



HAL
open science

Comparaison des patients atteints de pemphigoïde bulleuse suivis en milieux hospitalier et libéral en Haute-Normandie

Céline Le Blanc

► **To cite this version:**

Céline Le Blanc. Comparaison des patients atteints de pemphigoïde bulleuse suivis en milieux hospitalier et libéral en Haute-Normandie. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00704431

HAL Id: dumas-00704431

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00704431>

Submitted on 5 Jun 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2012

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Céline LE BLANC

NEE LE 16 mars 1983 à Mont Saint Aignan

Présentée et soutenue publiquement le 16 avril 2012

**COMPARAISON DES PATIENTS ATTEINTS DE
PEMPHIGOIDE BULLEUSE SUIVIS EN
MILIEUX HOSPITALIER ET LIBERAL EN
HAUTE-NORMANDIE**

Directeur de thèse et Président du jury :

Professeur Pascal JOLY

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011-2012**U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN**

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE – Ph. LAURET – H. PIGUET- C.THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUITTRANCOURT - M. BENOZIO - J. BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - P. DESHAYES - C. FRESSARD – J-P. FILLASTRE - P. FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J-M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J-P. LEMERCIER - J-P. LEMOINE - M^{le} MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P. MITROFANOFF - Mme A-M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H. PIGUET - M. SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J-C SCHRUB - R. SOYER - B. TARDIF - J. TESTART - J-M THOMINE - C. THUILLEZ - P. TRON - C. WINCKLER - L-M. WOLF

I-MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé du Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Alain CRIBIER (Surnombre)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique Médicale/Techniques de
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine Interne-Gériatrie
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie/Chirurgie Orthopédique Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean-François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé du Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermatologie-Vénérologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LANDENBACH	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOËT	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie infantile
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie/Embryologie/Cytogénétique
M. Eric MALLET (Surnombre)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mle Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie-obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

M. Pierre MICHEL	HCN	Hépto-Gastro-Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructive et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie-Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie-Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie, médecine du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe RICHARD (mise en dispo)	HCN	Réanimation Médicale/Médecine d'urgence
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie-Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HCN	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (surnombre)	HCN	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image

M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie-obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES :

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie-Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Thierry **LEQUERRE** UFR Rhumatologie

M. Fabien **DOGUET** UFR Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE :

Mme Dominique **LANIEZ** UFR Anglais

Mme Michèle **GUIGOT** UFR Sciences humaines/Techniques d'expression

II-PHARMACIE

PROFESSEURS :

M. Thierry BESSON	Chimie technique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M. Jean-Marie VAUGEUIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES :

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON (Délégation)	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie

Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roselyne DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie Organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie Thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE :

M. Jean-Paul GOULLE	Toxicologie
----------------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE :

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE :

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
----------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

M. Bérénice **COQUEREL** Chimie Analytique

M. Johann **PELTIER** Microbiologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN –Hôpital Charles Nicolle

CB – Centre Henri Becquerel

CRMPR – Centre Régional de Médecin Physique et de Réadaptation

HB – Hôpital Bois Guillaume

CHSR – Centre Hospitalier Spécialisé de Rouvray

III-MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINCILBER

UFR Médecine générale

M. Alain MERCIER

UFR Médecine générale

M. Philippe NGUYEN THANH

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M. Emmanuel LEFEBVRE

UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX

UFR Médecine générale

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la santé
Mlle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS**MAITRES DE CONFERENCES :**

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

M. Mario TOSI	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Au Président du jury,

Monsieur le Professeur Pascal JOLY

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Chef de service de la clinique dermatologique, CHU de Rouen

Vice Doyen de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Pour m'avoir accueillie dans votre service et m'avoir fait aimer la dermatologie

Pour votre disponibilité et vos précieux conseils

Pour la rigueur et l'exigence dont vous faites preuve au quotidien

Que vous trouviez ici, l'expression de ma profonde reconnaissance

Aux membres du Jury,

Monsieur Le Professeur SABOURIN

Professeur d'Anatomie et Cytologies Pathologiques

CHU de Rouen

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance

Monsieur Le Professeur BENICHOU

Professeur de Biostatistiques

CHU de Rouen

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail

Pour m'avoir guidé dans la réalisation des tests statistiques

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance

Madame le Docteur DUVAL-MODESTE

Praticien Hospitalier

Clinique Dermatologique

CHU de Rouen

Pour ta disponibilité et tes précieux conseils tout au long de mon internat

Pour avoir accepté de juger ce travail

Sois assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect

A mes collègues

Florence, Aude, Sandy, Naïf, Noémie, Claire, Florie, Céline, Valérie, Agnès, Caroline, Fatima, Séverine

Pour tous les moments passés ensemble

Pour votre soutien et votre bonne humeur constante

Aux Dermatologues qui ont contribué à ma formation

Eva, Priscille, Xavier, Damien, Sophie,

Pour m'avoir transmis votre savoir,

Pour tous vos bons conseils et votre soutien,

C'est un plaisir de travailler avec vous

Au Docteur BRAVARD, au Docteur CARRE, au Docteur REMOND, à Joana,

Pour m'avoir accueillie dans vos services et m'avoir transmis votre savoir

A l'ensemble du personnel du service de dermatologie de l'Hôpital Charles Nicolle

Merci pour votre dynamisme et votre bonne humeur constante

C'est un plaisir de travailler avec vous

A tous les médecins de l'Hôpital Charles Nicolle et du Centre Henri Becquerel qui ont contribué à ma formation

Au Docteur Nicolas GIRSZYN, au Docteur Laure LAHAXE, au Professeur Hervé LEVESQUE, au professeur Isabelle MARIE,

Pour le savoir que vous m'avez transmis

Au Docteur Corinne VEYRET, au Docteur Christian MOLDOVAN, au Docteur Olivier RIGAL, au Docteur Marianne LEHEURTEUR, au Docteur Cécile GUILLEMET, au Docteur Isabelle TENNEVET,

Pour m'avoir enseigné la cancérologie

Au Professeur Bernard DUBRAY, à tous les radiothérapeutes du centre Henri Becquerel

Pour m'avoir fait découvrir la radiothérapie et l'art de la délinéation

A mes co-internes d'oncologie et de radiothérapie

Ludo, Lamyaa, Florian, Camille, Emeline, Charline, Maxime

Pour les bons et mauvais moments

Pour votre bonne humeur et nos fous rires

A tout le personnel médical et paramédical que j'ai côtoyé pendant mon internat

A tous les anatomopathologistes et dermatologues qui ont contribué à la réalisation de ce travail

A Michel,

Merci pour le soutien que tu m'as apporté toutes ces années, ta patience. Je n'oublierai pas les heures passées à m'expliquer les ficelles des logiciels informatiques

A Hugo,

D'exister tout simplement

A mes parents,

Je n'oublie pas que c'est grâce à vous que je suis arrivée jusqu'ici

A ma famille, mes amis,

Pour votre soutien

Sommaire

1	INTRODUCTION.....	22
2	EPIDEMIOLOGIE.....	24
3	PHYSIOPATHOLOGIE.....	25
3.1	Antigène BPAG1 (bullous pemphigoid antigen 1) ou BP230.....	27
3.2	Antigène BPAG2 (bullous pemphigoid antigen 2) ou BP180.....	28
3.3	Antigène p200.....	29
4	FACTEURS DE RISQUE.....	30
4.1	L'âge.....	30
4.2	Pathologies neurologiques.....	30
4.3	Médicaments.....	31
5	CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	32
5.1	Critères cliniques.....	32
5.2	Critères histologiques.....	34
5.3	Critères immunologiques.....	35
5.3.1	Immunofluorescence directe.....	35
5.3.2	Immunofluorescence indirecte.....	36
5.3.3	Immunotransfert (ou immunoblot ou western-blot).....	37
5.3.4	ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSobent Assay).....	38
5.3.5	Immuno-microscopie électronique.....	40
6	TRAITEMENT.....	41
6.1	Corticothérapie locale.....	41
6.2	Traitements immunosuppresseurs.....	43
6.3	Rituximab.....	44
7	ICONOGRAPHIE.....	46
7.1	Formes typiques.....	46
7.2	Formes atypiques.....	48
7.3	Histologie standard.....	50
7.4	Immunofluorescence directe.....	51

7.5	Immuno-microscopie électronique	51
8	PATIENTS ET METHODES	52
8.1	Critères d'inclusion	52
8.2	Critères d'exclusion	52
8.3	Recueil des données	53
8.3.1	Données socio-démographiques	53
8.3.2	Données médicales	53
8.3.3	Test d'évaluation gériatrique	55
8.4	Contrôle de l'exhaustivité des données recueillies	57
8.5	Analyse statistique	58
9	RESULTATS	59
9.1	Nombre de cas inclus	59
9.2	Contrôle de l'exhaustivité du recueil de cas	59
9.3	Incidence de la pemphigoïde bulleuse	60
9.4	Caractéristiques des patients	60
9.5	Comparaison des populations hospitalière et libérale	65
9.5.1	Caractéristiques socio-démographiques	65
9.5.2	Caractéristiques cliniques	66
9.5.3	Traitement	70
9.5.4	Comorbidités (en dehors des comorbidités neurologiques)	71
9.5.5	Comorbidités neurologiques	72
9.5.6	Tests d'évaluation gériatrique	73
10	DISCUSSION	74
10.1	Comparaison des populations hospitalière et libérale	74
10.2	Incidence de la pemphigoïde bulleuse en Haute-Normandie	76
10.3	Pemphigoïde bulleuse et pathologies neurodégénératives	77
10.4	Pemphigoïde bulleuse et médicaments	78
11	CONCLUSION	80
12	BIBLIOGRAPHIE	81
13	ANNEXES	93

1 Introduction

La pemphigoïde bulleuse est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes de l'adulte. Cette pathologie est due à une perte de cohésion dermo-épidermique liée à des dépôts d'anticorps le long de la membrane basale. Elle atteint avec prédilection les sujets âgés (1) et est caractérisée cliniquement par un prurit, des bulles tendues à contenu séreux reposant sur des placards urticariens ou eczématiformes.

Le pronostic de la pemphigoïde bulleuse est sévère avec une mortalité la première année de traitement très supérieure à celle attendue dans la population générale de même âge. Les études montrent une grande hétérogénéité des taux de mortalité à un an qui varient de 6 à 41% (2-17). Plusieurs études réalisées aux Etats-Unis ont rapporté des taux de mortalité à un an allant de 6 à 28% (13-17). Ces taux de mortalité sont inférieurs à ceux rapportés par la plupart des études européennes (19 à 41%) (2-12), et particulièrement Françaises (31 à 41%) (5-9). Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ces disparités (15,18).

Notre hypothèse repose sur le fait que la plupart des études Françaises portant sur la pemphigoïde bulleuse sont réalisées dans un cadre strictement hospitalier, excluant les patients suivis exclusivement en milieu libéral. L'exclusion de ces patients pourrait être à l'origine d'un biais de recrutement.

L'objectif principal de cette étude était de comparer les patients atteints de pemphigoïde bulleuse suivis en milieu libéral et les patients suivis en milieu hospitalier en Haute-Normandie afin d'évaluer le caractère représentatif ou non des études Françaises basées sur des populations exclusivement hospitalières.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la proportion de patients pris en charge totalement en pratique libérale, d'évaluer la prise en charge des patients en milieu non hospitalier et de mesurer l'incidence de la pemphigoïde bulleuse en Haute-Normandie.

2 Epidémiologie

La pemphigoïde bulleuse est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes. 400 à 500 nouveaux cas sont diagnostiqués tous les ans en France. Son incidence est variable en fonction des pays allant de $2/10^6$ habitants/an en Malaisie à $42.8/10^6$ habitants/an au Royaume-Uni (2,3,19-25).

Plusieurs études ont rapporté une augmentation d'incidence de cette pathologie. En France le taux d'incidence a triplé en 15 ans passant de $7/10^6$ habitants/an pendant la période 1984-1992 à $21.7/10^6$ habitants/an pendant la période 2000-2005 (20,3).

Le pronostic de la pemphigoïde bulleuse est sombre avec des taux de mortalité très variables la première année en fonction des études allant de 6 à 41% (2-17).

Joly *et al.* ont identifié, en 2005, 2 facteurs de mauvais pronostic dans une étude prospective (5). Il s'agissait d'un âge élevé et d'un état général précaire : le taux de survie à un an était de 90% chez les sujets de moins de 83 ans avec un indice de Karnofski supérieur à 40% versus 38% chez les sujets de plus de 83 ans avec un indice de Karnofski inférieur à 40%. Dans cette étude, la sévérité de la pemphigoïde bulleuse n'était pas retrouvée comme facteur prédictif de décès.

3 Physiopathologie

La pemphigoïde bulleuse fait partie du groupe des maladies bulleuses sous-épidermiques au même titre que la pemphigoïde cicatricielle, l'épidermolyse bulleuse acquise, la dermatose à IgA linéaire, la pemphigoïde gravidis et la dermatite herpétiforme. Ces maladies sont caractérisées par l'existence d'auto-anticorps qui se fixent sur des structures protéiques de la jonction dermo-épidermique. Ces structures assurent normalement la cohésion entre l'épiderme et le derme sous-jacent. La fixation de ces auto-anticorps induit un décollement dermo-épidermique responsable de la formation de bulles cutanées et/ou muqueuses.

Ces pathologies sont caractérisées cliniquement par l'apparition de bulles et histologiquement par un clivage sous-épidermique. Sur le plan immunologique, elles se caractérisent par l'existence de dépôts in vivo d'anticorps anti-membrane basale, détectables en immunofluorescence directe et par la présence inconstante d'auto-anticorps circulants dirigés contre les déterminants antigéniques de la membrane basale, détectés en immunofluorescence indirecte. Ces pathologies diffèrent par leurs cibles antigéniques. Le diagnostic de chacune d'entre elles est effectué par la confrontation des données cliniques, morphologiques et immunochimiques.

Dans la pemphigoïde bulleuse, les auto-anticorps circulants dans le sérum des patients sont dirigés contre deux antigènes cibles qui sont des protéines de structures essentielles de l'hémidesmosome responsable de l'interaction entre les kératinocytes, à leur pôle basal, et la membrane basale au niveau de la jonction dermo-épidermique.

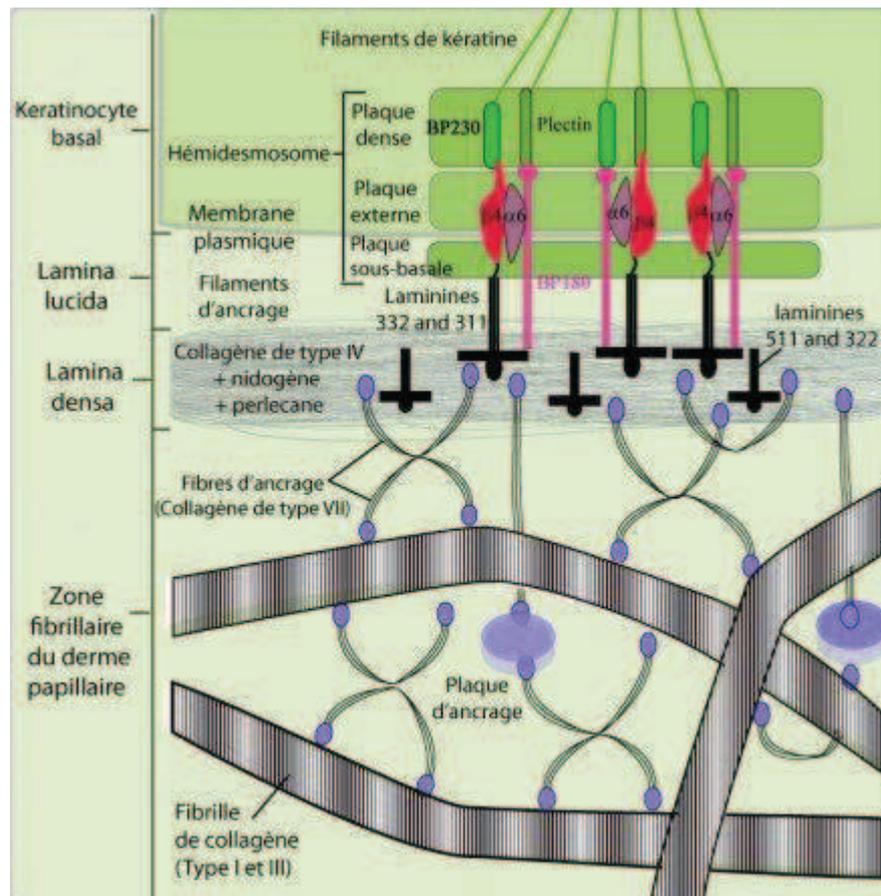


Figure 1 : Représentation schématique de la jonction dermo-épidermique

3.1 Antigène BPAG1 (bullous pemphigoid antigen 1) ou BP230

Il est considéré comme l'antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse. D'un poids moléculaire de 230 KDa, il est reconnu en immunotransfert par près de 70% des sérums de malades atteints de pemphigoïde bulleuse (26). Il s'agit d'une protéine de structure située dans la portion intracellulaire de l'hémidesmosome, au niveau de la plaque d'ancrage (27). Il appartient à la famille des plakines, protéines impliquées dans l'organisation du cytosquelette, et permet l'ancrage des filaments intermédiaires de kératine à la membrane plasmique du kératinocyte (cf Figure 1).

3.2 Antigène BPAG2 (bullous pemphigoid antigen 2) ou BP180

D'un poids moléculaire de 180 KDa, BPAG2 est une glycoprotéine transmembranaire de l'hémidesmosome. Cet antigène est reconnu en immunotransfert par 20 à 50% des sérums de malades atteints de pemphigoïde bulleuse, parfois en association avec l'antigène BPAG1 (26). BPAG2 possède un domaine intra-cytoplasmique associé à la plaque de l'hémidesmosome, une région transmembranaire et un domaine extracellulaire (cf Figure 1). Le domaine extracellulaire est constitué d'une portion juxta-membranaire, de 16 régions non collagénées, appelé NC16A, suivie d'une portion de 15 régions collagénées interrompues, qui traverse complètement la lamina lucida de la membrane basale et se projette dans la lamina densa, dans sa partie C-terminale (28). Le gène codant pour cette protéine est situé sur le chromosome 12. Son étude cartographique a permis d'identifier initialement un ecto-domaine immunogénique principal de 14 acides aminés désigné MCW-1, situé dans la région NC16A du domaine extracellulaire. Cet épitope est reconnu par la majorité des sérums de malades atteints de pemphigoïde bulleuse, mais aussi par les sérums de patients atteints de pemphigoïde cicatricielle et de pemphigoïde gravidis (29-31). D'autres épitopes (MCW-0, 2, 3, 4 et 5), localisés dans un peptide de 45 acides aminés dans la région N-terminale de NC16A ont été identifiés par la suite, suggérant que la région NC16A contiendrait la majorité des sites antigéniques de BPAG2 reconnus par les sérums de pemphigoïde bulleuse et de pemphigoïde gravidis (29,31,32).

La fixation des auto-anticorps sur la cible BPAG2 serait à l'origine du clivage dermo-épidermique, après activation du complément et mise en jeu de médiateurs de l'inflammation et de phénomènes cellulaires avec recrutement de neutrophiles et libération d'enzymes protéolytiques (33).

3.3 Antigène p200

Il a été mis en évidence plus récemment, une nouvelle entité proche de la pemphigoïde bulleuse liée à des anticorps circulants reconnaissant une protéine de 200 KDa dénommée p200 (34). Il s'agit d'une glycoprotéine acide non collagénée N-liée, constituant de la jonction dermo-épidermique, distincte de BP180 et BP230. P200 est située dans la portion basse de la lamina lucida et joue un rôle dans l'adhésion de la matrice cellulaire (35). La pemphigoïde anti-p200 se distingue des pemphigoïdes bulleuses habituelles par une plus grande fréquence des atteintes muqueuses, des localisations céphaliques et de la cicatrisation avec grains de milium.

4 Facteurs de risque

4.1 L'âge

Le principal facteur de risque de pemphigoïde bulleuse est un âge élevé. Cette pathologie se développe classiquement chez les sujets de plus de 70 ans sans prédominance de sexe ni d'appartenance ethnique. Le risque de développer une pemphigoïde bulleuse est directement corrélé au grand âge : ainsi le risque est 300 fois plus important pour un patient de plus de 90 ans que pour un patient de 60 ans et moins (1).

4.2 Pathologies neurologiques

Plusieurs études ont montré que certaines pathologies neurologiques dégénératives comme les démences (mini mental score ≤ 17), la maladie de Parkinson, les accidents vasculaires cérébraux, la sclérose en plaques, les troubles uni ou bipolaires sont des facteurs de risque de pemphigoïde bulleuse (36-42).

Le lien entre ces comorbidités neurologiques et la pemphigoïde bulleuse est mal connu. Néanmoins, un des antigènes cibles de la pemphigoïde bulleuse, BPAG1, est une protéine pour laquelle il existe plusieurs isoformes (43). Certaines semblent être exprimées de façon spécifique dans le système nerveux central et périphérique (isoforme neuronal BPAG1-n). Des fragments de l'isoforme épithélial de BPAG1 (BPAG1-e) ont été identifiés dans le liquide céphalorachidien de certains patients atteints de sclérose en plaques (44). La similarité entre les isoformes épithélial et neuronal suggère la possible existence de réactions

immunologiques croisées pouvant jouer un rôle dans la survenue de pemphigoïde bulleuse au cours de pathologies neurologiques.

Récemment, une équipe chinoise a mis en évidence dans le sérum de patients âgés souffrant à la fois de pemphigoïde bulleuse et d'atteinte neurologique (démence, AVC) la présence d'anticorps dirigés contre une protéine de 230kDa extraite de peau et de cerveau humain, ce qui corrobore l'hypothèse d'une réaction antigénique croisée entre cerveau et peau chez ces patients (45).

4.3 Médicaments

Deux études épidémiologiques cas-témoins ont suggéré un potentiel rôle inducteur des antagonistes de l'aldostérone (Spironolactone)(40,41). Une de ces études a également mis en évidence un lien entre la prise chronique de phénothiazines à chaînes aliphatiques et la survenue de cette maladie (41).

5 Critères diagnostiques

5.1 Critères cliniques

La pemphigoïde bulleuse atteint les sujets âgés en moyenne de 70 ans (1). Toutefois de rares cas ont été décrits chez des enfants et des nourrissons.

Les signes caractéristiques sont des bulles tendues d'apparition spontanée, de grande taille, à contenu séreux reposant sur des placards urticariens ou eczématiformes, sans signe de Nikolski (Figures 2 à 5). Un prurit est quasi constamment présent pouvant précéder l'apparition des bulles de plusieurs semaines à quelques années. La distribution des lésions est symétrique avec une prédilection pour les faces de flexion des membres, les faces antéro-internes des cuisses et l'abdomen. L'atteinte de la région céphalique et de la muqueuse buccale sont rares et quand elles sont présentes, font discuter une pemphigoïde cicatricielle. L'évolution se fait par poussées successives et la guérison des érosions post-bulleuses ne laisse classiquement pas de cicatrices dystrophiques ni grains de milium.

On distingue les formes multibulleuses représentées par les malades ayant plus de 10 nouvelles bulles par jour sur plusieurs sites anatomiques et les formes paucibulleuses représentées par les malades ayant moins de 10 nouvelles bulles par jour sur plusieurs sites anatomiques. Les formes localisées sont représentées par les malades ayant moins de 10 nouvelles bulles quotidiennes survenant sur un seul territoire anatomique.

Dans 10 à 20% des cas, la pemphigoïde bulleuse peut se présenter sous des formes atypiques variées : forme à type de dyshidrose avec atteinte principalement palmo-plantaire

(46), forme à type de prurigo (47), pemphigoïdes eczématiformes (48) (Figures 6,7), formes érosives sans bulle (49), formes « urticaire-like » (50) (Figures 8,9).

Une étude prospective multicentrique réalisée par le Groupe Bulle de la société Française de dermatologie a permis de valider 4 critères cliniques diagnostiques de pemphigoïde bulleuse (51). Ces critères ont été confirmés en 2004 par Joly *et al.* (52) :

- 1) Age supérieur à 70 ans
- 2) Absence d'atteinte préférentielle de la tête et du cou
- 3) Absence d'atteinte muqueuse
- 4) Absence de cicatrices atrophiques

Le diagnostic clinique de pemphigoïde bulleuse peut être affirmé avec une sensibilité de 86%, une spécificité de 90% et une valeur prédictive positive de 95% si au moins 3 de ces 4 critères sont présents.

Aux signes cliniques, s'associe une hyperéosinophilie sanguine variable corrélée à l'activité et à l'étendue de la dermatose, mais sans signification pronostique (53).

5.2 Critères histologiques

L'histologie standard d'une bulle cutanée récente montre un décollement par clivage dermo-épidermique. Il s'associe un infiltrat inflammatoire dermique composé de polynucléaires éosinophiles, de lymphocytes et d'histiocytes. L'infiltrat prédomine dans le derme papillaire et en péri-vasculaire. Des micro-abcès papillaires à polynucléaires éosinophiles ou une spongiose peuvent s'observer dans 20% des cas (54).

Une étude de Courville *et al.* (55) a permis de retenir 7 critères en faveur du diagnostic histologique de pemphigoïde bulleuse. Les 2 critères majeurs classiquement reconnus étaient la présence d'un clivage jonctionnel et la présence d'une margination de polynucléaires éosinophiles le long de la jonction dermo-épidermique. Les 5 critères mineurs étaient la présence de polynucléaires éosinophiles dans l'épiderme, l'absence de nécrose kératinocytaire, l'absence de vascularite, l'absence d'acantholyse et l'absence de fibrose dermique (Figure 10).

Une image histologique très évocatrice de pemphigoïde bulleuse (présence de tous les critères) n'était en fait retrouvée que dans 50% des cas. Une image évocatrice (1 critère majeur et 3 critères mineurs) était constatée dans 37% des cas. Enfin, l'image histologique n'était pas spécifique dans 13% des cas, qui correspondaient cliniquement à des pemphigoïdes bulleuses atypiques.

5.3 Critères immunologiques

5.3.1 Immunofluorescence directe

Cette technique est réalisée sur une biopsie cutanée en peau péri-lésionnelle saine ou érythémateuse, congelée dans l'azote liquide ou transportée dans un milieu spécifique (liquide de Michel). Elle montre des dépôts linéaires réguliers d'IgG et de C3 le long de la membrane basale dans 80% des cas, des dépôts de C3 seul dans 15% des cas ou des dépôts d'IgG seuls dans 5% des cas (55) (Figure 11). La sensibilité et la spécificité de l'immunofluorescence directe pour le diagnostic de pemphigoïde bulleuse sont respectivement de 90.5 et de 95% (56). En pratique courante, la positivité de l'immunofluorescence directe constitue le critère diagnostique le plus sensible, même pour les pemphigoïdes bulleuses atypiques.

L'immunofluorescence directe sur peau clivée par le NaCl molaire permet de dissocier la membrane basale entre la lamina lucida et la lamina densa et permet ainsi de préciser si les dépôts de C3 et d'IgG se sont fixés sur le versant épidermique ou dermique du clivage. La pemphigoïde bulleuse se caractérise soit par un marquage exclusif sur le versant épidermique, soit par un marquage des 2 versants épidermique et dermique. Cette technique peut être utile pour distinguer la pemphigoïde bulleuse des autres dermatoses bulleuses sous-épidermiques qui se caractérisent par des marquages plus profonds au niveau de la jonction dermo-épidermique.

5.3.2 Immunofluorescence indirecte

L'immunofluorescence indirecte met en évidence la présence d'auto-anticorps anti-membrane basale sériques avec une spécificité de 98% et une sensibilité de 58% (56). Cette technique est réalisée sur un substrat épithélial (peau humaine, œsophage de singe ou de rat...). Une réponse positive se traduit par un marquage linéaire de la membrane basale de l'épithélium. Le titre d'anticorps correspond à la dernière dilution pour laquelle une réactivité positive est observée.

Cette technique peut être réalisée soit sur un épithélium malpighien non clivé par le NaCl molaire, soit sur peau humaine clivée par le NaCl molaire, qui réalise un clivage dermo-épidermique situé dans la lamina lucida de la jonction dermo-épidermique. L'immunofluorescence indirecte sur peau clivée met en évidence dans la pemphigoïde bulleuse une fixation d'anticorps presque toujours sur le versant épidermique du clivage (85% des cas) avec parfois un marquage sur les 2 versants dermique et épidermique pouvant se voir dans 15% des cas (57). Cette technique permet d'éliminer d'autres dermatoses bulleuses sous-épidermiques, comme l'épidermolyse bulleuse acquise pour laquelle les anticorps se fixent uniquement sur le versant dermique du clivage (57,58). L'utilisation de l'immunofluorescence indirecte sur peau clivée par le NaCl permet de diagnostiquer une pemphigoïde bulleuse avec une meilleure sensibilité, évaluée à 85%, que l'immunofluorescence indirecte sur épithélium normal (59).

5.3.3 Immunotransfert (ou immunoblot ou western-blot)

Cette technique permet de détecter et de caractériser les anticorps anti-membrane basale circulants : les anti-BP230 et les anti-BP180. Elle permet de visualiser sur une membrane de nitrocellulose les polypeptides reconnus par ces auto-anticorps présents dans le sérum des patients, dirigés contre les 2 antigènes cibles principaux dans la pemphigoïde bulleuse : l'antigène BPAG1 et l'antigène BPAG2. Cette technique est moins sensible que l'immunofluorescence indirecte sur peau clivée (60) et semble surtout utile lorsque l'immunofluorescence indirecte est négative (60,61). Entre 70 et 90% des sérums de pemphigoïde bulleuse reconnaissent BPAG1 en immunoblot, et 40 à 51% des sérums reconnaissent BPAG2 (55,62,63). Cette technique est néanmoins progressivement abandonnée au profit des techniques ELISA.

5.3.4 ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

5.3.4.1 ELISA BP180

Il s'agit d'un outil diagnostique simple permettant de détecter et de mesurer la concentration des anticorps anti-BP180 dans le sérum. Les sérums des patients sont incubés avec une protéine recombinante BP180-NC16A en phase solide, puis sont secondairement incubés avec un conjugué (anticorps monoclonal anti-IgG humain) couplé à la peroxydase, qui transforme un substrat non coloré en un substrat coloré. Ce test est quantifié en mesurant l'intensité de la réaction colorimétrique au spectrophotomètre. Les résultats sont exprimés de façon quantitative en U/mL permettant un suivi du taux d'anti-BP180 dans le sérum. Dans la pemphigoïde bulleuse, l'activité de la maladie semble corrélée avec le titre des anti-BPAG2 en ELISA, alors qu'elle ne l'est pas avec le titre des anticorps anti-membrane basale en immunofluorescence indirecte ou en immunoblot (64,65).

5.3.4.2 ELISA BP230

Un test ELISA a également été développé pour détecter les anticorps dirigés contre BP230. La sensibilité de ce test est de 63% avec une spécificité de 93% pour la technique mise au point par Kromminga *et al.* (66) et une sensibilité de 72% et une spécificité de 99% pour celle de Yoshida *et al.* (67).

Une étude récente a montré que la combinaison des tests ELISA BP180 et BP230 permettait d'améliorer la sensibilité de ces tests pour le diagnostic de pemphigoïde bulleuse : sensibilité et spécificité respectivement de 87% et 88% (68). Dans cette étude, la sensibilité et la spécificité du test ELISA BP230 seul étaient de 61% et 96%.

Cette technique n'est pour l'instant réalisée que dans certains centres hospitaliers.

5.3.5 Immuno-microscopie électronique

Cette technique permet de localiser précisément les antigènes cibles au sein de la jonction dermo-épidermique et à la surface des kératinocytes sans les identifier. Elle montre que le clivage se situe au niveau de la lamina lucida.

Lorsqu'elle est positive, cette technique, effectuée sur une biopsie réalisée en peau péri-bulleuse, montre des dépôts immuns fins et continus à la partie haute de la lamina lucida avec un renforcement en regard des hémidesmosomes au pôle basal des kératinocytes (69) (Figure 12).

L'immuno-microscopie électronique est une technique longue, coûteuse et difficile d'interprétation. Elle n'est réalisée qu'en cas de doute diagnostique (atteinte muqueuse prédominante, topographie inhabituelle, évolution cicatricielle des lésions bulleuses) avec d'autres dermatoses bulleuses jonctionnelles (pemphigoïde cicatricielle, épidermolyse bulleuse acquise).

6 Traitement

L'objectif du traitement de la pemphigoïde bulleuse est d'une part de traiter l'éruption bulleuse et de prévenir l'apparition de récurrences. D'autre part, d'améliorer la qualité de vie des patients et de limiter les effets secondaires qui surviennent très fréquemment dans cette population de sujets âgés.

La prise en charge est multidisciplinaire : dermatologue, médecin généraliste, gériatre, infirmiers. La prise en charge initiale, diagnostique et thérapeutique, est souvent réalisée en milieu hospitalier jusqu'au contrôle clinique de la maladie défini par l'absence d'apparition de nouvelles bulles et la cicatrisation de la majorité des érosions post-bulleuses. La prise en charge est poursuivie à domicile ou en institution où les soins sont effectués par des infirmiers.

6.1 Corticothérapie locale

La corticothérapie locale est actuellement le traitement de référence de la pemphigoïde bulleuse (70). En 2002, un essai thérapeutique randomisé multicentrique a montré que la corticothérapie locale forte (propionate de clobétasol à la dose journalière de 40g en traitement d'attaque) permettait un meilleur contrôle des lésions à 21 jours et améliorait la survie des patients en diminuant le nombre d'effets secondaires graves dans les pemphigoïdes bulleuses étendues en comparaison à la corticothérapie générale à la dose de 1mg/Kg/j (71). La corticothérapie locale permettait également d'améliorer le taux de survie à

un an dans les pemphigoïdes bulleuses étendues (24% versus 41% chez les patients traités par corticothérapie générale). Dans les pemphigoïdes bulleuses paucibulleuses, les taux de mortalité à un an étaient identiques (30%) chez les malades traités par corticothérapie locale ou générale.

Un deuxième essai thérapeutique a démontré l'absence d'infériorité d'un « protocole allégé » en termes de dose d'attaque (dose journalière de 10 à 30g de propionate de clobétasol en traitement d'attaque) et de durée de traitement (4 mois) versus une corticothérapie locale à la dose journalière de 40g en traitement d'attaque (72).

Actuellement, en cas de pemphigoïde bulleuse multibulleuse, il est recommandé d'effectuer un traitement d'attaque par propionate de clobétasol à la dose journalière de 30g en une ou 2 applications quotidiennes sur tout le corps sauf le visage si celui-ci est épargné, et une dose journalière de 20g en cas de poids inférieur à 45Kg. Ce traitement est à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique et est suivi d'un schéma de décroissance progressive.

En cas de pemphigoïde bulleuse paucibulleuse, une dose journalière de 20g est recommandée en une application quotidienne et de 10g en cas de poids inférieur à 45Kg (70).

En cas de pemphigoïde bulleuse localisée, une dose journalière d'attaque de 10g en une application quotidienne sur la zone atteinte est recommandée (70).

La pemphigoïde bulleuse étant une pathologie chronique. Le traitement est généralement prolongé (un an en moyenne) et nécessite d'être diminué progressivement. L'arrêt du traitement peut être proposé chez un patient en rémission clinique sous faible dose de

corticothérapie topique (dose inférieure ou égale à 20g par semaine). Il est possible de vérifier la négativité de l'immunofluorescence directe et du taux d'anticorps anti BPAG2 circulants avant l'arrêt du traitement, car ce sont des facteurs immunologiques prédictifs de rechute (70).

Les principaux effets indésirables de la corticothérapie locale prolongée sont l'atrophie cutanée, le purpura de Bateman. Lorsqu'ils sont utilisés à forte dose, comme dans la pemphigoïde bulleuse, il peut y avoir un passage systémique pouvant entraîner les mêmes effets indésirables qu'une corticothérapie systémique, notamment une insuffisance surrénalienne. Il est donc recommandé d'effectuer un dosage de la cortisolémie à 8h et/ou un test au synacthène avant l'arrêt du traitement.

6.2 Traitements immunosuppresseurs

Il existe des alternatives à la corticothérapie locale en cas de corticodépendance (patients rechutant à plusieurs reprises lors de la décroissance ou de l'arrêt du traitement), corticorésistance (patients non contrôlés malgré une corticothérapie locale forte de plusieurs semaines), ou lorsque la corticothérapie locale est irréalisable (70).

Chez les patients âgés de moins de 80 ans en bon état général, une corticothérapie générale (prednisone) à dose moyenne (0.5mg/Kg/j) peut être proposée en première intention (70).

En cas de corticorésistance ou à but d'épargne des corticoïdes, des traitements immunosuppresseurs peuvent être discutés : le méthotrexate, l'Azathioprine (Imurel®), le mycophénolate mofétil (Cellcept®) (70).

En cas de corticodépendance, une corticothérapie générale à faible dose, les tétracyclines, le méthotrexate et autres immunosuppresseurs (azathioprine et mycophénolate mofétil) peuvent être discutés (70).

Le méthotrexate à faible dose (10 à 12.5mg/semaine pendant au moins 9 mois) a fait l'objet d'études rétrospectives qui suggèrent son efficacité en association à une dermocorticothérapie forte de courte durée. Ce schéma est en cours d'évaluation versus dermocorticothérapie forte seule sur une période de 9 mois.

Les tétracyclines en monothérapie sont inefficaces dans le traitement d'attaque de la pemphigoïde bulleuse (73). Quelques études non contrôlés ont suggéré que les cyclines pouvaient être efficaces en association aux dermocorticoïdes (74). Elles peuvent être indiquées chez les sujets âgés en très mauvais état général, en cas d'atrophie cutanée majeure ou d'effets secondaires de la corticothérapie locale (70).

6.3 Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 qui bloque les lymphocytes B mémoires et les plasmocytes synthétisant les auto-anticorps responsables de diverses dermatoses bulleuses auto-immunes. Jusqu'à présent, il a été principalement utilisé dans le traitement des lymphomes B puis dans certaines pathologies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux. Plusieurs publications de cas cliniques ont rapporté une efficacité du Rituximab dans la pemphigoïde bulleuse. La place de ce dernier est cependant mal définie étant donné la grande efficacité de la corticothérapie locale en

traitement d'attaque. Actuellement, une étude est en cours évaluant l'efficacité de ce traitement chez les patients à partir de la deuxième rechute.

Les complications les plus fréquentes surviennent lors des premières perfusions et sont transitoires (fièvre, céphalées, nausées, hypotension orthostatique, réactions cutanéo-muqueuses, thrombopénie). Ces symptômes s'améliorent en ralentissant le débit de perfusion. Les réactions allergiques sont rares et sont prévenues par une prémédication à base d'antihistaminiques et de corticoïdes. Les complications infectieuses peuvent parfois être sévères et conduire au décès surtout chez des patients âgés fragiles et en cas d'association à d'autres traitements immunosuppresseurs. Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive ont également été rapportés chez des patients traités pour des lymphomes B en association à une polychimiothérapie ou chez des patients traités pour des maladies auto-immunes extra-cutanées (75).

7 Iconographie

7.1 Formes typiques

Figures 2 et 3 : Pemphigoïde bulleuse multibulleuse, érosions post-bulleuses



Figures 4 et 5 : Bulles tendues sur peau érythémateuse



7.2 Formes atypiques

Figures 6 et 7 : Pemphigoïde bulleuse eczématiforme

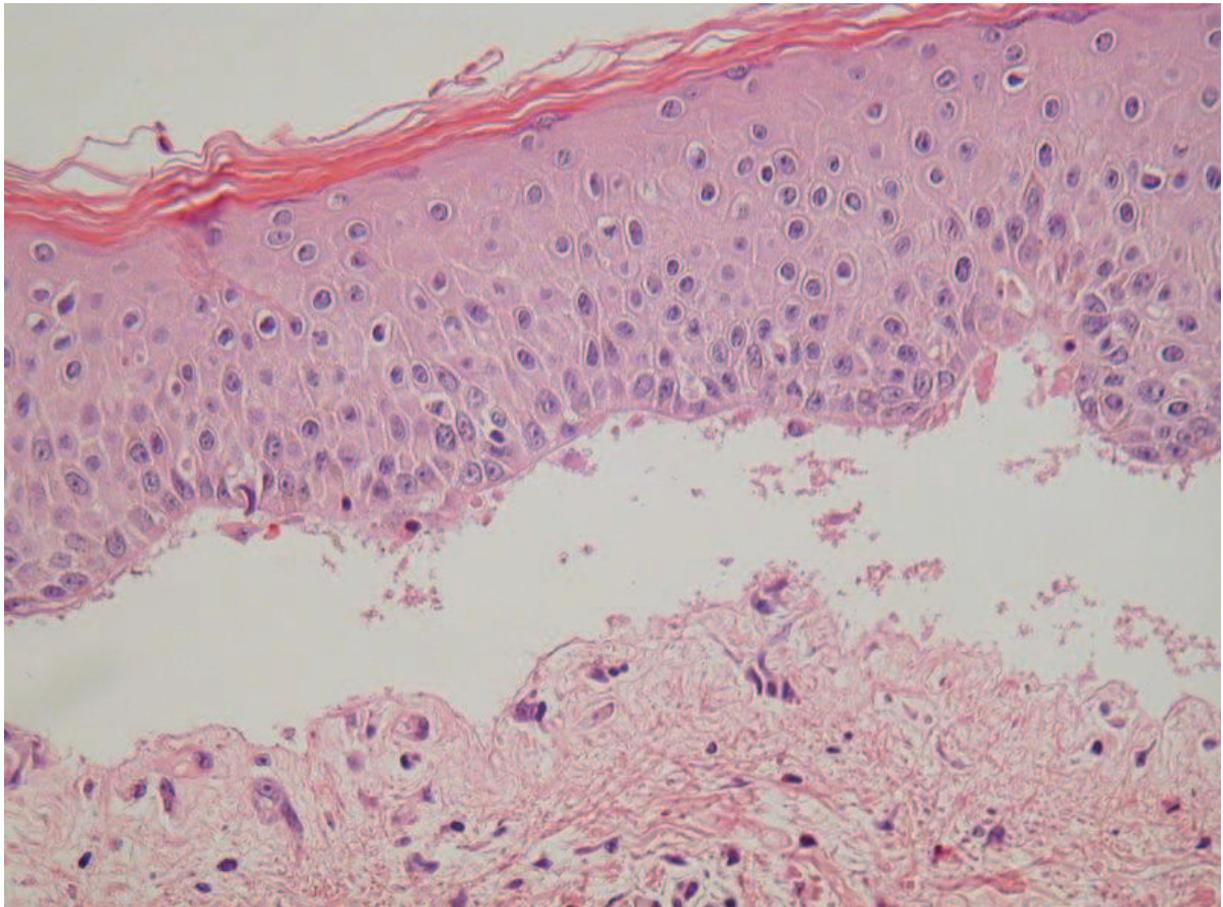


Figures 8 et 9 : Pemphigoides bulleuses « urticaire-like »



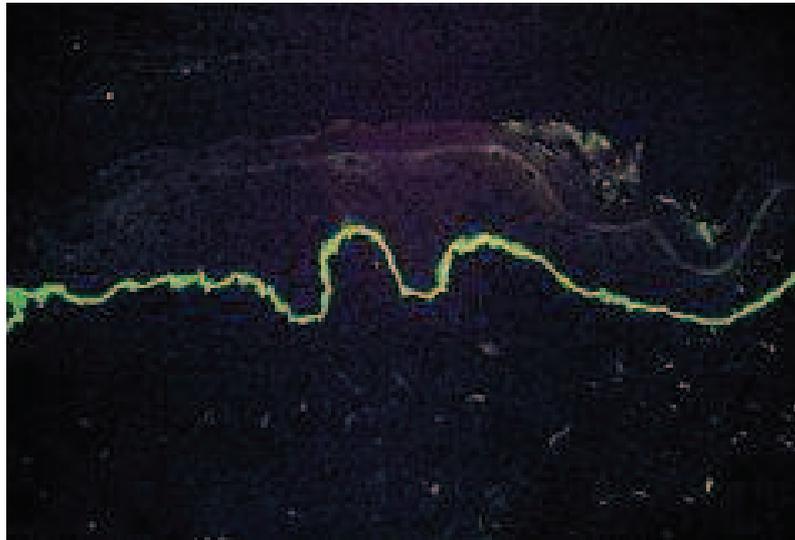
7.3 Histologie standard

Figure 10 : Bulle sous-épidermique sans nécrose ni acantholyse avec infiltrat dermique superficiel à éosinophiles en HES



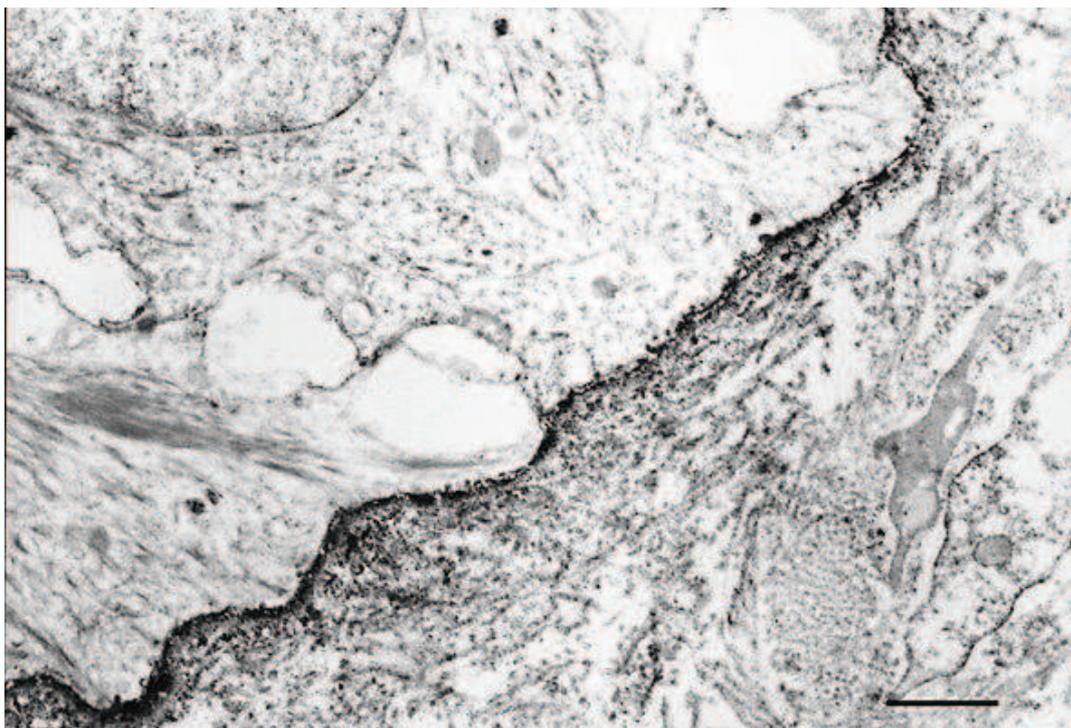
7.4 Immunofluorescence directe

Figure 11 : Dépôts d'anticorps le long de la jonction dermo-épidermique en immunofluorescence directe



7.5 Immuno-microscopie électronique

Figure 12 : Dépôts immuns au niveau de la lamina lucida (51)



8 Patients et Méthodes

Notre étude a été menée de façon prospective sur une période de 2 ans entre le 1^{er} mai 2009 et le 30 avril 2011 en Haute-Normandie.

8.1 Critères d'inclusion

Les cas incidents de pemphigoïde bulleuse correspondant aux critères suivants diagnostiqués pendant la période de l'étude ont été inclus :

- Signes cliniques évocateurs de pemphigoïde bulleuse selon les critères de Vaillant *et al.* (51,52)
- Image histologique compatible avec le diagnostic de pemphigoïde bulleuse : décollement sous-épidermique, présence de polynucléaires éosinophiles dans le derme (55)
- Présence de dépôts linéaires de C3 et/ou d'IgG le long de la jonction dermo-épidermique en immunofluorescence directe (76)

8.2 Critères d'exclusion

Les patients résidant en dehors de la région Haute-Normandie, les patients pour lesquels l'immunofluorescence directe était négative et les patients pour lesquels le diagnostic de pemphigoïde bulleuse était incertain (doute avec une autre dermatose bulleuse sous-épidermique) ont été exclus.

8.3 Recueil des données

Un questionnaire (cf Annexe) a été adressé à tous les dermatologues libéraux et hospitaliers exerçant en Haute-Normandie. Nous leur avons demandé de remplir ce questionnaire pour chaque cas incident de pemphigoïde bulleuse vu en consultation entre le 1^{er} mai 2009 et le 30 avril 2011. Chaque questionnaire a ensuite été renvoyé par courrier ou par fax au CHU de Rouen.

Les informations suivantes ont été colligées pour chaque patient.

8.3.1 Données socio-démographiques

- Quatre premières lettres du nom, prénom et date de naissance
- Sexe
- Code postal du département de résidence principale
- Mode de prise en charge : hospitalier ou libéral
- Lieu d'instauration du traitement : hôpital, cabinet libéral ou institution
- Mode de vie : domicile seul ou avec un proche, institution

8.3.2 Données médicales

- Poids et taille pour le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC)
- Etat général évalué par l'indice de Karnofski (IK) (cf annexe)
- Résultats de l'histologie cutanée standard et de l'immunofluorescence directe

- Nombre de bulles récentes classé en 4 catégories :
 - 1 : 0 à 5
 - 2 : 6 à 20
 - 3 : 21 à 50
 - 4 : Plus de 50
- Topographie des lésions, 7 territoires cutanés ont été individualisés :
 - Membres inférieurs
 - Membres supérieurs
 - Face postérieure du thorax
 - Lombes
 - Face antérieure du thorax
 - Abdomen et pelvis
 - Tête et cou
- Présence d'une atteinte muqueuse
- Types de lésions cutanées :
 - Plaques inflammatoires (urticariformes et eczématiformes)
 - Lésions dishydrosiformes
 - Lésions à type de prurigo
 - Formes érosives sans bulle
 - Zones cicatricielles
 - Prurit

- Traitement de première intention :
 - Corticothérapie locale : en précisant la classe et la dose
 - Corticothérapie générale
 - Autres traitements immunosuppresseurs : méthotrexate, azathioprine
 - Tétracyclines
- Autres traitements pris au moment du diagnostic
- Comorbidités (principalement neurologiques) :
 - Démence
 - Maladie de Parkinson
 - Séquelles d'accident vasculaire cérébral (AVC)
 - Epilepsie
 - Sclérose en plaques

La sévérité de la maladie a été évaluée selon 3 critères : le nombre de bulles, le nombre de territoires cutanés atteints reflétant l'étendue de la maladie, la présence ou non d'une atteinte muqueuse.

8.3.3 Test d'évaluation gériatrique

Un test de dépistage de la démence (CODEX) (77) ainsi qu'un test d'autonomie (mini-IADL) ont été réalisés par le dermatologue référent du patient lors du diagnostic de pemphigoïde bulleuse.

Seul le test d'autonomie a été réalisé chez les patients qui présentaient une démence connue.

8.3.3.1 CODEX

Le test d'évaluation gériatrique CODEX (Cognitive Disorders Examination), utilisé dans l'étude, est un examen en 2 étapes des désordres cognitifs. Il s'agit d'un test rapide (moins de 3 minutes) utilisé par les gériatres dans le dépistage précoce de la démence. C'est un test fiable, reproductible, validé, dont la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 92% et 85% (77).

Un score coté A correspond à une très faible probabilité de démence, un score coté B à une faible probabilité, un score coté C à une forte probabilité et un score coté D à une très forte probabilité.

La première étape du CODEX est composée de 2 tests : le « rappel des 3 mots » (répétition immédiate et mémorisation de 3 mots simples énoncés oralement) extrait du Mini Mental Score et le « test de l'horloge ». Si ces 2 tests sont normaux, le CODEX est coté A. Si les 2 tests sont anormaux, le CODEX est coté D.

La deuxième étape du CODEX est réalisée si le patient a répondu correctement à seulement l'un des 2 tests de la première étape et est composée d'un test d'orientation en 5 questions. Si le patient répond de façon correcte à au moins 4 questions, le CODEX est coté B, sinon, le CODEX est coté C (cf Annexe).

8.3.3.2 Mini-IADL

Le test d'évaluation de l'autonomie utilisé dans cette étude correspond au « mini-IADL » (cf annexe) version simplifiée en 4 questions du test d'autonomie IADL (Instrumental Activities of Daily Living) : un score de 0 correspond à une autonomie complète et un score de 4 à une dépendance totale (cf Annexe).

8.4 Contrôle de l'exhaustivité des données recueillies

Nous avons demandé aux laboratoires d'anatomopathologie, qui réalisent les immunofluorescences directes à visée diagnostique pour les dermatologues exerçant en Haute-Normandie, de nous fournir la liste des patients ayant eu une immunofluorescence directe positive en faveur d'une pemphigoïde bulleuse pendant la période de l'étude afin de pouvoir comparer le nombre total de cas incidents réellement diagnostiqués et le nombre de cas inclus dans notre étude.

Pour chaque questionnaire manquant, le dermatologue référent du patient a été contacté par téléphone ou par courrier et le questionnaire a été renvoyé afin de recueillir les informations manquantes.

Les taux d'incidence de la pemphigoïde bulleuse ont été calculés à partir du nombre de cas identifiés auprès des laboratoires d'anatomopathologie correspondant au nombre de cas réellement diagnostiqués pendant la période de l'étude.

8.5 Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type. Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et le pourcentage.

Le taux d'incidence de la pemphigoïde bulleuse a été calculé en rapportant le nombre de cas incidents identifiés en Haute-Normandie pendant la période de l'étude à la population globale de la Haute-Normandie pendant la période correspondante, obtenue auprès de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (78). Les intervalles de confiance ont été calculés en considérant une distribution de Poisson.

Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du test du χ^2 et du test de comparaison de moyennes de Mann-Whitney. Lorsque les effectifs étaient insuffisants pour l'utilisation du test χ^2 , le test de Fisher a été utilisé.

Dans tous les tests, une valeur de « p » inférieure à 0.05 était considérée comme statistiquement significative.

9 Résultats

9.1 Nombre de cas inclus

Quatre-vingt-dix-sept questionnaires ont été renvoyés par les dermatologues de la région pendant la période de l'étude.

Dix-sept cas ont été exclus : 6 résidaient en dehors de la Haute-Normandie, 8 avaient une immunofluorescence directe négative, 2 présentaient une pemphigoïde cicatricielle et 1 présentait une dermatose bulleuse mal étiquetée.

Quatre-vingt cas ont été inclus dans l'étude. Soixante-cinq cas résidaient en Seine-Maritime et 15 cas résidaient dans le département de l'Eure.

9.2 Contrôle de l'exhaustivité du recueil de cas

Quatre-vingt-huit cas incidents (19 dans l'Eure et 69 en Seine-Maritime) ont été identifiés auprès des laboratoires d'anatomopathologie qui réalisent les immunofluorescences directes à visée diagnostique pour les dermatologues exerçant en Haute-Normandie : 83 cas auprès du laboratoire du CHU de Rouen et 5 cas auprès du laboratoire libéral de la Roquette à Paris.

Notre recueil nous a donc permis de colliger les questionnaires pour 65 cas sur 69 (94%) en Seine-Maritime et 15 cas sur 19 (79%) dans l'Eure, soit 91% des cas identifiés pendant la période de l'étude.

9.3 Incidence de la pemphigoïde bulleuse

L'incidence de la pemphigoïde bulleuse a été estimée, à partir des cas identifiés auprès des laboratoires d'anatomopathologie, à 24/10⁶habitants/an (IC 95% : 19-30/10⁶habitants/an) en Haute-Normandie : 16/10⁶habitants/an (IC 95% : 10-26/10⁶habitants/an) dans le département de l'Eure et 28/10⁶habitants/an (IC 95% : 22-35/10⁶habitants/an) dans le département de la Seine-Maritime.

9.4 Caractéristiques des patients

Quarante-huit femmes et 32 hommes ont été inclus pendant la période de l'étude correspondant à un sex ratio F/H de 1.5 :1.

L'âge moyen des patients lors du diagnostic était de 84 ± 8.8 ans.

Soixante-seize (95%) patients étaient âgés de 70 ans et plus et 43 (54%) de 85 ans et plus.

L'indice de Karnofski moyen des patients était de $60 \pm 21\%$. Vingt-deux (29%) patients avaient un indice de Karnofski inférieur ou égal à 40% correspondant à un état général précaire. La majorité des patients (81%) étaient considérés comme partiellement ou totalement dépendants (mini-IADL 1 à 4).

Quarante-cinq patients vivaient à leur domicile, seul ou avec un proche, tandis que 31 patients vivaient en institution.

Les comorbidités ont été colligées pour 76 patients (95%) et figurent dans le tableau 1. La prévalence des pathologies neuropsychiatriques était de 62% : 34% de démence, 20%

d'accidents vasculaires cérébraux, 9% de syndromes dépressifs, 7% de maladie de Parkinson et 3% d'épilepsie.

Les prises médicamenteuses ont pu être précisées pour 70 patients (87%). Les médicaments les plus fréquemment pris étaient les inhibiteurs de la pompe à protons (41%), l'aspirine (39%) et le furosémide (30%). La liste de ces traitements figure dans le tableau 2.

Trente-six (46%) patients avaient 5 bulles ou moins lors du diagnostic de pemphigoïde bulleuse. Trente (38%) patients avaient entre 6 et 20 bulles et 13 (16%) patients avaient plus de 20 bulles.

L'histologie standard et l'immunofluorescence directe étaient compatibles avec le diagnostic de pemphigoïde bulleuse pour tous les cas.

Tableau 1

Pathologies	Nombre de patients
	n=76 (%)
Hypertension artérielle	39 (51%)
Démence	26 (34%)
Accidents vasculaires cérébraux	15 (20%)
Cardiopathies rythmiques	15 (20%)
Néoplasies	13 (17%)
Dyslipidémies	11 (14%)
Diabète	10 (13%)
Cardiopathie ischémique	10 (13%)
Dépression	7 (9%)
Pathologies thrombo-emboliques	6 (8%)
Maladie de Parkinson	5 (7%)
Insuffisance rénale chronique	4 (5%)
Maladies respiratoires (BPCO/Asthme)	4 (5%)
Epilepsie	2 (3%)
Hémopathies	1 (1%)
Connectivites	1 (1%)
Polyarthrite rhumatoïde	1 (1%)
Maladies inflammatoires chroniques intestinales	1 (1%)

Tableau 2

Classes médicamenteuses	Molécules (Noms commerciaux)	Nombre de patients par Classe	Nombre de patients par molécule	
Antalgiques	Paracétamol	31	21	
	Codéine		1	
	Tramadol		5	
	Nefopam (Acupan®)		2	
	Oxycodone		1	
	Fentanyl (Durogesic®)		1	
Anticholinestérasiques	Mémantine (Ebixa®)	10	6	
	Galantamine (Reminyl®)		2	
	Donépézil (Aricept®)		2	
Antidépresseurs	Tianeptine (Stablon®)	18	2	
	Mirtazapine (Norset®)		1	
	Maprotiline (Ludimil®)		1	
	IRS			
	Paroxétine (Déroxat®)		5	
	Fluoxétine (Prozac®)		2	
	Escitalopram (Seroplex®)		3	
	Miansérine (Athymil®)		4	
Neuroleptiques	Benzamides substituées	7		
	Tiapride (Tiapridal®)		3	
	Rispéridone (Risperdal®)		3	
	Butyrophénones pipéridinées			
	Halopéridone (Haldol®)		1	
Antiparkinsoniens	Dopaminergiques	5		
	L-dopa (Modopar®, Stalevo®, Sinemet®)		5	
Benzodiazépines et apparentés	Zopiclone (Imovane®)	24	6	
	Zolpidem (Stilnox®)		2	
	Oxazépam (Séresta®)		6	
	Bromazépam (Lexomil®)		2	
	Lormétazépam (Noctamide®)		3	
	Alprazolam (Xanax®)		2	
	Lorazépam (Temesta®)		1	
	Diazépam (Valium®)		1	
	Clobazam (Urbanyl®)		1	
Anticonvulsivants	Barbituriques	13		
	Primidone (Mizoline®)		1	
	Phénobarbital (Gardenal®)		1	
	Non barbituriques			
	Valproate de sodium (Dépakine®)		4	
	Gabapentine (Neurontin®)		2	
	Phénytoïne (Dyhidan®)		1	
	Carbamazépine (Tegrétol®)		1	
	Prégabaline (Lyrica®)		2	
	Pyrrolidines			
	Lévétiracétam (Keppra®)		1	
	IEC	Trandolapril (Odril®)	16	2
		Ramipril (Triatec®)		6
Périndopril (Coversyl®, Preterax®)			7	
ARA2	Irbésartan (Aprovel®)	10	1	
	Candésartan (Atacand®)		3	
	Valsartan (Nisisco®, Tareg®)		5	

Classes médicamenteuses	Molécules (Noms commerciaux)	Nombre de patients par Classe	Nombre de patients par molécule
Anti-calciques	Losartan (Hyzaar®)		1
	Amlodipine (Amlor®)	21	10
	Lercanidipine (Lercan®)		4
	Diltiazem (Monotildiem®)		1
	Verapamil (Isoptine®)		5
Beta-bloquants	Nicardipine (Loxen®)		1
	Acebutolol (Sectral®)	13	3
	Bisoprolol (Cardensiel®)		6
	Atenolol (Tenormine®)		1
	Propranolol (Avlocardyl®)		2
Diurétiques	Nebivolol (Nebilox®)		1
	Epargneurs potassiques	29	
	Spirolactone (Aldactone®)		4
	De l'anse		
	Furosémide (Lasilix®)		21
	Bumétanide (Burinex®)		1
Inhibiteurs de la pompe à protons	Thiazidiques		
	Hydrochlorothiazide (Nisisco®)		2
	Indapamide (Fludex®)		1
	Esoméprazole (Inexium®)	29	12
Insuline	Omeprazole (Mopral®)		6
	Rabéprazole (Pariet®)		7
	Pantoprazole (Inipomp®)		4
			4
Statines	Pravastatine (Elisor®, Vasten®)	13	3
	Simvastatine (Lodales®, Zocor®)		4
	Atorvastatine (Tahor®)		5
	Rosuvastatine (Crestor®)		1
Antiagrégants plaquettaires	Clopidogrel (Plavix®)	34	7
	Aspirine (Kardégic®)		27
Anti vitamine K	Fluindione (Previscan®)	7	6
	Coumadine (Sintrom®)		1
Antidiabétiques oraux	Répaglinide (Novonorm®)	7	3
	Biguanides		
Anti-arythmiques	Metformine (Glucophage®, Stagid®)		4
	Amiodarone (Cordarone®)	12	8
	Digoxine		4
Autres	Carbimazole (Néomercazole®)	5	1
	Epoiétine alpha (Eprex®)		1
	Fenofibrate (Lipanthyl®)		2
	Arixtra		1

9.5 Comparaison des populations hospitalière et libérale

9.5.1 Caractéristiques socio-démographiques

Parmi les 88 cas identifiés auprès des laboratoires d'anatomopathologie, 16 (18%) cas étaient exclusivement suivis par les dermatologues libéraux (cabinets libéraux, institutions) et 72 (82%) par les dermatologues hospitaliers : 55 par les dermatologues du CHU de Rouen, 13 par les dermatologues du Centre hospitalier du Havre et 4 par les dermatologues du Centre hospitalier d'Evreux.

Parmi les 80 cas inclus dans l'étude, 13 (16%) patients étaient exclusivement suivis par les dermatologues libéraux et 67 (84%) par les dermatologues hospitaliers.

L'âge moyen des patients suivis en milieu libéral et en milieu hospitalier était respectivement de 85 ± 6.5 ans et 84 ± 8.8 ans ($p=0.7$). Le sex ratio F/H était respectivement de 1.6 :1 et de 1.5 :1 ($p=0.9$).

9.5.2 Caractéristiques cliniques

9.5.2.1 Etat général

L'indice de Karnofski moyen des patients suivis en milieu libéral et en milieu hospitalier était respectivement de $66 \pm 21\%$ et $58 \pm 21\%$ ($p=0.2$).

La quasi-totalité (95%) des patients qui avaient un indice de Karnofski inférieur ou égal à 40%, correspondant à un état général précaire, étaient suivis en milieu hospitalier ($p=0.16$).

Tableau 3

Indice de Karnofski (%)	Ville (n=11)	Hôpital (n=64)
	n (%)	n (%)
100	0	1 (2%)
90	3 (27%)	12 (19%)
80	1 (9%)	6 (9%)
70	2 (18%)	2 (3%)
60	0	7 (11%)
50	4 (37%)	15 (23%)
40	1 (9%)	16 (25%)
30	0	3 (5%)
20	0	2 (3%)
10	0	0

9.5.2.2 Indice de masse corporelle

Les indices de masse corporelle moyens des 2 populations étaient quasi identiques (p=0.8).

Tableau 4

IMC (Kg/m ²)	Définition HAS	Ville (n=10)	Hôpital (n=56)
		n (%)	n (%)
≤20	Dénutrition	2 (20%)	10 (18%)
20<IMC≤25	Normal	1 (10%)	17 (30%)
25<IMC≤30	Surpoids	5 (50%)	17 (30%)
>30	Obésité	2 (20%)	12 (22%)
Moyenne		26.5 ± 6	26 ± 6

Classification de l'HAS 2007 chez les sujets âgés

9.5.2.3 Sévérité de la maladie évaluée en nombre de bulles

Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de patients pour le nombre de bulles récentes ($p=0.5$).

Tableau 5

Nombre de bulles	Ville (n=13)	Hôpital (n=67)	p
	n (%)	n (%)	
0-5	8 (62%)	28 (42%)	0.5
6-20	3 (23%)	28 (42%)	
21-50	1 (8%)	6 (9%)	
>50	1 (8%)	5 (7%)	

9.5.2.4 Sévérité de la maladie évaluée en nombre de territoires cutanés atteints

Les territoires cutanés atteints concernaient tous les types de lésions en dehors de l'atteinte muqueuse.

Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les 2 groupes de patients ($p=0.2$).

Tableau 6

Nombre de territoires cutanés atteints (hors atteinte muqueuse)	Ville (n=13)	Hôpital (n=66)	p
	n (%)	n (%)	
1	2 (15%)	8 (12%)	0.2
2	1 (8%)	17 (26%)	
3	3 (23%)	12 (18%)	
4	1 (8%)	6 (9%)	
5	2 (15%)	2 (3%)	
6	4 (31%)	12 (18%)	
7	0	9 (14%)	

9.5.2.5 Atteinte muqueuse

Trois (5%) patients suivis en milieu hospitalier et 1 (8%) patient suivi en milieu libéral présentaient une atteinte muqueuse ($p=1$).

9.5.3 Traitement

Cinquante-six (89%) patients suivis en milieu hospitalier et 12 (92%) patients suivis en milieu libéral ont été traités en première intention par corticothérapie locale de classe I (propionate de clobétasol) ($p=1$). Cette prise en charge est conforme aux recommandations du Groupe Français d'étude sur les maladies bulleuses. La dose initiale journalière était de $26 \pm 10g$ en moyenne à l'hôpital et de $29 \pm 10g$ en moyenne en milieu libéral ($p=0.7$).

Cinq (8%) patients suivis en milieu hospitalier ont été traités par association de corticothérapie locale de classe I (propionate de clobetasol) et Méthotrexate dans le cadre d'une étude prospective multicentrique.

Deux (3%) patients suivis en milieu hospitalier ont reçu un traitement par corticothérapie locale de classe II (bétaméthasone dipropionate).

Un (8%) patient, suivi en milieu libéral, a été traité par corticothérapie générale.

9.5.4 Comorbidités (en dehors des comorbidités neurologiques)

Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes de patients pour les comorbidités autres que neurologiques, notamment pour la prévalence des pathologies cardio-vasculaires ($p=0.76$).

Deux patients suivis en milieu hospitalier et 5 patients suivis en milieu libéral étaient indemnes de comorbidité ($p=0.8$).

Tableau 7

Pathologie cardio-vasculaire	Ville (n=13) n (%)	Hôpital (n=65) n (%)	p
Oui	4 (31%)	25 (38%)	p=0.76
Non	9 (69%)	40 (62%)	

9.5.5 Comorbidités neurologiques

Trente-sept (58%) patients suivis en milieu hospitalier présentaient au moins une comorbidité neurologique lors du diagnostic de pemphigoïde bulleuse tandis que seulement 2 (15%) patients suivis en milieu libéral présentaient au moins une comorbidité neurologique ($p=0.006$).

Tableau 8

	Ville (n=13)	Hôpital (n=64)	p
	n (%)	n (%)	
Démence	1	25	0.05
Maladie de Parkinson	0	5	1
Epilepsie	0	2	1
Accident vasculaire cérébral	2	13	0.7

9.5.6 Tests d'évaluation gériatrique

Le CODEX a été réalisé chez 76% des patients qui n'avaient pas de démence connue lors du diagnostic de pemphigoïde bulleuse.

Cinquante-huit pour cent des patients suivis en milieu hospitalier et 17% des patients suivis en milieu libéral, qui n'avaient pas de démence connue lors du diagnostic de pemphigoïde bulleuse, avaient un CODEX coté C ou D correspondant à une forte ou très forte probabilité de démence ($p=0.09$).

Tableau 9

CODEX	Ville (n=5)	Hôpital (n=36)	p
	n (%)	n (%)	
A ou B (normal)	5 (83%)	15 (42%)	0.09
C ou D (pathologique)	1 (17%)	21 (58%)	

Le test d'autonomie mini-IADL a été effectué chez 82% des patients. Les patients suivis en milieux hospitalier et libéral avaient des niveaux de dépendance quasiment identiques.

Tableau 10

Test d'autonomie	Ville (n=8)	Hôpital (n=57)	p
	n (%)	n (%)	
0	2 (25%)	10 (17%)	0.7
1 ou 2	1 (12%)	6 (11%)	
3 ou 4	5 (63%)	41 (72%)	

10 Discussion

10.1 Comparaison des populations hospitalière et libérale

L'objectif principal de notre étude était de comparer les patients atteints de pemphigoïde bulleuse suivis en milieu hospitalier et en milieu libéral afin d'évaluer le caractère représentatif ou non des études Françaises habituellement publiées dans la littérature. En effet, beaucoup d'études thérapeutiques et épidémiologiques dans la pemphigoïde bulleuse, ont été réalisées dans un cadre strictement hospitalier et peu de données concernant les patients suivis exclusivement en milieu libéral sont disponibles.

D'une part, notre étude montre que la majorité des patients atteints de pemphigoïde bulleuse sont suivis en milieu hospitalier en Haute-Normandie (82% versus 18% en milieu libéral). Cette prise en charge principalement hospitalière est probablement liée au profil de ces malades très âgés et fragiles : âge moyen de 84 ans, indice de Karnofski moyen de 60%, prévalence importante des maladies neurodégénératives. Ce mode de prise en charge pourrait également être attribué au statut de Centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes du service de dermatologie du CHU de Rouen.

D'autre part, notre étude montre que la prévalence des pathologies neurodégénératives (démence, maladie de Parkinson, séquelles d'AVC) est significativement plus importante dans la population hospitalière (58% versus 15% dans la population libérale) et que la quasi-totalité des patients présentant un état général précaire (indice de Karnofski inférieur ou égal à 40%) est suivie à l'hôpital (95% versus 5% en milieu libéral).

Aucune différence significative n'a cependant été mise en évidence entre les 2 groupes pour les critères suivants : l'âge moyen des patients, les critères de sévérité de la maladie, la prise en charge thérapeutique et le test d'évaluation gériatrique (test de dépistage de la démence et test d'évaluation de l'autonomie).

Ces résultats pourraient faire supposer que les études Françaises habituellement publiées dans la littérature et basées sur des populations exclusivement hospitalières, recrutent la majorité des cas de pemphigoïde bulleuse (plus de 80%). Ces études ne présenteraient donc pas de biais de sélection important.

Cependant, nos résultats ne sont pas concordants avec ceux d'une étude réalisée parallèlement à la nôtre, selon la même méthodologie, sur une période de 1 an entre 2009 et 2010 dans la région de l'Auvergne et le département de la Loire. Dans cette étude, portant sur 44 patients, la proportion de patients suivis en milieu hospitalier était de seulement 46% versus 54% en milieu libéral. De plus, les populations libérale et hospitalière étaient différentes : les patients suivis en milieu libéral étaient significativement en meilleur état général (indice de Karnofski moyen de 66% versus 50% en milieu hospitalier), présentaient significativement moins de comorbidités cardio-vasculaires (45% versus 77% en milieu hospitalier) et étaient significativement plus nombreux à être indemnes de comorbidités. Contrairement aux patients de notre étude, les patients qui présentaient une pemphigoïde bulleuse localisée en Auvergne-Loire étaient tous suivis en milieu libéral et les patients qui présentaient une pemphigoïde bulleuse très étendue étaient tous suivis en milieu hospitalier.

Les caractéristiques géographiques de l'Auvergne-Loire expliquent vraisemblablement un mode de prise en charge principalement libéral dans cette région. En effet, les patients suivis

en milieu libéral étaient plus particulièrement ceux qui vivaient éloignés des services de dermatologie hospitaliers. Dans le département de la Haute-Loire les patients étaient presque exclusivement suivis en milieu libéral (89%), et dans le Puy-de-Dôme où est situé le CHU de Clermont-Ferrand, les patients étaient principalement suivis en milieu hospitalier (57%).

Les résultats contradictoires rapportés par cette étude posent la question de la représentativité de notre région par rapport aux autres régions Françaises.

10.2 Incidence de la pemphigoïde bulleuse en Haute-Normandie

Le taux d'incidence de la pemphigoïde bulleuse était de 24/10⁶habitants/an en Haute-Normandie dans notre étude. Ce chiffre est presque 4 fois plus important que le taux d'incidence de 7/10⁶habitants/an rapporté par Bernard *et al.* en 1995 dans 3 régions Françaises, confirmant l'augmentation d'incidence de cette pathologie. Cette évolution pourrait être attribuée à différents facteurs comme le vieillissement de la population, l'amélioration des outils diagnostiques de routine, une meilleure connaissance des formes atypiques et débutantes mais également à une augmentation intrinsèque de la maladie.

Il existe dans notre étude une différence importante entre les taux d'incidence calculés dans les départements de l'Eure et de la Seine-Maritime : 16/10⁶habitants/an versus 28/10⁶habitants/an respectivement. Ces chiffres discordants pourraient être expliqués par une épidémiologie de la pemphigoïde bulleuse différente entre ces 2 départements. Cette discordance pourrait également être le reflet d'un biais de recrutement lié au fait que

certain patients sont probablement pris en charge en dehors de notre région, notamment en région parisienne.

Malgré ce biais possible, le taux d'incidence en Haute-Normandie ($24/10^6$ habitants/an) reste concordant avec les chiffres rapportés dans les études épidémiologiques Françaises récentes ($24.5/10^6$ habitants/an en Haute-Normandie et $26/10^6$ habitants/an dans le Limousin pendant la période 2000-2005 dans l'étude de Joly *et al.* (3).

10.3 Pemphigoïde bulleuse et pathologies neurodégénératives

La prévalence des comorbidités neurologiques était très élevée dans notre étude. La moitié des cas (51%) présentait au moins une pathologie neurodégénérative : 34% des cas présentaient une démence, 20% un antécédent d'accident vasculaire cérébral et 7% une maladie de Parkinson. Dans la population générale âgée de 75 ans et plus, la prévalence de la démence est d'environ 18% (79,80), soit un taux 2 fois moins important que dans notre étude. Nos résultats sont concordants avec les études récentes qui ont rapporté une prévalence de la démence dans la population de patients atteints de pemphigoïde bulleuse allant de 20 à 43% (36,41).

Il est maintenant clairement établi que certaines pathologies neurodégénératives sont des facteurs de risque de pemphigoïde bulleuse. Une étude cas-témoins prospective récente a montré que les troubles cognitifs majeurs définis par un Mini Mental Score ≤ 17 (OR 2.19 IC 95% : 1.24-3.87), la maladie de Parkinson (OR 2.16 IC95% : 1.09-4.27), les troubles uni ou bipolaires (OR 5.25 IC 95% : 1.21-22.96), un état grabataire (OR 2.19 IC 95% : 1.23-3.89) sont des facteurs de risque de pemphigoïde bulleuse (41). De plus, une étude rétrospective a

montré un lien significatif entre la pemphigoïde bulleuse et la démence (OR 3.4 IC 95% : 2.4-4.8), la maladie de Parkinson (OR 3 IC 95% : 1.8-5), les séquelles d'AVC (OR 1.8 IC 95% : 1.3-2.5), l'épilepsie (OR 1.7 IC 95% : 1-3) et la sclérose en plaques (OR 10.7 IC 95% : 2.8-40.2) (42).

Le lien entre ces pathologies neurodégénératives et la pemphigoïde bulleuse est mal connu. Des études ont suggéré la possibilité de réactions immunitaires croisées entre des isoformes de BPAG1 épidermiques et neuronales selon le phénomène « epitope spreading » (44). Une équipe chinoise a récemment mis en évidence dans le sérum de patients âgés souffrant à la fois de pemphigoïde bulleuse et d'atteinte neurologique (démence, AVC) la présence d'anticorps dirigés contre une protéine de 230kDa extraite de peau et de cerveau humain, corroborant l'hypothèse d'une réaction antigénique croisée entre système nerveux central et peau chez ces patients (45).

Fait particulier, dans notre étude, 22 patients pour lesquels un diagnostic de démence n'avait pas été posé avant la consultation dermatologique, présentaient un CODEX coté C ou D correspondant à une forte ou très forte probabilité de démence. Ce résultat souligne l'importance de la réalisation d'un test de dépistage de la démence chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse afin qu'ils soient rapidement orientés vers une prise en charge adaptée incluant la réalisation de tests neuropsychologiques.

10.4 Pemphigoïde bulleuse et médicaments

Les médicaments les plus fréquemment pris par les patients dans notre étude étaient les inhibiteurs de la pompe à protons, les antiagrégants plaquettaires (aspirine), le furosémide,

le paracétamol et les benzodiazépines et apparentés. Notre étude ne permettait pas de connaître l'imputabilité de ces médicaments dans la survenue de la pemphigoïde bulleuse. Plusieurs publications ont rapporté des cas de pemphigoïde bulleuse survenant chez des patients traités par furosémide (81). Dans l'étude prospective cas-témoins de Bastuji-Garin *et al.*, aucun de ces traitements n'était significativement associé à la pemphigoïde bulleuse. Les seuls facteurs de risque indépendants médicamenteux retrouvés étaient la prise chronique de spironolactone (OR 2.3 IC 95% : 1.2-4.46) et de phénothiazines à chaînes aliphatiques (OR 3.7 IC 95% : 1.21-11.34) (41).

11 Conclusion

Notre étude apporte peu d'arguments en faveur de l'hypothèse d'un biais de recrutement dans les études habituellement publiées dans la littérature étant donné que, en Haute-Normandie, la majorité des patients atteints de pemphigoïde bulleuse est suivie en milieu hospitalier.

Cependant, les résultats contradictoires rapportés par l'étude clermontoise posent la question de la représentativité de notre région par rapport aux autres régions Françaises.

Par ailleurs, notre étude confirme l'augmentation d'incidence de la pemphigoïde bulleuse et la forte prévalence des pathologies neurodégénératives chez les patients atteints de cette dermatose.

12 Bibliographie

- 1) Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D, Rzany B. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41(2 Pt 1) : 266-268.
- 2) Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008 ; 337 : a180.
- 3) Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, Courville P, Bravard P, Remond B, Doffoel-Hantz V, Bénichou J. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France.
- 4) Cortès B, Marazza G, Naldi L, Combescure C, Borradori L and the auto-immune Bullous Disease Swiss Study group. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol* 2011 ; 165 : 368-374
- 5) Joly P, Benichou J, Lok C, Hellot MF, Saiag P, Tancrede-Bohin E, Sassolas B, Labeille B, Doutre MS, Gorin I, Pauwels C, Chosidow O, Caux F, Estève E, Dutronc Y, Sigal M, Prost C, Maillard H, Guillaume JC, Roujeau JC. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005 ; 141(6) : 691-698.
- 6) 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 BP. *N Engl J Med* 2002 ; 31 (346) : 321-7

- 7) Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, Bedane C, Sparsa A, Gorin I, Picard C, Tancrede-Bohin E, Sassolas B, Lok C, Guillaume JC, Doutre MS, Richard MA, Caux F, Prost C, Plantin P, Chosidow O, Pauwels C, Maillard H, Saiag P, Descamps V, Chevrant-Breton J, Dereure O, Hellot MF, Esteve E, Bernard P.. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with BP: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1681-7
- 8) 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(4) : 465-469.
- 9) Bernard P, Enginer V, Venot J, Bedane C, Bonnetblanc JM. Survival prognosis in pemphigoid: a cohort of 78 patients. *Ann Dermatol Venereol* 1995 ; 122 :751-757
- 10) Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B, Prudlo C, Pawelczyk B, Messmer EM, Schuhmann M, Sinkgraven R, Büchner L, Büdinger L, Pfeiffer C, Sticherling M, Hertl M, Kaiser HW, Meurer M, Zillikens D, Messer G. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol* 2002 ; 138(7) : 903-908.
- 11) Garcia-Doval I, Conde Taboada A, Cruces Prado MJ. Sepsis associated with dermatologic hospitalization is not the cause of high mortality of bullous pemphigoid in Europe. *J Invest Dermatol* 2005 ; 124 : 666-667
- 12) Venning M, Wojnarowska F. Lack of predictive factors for the clinical course of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 585-589
- 13) Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, Hersh CS, Cardone S, Mutasim D. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 753-758

- 14)** Ahmed AR, Maize JC, Provost TT. Bullous pemphigoid : clinical and immunologic follow-up after successful therapy. *Arch Dermatol* 1977 ; 113 : 1043-1046
- 15)** Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol* 2004 ; 122(5) : 1091-1095.
- 16)** Risser J, Lewis K, Weinstock MA. Mortality of bullous skin disorders from 1979 through 2002 in the United States. *Arch Dermatol* 2009 ; 145 (9) : 1005-8
- 17)** Parker SR, Dyson S, Brisman S, Pennie M, Swerlick RA, Khan R, Manos S, Korman BD, Xia Z, Korman NJ. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2008 ; 59(4) : 582-588.
- 18)** Joly P, Benichou J, Saiag P, Bernard P, Roujeau JC. Response to: mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol* 2005 ; 124(3) : 664-665.
- 19)** Adam BA. Bullous diseases in Malaysia: epidemiology and natural history. *Int J Dermatol* 1992 ; 31(1) : 42-45.
- 20)** Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, Lorette G, Bonnetblanc JM, Prost C. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 1995 ; 131(1) : 48-52.
- 21)** Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmo F, Ormerod AD. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol* 2005 ; 153(2) : 424-427.
- 22)** Serwin AB, Bokinić E, Piascik M, Masny D, Chodyncka B. Epidemiological and clinical analysis of pemphigoid patients in northeastern Poland in 2000-2005. *Med Sci Monit* 2007 ; 13(8) : CR360-364.

- 23)** Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009 ; 7(5) : 434-440.
- 24)** Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, Hohl D, Itin P, Lautenschlager S, Naldi L, Borradori L, Autoimmune bullous disease Swiss study group. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009 ; 161(4) : 861-868.
- 25)** Cordel N, Renier M, Samyn A, Fauvel C, Hope-Rapp E, Gilbert D, la Société de dermatologie de la Guadeloupe. Epidémiologie de la pemphigoïde bulleuse en Guadeloupe (French West Indies). *Ann Dermatol Venereol* 2009 ; 136(12) : 907-909.
- 26)** Amagai M, Hashimoto T, Tajima S, Inokuchi Y, Shimizu N, Saito M, Miki K, Nishikawa T. Partial cDNA cloning of the 230-kD mouse bullous pemphigoid antigen by use of a human monoclonal anti-basement membrane zone antibody. *J Invest Dermatol* 1990 ; 95(3) : 252-259
- 27)** 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 Biol Chem* 1991 ; 266(19) : 12555-12559
- 28)** Giudice GJ, Emery DJ, Diaz LA. Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP180. *J Invest Dermatol* 1992 ; 99(3) : 243-50
- 29)** Giudice GJ, Emery DJ, Zelickson BD, Anhalt GJ, Liu Z, Diaz LA. Bullous pemphigoid and herpes gestationis autoantibodies recognize a common non-collagenous site on the BP180 ectodomain. *J Immunol* 1993 ; 151(10) : 5742-5750

- 30)** Balding SD, Prost C, Diaz LA, Bernard P, Bedane C, Aberdam D, Giudice GJ. Cicatricial pemphigoid autoantibodies react with multiple sites on the BP180 extracellular domain. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106(1) : 141-146
- 31)** Zillikens D, Rose PA, Balding SD, Liu Z, Olague-Marchan M, Diaz LA, Giudice GJ. Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109(4) : 573-579
- 32)** Matsumura K, Amagai M, Nishikawa T, Hashimoto T. The majority of bullous pemphigoid and herpes gestationis serum samples react with the NC16a domain of the 180-kDa bullous pemphigoid antigen. *Arch Dermatol Res* 1996 ; 288(9) : 507-509
- 33)** Zambruno G, Failla CM. Autoimmunity of the dermal-epidermal junction. *Eur J Dermatol* 1999 ; 9(6) : 437-442
- 34)** Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, Shimizu H, Mayer J, Rank CV, Liu Z, Giudice GJ, Tran HH, Marinkovich MP, Bröcker EB, Hashimoto T. A novel subepidermal blistering disease with autoantibodies to a 200-kDa antigen of the basement membrane zone. *J Invest Dermatol* 1996 ; 106(3) : 465-470. Corrected and republished in *J Invest Dermatol* 1996 ; 106(6) : 1333-1338
- 35)** Shimanovich I, Hirako Y, Sitaru C, Hashimoto T, Bröcker EB, Butt E, Zillikens D. The autoantigen of anti-p200 pemphigoid is an acidic noncollagenous N-linked glycoprotein of the cutaneous basement membrane. *J Invest Dermatol* 2003 ; 121(6) : 1402-1408
- 36)** Cordel N, Chosidow O, Hellot, MF, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, Bernard P, D'Incan M, Roujeau JC, Joly P, French Study Group of Bullous Diseases. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology* 2007 ; 215(3) : 187-191

- 37)** Long CC, Lever LR, Marks R. Unilateral bullous pemphigoid in a hemiplegic patient. *Br J Dermatol* 1992 ; 126(6) : 614-616
- 38)** Bunker CB, Brown E. Unilateral bullous pemphigoid in a hemiplegic patient. *Br J Dermatol* 1993 ; 129(4) : 502
- 39)** Foureur N, Descamps V, Lebrun-Vignes B, Picard-Dahan C, Grossin M, Belaich S, Crickx B. Bullous pemphigoid in a leg affected with hemiparesia: a possible relation of neurological diseases with bullous pemphigoid? *Eur J Dermatol* 2001 ; 11(3) : 230-233
- 40)** 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(3) : 272-276
- 41)** Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, Roujeau JC, Bernard P, Guillaume JC, Ingen-Housz-Oro S, Maillard H, Pauwels C, Picard-Dahan C, Dutronc Y, Richard MA, French Study Group for Bullous Diseases. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol* 2011 ; 131(3) : 637-643
- 42)** Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 2011 ; 131(3) : 631-636
- 43)** Leung CL, Zheng M, Prater SM, Liem RK. The BPAG1 locus: Alternative splicing produces multiple isoforms with distinct cytoskeletal linker domains, including predominant isoforms in neurons and muscles. *J Cell Biol* 2001;154:691—7
- 44)** Laffitte E, Burkhard PR, Fontao L, Jaunin F, Saurat JH, Chofflon M, Borradori L. Bullous pemphigoid antigen 1 isoforms: potential new target autoantigens in multiple sclerosis? *Br J Dermatol* 2005 ; 152 : 537-540

- 45)** Chen J, Li L, Chen J, Zeng Y, Xu H, Song Y, Wang B. Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain. *Gerontology* 2011; 57 (3): 211-6
- 46)** Levine N, Freilich A, Barland P. Localized pemphigoid simulating dyshidrosiform dermatitis. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 320-321
- 47)** Schmidt E, Sitaru C, Schubert B, Wesselmann U, Kromminga A, Bröcker EB, Zillikens D. Subacute prurigo variant of bullous pemphigoid: autoantibodies show the same specificity compared with classic bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 47 : 133-136
- 48)** Strohal R, Rappersberger K, Penamberger H, Wolff K. Nonbullous pemphigoid: prodrome of bullous pemphigoid or a distinct pemphigoid variant? *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 293-299
- 49)** Cordel N, Courville P, Martel P, Musette P, Joly P. Extensive erosive bullous pemphigoid: an atypical and serious clinical variant. *Br J Dermatol* 2002 ; 146 : 537-539
- 50)** Lamb PM, Abell E, Tharp M, Frye R, Deng JS. Prodromal bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 2006 ; 45 : 209-214
- 51)** 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. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol* 1998 ; 134(9) : 1075-1080
- 52)** Joly P, Courville P, Lok C, Bernard P, Saiag P, Dreno B, Delaporte E, Bedane C, Picard C, Sassolas B, Plantin P, D'Incan M, Chosidow O, Pauwels C, Lambert D, Loche F, Prost C, Tancrede-Bohin E, Guillaume JC, Roujeau JC, Gilbert D, Tron F, Vaillant L, French bullous study group. Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: a reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatology* 2004 ; 208(1) : 16-20

- 53)** Bernard P, Venot J, Constant F, Bonnetblanc JM. Blood eosinophilia as a severity marker for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16(4) : 879-881
- 54)** Person JR, Rogers RS 3rd. Bullous and cicatricial pemphigoid. Clinical, histopathologic, and immunopathologic correlations. *Mayo Clin Proc* 1977 ; 52(1) : 54-66
- 55)** Courville P, Kupfer I, Gilbert D, Thomine E, Metayer J, Joly P. Evaluation of histological criteria for bullous pemphigoid. Correlations with antigens recognized by immunoblotting of anti-epidermal autoantibodies. *Ann Pathol* 2000 ; 20 : 564-569
- 56)** Chaidemenos GC, Maltezos E, Chrysomallis F, Kouskoukis K, Kapetis E, Mourellou O, Gotsis N. Value of routine diagnostic criteria of bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 1998 ; 37(3) : 206-210
- 57)** Gammon WR, Briggaman RA, Inman AO 3rd, Queen LL, Wheeler CE. Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1.0 M sodium chloride-separated skin. *J Invest Dermatol* 1984 ; 82(2) : 139-144
- 58)** Ghohestani RF, Nicolas JF, Rousselle P, Claudy AL. Diagnostic value of indirect immunofluorescence on sodium chloride-split skin in differential diagnosis of subepidermal autoimmune bullous dermatoses. *Arch Dermatol* 1997 ; 133(9) : 1102-1107
- 59)** Machado P, Michalaki H, Roche P, Gaucherand M, Thivolet J, Nicolas JF. Serological diagnosis of bullous pemphigoid (BP): comparison of the sensitivity of indirect immunofluorescence on salt-split skin to immunoblotting. *Br J Dermatol* 1992 ; 126(3) : 236-241

- 60)** Ghohestani R, Kanitakis J, Nicolas JF, Cozzani E, Claudy A, Carvalho P, Louison JB, Helot MF, Gilbert D, Bernard P, Roujeau JC, Bedane C, Delaporte E, Vaillant L, Dreno B, Saiag P, Tancrede-Bohin E, Plantin P, D'Incan M, Sassolas B, Lok C, Labeille B, Pauwels C, Chosidow O, Picard C, Loche F, Guillaume JC, Joly P. [Relationship between clinical findings of patients with bullous pemphigoid and antigens recognized by their circulating antibasement membrane zone antibodies]. *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; 131(4) : 333-337
- 61)** Bernard P, Didierjean L, Denis F, Saurat JH, Bonnetblanc JM. Heterogeneous bullous pemphigoid antibodies: detection and characterization by immunoblotting when absent by indirect immunofluorescence. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92(2) : 171-174
- 62)** Gary A, Carvalho P, Louison JB, Helot MF, Gilbert D, Bernard P, Roujeau JC, Bedane C, Delaporte E, Vaillant L, Dreno B, Saiag P, Tancrede-Bohin E, Plantin P, D'Incan M, Sassolas B, Lok C, Labeille B, Pauwels C, Chosidow O, Picard C, Loche F, Guillaume JC, Joly P. Analyse des signes cliniques des malades atteints de pemphigoïde en fonction des antigènes reconnus par leur sérum en immunotransfert. *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; 131(4) : 333-337
- 63)** Tanaka M, Hashimoto T, Dykes PJ, Nishikawa T. Clinical manifestations in 100 Japanese bullous pemphigoid cases in relation to autoantigen profiles. *Clin Exp Dermatol* 1996 ; 21(1) : 23-27
- 64)** Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2000 ; 136(2) : 174-178

- 65)** Feng S, Wu Q, Jin P, Lin L, Zhou W, Sang H, Shao C. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Int J Dermatol*. 2008 Mar;47(3):225-8
- 66)** Kromminga A, Sitaru C, Hagel C, Herzog S, Zillikens D. Development of an ELISA for the detection of autoantibodies to BP230. *Clin Immunol* 2004 ; 111(1) : 146-152
- 67)** Yoshida M, Hamada T, Amagai M, Hashimoto K, Uehara R, Yamaguchi K, Imamura K, Okamoto E, Yasumoto S, Hashimoto T. Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2006 ; 41(1) : 21-30
- 68)** Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, Gilbert D, Drenovska K, Houivet E, Tron F, Joly P. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011 ; 147(3) : 293-298
- 69)** Prost C, Labeille B, Chaussade V, Guillaume JC, Martin N, Dubertret L. Immunoelectron microscopy in subepidermal autoimmune bullous diseases: a prospective study of IgG and C3 bound in vivo in 32 patients. *J Invest Dermatol* 1987 ;89(6) : 567-573
- 70)** Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol* 2011 ; 138 : 247-251
- 71)** 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 ; 346(5) : 321-327

- 72)** Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, Bedane C, Sparsa A, Gorin I, Picard C, Tancrede-Bohin E, Sassolas B, Lok C, Guillaume JC, Doutre MS, Richard MA, Caux F, Prost C, Plantin P, Chosidow O, Pauwels C, Maillard H, Saiag P, Descamps V, Chevrant-Breton J, Dereure O, Hellot MF, Esteve E, Bernard P. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009 ; 129(7) : 1681-1687
- 73)** Depaire-Duclos F, Dandurand M, Basset-Seguin N et al. Treatment of bullous pemphigoid with tetracyclines and topical corticosteroids. *Eur J Dermatol* 1997 ; 7 : 570-573
- 74)** Berk MA, Lorincz AL. The treatment of bullous pemphigoid with tetracycline and niacinamide. A preliminary report. *Arch Dermatol* 1986 ; 122(6) : 670-674
- 75)** Daniel BS, Murrell DF, Joly P. Rituximab and its use in autoimmune bullous disorders. *Dermatol Clin* 2011
- 76)** Joly P, Gilbert D, Thomine E, Delpech A, Courville P, Young P, Le Corvaisier C, Lauret P, Tron F. Relationship between the in vivo localization and the immunoblotting pattern of anti-basement membrane zone antibodies in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 719-724
- 77)** Belmin J, Pariel-Madjlessi S, Surun P, Bentot C, Feteanu D, Lefebvre des Noettes V, Onen F, Drunat O, Trivalle C, Chassagne P, Golmard JL. Codex, un test fiable en 3 minutes pour la detection de la démence chez le sujet âgé (étude de validation sur 323 sujets). *Presse Med* 2007 ; 36(9 Pt 1) : 1183-1190

- 78)** Institut national de la statistique et des études économiques. Estimation de population au 1^{er} janvier, par département, sexe et grande classe d'âge (en ligne). Disponible sur : <<http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/estim-pop/estim-pop-dep-sca-1990-2009.xls>>
- 79)** Berr C, Akbaraly TN, Nourashemi F, Andrieu S. Epidémiologie des démences. Presse Med 2007 ; 36(10 Pt 2): 1431-1441.
- 80)** Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF, PAQUID. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées. Rev Neurol (Paris) 2003; 159 :405-411
- 81)** Lee JJ, Downham TF 2nd. Furosemide-induced bullous pemphigoid: case report and review of literature. J Drugs Dermatol. 2006 Jun;5(6):562-4

13 Annexes

QUESTIONNAIRE

Renseignements généraux NB : n'inclure que les nouveaux cas de PB

Nom (*4 premières lettres*) ---- Prénom : Sexe M/F

Date de naissance : jj/mm/aa

Date de renseignement de la fiche : jj/mm/aa

Nom du dermatologue (*3 premières lettres*) --- Numéro de téléphone :

Le patient est vu à une consultation :

- Hospitalière oui non
- En cabinet libéral oui non

Département d'origine du patient :

Poids : Taille : (*à renseigner impérativement ++*)

Renseignements concernant la pemphigoïde bulleuse

A partir du compte-rendu histologique, veuillez indiquer les informations suivantes :

- Décollement sous-épidermique oui non
- Présence de polynucléaires éosinophiles dans le derme oui non
- En IFD, dépôt linéaire d'IgG et/ou de C3 à la jonction dermo-épidermique oui non

Date du diagnostic (donner la date de la biopsie diagnostique) : --/--/ 20 --

Nombre de bulles récentes (ne pas compter les lésions érosives) le jour de l'examen :

0 à 5 6 à 20 21 à 50 plus de 50

Présence de :

- plaques inflammatoires oui non
- lésions dyshidrosiques (mains, pieds) oui non
- lésions urticariennes oui non
- lésions eczématiformes oui non
- lésions à type de prurigo oui non

zones cicatricielles (grains de milium, ...)	oui	non
S'agit-il d'une forme érosive sans bulles	oui	non
Prurit :	oui	non
Topographie des lésions :		
Muqueuse buccale	oui	non
Muqueuse génitale	oui	non
Cuir chevelu	oui	non
Tête et cou	oui	non
Thorax face antérieure	oui	non
Thorax face postérieure	oui	non
Abdomen/pelvis	oui	non
Lombes/fesses	oui	non
Membres supérieurs	oui	non
Membres inférieurs	oui	non
Organes génitaux externes	oui	non
Indice de Karnofski (voir ANNEXE II) :		

Traitements

Quel a été (ou quel est) le traitement de la pemphigoïde proposé en première intention ? :

*Dermocorticoïde (préciser **lequel** et indiquer le **nombre de tubes** appliqués actuellement)*

Corticoïdes généraux (préciser la posologie quotidienne)

MTX (préciser la posologie hebdomadaire)

Azathioprine (préciser la posologie quotidienne)

Tétracyclines (préciser la posologie quotidienne)

Autres

Ce traitement a-t-il été :

- instauré en cabinet libéral et poursuivi en ambulatoire (surveillance en cabinet libéral)
oui non
- instauré et poursuivi en structure d'hébergement pour personnes âgées (dépendantes ou non)
oui non
- instauré en milieu hospitalier (CHU, CHG) ? oui non

Autres traitements en cours : *Ne pas oublier de citer, s'ils sont pris, les traitements suivants : spironolactones, neuroleptiques, cordarone, anti-convulsivants*

Co-morbidités

Quelles sont les autres pathologies actuelles du patient en dehors d'éventuels troubles des fonctions supérieures ? *Notamment, ne pas oublier de mentionner, si elles existent, les co-morbidités suivantes : AVC avec séquelles de quelque nature que ce soit, maladie de Parkinson ou syndrome extra-pyramidal, autre maladie entraînant une grabatisation*

Evaluation gériatrique

Le patient vit-il :

A son domicile seul

A son domicile avec un proche

Au domicile d'un proche

En institution (maison de retraite, hôpital)

A-t-il une démence de type maladie d'Alzheimer ou bien prend-t-il l'un des médicaments suivants : EBIXA, REMYNIL, EXELON ou ARICEPT ?

Si réponse « oui », faire UNIQUEMENT le test d'autonomie

Si réponse « non », faire le test CODEX ET le test d'autonomie

Résultats de l'évaluation gériatrique :

Résultat du test CODEX* : A – B – C – D

Résultat du test d'autonomie* : 0 – 1 – 2 – 3 – 4

*voir Annexe I

ANNEXE I : Tests d'évaluation gériatrique

Test cognitif dit test CODEX

C'est un test rapide (quelques minutes) qui permet de dépister les démences. Il va s'adresser à tous les patients pour lesquels la réponse est « non » à la question : *A-t-il une démence de type maladie d'Alzheimer ou bien prend-t-il l'un des médicaments suivants : EBIXA, REMYNIL, EXELON ou ARICEPT ?*

- 1) Demandez au patient de mémoriser les trois mots suivants : *clé, citron, ballon*
- 2) Puis, sur un cercle d'une dizaine de cm de diamètre, faites-lui positionner les douze heures ainsi qu'une petite et une grande aiguille indiquant 14h25.
- 3) Puis, lui demander de vous répéter les trois mots que vous lui aviez demandé de mémoriser

L'épreuve de l'horloge est cotée comme normale si les QUATRE conditions suivantes sont simultanément remplies : les douze chiffres des heures sont tous indiqués et correctement positionnés, on peut distinguer la petite de la grande aiguille et elles indiquent bien l'heure demandée. Si l'une de ces quatre conditions n'est pas respectée, l'épreuve de l'horloge est anormale.

Si le patient a pu répéter les trois mots ET si l'épreuve de l'horloge est normale, le test CODEX est noté : A

Si le patient n'a pas pu se rappeler des trois mots ET si l'épreuve de l'horloge est anormale, le test CODEX est noté : D

Dans les autres situations (mémorisation exacte des trois mots mais épreuve de l'horloge anormale ou bien mauvaise mémorisation des mots mais épreuve de l'horloge normale), **faire passer au patient le test d'orientation suivant.**

Test d'orientation

Poser au patient les 5 questions suivantes que l'on cote 0 (si la réponse est fausse) ou 1 (si la réponse est exacte) :

- 1) Quel est le nom de l'hôpital dans lequel nous nous trouvons (ou bien, quel est le nom de la rue dans laquelle se situe le cabinet médical) ?
- 2) Dans quelle ville sommes-nous ?
- 3) Dans quel département sommes-nous ?
- 4) Dans quelle région sommes-nous ?
- 5) A quel étage sommes-nous ?

Additionner les points (somme comprise entre 0 et 5).

Si la somme est 4 ou 5, le test CODEX est coté B, si la somme est 0, 1, 2 ou 3, le test CODEX est coté C

Test d'autonomie

Ce test peut être rempli par un proche du patient ou par un accompagnant. Il comporte quatre items pour chacun desquels il y a 3 ou 4 propositions de réponse ; choisir la réponse que correspond le mieux aux capacités du patient. A chaque réponse, est attribué un score de 0 ou 1. En fin de test, additionner les scores : le résultat du test d'autonomie est compris entre 0 et 4)

Capacité à utiliser le téléphone	
Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche les numéros et les compose, etc.	0
Je compose un petit nombre de numéros de téléphone bien connus	1
Je réponds au téléphone mais je n'appelle pas	1
Je suis incapable d'utiliser un téléphone	
Capacité à utiliser les moyens de transport	
Je peux voyager seul(e) de façon indépendante (par les transports en commun ou bien avec ma propre voiture)	0
Je peux me déplacer seul(e) en taxi mais pas en autobus	1
Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagnée	1
Je ne me déplace pas du tout à l'extérieur	1
Responsabilité pour la prise des médicaments	
Je m'occupe moi-même de la prise (dosage et horaires)	0
Je peux les prendre de moi-même à condition qu'ils soient préparés par un tiers	1
Je suis incapable de les prendre de moi-même	1
Capacité à gérer son budget	
Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures...)	0
Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (planifier les grosses dépenses)	1
Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à mes dépenses au jour le jour	1

ANNEXE II - Indice de Karnofski

100 %	Normal, aucune plainte, aucun signe ou symptôme de maladie
90 %	Capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs de la maladie
80 %	Capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs
70 %	Capable de se prendre en charge, incapable de mener une activité normale ou de travailler
60 %	Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses soins personnels
50 %	Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents
40 %	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
30 %	Sévèrement handicapé, l'hospitalisation est indiquée, bien que la mort ne soit pas imminente
20 %	Hospitalisation nécessaire, très malade, nécessite un traitement de soutien actif
10 %	Moribond, processus fatal progressant rapidement

Résumé

Objectif : Comparer les patients atteints de pemphigoïde bulleuse (PB) suivis en milieu libéral et hospitalier, afin d'évaluer le caractère représentatif ou non des études Françaises basées sur des populations exclusivement hospitalières.

Patients et Méthodes : Etude prospective réalisée en Haute-Normandie sur une période de 2 ans. Les patients inclus étaient les cas incidents de PB diagnostiqués entre mai 2009 et avril 2011. Les données ont été colligées par le biais d'un questionnaire.

Résultats : Quarante-cinq cas ont été inclus. Quarante-cinq pour cent des cas étaient suivis en milieu hospitalier. La prévalence des pathologies neurodégénératives était plus importante dans la population hospitalière ($p=0.006$). Aucune différence significative n'a été mise en évidence, entre les 2 populations, pour l'âge moyen ($p=0.7$), l'indice de Karnofski moyen ($p=0.2$), les critères de sévérité de la PB ($p=0.5$, $p=0.2$, $p=1$ respectivement pour le nombre de bulles, l'étendue des lésions, l'atteinte muqueuse), les comorbidités, le test de dépistage de la démence ($p=0.09$) et le test d'autonomie ($p=0.7$).

Discussion : Notre étude montre que la majorité des patients atteints de PB sont suivis en milieu hospitalier en Haute-Normandie et que seule la prévalence des pathologies neurodégénératives est significativement plus importante dans la population hospitalière. Ces résultats pourraient faire supposer que les études Françaises habituellement publiées dans la littérature ne présentent pas de biais de sélection important. Toutefois, les résultats contradictoires rapportés par une étude clermontoise, posent la question de la représentativité de notre région par rapport aux autres régions Françaises.

Conclusion : Notre étude apporte peu d'arguments en faveur d'un biais de sélection dans les études habituellement publiées dans la littérature.

Mots-Clés

Pemphigoïde bulleuse ; Epidémiologie ; Région de la Haute-Normandie ; Dermatologie libérale