapé et nécessite une aide et des soins particuliers
Le patient n'est pas capable de s'occuper de lui-même, soins institutionnels souhaitables	30 %	Le patient est sévèrement handicapé, l'hospitalisation est indiquée, il n'y a pas de risque imminent de décès
	20 %	Le patient, très handicapé, nécessite une hospitalisation et un traitement de soutien actif
État terminal	10 %	Le patient est moribond, le processus fatal progressant rapidement
	0 %	Le patient est décédé

Annexe 2. Examens nécessaires à la mise en place et au suivi des traitements

Tableau 3 – Examens nécessaires à la mise en place des traitements du pemphigus

	Azathioprine	Cortico-thérapie générale	Cyclo-phosphamide	Dapsone (Disulone®)	Immuno-globulines intraveineuses	Méthotrexate	Myco-phénolate mofétil	Rituximab
Bilan pré-thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - Bilan hépatique complet * - βHCG - Dosage activité enzymatique érythrocytaire de la TPMT ou génotypage du gène TPMT (consentement du patient) → réduction doses si 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - Bilan hépat complet* - CRP - Triglycérides-cholestérolémie - glycémie à jeun - Sérologies VIH/VHB/VHC - Électrocardiogramme si bolus - Ostéodensitométrie en début de traitement 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - Bilan hépatique complet * - βHCG - bandelette urinaire (protéines, sang) - Éliminer cancer sous-jacent (selon contexte : PSA, mammographie, frottis cervico-vaginaux, radiographie 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Réticulocytes - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - ALAT, ASAT - G6PD - Échographie cardiaque chez un sujet ayant une insuffisance cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - Clairance de la créatinine - Sérologies VIH/VHB/VHC - Taux d'IgA totales (si bas, demander recherche d'Ac anti-IgA) - Bilan immuno (cryoglobulinémie, facteurs anti-nucléaires, facteur rhumatoïde) 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - Bilan hépatique complet * - Albuminémie - Sérologies VIH/VHB/VHC - Radio de thorax 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - Clairance de la créatinine - Bilan hépatique complet * - βHCG si femme en âge de procréer - Éliminer cancer sous-jacent (selon contexte : PSA, mammographie, frottis cervico-vaginaux, 	<ul style="list-style-type: none"> - NFS - Ionogramme sanguin, urée, créatininémie - Bilan hépatique complet * - CRP - Sérologies VIH/VHB/VHC - βHCG si femme en âge de procréer - Électrocardiogramme, radio de thorax, échographie

	insuffisance rénale, insuffisance hépatique, TPMT diminuée	<ul style="list-style-type: none"> - Échographie cardiaque chez un sujet ayant une insuffisance cardiaque - Penser au traitement de l'anguillulose si voyage en pays d'endémie 	de thorax, etc.)				radiographie de thorax, etc.)	cardiaque
--	--	--	------------------	--	--	--	-------------------------------	-----------

NFS : hémogramme ; TA : tension artérielle ; TPMT : thiopurine méthyltransférase ; * Bilan hépatique complet = ASAT, ALAT, γ GT, Phosphatases alcalines, bilirubine

Tableau 4 – Examens nécessaires au suivi des traitements du pemphigus

	Azathioprine	Cortico- thérapie générale	Cyclo- phosphamide	Dapsone (Disulone®)	Immuno- globulines intraveineuses	Méthotrexate	Myco- phénolate mofétil	Rituximab
Suivi du traitement	-NFS, ionogramme sanguin, urée, créatininémie, bilan hépatique complet * toutes les semaines pendant 8 semaines puis tous les 2 à 3 mois pendant toute la durée du traitement ; si augmentation de la dose, reprise de la surveillance hebdomadaire pendant 8 semaines -Photoprote- ction	<u>Cliniques</u> - poids, TA, courbe de croissance (enfants ++), - respect du régime - troubles psy/du sommeil - signes musculaires, digestifs - examen ophtalmo (tension oculaire) chaque année <u>Biologiques</u> - NFS 1 fois/mois - glycémie, kaliémie 2	- NFS 1 fois par semaine pendant 1 à 2 mois puis tous les mois - Urée- créatinine et bilan hépatique tous les mois - Bandelette urinaire tous les 15 jours - Photoprotec- tion	- NFS + réticulocytes 1 fois/semaine le 1 ^{er} mois puis 2 fois par mois pendant 2 mois puis tous les 3 mois - Méthémoglo- binémie au 8 ^e jour puis si symptôme clinique (coloration des ongles) et tous les 3 mois → diminuer la posologie si > 10 %, arrêt si > 20 % - Créatininé- mie et transamin-	Néant	- NFS, bilan hépatique, urée, créatininémie 1 fois par semaine le premier mois puis 1 fois par mois - Albuminémie tous les 3 mois → réduction doses ou arrêt si transamina- ses > 3N, Hb < 10g, plaquettes < 100 000, leuco < 3 000, hypoalbumi- némie importante	- NFS, bilan hépatique, urée, créatininémie 1 fois par semaine le premier mois puis 1 fois tous les 15 jours puis 1 fois par mois - Photoprote- ction	

		fois/mois en début de traitement - autres paramètres selon dose de corticoïdes et pathologie sous-jacente : protidémie, fonction rénale, bilan lipidique -ostéodensitométrie tous les 12 à 24 mois -sport régulier (marche, piscine ++)		ases tous les 3 mois -Haptoglobine : si doute sur l'observance du traitement - Photoprotection				
--	--	--	--	--	--	--	--	--

NFS : hémogramme ; TA : tension artérielle ; * Bilan hépatique complet = ASAT, ALAT, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine

Annexe 3. Coordonnées des centres de référence et de l'association de patients

1 Centres de référence

Il existe deux **centres de référence** des maladies bulleuses auto-immunes :

1) Un centre réparti sur trois sites : Rouen (centre coordonnateur), Reims et Limoges (régions Haute-Normandie, Champagne-Ardenne et Limousin).

Région Haute-Normandie

Clinique dermatologique, CHU de Rouen

1 rue de Germont, hôpital Charles-Nicolle, 76031 Rouen Cedex

Pr P. Joly - chef de service (pascal.joly@chu-rouen.fr)

Secrétariat : Tél. : 02 32 88 81 41

Ce centre collabore avec les services de dermatologie de la région Nord-Ouest : CHU de Nantes, Rennes, Brest, Caen, Lille, Amiens, Tours, Quimper.

Région Champagne-Ardenne

Service de dermatologie, CHU de Reims

Avenue du Général Koenig, 51092 Reims Cedex

Pr Ph. Bernard - chef de service (pbernard@chu-reims.fr)

Secrétariat : Tél. : 03 26 78 43 68

Ce centre collabore avec les services de dermatologie de la région Est : CHU de Nancy, Strasbourg, Besançon, Grenoble, Dijon, Lyon, Colmar, Nice, Marseille.

Région Limousin

Service de dermatologie, CHU de Limoges

2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex

Pr C. Bedane - chef de service (christophe.bedane@chu-limoges.fr)

Secrétariat : Tél. : 05 55 05 64 30

Ce site collabore avec les services de dermatologie de la région Sud-

Ouest : CHU de Toulouse, Bordeaux, Poitiers, Montpellier, Clermont-Ferrand, Orléans.

2) Un centre de référence des dermatoses bulleuses acquises toxiques et auto-immunes, en région Île-de-France, réparti sur 9 sites de l'AP-HP : hôpitaux Ambroise-Paré, Avicenne (centre coordonnateur), Bichat, Cochin, Henri-Mondor, Saint-Louis, Tarnier, Tenon et Trousseau (ce dernier ne prenant en charge que les dermatoses bulleuses toxiques de l'enfant).

Service de dermatologie, hôpital Ambroise-Paré, AP-HP

9 avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt
Pr Ph. Saiag – chef de service (philippe.saiag@apr.aphp.fr)
Secrétariat : 01 49 09 44 82

Service de dermatologie, hôpital Avicenne, AP-HP

125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny
Pr Prost-Squarcioni - professeur des universités – coordonnateur du centre (catherine.prost@avc.aphp.fr)
Pr Caux - professeur des universités (frederic.caux@avc.aphp.fr)
Secrétariat : 01 48 95 77 07

Service de dermatologie, hôpital Bichat, AP-HP

46 rue Henri Huchard, 75018 Paris
Pr B. Crickx - chef de service (beatrice.crickx@bch.aphp.fr)
Secrétariat : 01 40 25 82 40

Service d'ophtalmologie, hôpital Bichat, AP-HP

Dr S. Doan - praticien hospitalier (serge.doan@noos.fr)
Secrétariat 01 40 25 84 43

Service de dermatologie, CHU Henri-Mondor

51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil
Pr O. Chosidow - chef de service (olivier.chosidow@hmn.aphp.fr)
Secrétariat : 01 49 81 25 01

Service de dermatologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP

1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris
Pr Prost-Squarcioni - professeur des universités – coordonnateur du centre (catherine.prost@avc.aphp.fr)
Secrétariat : 01 42 49 98 16

Dr E. Tancrède-Bohin, praticien attaché (emmanuelle.tancrede-bohin@sls.aphp.fr)

Prise de rendez-vous : 01 42 49 99 61

Service de stomatologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP

Dr F. Pascal – stomatologue - praticien attaché (docfpascal@club-internet.fr)

Secrétariat : 01 42 49 91 93/94

Service de dermatologie, hôpital Cochin, AP-HP

27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris

Pr N. Dupin - professeur des universités (nicolas.dupin@cch.aphp.fr)

Secrétariat : 01 58 41 17 97

Service de dermatologie et d'allergologie, hôpital Tenon, AP-HP

4 rue de la Chine, 75020 Paris.

Pr S. Aractingi - professeur des universités

(selim.aractingi@gmail.com)

Secrétariat : 01 56 01 76 72

Le centre collabore avec des services de dermatologie des hôpitaux généraux d'Île-de-France (Argenteuil, Saint-Cloud, Mantes-la-Jolie, Pontoise, Saint-Germain-en-Laye).

2 Association de patients

Association Pemphigus – Pemphigoïde - France

Résidence le Val Vert A3, 3 rue Jacques Durand, 77210 Avon

Tel : 01 60 72 18 73 / 06 24 24 81 01

Site Internet : www.pemphigus.asso.fr

Participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Pascal Joly, centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes (clinique dermatologique, hôpital Charles-Nicolle, Rouen) en collaboration avec le Dr Saskia Oro, centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes et toxiques (service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, Créteil) en liaison avec le Dr Valérie Lindecker-Cournil, chef de projet au service des bonnes pratiques professionnelles à la Haute Autorité de Santé.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe de pilotage

Pr Pascal Joly, dermatologue, Rouen, Dr Saskia Oro, dermatologue, Créteil, Dr Catherine Prost, dermatologue, Bobigny, Pr Philippe Bernard, dermatologue, Reims, Pr Christophe Bedane, dermatologue, Limoges, Pr Jean Claude Roujeau, dermatologue, Créteil, Mme Josée de Félice, représentante d'association de malades, Paris.

Groupe de cotation

Pr Marie Aleth Richard, dermatologue, Marseille, Pr Marie Sylvie Doutre, dermatologue, Bordeaux, Pr Michel D'Incan, dermatologue, Clermont-Ferrand, Pr Loïc Vaillant, dermatologue, Tours, Pr Brigitte Dreno, dermatologue, Nantes, Pr Emmanuel Delaporte, dermatologue, Lille, Pr Dan Lipsker, dermatologue, Strasbourg, Dr Hervé Maillard, dermatologue, Le Mans.

Groupe de lecture

Pr Catherine Lok, dermatologue, Amiens, Dr Claire Abasc, dermatologue, Brest, Dr Ingrid Kupfer, dermatologue, Quimper, Dr Catherine Girardin-Tordeur, dermatologue, Bois-Guillaume, Dr Marie Claude Bouillié, dermatologue, Rouen, Dr Christine Piéto, dermatologue, Dol-de-Bretagne, Dr Éric Guillhem, généraliste, Sotteville, Dr Hervé Picherit, généraliste, Déville-lès-Rouen, Mme Heluin, cadre de santé, Rouen, Mlle Virginie Brousse, infirmière, Rouen, Mlle Virginie Saussaye, infirmière, Rouen, Mme Josée de Félice, association Pemphigus - Pemphigoïde, Paris, Mme Isabelle Gentile, association Pemphigus - Pemphigoïde, Paris.

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS
AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

Maladies bulleuses auto-immunes

Pemphigus

**Protocole national de diagnostic et de soins
pour les maladies rares**

Janvier 2011

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en Janvier 2011
© Haute Autorité de Santé – 2011

Sommaire

1	Avertissement.....	4
2	Liste des actes et prestations.....	5
2.1	Actes médicaux et paramédicaux	5
2.2	Information et éducation thérapeutique des patients	6
2.3	Biologie.....	7
2.4	Actes techniques	8
2.5	Traitements.....	9
2.6	Dispositifs et autres matériels	11

1 Avertissement

La loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie a créé la Haute Autorité de Santé et a précisé ses missions, notamment dans le domaine des affections de longue durée (article R. 161-71 du Code de la sécurité sociale).

En son article 6, elle modifie l'article L. 322-3 du Code de la sécurité sociale qui définit les circonstances d'exonération du ticket modérateur pour l'assuré, et l'article L. 324-1 du même Code qui précise les obligations en cas d'affection de longue durée, notamment celle d'établir un protocole de soins de façon conjointe, entre le médecin traitant et le médecin-conseil de la Sécurité sociale. Ce protocole est signé par le patient ou son représentant légal.

Conformément à ses missions, fixées par le décret n° 2004-1139 du 26 octobre 2004, la Haute Autorité de Santé formule des recommandations sur les actes et prestations nécessités par le traitement des affections mentionnées à l'article L. 324-1 pour lesquelles la participation de l'assuré peut être limitée ou supprimée, en application des 3° et 4° de l'article L. 322-3.

Ces recommandations portent le cas échéant sur les conditions dans lesquelles doivent être réalisés ces actes et prestations. La liste des actes et prestations qui suit pour le pemphigus cible ainsi l'ensemble des prestations qui peuvent apparaître justifiées pour la prise en charge d'un malade en ALD, lors d'un suivi ambulatoire. Elle doit servir de base aux protocoles de soins pour les patients en ALD, en sachant que certaines situations particulières de complications faisant l'objet d'interventions spécifiques peuvent être à l'origine d'actes et de soins non listés ici.

Seules les propositions thérapeutiques dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) ont fait l'objet d'une relecture de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

2 Liste des actes et prestations

2.1 Actes médicaux et paramédicaux

Professionnels	Situations particulières
Dermatologue Médecin généraliste Gériatre Pédiatre Ophtalmologiste ORL Stomatologiste Pathologiste Autres spécialistes	Bilan initial, traitement et suivi de la maladie En fonction des localisations de la maladie, de son évolution, des complications des traitements
Infirmier(ère)	Traitement (soins locaux) de la maladie
Diététicien(ne)	Suivi du régime lié à la corticothérapie ou à une dénutrition éventuelle <i>(Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation, possibilités de prise en charge dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux)</i>
Masseur-kinésithérapeute	Selon contexte clinique, prise en charge de la myopathie cortisonnée, entretien musculaire et de la marche chez des patients sous corticothérapie
Orthoptiste	Bilan/rééducation des complications oculaires
Psychologue	Soutien du patient et de sa famille à tous les stades de la maladie <i>(Prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation, possibilités de prise en charge dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux)</i>

2.2 Information et éducation thérapeutique des patients

L'information et l'**éducation thérapeutique** constituent une dimension de l'activité de soins. Elles doivent veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient ayant un pemphigus et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

L'information doit porter :

- sur l'histoire naturelle et le pronostic du pemphigus, sur les traitements prescrits, leurs effets indésirables possibles ;
- sur la nécessité d'un suivi régulier et sur la planification des examens nécessaires au diagnostic, au suivi de la maladie ou au dépistage des complications éventuelles (cf. fiches d'informations établies par les centres de référence, http://www.chu-rouen.fr/crnmba/crnmba_informations.html).

L'éducation thérapeutique portera en particulier sur les points suivants :

- les symptômes de la maladie, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- apprentissage des soins locaux, notamment dermatologiques, oculaires et buccaux (des brochures d'information sur les soins locaux sont disponibles auprès des centres de référence et des sites Internet des centres de référence et des associations de patients). Les soins locaux nécessitent au moins au début l'intervention d'une infirmière diplômée d'État (à domicile le plus souvent). Les soins locaux comportent :
 - ▶ des soins antiseptiques de plaies avec chlorhexidine diluée,
 - ▶ le perçage et assèchement des bulles cutanées au nitrate d'argent en solution aqueuse ou autre produit asséchant,
 - ▶ l'application des dermocorticoïdes sur tout le corps,
 - ▶ des soins oculaires et des soins de bouche;
- incitation à l'observance des traitements systémiques ;
- observance d'un régime associé à une corticothérapie générale.

En cas de traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur, l'information doit porter sur :

- l'éventuelle nécessité d'une contraception chez la femme et l'homme, nécessitant l'avis d'un médecin spécialiste ;
- l'éventuelle contre-indication à l'allaitement ;
- le risque éventuel de stérilité (cyclophosphamide) ;
- le carnet de vaccination : prévention des infections bactériennes et virales.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches.

2.3 Biologie

Examens	Situations particulières
Examen cytologique du sang (hémogramme), numération des réticulocytes VS, CRP Ionogramme sanguin Urée, créatininémie, clairance de la créatinine Glycémie à jeun Bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine) Cholestérol total, triglycérides Électrophorèse des protéines TP, TCA	Bilan initial et suivi collaboratif de la maladie
Albuminémie	Bilan initial et suivi de la maladie
Préalbuminémie	Bilan initial et suivi de la maladie
Ferritinémie, folates, vitamine B12	Bilan préthérapeutique et suivi
Immuno-électrophorèse des protéines	Suspicion de pemphigus paranéoplasique, de lymphome, surveillance du rituximab
Dosage pondéral des Ig	Suspicion de pemphigus paranéoplasique
Sérologies VHB, HVC, VIH Bêta-HCG PSA	Avant immunosuppresseur Bêta-HCG chez les femmes en âge de procréer
Dosage du G6PD	Bilan pré-dapsone
Réticulocytes	Bilan pré-dapsone et surveillance du traitement
Méthémoglobinémie	Bilan pré-dapsone et surveillance du traitement
Haptoglobine	Surveillance du traitement par dapsone

Liste des actes et prestations - PNDS « Maladies bulleuses autoimmunes – Pemphigus »

HbA1c, glycémie post-prandiale	Diabète cortico-induit
Protéinurie sur échantillon et des 24 heures	Diabète ou hypertension artérielle cortico-induits
Dosage de la TPMT (thiopurine méthyl transférase)	Bilan pré-azathioprine
Calcémie, phosphorémie, vitamine D	Ostéoporose cortico-induite
Dosage de la TMPT (thiopurine méthyl transférase)	Bilan pré-azathioprine
Typage lymphocytaire B/T	Bilan et suivi rituximab
Intradermoréaction à la tuberculine	Bilan préthérapeutique (corticoïdes, immunosuppresseurs)
Quantiféron	Bilan pré-anti-TNF (Hors nomenclature)
Cortisolémie à 8 heures, test au Synacthène®	Arrêt de la corticothérapie
Recherche d'anticorps antiépiderme (antisubstance intercellulaire et anti-membrane basale) par immunofluorescence indirecte sur peau humaine, œsophage ou langue de rat, œsophage de singe	Bilan diagnostique usuel et suivi de la maladie
Immunofluorescence indirecte sur vessie de rat	Si suspicion de pemphigus paranéoplasique
ELISA desmogléines 1 et 3	Bilan initial et suivi pemphigus (Hors nomenclature)
Immunotransfert sur extraits épidermique et dermique ou sur extrait placentaire	Bilan de pemphigus paranéoplasique (Hors nomenclature)

2.4 Actes techniques

Actes	Situations particulières
Prélèvements microbiologiques (écouvillonnage des plaies, hémocultures, prélèvement viral...)	Suspicion de surinfection d'érosions cutanées et/ou bilan de fièvre
Électrocardiogramme	Bilan préthérapeutique et suivi de la maladie
Échographie cardiaque	Bilan préthérapeutique si notion de cardiopathie
Radio de thorax	Bilan préthérapeutique et suivi de la maladie
Échographie abdominale ; scanner thoracique, abdominal, pelvien ;	Bilan pemphigus paranéoplasique (recherche néoplasie)

Liste des actes et prestations - PNDS « Maladies bulleuses autoimmunes – Pemphigus »

TEP-scan	
Gaz du sang, explorations fonctionnelles respiratoires	Bilan des complications pulmonaires du pemphigus paranéoplasique
Transit œso-gastro-duodénal Endoscopies : bronchique, digestive haute, coloscopie, anoscopie	Bilan de localisations particulières du pemphigus
Panoramique dentaire	Présence de lésions buccales Bilan avant prescription de biphosphonates en fonction des points d'appel
Ostéodensitométrie fémorale et rachidienne	Bilan ostéoporose cortico-induite

2.5 Traitements

Traitements pharmacologiques (1)	Situations particulières
Médicaments à usages locaux	
Dermocorticoïdes forts ou très forts Corticoïdes pour application intrabuccale Spray corticoïdes pour atteintes ORL	Traitement de la maladie (seul ou en association à un autre traitement) en fonction de la localisation
Corticoïdes injectables voie intralésionnelle	Traitement topique de certaines lésions spécifiques récalcitrantes (<i>Hors AMM</i>)
Antiseptiques cutanés	Désinfection des bulles et érosions
Produit asséchant	Assèchement des bulles et érosions (<i>Remboursement non prévu par la législation</i>)
Amidon de blé	Bains (<i>Remboursement non prévu par la législation</i>)
Crème émolliente	Hydratation cutanée (<i>Hors AMM</i>)
Lidocaïne	Traitement antalgique des érosions buccales, anesthésie locale avant les repas
Bicarbonate de sodium 14 p.1 000	Excipient des bains de bouche
Antiseptiques pour bains de bouche	Dans les localisations buccales

1

Les guides mentionnent généralement une classe thérapeutique. Le prescripteur doit s'assurer que les médicaments prescrits appartenant à cette classe disposent d'une indication validée par une autorisation de mise sur le marché (AMM).
Dans le cas d'une prescription hors AMM, celle-ci doit faire l'objet d'une information complémentaire spécifique pour le patient.

Liste des actes et prestations - PNDS « Maladies bulleuses autoimmunes – Pemphigus »

(et préparations magistrales les comprenant)	
Antimycosiques pour mycoses buccales (nystatine, amphotéricine B)	Prévention et traitement des surinfections candidosiques intrabuccales
Topiques oculaires (pommade ou gouttes sans conservateur) : antiseptiques, antibiotiques, pommade vitamine A ophtalmologique, antiglaucomateux, larmes artificielles	Traitement topique des atteintes oculaires et des complications de la corticothérapie
Vitamine B12 collyre	Traitement topique des atteintes oculaires (Remboursement non prévu par la législation)
Médicaments injectables par voie générale	
Bolus de méthylprednisolone	Formes sévères non contrôlées par une corticothérapie orale initiale (<i>Hors AMM</i>)
Immunoglobulines intraveineuses	Pemphigus résistant à la corticothérapie et/ou aux immunosuppresseurs (<i>Protocole thérapeutique temporaire</i>)
Rituximab	Pemphigus résistant à la corticothérapie et/ou aux immunosuppresseurs (<i>Protocole thérapeutique temporaire</i>)
Médicaments par voie orale	
Corticothérapie générale (prednisone, prednisolone)	Traitement de 1 ^{re} intention du pemphigus
Azathioprine	Traitements adjuvants du pemphigus cortico-dépendant ou résistant
Mycophénolate mofétil Cyclophosphamide	Traitements adjuvants du pemphigus cortico-dépendant ou résistant (<i>Hors AMM</i>)
Dapsone (Disulone®) ²	Traitement de 1 ^{re} intention du pemphigus superficiel modéré (<i>Hors AMM</i>)
Calcium	Prévention et traitement de l'ostéoporose, traitement adapté à la prise alimentaire de calcium et à

² La dapsone sans fer n'est pas disponible en France.

	la calciurie
Vitamine D	Carence vitaminique
Bisphosphonates oraux	Prévention et traitement de l'ostéoporose en respectant les précautions d'emploi
Inhibiteurs de pompe à protons	En cas de reflux gastro-œsophagien symptomatique, d'œsophagite ou d'ulcère gastrique ou duodénal
Antidiabétiques Antihypertenseurs Hypolipémifiants	Traitements des complications du traitement (corticoïde notamment)
Hypnotiques	En cas de trouble du sommeil induit par la corticothérapie
Antiherpétiques par voie orale	Surinfection herpétique des pemphigus
Antalgiques	Traitement des douleurs liées à la maladie ou aux complications des traitements
Vaccinations antigrippale, antivirus H1N1, antipneumococcique, vaccins usuels (sauf vivants atténués si immunosuppresseur)	Recommandés chez les malades recevant de fortes doses de corticothérapie et/ou sous immunosuppresseurs

2.6 Dispositifs et autres matériels

Dispositifs médicaux	Situations particulières
Brosses à dents chirurgicales	Localisation buccale <i>(Remboursement non prévu par la législation)</i>
Articles pour pansements	Pansements de recouvrement des lésions bulleuses et érosives
Aiguilles sous-cutanées 0,5 x 16 mm	Perçage des bulles <i>(Remboursement non prévu par la législation)</i>



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr