




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 l'épidermolyse bulleuse acquise

Epidermolysis bullosa acquisita. Guidelines for the diagnosis and treatment

C. Prost-Squarcioni^{a,*}, S. Ingen-Housz-Oro^b,
P. Joly^c, P. Bernard^d, C. Bedane^e

^a Service de dermatologie, centre de référence maladies rares, dermatoses bulleuses toxiques et auto-immunes, hôpital Avicenne, UFR Paris 13, 125, rue de Stalingrad, 93009 Bobigny cedex, France

^b Service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

^c Clinique dermatologique, hôpital Charles-Nicolle, université de Rouen, 1, rue Germont, 76030 Rouen, France

^d Service de dermatologie, CHU de Reims, université de Reims, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims, France

^e Service de dermatologie, hôpital Dupuytren, université de Limoges, 2, avenue Martin-Luther-King, 87000 Limoges, France

Reçu le 7 janvier 2011 ; accepté le 7 janvier 2011

Disponible sur Internet le 18 février 2011

Évaluation initiale de l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA)

L'examen clinique initial doit rechercher les éléments nécessaires au diagnostic de l'EBA, ainsi qu'au dépistage des co-morbidités.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : catherine.prost@avc.aphp.fr (C. Prost-Squarcioni).

Objectifs principaux

Les objectifs principaux sont comme suit :

- confirmer le diagnostic de l'EBA ;
- recherche de facteurs de risque et des facteurs de gravité (co-morbidités) ;
- préciser le type d'atteinte de la peau et des muqueuses : nature des lésions (actives et/ou cicatricielles) et étendue ;
- poser les indications thérapeutiques.

Professionnels impliqués

La prise en charge initiale d'un patient chez qui une EBA a été suspectée en général par un dermatologue, est assurée par :

- un dermatologue habitué à gérer des maladies touchant à la fois la peau et les muqueuses : le plus souvent un dermatologue hospitalier appartenant à un centre de référence ou à un centre de compétence ;
- tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction des signes d'appel : stomatologue, dentiste, ophtalmologiste, ORL, gastro-entérologue, gynécologue, urologue, proctologue, etc. ;
- intervenants paramédicaux : infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes, psychologues, diététicien(ne)s, orthopédistes.

Examen clinique

Interrogatoire des patients

Il recherche des signes d'appel en faveur d'une localisation muqueuse.

Il précise la date d'apparition des symptômes.

Examen physique

Il recherche des éléments objectifs nécessaires au diagnostic comme suit.

Forme classique

Maladie bulleuse non inflammatoire prédominant aux extrémités des membres et guérissant avec des cicatrices et des grains de milium, ressemblant à une porphyrie cutanée tardive dans les formes peu sévères, une épidermolyse bulleuse héréditaire dystrophique dans les formes sévères.

Formes atypiques

Formes atypiques telles que pemphigoïde bulleuse-like, pemphigoïde des muqueuses-like, dermatose à IgA linéaire-like, formes infantiles correspondant aux patients ne répondant pas aux critères cliniques de pemphigoïde typique.

Il porte systématiquement sur la peau, la bouche, les yeux, les organes génitaux externes, la marge anale ; l'examen ORL est réalisé en présence de signes d'appel dans les formes par ailleurs peu étendues, systématiquement dans les formes étendues et/ou sévères, notamment les formes oculaires sévères qui sont fréquemment associées à une atteinte laryngée.

Il distingue les lésions actives des lésions cicatricielles, fibrosantes ou sténosantes.

Il chiffre l'intensité et l'étendue des lésions dans chaque site selon des modalités standardisées, en collaboration avec les autres spécialistes pour les atteintes muqueuses.

La gêne provoquée par la fragilité cutanée est mesurée par une échelle visuelle.

Il recherche des signes en faveur des maladies fréquemment associées : lupus érythémateux, maladie de Crohn et lymphome B.

Il évalue le retentissement de la maladie bulleuse sur l'état général, la qualité de vie et les co-morbidités :

- amaigrissement ;
- diminution des fonctions visuelles ;
- dyspnée, dysurie, dyspareunie, etc. ;
- état respiratoire et cardiovasculaire sous-jacent (si un traitement par dapsone est envisagé) ;
- maladie infectieuse ou néoplasique évolutive (si un traitement par immunosuppresseur est envisagé).

Examens complémentaires

Confirmer le diagnostic d'EBA

Le diagnostic d'EBA repose sur un faisceau d'arguments. Il est évoqué sur l'examen histologique, l'immunofluorescence directe (IFD) et l'immunofluorescence indirecte (IFI) en peau clivée. Il est confirmé par l'immunomicroscopie électronique et par la mise en évidence d'anticorps (Ac) sériques anti-collagène VII par immunotransfert.

Biopsie cutanée ou muqueuse

Prélèvement cutané ou muqueux

Prélèvement cutané ou muqueux comportant une bulle intacte et récente (à mettre dans un flacon de formol) pour analyse histopathologique de routine. Signes histologiques recherchés : bulle sous-épidermique sans nécrose du toit, ni acantholyse ; dans le plancher de la bulle, absence d'infiltrat dans les formes classiques, infiltrat dermique de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles ou micro-abcès papillaires dans les formes inflammatoires.

Prélèvement cutané en peau ou muqueuse péri-bulleuse

Prélèvement cutané en peau ou muqueuse péri-bulleuse (fragment frais à mettre dans une compresse imbibée de sérum physiologique à transmettre dans l'heure qui suit au laboratoire d'anatomo-pathologie ou 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 typiquement d'IgG le long de la zone de la membrane basale, parfois associés à des dépôts de C3 et/ou d'IgA.

NB : en raison de la fragilité cutanéomuqueuse, il est fréquent que le toit ou le plancher de la bulle soit perdu au cours du geste biopsique ou pendant la préparation des échantillons, ce qui nécessite parfois de répéter les biopsies. Les biopsies muqueuses et tout particulièrement conjonctivales doivent être réalisées par un opérateur rompu à ces gestes, pour minimiser ce risque.

Examens sérologiques

Des prélèvements sanguins seront systématiquement réalisés pour :

- l'IFI sur peau humaine normale ou peau de singe clivée par le NaCl molaire démontre inconstamment (sensibilité variable selon les études, de l'ordre de 40%) la présence d'Ac sériques anti-membrane basale se fixant au plancher (versant dermique) de la zone de clivage ;
- l'IFI standard comprend une recherche d'Ac sériques anti-membrane basale sur œsophage de singe, de rat ou peau humaine, très inconstamment positifs ;
- la recherche de facteurs anti-nucléaires et Ac anti-DNA (diagnostic différentiel de lupus bulleux).

N. B : Les tubes sont envoyés dans des laboratoires habitués à ces techniques (notamment à l'étude sur peau clivée).

Autres examens immunopathologiques

Ils sont indispensables pour confirmer le diagnostic :

- l'immunomicroscopie électronique (IME) directe sur biopsie cutanée de peau péri-bulleuse est l'examen de référence. Elle montre la présence de dépôts immuns : IgG ± C3 et IgA, fixés in vivo sous la lamina densa (dans la zone des fibrilles d'ancrage) ± sur la lamina densa ; la biopsie induit souvent un clivage qui se situe alors sous les dépôts ;
- si l'analyse en IME n'est pas possible, l'IFD en peau clivée par le NaCl. La biopsie cutanée doit parvenir à l'état frais (dans une compresse imbibée de sérum physiologique) au laboratoire pour être mise pendant environ 24 heures dans du NaCl molaire). Dans EBA il y a généralement un marquage du plancher de la bulle. Ces résultats sont à interpréter avec prudence ;
- l'immunoblot (immunotransfert) sur extrait dermique montre avec une sensibilité d'environ 60% la présence dans le sérum d'Ac circulants reconnaissant une bande à 290 kDa ± 145 kDa correspondant au collagène VII.

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. Au moment de la rédaction, la liste des laboratoires réalisant des IME inclut : Paris, Rouen, Reims, Limoges, Tours et Strasbourg.

Autres examens

À discuter en fonction des points d'appel :

- l'électrophorèse des protéines, préalbumine ;
- les prélèvements bactériologiques ;
- la radiographie pulmonaire ;
- la radiographie panoramique dentaire systématique si atteinte buccale ;
- le scanner et/ou fibroscopie des voies aériennes supérieures ;
- les épreuves fonctionnelles respiratoires ;
- le scanner abdomino-pelvien-thoracique ;

- le transit œsophagien baryté et/ou fibroscopie digestive haute ;
- l'anuscopie ;
- la colonoscopie ;
- le débitmètre urinaire.

Examens avant mise en place des traitements

Les examens sont comme suit :

- les NFS, plaquettes, réticulocytes ;
- l'urée, créatinémie, ionogramme sanguin ;
- la glycémie à jeun ;
- VS, CRP.

Si le traitement par dapsons est envisagé :

- une haptoglobine ;
- des transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine ;
- un dosage de l'activité de la glucose 6-phospho- deshydrogénase (G6PD) ;
- le fer sérique, ferritine, vitamine B12, acide folique ;
- une échographie cardiaque avant mise en route d'une corticothérapie générale ou d'un traitement par dapsons chez sujet ayant une insuffisance cardiaque.

Si le traitement par immunosuppresseur est envisagé :

- l'électrophorèse des protéines ;
- les transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine ;
- des sérologies hépatite B, C et VIH ;
- βHCG (si patiente en âge de procréer, avant mise en place d'immunosuppresseur contre-indiquant une grossesse) ou mammographie (si dernière > 2 ans et patiente > 50 ans) ;
- des frottis cervicovaginaux, PSA.

Prise en charge thérapeutique

Objectifs

L'objectif du traitement est la cicatrisation des lésions actives et l'absence d'apparition de nouvelles lésions ; les lésions cicatricielles sont en général irréversibles. Un traitement d'entretien est envisagé pour éviter les récurrences fréquentes dans la maladie.

La surveillance clinique est multidisciplinaire car il existe une possibilité de rechute dans un site initialement non atteint, ce qui nécessite une éducation du patient pour que des symptômes de rechute l'amènent à consulter rapidement dans le centre où il est suivi pour sa maladie.

L'éducation thérapeutique est très importante : explication de la chronicité de la maladie, du traitement systémique et de la nécessité d'un suivi régulier, apprentissage des soins locaux (oculaires, buccaux, etc.).

Professionnels impliqués

La prise en charge est coordonnée par le dermatologue (en règle générale, dermatologue hospitalier d'un centre de référence ou de compétence) en lien avec le médecin traitant, le dermatologue libéral, les spécialistes hospitaliers ou libéraux des muqueuses susceptibles d'être atteintes dans la maladie, les autres médecins hospitaliers des centres de référence et/ou de compétence et l'équipe infirmière.

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.

Traitements pharmacologiques

L'EBA est notoirement difficile à traiter. Elle est souvent réfractaire aux traitements conventionnels et notamment à la corticothérapie générale à hautes doses et aux autres traitements ayant pour but d'économiser les corticoïdes. L'absence de publications d'essai thérapeutique randomisé et/ou contrôlé rend difficile la sélection d'un traitement optimal.

De nombreux traitements (dapsons, colchicine, IgIV, rituximab avec ou sans immunoabsorption, ciclosporine, mycophénolate mofétil, photochimiothérapie extracorporelle, salazopyrine et la corticothérapie locale forte en monothérapie) ont montré une réponse favorable dans une ou plusieurs publications. La corticothérapie générale est le plus souvent peu efficace en monothérapie, y compris à fortes doses, et est associée à un risque important de corticodépendance. L'association avec la dapsons semble plus efficace mais il existe aussi un risque de corticodépendance.

Cependant tous ces traitements n'ont pas la même incidence en termes d'effets indésirables :

- les risques propres aux corticoïdes ;
- le risque de toxidermie et/ou agranulocytose à court terme (dapsons, colchicine et salazopyrine) ;
- les risques infectieux (corticoïdes, immunosuppresseurs, rituximab), risques mutagènes (immunosuppresseurs) à moyen et long terme.

Ces traitements ont également une lourdeur de mise en place et des coûts variables qui peuvent compter dans la décision thérapeutique.

Prise en charge thérapeutique de l'EBA

EBA - formes non sévères

Définition

Absence d'atteinte muqueuse sévère (oculaire supérieure au stade IIC, laryngée ou œsophagienne) ou cutanée diffuse.

Formes localisées (type *Brunsting-Perry*)

Un traitement par corticothérapie locale seule peut être tenté.

Formes plus diffuses ou avec atteinte muqueuse

Pendant la phase d'attaque, un traitement systémique et des soins locaux peuvent être proposés comme suit.

- colchicine : traitement d'attaque de 0,5 à 2 mg/j en fonction de la tolérance digestive, traitement d'entretien à dose minimale efficace après obtention de la rémission complète ;
- dapsons : le choix entre colchicine et dapsons se fait en fonction du terrain, des contre-indications à ces deux molécules et de la sévérité de la maladie. Devant une EBA étendue, les preuves d'efficacité dans la littérature orientent vers la dapsons. Traitement d'attaque : débiter à 25 ou 50 mg/j et augmenter progressivement en fonction de la tolérance clinique et biologique jusqu'à

obtention de la rémission complète (de l'ordre de 2 mg/kg), accompagner d'une supplémentation en acide folique. Traitement d'entretien : la décroissance doit être progressive par paliers de 25 mg tous les trois mois jusqu'à la dose minimale efficace (souvent de l'ordre de 1 mg/kg) ;

- salazopyrine : utilisable comme alternative à la dapsons en cas d'intolérance ou de contre-indication. Utilisable également en association à la dapsons lorsque son efficacité est insuffisante. Posologie de 1 à 4 g en deux à quatre prises en fonction de la tolérance digestive et de l'efficacité ; le but est l'obtention de la rémission complète ;
- soins locaux : un traitement local à base de corticoïdes peut soulager le patient et diminuer l'inflammation locale (bains de bouche aux corticoïdes, pommade aux corticoïdes sur la peau ou les muqueuses ano-génitales tout en prenant garde à ne pas aggraver la fragilité cutanée) ;
- après obtention de la rémission dans tous les sites atteints (nécessité d'un examen clinique complet), un traitement d'entretien est recommandé en raison du risque très important de rechute.

EBA sévères (traitement à discuter impérativement avec le centre de référence)

Définition

Atteinte muqueuse sévère (oculaire supérieure au stade IIC, laryngée ou œsophagienne).

En première intention :

- ciclosporine ;
- ou immunoglobulines intraveineuses. À distance de la rémission complète, les cures peuvent être espacées avant d'être interrompues.

En seconde intention :

- rituximab : l'intérêt semble être la rapidité d'action du traitement. Toutefois, il ne doit pas être proposé en cas d'immunodépression trop sévère, les traitements immunosuppresseurs associés doivent être interrompus et la corticothérapie générale diminuée ;
- ou photochimiothérapie extracorporelle : à discuter.

En urgence :

- la corticothérapie générale est à réserver aux cas d'urgence (œdème laryngé sur lésions du carrefour). Un autre traitement permettant le sevrage (dapsons, salazopyrine, immunosuppresseur, immunomodulateur...) doit rapidement être débuté dans les jours qui suivent après l'initiation de la corticothérapie générale.

Après contrôle de la maladie :

- un traitement type dapsons et/ou salazopyrine et/ou colchicine peut être mis en place assez précocement pour prendre le relais au moment de l'arrêt du traitement qui aura permis la mise en rémission.

EBA non sévères, non contrôlées par le traitement par colchicine/dapsons

En première intention : ciclosporine en l'absence de contre-indication.

Un traitement par mycophénolate mofétil peut être envisagé.

En cas de résistance et d'altération de la qualité de vie ou de contre-indication à la ciclosporine, un traitement par IgIV, rituximab ou photochimiothérapie extracorporelle peut se discuter.

Dans tous les cas

Dans tous les cas, les mesures à prendre sont comme suit :

- éduquer le patient à éviter tout traumatisme cutané et muqueux ;
- éviter si possible les intubations en cas d'intervention chirurgicale ; sinon se référer à l'ORL qui suit le patient pour les recommandations ;
- proscrire tout geste chirurgical ou de dilatation sur une muqueuse atteinte tant que la maladie n'est pas en rémission ;
- encadrer tout geste agressif sur une muqueuse ayant eu une atteinte sévère (œsophage, œil, larynx, urètre) par une augmentation du traitement de fond ;
- les soins de support tels que antalgiques, soins locaux, éducation nutritionnelle, psychologue, kinésithérapeute ;
- 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.

Traitements locaux (à utiliser en association aux traitements systémiques)

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 des lésions.

Traitements locaux pouvant être appliqués sur la muqueuse buccale

À n'utiliser que si les lésions sont accessibles :

- une préparation magistrale avec une corticothérapie locale de niveau 4 (bétaméthasone dipropionate en pommade) associé à de l'Orabase* à appliquer directement sur les lésions ;
- les bains de bouche avec prednisolone effervescente ou spray corticoïde ;
- les injections locales de corticoïdes (à discuter sur des lésions récalcitrantes de la muqueuse jugale ; situation exceptionnelle) ;

On peut y associer des gels contenant un anesthésique local.

Traitements annexes

Les traitements annexes sont comme suit :

- les antalgiques ;
- la prise en charge nutritionnelle avec l'aide d'un(e) diététicien(ne) ou d'un nutritionniste si dénutrition liée aux

lésions buccales ou si un régime est nécessité par la corticothérapie générale (régime sans sel, pauvre en glucides et lipides) ;

- les mesures associées habituellement à la corticothérapie prolongée ;
- la contraception si recours à un immunosuppresseur ;
- les hypnotiques ou benzodiazépines si insomnie, anxiété ;
- la kinésithérapie à discuter.

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.

Professionnels impliqués

Les professionnels impliqués sont comme suit :

- le dermatologue hospitalier ;
- en fonction des localisations muqueuses, les différents spécialistes correspondants, connaissant les spécificités des maladies bulleuses ;
- un gastro-entérologue en cas de maladie de Crohn associée ;
- le médecin traitant, le dermatologue libéral, les spécialistes libéraux des muqueuses affectées ;
- l'infirmier en cas d'atteinte cutanée évolutive.

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).

Le suivi peut être bimensuel jusqu'au contrôle clinique de la maladie, puis tous les 3 mois tant que le traitement d'entretien n'est pas adapté, puis plus espacé.

Examen clinique

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

- si la maladie est contrôlée cliniquement ;
- s'il existe des effets indésirables liés au traitement.

Examens complémentaires

La fréquence de ces examens, ainsi que la prescription d'autres examens complémentaires biologiques sont également adaptées au terrain, au type et aux doses du traitement en cours.

Séquelles éventuelles

L'EBA peut être source de séquelles définitives du fait de ses atteintes propres (ophtalmologiques, buccales, 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.

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.

Conflit d'intérêt

Aucun.