

Efficacité et tolérance de la prednisone à 0.5 mg/kg/j en traitement initial de la pemphigoïde bulleuse : résultats intermédiaires d'une évaluation des recommandations européennes

Vivien Hebert

► **To cite this version:**

Vivien Hebert. Efficacité et tolérance de la prednisone à 0.5 mg/kg/j en traitement initial de la pemphigoïde bulleuse : résultats intermédiaires d'une évaluation des recommandations européennes. Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01664981>

HAL Id: dumas-01664981

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01664981>

Submitted on 15 Dec 2017

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.

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT DE MÉDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

VIVIEN HEBERT

Né le 13 mars 1988 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2017

**Efficacité et tolérance de la prednisone à 0.5 mg/kg/j en
traitement initial de la pemphigoïde bulleuse.**

Résultats intermédiaires d'une évaluation des
recommandations européennes.

PRESIDENT DU JURY ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Pascal JOLY

CO-DIRECTRICE DE THESE

Madame le Docteur Nadège CORDEL

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Philippe MUSELLE

Monsieur le Professeur Jean-Christophe SABOURIN

Madame le Docteur Priscille CARVALHO

Madame le Docteur Caroline CORBAUX

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale

Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie

Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie

Mr Joël **LADNER** HCN Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE** UFR Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ** HCN Virologie
Mme Muriel **QUILLARD** HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN** HCN Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN** HCN Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER** HCN Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** HCN Anatomie
Mr David **WALLON** HCN Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ** UFR Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry **WABLE** UFR Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB de la santé	Législation pharmaceutique et économie

Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

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.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

REMERCIEMENTS

Au professeur Pascal Joly, merci de toujours me donner de quoi occuper mes longues soirées d'hiver et surtout merci de votre soutien infaillible aussi bien professionnellement que personnellement. Je ferai toujours de mon mieux mais jamais aussi bien que vous ; vous devrez vous y faire.

Au docteur Nadège Cordel, merci de ton soutien et tes enseignements lors de mon semestre outre-marin, grâce à toi j'ai pu en profiter finalement.

Au professeur Philippe Musette, merci de votre soutien dans mes démarches scientifiques, de la confiance que vous m'avez accordée.

Au professeur Jean-Christophe Sabourin, merci de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury. Merci pour le semestre passé dans votre service, indispensable à la formation en dermatologie.

Au docteur Priscille Carvalho, merci pour tes enseignements et ton pragmatisme incomparable. Avec toi, tout est toujours simple. Merci d'avoir rendu mes premiers mois d'internat aussi agréables et de m'avoir soutenu lors de mes quelques excès de zèle. Il me tarde de retravailler avec toi.

Au docteur Caroline Corbaux, merci pour ces 6 mois passés à tes côtés, pour ton soutien infaillible, tes enseignements (même si tu ne me crois pas). Tu n'es timide que pour ceux qui ne te parlent pas. Je suis triste que tu partes du service et heureux que tu n'aies pas bien loin.

Merci à tous les PH du service de dermatologie de Rouen et du Havre pour leur gentillesse, leur pédagogie, leurs enseignements. Vous m'avez donné envie de rester à l'hôpital. Un grand merci tout particulier à Anne-Bénédicte, aussi sympa que compréhensive que pipelette que compétente. Merci pour tout. Un grand merci aussi à Delphine parce que t'as vraiment la classe internationale. Et enfin un immense merci à Noémie pour tout ce que tu m'as appris, pour ton calme et ton relationnel, j'ai passé 2 super semestres sous ta responsabilité.

Merci à Marie-Claude alias MCB pour nous faire rire, nous engueuler, engueuler les patients et accessoirement nous apprendre la dermatologie comme personne.

Merci à toutes les aide-soignantes, infirmières et secrétaires du service qui nous facilitent le travail au quotidien. Mon semestre guadeloupéen m'a montré à quel point nous avons de la chance de vous avoir.

Merci à Maud et Sébastien pour leur patience à toute épreuve au labo. C'est un plaisir de travailler avec vous.

Merci aux jeunes co-internes aussi sympas que prometteurs : Jasmine, Bilal, Raphaël, Wafa, Marion, Caro, Claire, Camille, Marine.

Merci aux internes passés dans le service avec lesquels il était très agréable de travailler : Daniel, Thomas.

Merci à Charles et son gibier pour notre duo au Havre.

Merci à Francis pour notre duo à Bazin. Vive la samba.

Merci aux co-internes qui m'ont entouré : Lamia, Marthe, Aurélie, Anna, Laure. Vous êtes toutes des filles mais vous êtes parfaites. Pour certaines, c'est un plaisir de savoir qu'on se retrouvera ensemble pour le post-internat. Pour les deux autres, vous me manquez.

Merci aux vieilles devenues mes chefs : Marie, Val, Claire, Céline. Vous êtes au top. Un grand merci particulier à Mimie qui m'a donné l'envie de faire de la dermato et qui répond à mes questions au quotidien, à Chacha pour sa bonne humeur et à Agnès pour avoir été une si bonne maman pendant si longtemps.

Merci au gang des filles et leurs +1 respectifs : Marie, Charlotte, Bonnard, Cissou, An'So', Mathou, Elo. Merci à Calous de m'avoir accepté chez toi pendant 4 ans et de prendre soin de Laura.

Merci à Lolo et Alex pour notre colocation guadeloupéenne. Vive le boudin, les accras et le ti punch. Plein de bonheur au Grand Havre.

Merci particulièrement à Lulu pour notre troupe, Alex pour sans cesse nous inviter à dîner, Manon pour être si drôle à son insu. C'est un plaisir de vous voir chaque semaine, je suis ravi que vous soyez restées (ou revenues) à Rouen.

Merci à notre Chacha national. Merci de répondre à mes textos.

Merci à mes potes de fac aussi nombreux qu'aimant : Ploufel, Tom, Ben, Jib, Jé, JR, Pierretonik, Tim, Yéyé, Arthur, Fred. Longue vie à nous.

Merci à la Brosse, je ne sais pas vraiment pourquoi mais merci infiniment.

Merci à Arthur, Oliv et au fruit de leur amour, mon adorable filleul Léo. Merci pour votre gentillesse, votre générosité et votre dolce vita à toute épreuve. Quelle folie de m'avoir confié l'éducation religieuse de votre fils. Je vous aime.

Merci à mes amis de toujours : Camille, Romain, Mat, Alex, Babar, Flo, Fanfan, Frédéric, Croquette. Je vous aime.

Merci à Chef d'être ce qu'il est. Après t'être inspiré de moi, je dois reconnaître qu'il m'est arrivé de le faire en retour. Tu resteras ma plus grande réussite chorégraphique.

Merci à Pierre pour ton amitié depuis presque 25 ans. Merci de m'avoir pardonné mes erreurs de jeunesse, de m'avoir accompagné toute la vie, de me faire encore autant rire aujourd'hui. Comme tu l'as si bien écrit il y a 11 ans dans une chanson : « entre nous, c'est avant tout une histoire d'humour ». Merci pour ce trio que nous formions avec Arthur.

Merci à Arthur pour ton humour, ta lourde finesse d'esprit, ta gentillesse, ton humanité et ta force de caractère. Merci de ta fidélité au fil des années. Aussi chiant qu'attachant, tu es indispensable à ma vie depuis 15 ans, même quand tu es loin. Merci pour ce trio que nous formions avec Pierre. Une pensée bienveillante à la top Barbara qui te supporte au quotidien.

Merci à ma-belle famille de m'avoir si bien accueilli : Brigitte, Paul, Marion, Guillaume, Mado, Vivi sans oublier les oncles et tantes et les cousins. C'est un plaisir de passer du temps à vos côtés.

Merci à notre grande famille ; mes oncles et tantes, mes cousins. On ne se le dit jamais mais on s'aime beaucoup.

Merci à mamie Monique et papi Roland qui nous ont élevés, éduqués, nourris, blanchis et surtout aimés.

Merci à mamie Raymonde et papi Dédé pour leur gentillesse, leur joie de vivre et leur amour.

Merci à mon irréprochable et irremplaçable (sauf au foot) frère Benjamin pour son amour et son soutien indéfectibles depuis 29 ans. Merci d'avoir rencontré notre Foflo internationale et avoir donné naissance à notre merveilleuse Charlotte. Je vous aime.

Merci à mes parents qui ont absolument tout fait pour rendre ces études les plus faciles possibles. Merci pour votre soutien, chacun à votre façon, tout au long de ces années. Tout n'a pas toujours été rose mais Benjamin et moi avons toujours été heureux. Je suis au moins aussi fier de vous que vous l'êtes de moi. Je vous aime.

Merci à la toute fraîche Laura Bril Hébert. Tout est dans le nom.

TABLE DES MATIERES

Table des abréviations	1
Introduction.....	2
Objectifs.....	5
Matériel et méthodes	6
Résultats.....	10
Caractéristiques des patients	10
Efficacité	13
Tolérance	Erreur ! Signet non défini. 15
Suivi des recommandations.....	18
Discussion	21
Références	27
Résumé.....	28

TABLE DES ABREVIATIONS

AVC : accident vasculaire cérébral

BPDAI : *bullous pemphigoid disease area index*

DNID : diabète non-insulino dépendant

DS : déviation standard

EHPAD : établissement hospitalier pour personnes âgées dépendantes

ELISA : *enzyme-linked-immunosorbent-assay*

Ig: immunoglobulines

IGIV : immunoglobulines intra-veineuses

MTX : méthotrexate

PB : pemphigoïde bulleuse

INTRODUCTION

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente (1–5) . Elle affecte particulièrement les personnes âgées (6); l'âge moyen des patients atteints est compris entre 75 et 83 ans selon de récentes études (7–10). L'incidence de la PB est d'environ 200 cas par million par an parmi les personnes âgées de plus de 75 ans (3,6,10). Ces personnes âgées atteintes sont souvent en mauvais état général, avec une prévalence importante de troubles neurologiques et cardio-vasculaires (5,8–13). L'âge avancé et l'altération de l'état général ont été montrés comme étant des facteurs de mauvais pronostic de la maladie.

La corticothérapie orale à fortes doses (prednisone, 1mg/kg/j) a été considérée comme le traitement de référence de la PB pendant de nombreuses années. Toutefois, après deux grandes études rétrospectives en France et en Allemagne, il a été montré que de telles doses de corticoïdes oraux étaient mal tolérées et associées à une diminution de la survie chez ces patients âgés (11,12). Un grand essai clinique contrôlé a alors démontré que la corticothérapie locale à fortes doses (clobétasol 30 à 40g/j) améliorait la survie des patients atteints d'une PB étendue et diminuait considérablement la survenue d'effets indésirables sévères liés au traitement par rapport à la prednisone par voie orale à 1 mg/kg/j (7). De plus, dans cette étude, la corticothérapie locale s'est avérée plus efficace que la corticothérapie orale. Un autre essai contrôlé randomisé et une étude rétrospective ont ensuite confirmé l'excellente efficacité de la corticothérapie locale à fortes doses dans les formes limitées et étendues de PB (15).

Cependant, l'application de corticoïdes sur une longue période est parfois compliquée chez les patients âgés car elle nécessite souvent l'intervention d'une infirmière, ce qui n'est pas toujours possible dans certains pays européens. Les alternatives thérapeutiques sont alors limitées. Les tétracyclines ont été testées récemment dans un essai contrôlé, montrant une efficacité moindre que la corticothérapie orale à 0.5mg/kg/j pour les PB pauci-bulleuses alors que les investigateurs avaient la possibilité d'y associer une corticothérapie locale forte, à petites doses, pendant les trois premières semaines de traitement (16). Notre expérience clinique suggère que l'efficacité des tétracyclines est limitée dans les formes sévères de PB, surtout lorsqu'elles sont utilisées seules sans corticothérapie locale associée. Le méthotrexate (MTX) a également déjà été testé, permettant surtout une épargne cortisonique, sans pouvoir se passer des corticoïdes locaux (17,18). Cependant, il existe de nombreuses contre-indications au méthotrexate chez les personnes âgées, et les doses moyennes de méthotrexate utilisées (10-15 mg/semaine) semblent associées à un taux d'effets secondaires sévères important.

Récemment, un comité d'experts a élaboré de nouvelles directives EADV (*European Academy of Dermatology and Venereology*) pour le traitement de la PB. Le traitement proposé en première ligne comprend soit les « classiques » corticoïdes locaux, soit des doses moyennes de corticothérapie orale (prednisone, 0.5mg/kg/jour) comme alternative à la corticothérapie locale quelle que soit la forme de la PB.

Les principales raisons de ces nouvelles recommandations étaient les suivantes :

1. Proposer un traitement alternatif à la corticothérapie locale de référence dans les pays où la gestion pratique est difficile.
2. Renoncer à des doses élevées de corticoïdes oraux en raison du risque d'effets secondaires délétères démontré (7).

3. Renoncer à des doses faibles de corticothérapie orale : prednisone, 0.3mg/kg/j, dont il a été démontré qu'elles étaient inefficaces (19).

4. Proposer un traitement dont l'innocuité et l'efficacité semblent acceptables à des doses moyennes, proches de celles observées avec 30 à 40 g/jour de crème de clobétasol dans un essai contrôlé randomisé, comparant la prednisone orale à une corticothérapie locale (7).

Cependant, dans cet essai contrôlé randomisé, l'efficacité des doses moyennes de prednisone orale n'a été testée que chez les patients atteints de PB pauci-bulleuses (définies comme moins de 10 nouvelles bulles/jour) alors que l'efficacité de cette dose initiale demeure inconnue chez les patients atteints de PB multi-bulleuses (définies comme plus de 10 nouvelles bulles/jour).

D'autre part, la tolérance des doses moyennes de prednisone orale a été comparée à des doses élevées de corticoïdes topiques (clobétasol: 40g/j) alors qu'un autre essai contrôlé randomisé a montré que les patients atteints de PB modérée pouvaient être traités efficacement avec des doses initiales plus faibles de corticoïdes topiques (clobétasol: 10-20g/j), ce qui entraîne une diminution significative de la mortalité et des effets secondaires potentiellement mortels .

Étant donné que cette nouvelle recommandation d'utiliser une dose initiale de 0.5mg/kg/jour de prednisone relève d'un consensus d'experts, impliquant donc un faible niveau de preuve, il était donc indispensable d'évaluer rapidement l'innocuité et l'efficacité des doses moyennes de corticothérapie orale, en termes de taux de contrôle de la maladie, de taux de survie, de taux de rechute et de tolérance.

OBJECTIFS

Les objectifs principaux de cette étude étaient d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une corticothérapie orale par prednisone à la dose de 0.5 mg/kg/jour comme traitement de première ligne de la PB, notamment en termes de taux de contrôle de la maladie et de survie à un an.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient :

- évaluer les caractéristiques cliniques des patients PB traités par prednisone à 0.5 mg / kg par jour dans la pratique clinique, afin d'évaluer la validité externe de cette étude.
- évaluer d'autres marqueurs d'efficacité du traitement : délai d'obtention du contrôle de la maladie, taux de rémission sans traitement et taux de rémission sous traitement minimal.
- identifier les facteurs pronostiques de succès du traitement, c'est-à-dire la combinaison d'une bonne efficacité et d'une bonne tolérance, afin de définir les principales caractéristiques des patients atteints de PB qui seraient candidats à ce traitement (âge et état général pour le critère sécurité, étendue initiale de la maladie pour le critère efficacité).

MATERIEL ET METHODES

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients ayant une PB nouvellement diagnostiquée d'après les critères suivant :

a) 3 des 4 caractéristiques cliniques suggérant une PB (10,20,21).

b) la présence d'une bulle sous-épidermique à l'examen histologique d'une biopsie cutanée ou une image histologique compatible (spongieuse à éosinophiles, margination des éosinophiles le long de la jonction dermo-épidermique) (22).

c) la présence de dépôts linéaires d'IgG et/ou C3 le long de la jonction dermo-épidermique en immunofluorescence directe.

- Décision de l'investigateur de traiter le(a) patient(e) avec une dose initiale de 0.5 mg/kg/j de prednisone, suivie d'une diminution des doses de corticoïdes selon les recommandations de l'EADV.

- Patient pouvant être suivi pendant un an selon le calendrier de suivi proposé dans les recommandations EADV.

- Remise d'un document d'information au patient ou de son tuteur légal.

Tous les critères d'inclusion étaient nécessaires pour inclure un patient dans l'étude.

Les résultats immuno-sérologiques supplémentaires (immunofluorescence indirecte, immunoblot, ELISA) étaient facultatifs.

Les critères de non inclusion étaient :

- Atteinte muqueuse prédominante ou exclusive suggérant le diagnostic de type pemphigoïde cicatricielle.

- Pemphigoïde de la grossesse.

- Dermatose IgA linéaire (dépôts d'IgA à la jonction dermo-épidermique)

- Lésions cutanées suggérant le diagnostic d'épidermolyse bulleuse acquise (fragilité cutanée, atrophie, milium).
- PB localisée (lésions cutanées localisées dans une zone limitée d'au maximum 15 x 15 cm)
- Affections médicales graves et/ou non contrôlées associées telles que le diabète, l'ostéoporose, les problèmes cardiovasculaires, qui, dans l'esprit de l'investigateur, contre-indiquaient l'utilisation de la prednisone 0.5 mg/kg/j.
- Traitement concomitant par corticothérapie orale ou locale, dapsons, traitement immunosuppresseur (ou tout autre médicament potentiellement efficace sur la PB) prescrit pour une pathologie dermatologique ou non dermatologique associée.

Les patients atteints de PB localisée étaient exclus car il existe un consensus dans la pratique clinique pour traiter ces patients par corticothérapie locale plutôt qu'orale.

Les patients ayant été traités pendant moins de 14 jours avant le diagnostic de PB avec de faibles doses de corticoïdes topiques (clobétasol ≤ 10 g / j ou autre corticoïde topique de faible puissance quelle que soit la dose journalière) ou avec une dose de prednisone orale ≤ 0.3 mg/kg/j pouvaient être inclus du fait de l'utilisation fréquente de tels traitement en médecine générale devant une éruption cutanée prurigineuse et de l'inefficacité avérée de ces faibles doses (19).

Selon les recommandations EADV, il était proposé que les patients soient traités avec une dose initiale de prednisone de 0.5 mg/kg/j. Le contrôle de la maladie était défini comme le premier jour où aucune nouvelle lésion ou prurit n'était constaté, avec un début de cicatrisation des lésions préexistantes (23).

Les recommandations EADV proposaient que la dose initiale de prednisone soit d'abord réduite 15 jours après l'obtention du contrôle de la maladie. Ensuite, les doses de

prednisone devaient être diminuées graduellement dans le but d'arrêter le traitement ou de maintenir un traitement minimal (0.1 mg/kg/j) dans les 6 mois suivant le début du traitement.

Les patients qui n'obtenaient pas le contrôle de la maladie dans les 3 semaines avec 0.5 mg/kg/j de prednisone devaient être traités en augmentant la dose de prednisone jusqu'à 0.75 mg/kg/j ou 1 mg/kg/j, selon les recommandations et l'avis de l'investigateur.

Les investigateurs étaient libres de choisir le moment opportun pour arrêter la corticothérapie orale. Selon les recommandations de l'EADV, l'interruption du traitement était proposée chez les patients exempts de tout symptôme depuis au moins 3 mois sous traitement minimal (0.1 mg/kg/j).

La prise de traitements concomitants tels que les corticoïdes topiques, la dapsonne, les tétracyclines, les immunosuppresseurs, les Ig intraveineuses ou tout autre traitement potentiellement efficace sur la PB était interdite au moment de l'inclusion (critères de non inclusion). S'agissant d'une étude non interventionnelle, les investigateurs étaient libres de traiter leurs patients comme ils l'entendaient après le début de la corticothérapie orale. En particulier, les investigateurs étaient libres d'augmenter la posologie de la corticothérapie orale ou d'ajouter d'autres traitements chez les patients non contrôlés par le schéma initial, en cas d'effets indésirables liés à la corticothérapie orale ou chez les patients en rechute. Ces patients étaient alors considérés comme en « échec de la stratégie thérapeutique ».

Pour le calcul du nombre d'effets indésirables, un même effet indésirable n'était comptabilisé qu'une seule fois même si sa survenue se répétait au cours du suivi.

Le taux de contrôle de la maladie estimé à J21 était de 70% et le taux de survie à 1 an de 75%. Ainsi, pour obtenir un intervalle de confiance inférieur à 7%, nous devions inclure 200 patients.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel Graph Pad Prism version 5.0 (San Diego, Californie, USA). Le t-test de Student était utilisé pour comparer les variables quantitatives et le test de Fisher pour les variables qualitatives. Nous utilisons le test non-paramétrique de Kruskal-Wallis pour comparer les médianes de plusieurs groupes. Enfin, la méthode de Kaplan-Meier était utilisée pour le calcul des taux de survie et le test du Log-Rank pour comparer les taux de survie.

RESULTATS

I) Caractéristiques des patients

Entre Juin 2015 et Juin 2017, 311 patients atteints de PB ont été screenés. Huit patients ont refusé de donner leur consentement. Les autres causes de non inclusion étaient : comorbidités contre-indiquant les corticoïdes oraux (36 patients), mauvais état général (29 patients), sévérité insuffisante de la PB (15 patients) ou au contraire trop sévère (6 patients), traitement préalable par corticothérapie orale ou locale (6 patients), inclusion dans un autre protocole (2 patients) et un suivi aléatoire (2 patients). Ainsi 111 patients éligibles (soit environ 1/3 des patients screenés) n'ont pas été inclus. Uniquement les 100 premiers patients ayant accompli leur année de suivi sur les 200 inclus ont pu être analysés dans cette étude intermédiaire. Les caractéristiques des patients inclus et non inclus figurent dans le tableau I.

Les patients non inclus avaient un indice de Karnofsky plus bas ($p < 0.01$), et un âge légèrement plus élevé ($p = 0,07$) que les patients inclus alors que la sévérité initiale étaient comparables entre les deux groupes (Tableau I) (après exclusion des PB localisées).

Sur les 111 patients non inclus, 82 ont été traités par clobétasol seul, 6 par prednisone + clobétasol, 1 par prednisone à la dose de 1 mg/kg/j, 1 par prednisone + azathioprine, 2 par dapsonne et 1 par méthotrexate. Le traitement de substitution n'était pas mentionné dans 14 cas.

Tableau I : Caractéristiques des patients inclus et non inclus (PB localisées exclues).

Caractéristiques	Patients inclus	Patients non inclus	
Age (moy±DS)	82.6 ± 8	80.3 ± 9	p=0.07
Sexe			
Femme	65		
Homme	35		
Karnofsky (moy±DS)	69 ± 18	59 ± 21	p<0.01
Type de PB			
Pauci-bulleuse	69		
Multi-bulleuse	31		
BPDAI (moy±DS)	45 ± 21	44 ± 27	p=0.26
Comorbidités			
Cardiovasculaire	66		
Neurologique	18		
Démence	26		
Diabète	34		
Pneumologique	16		
Cancérologique	12		
Digestif	14		
Hématologique	16		

Les scores de sévérité BPDAI de l'ensemble des patients (de 2 à 145 points) étaient répartis sur les premiers 40% de l'échelle sur 360. Onze patients avaient une composante muqueuse. Celle-ci était mineure puisque le score maximal muqueux enregistré parmi eux était de 6/120. Le score BPDAI moyen des PB pauci-bulleuses était 35 ± 22 et celui des PB multi-bulleuses de 65 ± 30 ($p < 0.0001$). Afin de déterminer les seuils de sévérité en vue de définir 3 catégories de sévérité : légère, modérée ou sévère ; nous avons choisi les valeurs seuils des 1^{er} et 3^{ème} interquartiles qui étaient 23 et 53 points respectivement. Vingt-sept PB étaient ainsi classées comme légères, 43 comme modérées et 30 comme sévères. Les scores BPBAI médians de ces 3 catégories étaient respectivement 17 [2-22], 37 [23-52] et 67 [53-145] ($p < 0.0001$). Les scores BPDAI médians des PB pauci-bulleuses et multi-bulleuses étaient 31 [2-145] et 61.5 [20-138], indiquant que le sous-groupe des PB multi bulleuses

(PDAI médian=61.5) correspond approximativement aux PB sévères (PDAI médian=67), et le groupe des PB pauci bulleuses (PDAI médian=31) aux 2 sous-groupes de PB légères et modérées (PDAI médian= 28). La répartition des sous-groupes de sévérité au sein des PB pauci-bulleuses et multi-bulleuses était comparée par le test Chi-scare ; les résultats figurent dans le tableau II.

Tableau II : Répartition des patients en fonction des 3 catégories définies par les scores BPDAI (légère, modérée, sévère) et de la forme pauci- ou multi-bulleuse.

	PB pauci-bulleuse	PB multi-bulleuse	
	< 10b/j	>10b/j	
PB légère	25	2	27
PB modérée	35	8	43
PB sévère	9	21	30
Total	69	31	p<0.0001

Nous avons donc, dans la suite de ce travail, évalué l'efficacité du schéma thérapeutique proposé en fonction des 2 sous-groupes de PB pauci- et multi-bulleuses dont les scores de sévérité BPDAI correspondent respectivement aux formes légères à modérées d'une part et aux formes sévères d'autre part.

II) Efficacité

a) Contrôle de la maladie

Sur les 100 premiers patients évalués, 73 (73%) étaient contrôlés à J21. Cinquante-huit des 69 patients (84%) ayant une PB pauci-bulleuse étaient contrôlés à J21 versus 15 des 31 patients (48%) ayant une PB multi-bulleuse ($p < 0.001$). Le score PBDAI initial était moindre dans le groupe de patients contrôlés à J21 que chez les malades non contrôlés (42 ± 24 vs 53 ± 37 , $p = 0.15$). L'âge moyen (84 ± 9 ans vs 82 ± 8 ans ; $p = 0.32$) et l'indice de Karnofsky (69 ± 18 vs 67 ± 21 , $p = 0.47$) entre les patients contrôlés à J21 et non contrôlés étaient comparables, respectivement. Sur l'ensemble du suivi, 80 des 100 patients inclus ont été contrôlés à au moins une visite en suivant le schéma initial proposé. Parmi eux, on retrouvait 62 des 69 patients (90%) ayant une PB pauci-bulleuse et 18 des 31 (58%) patients ayant une PB multi-bulleuse ($p < 0.001$). Le délai moyen d'obtention du contrôle de la maladie était de 8.6 ± 4.2 jours chez les patients ayant une PB pauci-bulleuse et 11.4 ± 6.1 jours chez ceux ayant une PB multi-bulleuse.

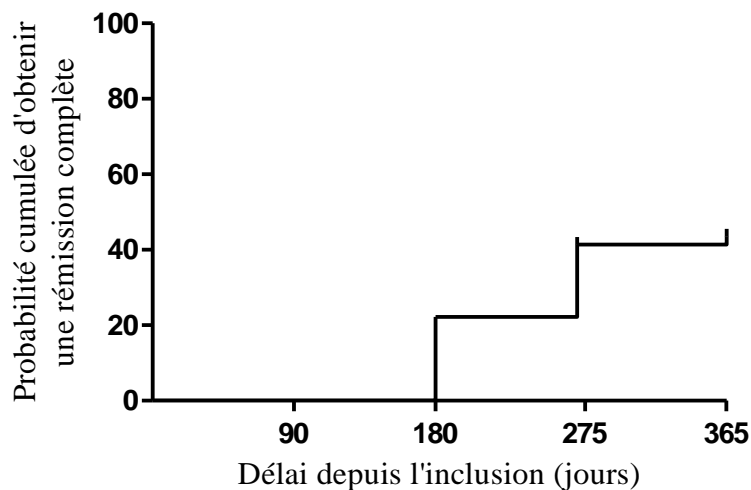
b) Rechutes

Parmi les 80 patients ayant obtenu un contrôle de leur PB à un quelconque moment de l'étude, 34 rechutes ont été observées chez 31 patients (39%). Le schéma thérapeutique a été poursuivi après la rechute (poursuite de la prednisone sans augmentation de dose) dans 11 cas, et a été modifié (switch du traitement initial) chez 20 patients. Le délai moyen de rechute après obtention du contrôle de la maladie était de 126 ± 111 jours ; ce délai était plus court en cas de PB multi-bulleuse (63 ± 33 jours) par rapport aux PB pauci-bulleuses (134 ± 22 jours, $p = 0.15$).

c) Suivi

Sur les 100 patients, 43 ont obtenu une rémission complète sous traitement minimal ou sevrée de tout traitement durant l'année de suivi. La probabilité cumulée d'obtenir une rémission complète en fonction du temps était donc de 43% (Figure 1). Parmi ces 43 patients, 9 ont eu une rechute après leur rémission complète et 1 patient est décédé avant de terminer le suivi. Au total, 33 patients étaient en rémission complète à un an : 24 étaient en rémission complète sous traitement minimal (24%) dont 20 PB pauci-bulleuses et 4 PB multi-bulleuses ; et 9 en rémission complète sans traitement (9%) dont 7 PB multi-bulleuses et 2 PB pauci-bulleuses. Huit patients étaient en rechute et 1 en rémission partielle lors de la dernière visite.

Figure 1: Probabilité cumulée d'obtenir une rémission complète au cours du suivi.



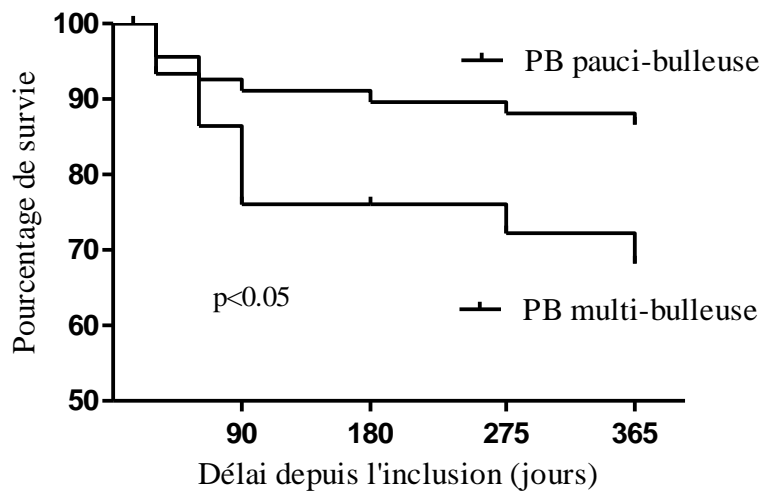
Jours	0	180	270	365
Patients	100	100	77	57

III) Tolérance

a) Survie à 1 an

Après un an de suivi, 18 des 100 patients sont décédés et 6 ont été perdus de vue. La cause du décès était déterminée dans 6 cas : 3 patients sont décédés de la progression d'un cancer, 2 patients d'un AVC et 1 patient d'un infarctus du myocarde. Le taux de décès était de 9/69 chez les patients ayant une PB pauci-bulleuse et 9/31 chez ceux ayant une PB multi-bulleuse. Le taux de survie à un an de Kaplan-Meier était de 87% vs 68% entre PB pauci- et multi-bulleuse ($p < 0.05$) (Figure 2).

Figure 2 : Courbes de survie de Kaplan-Meier selon la sévérité au diagnostic.



Jours	0	14	21	30	60	90	180	275	365
PB pauci-bulleuse	69	69	69	68	65	63	62	61	60
PB multi-bulleuse	31	30	29	30	27	25	21	20	18

b) Effets indésirables

Au total, 151 effets indésirables ont été recensés chez 55 patients. Cinquante-et-un de ces effets indésirables étaient sévères, de grades 3 ou 4, survenus chez 32 patients, dont deux ont justifié l'abandon du schéma thérapeutique (insuffisance cardiaque sévère associée à des troubles du rythme cardiaque, syndrome délirant). La liste des effets indésirables de grade 3 ou 4 figurent dans le Tableau III. La plupart correspondent à des effets secondaires bien connus de la corticothérapie générale. Les taux d'effets indésirables sévères par patient étaient de 0.42 et 0.71 pour les PB pauci- et multi-bulleuses, respectivement ($p < 0.05$).

L'âge (83 ± 6 ans vs 83 ± 9 ans, $p=0.9$) et l'indice de Karnofsky (72 ± 18 vs 67 ± 19 , $p=0.27$) étaient comparables entre les patients ayant eu un effet indésirable sévère et ceux n'en ayant pas eu au cours du suivi.

Tableau III : Effets indésirables de grades 3 et 4 observés durant le suivi (n=51).

Type d'effet indésirable	Nombre n=51	%
Infections	9	18%
Erysipèle	5	10%
Pneumonie avec hospitalisation	3	6%
Herpès étendu	1	2%
Cardio-vasculaires	9	18%
Insuffisance cardiaque sévère	3	6%
Troubles du rythme	3	6%
Thrombose veineuse profonde	2	4%
Embolie pulmonaire	1	2%
Endocrinologiques	16	31%
Aggravation d'un DNID nécessitant une insulinothérapie	16	31%
Neurologiques	1	2%
AVC avec coma	1	2%
Musculo-squelettiques	2	4%
Myopathie avec perte d'autonomie	2	4%
Hydro-électrolytiques	4	8%
Insuffisance rénale fonctionnelle	3	6%
Dysnatrémie sévère	1	2%
Psychiatriques	4	8%
Syndrome délirant	3	6%
Syndrome confusionnel	1	2%
Etat général	6	11%
Asthénie/anorexie sévère	2	4%
Altération importante de l'état général	4	8%

IV) Suivi des recommandations

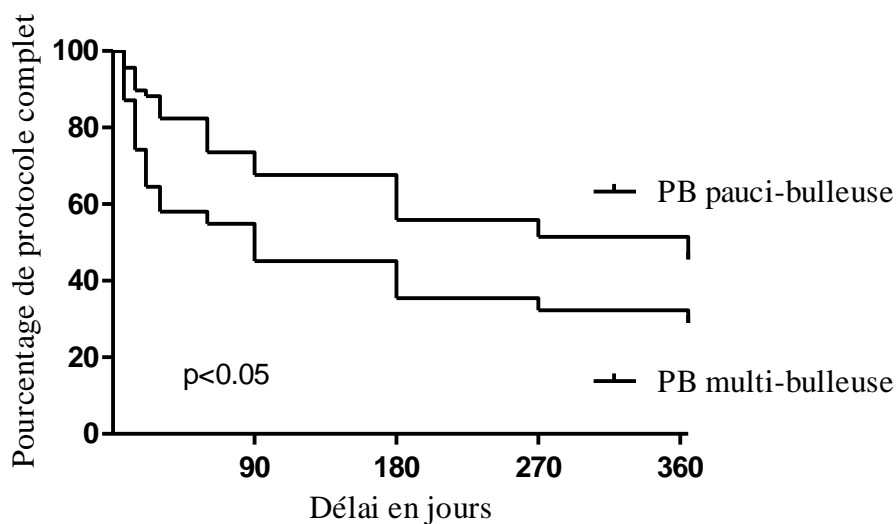
Le traitement initial par prednisone a été changé en cours d'étude chez 54 patients de leur vivant. Les causes de ces modifications thérapeutiques sont mentionnées dans le tableau IV. L'efficacité insuffisante du traitement était le motif le plus fréquent d'arrêt des recommandations (37 des 54 patients). Dans la majorité des cas, la corticothérapie orale était soit complétée par une corticothérapie locale par clobétasol (21 patients sur 37), soit remplacée par une corticothérapie locale seule (9 patients sur 37). Aucun investigateur n'a augmenté la dose au-delà de 0.5 mg/kg/j en cas d'inefficacité. Cinq patients ont arrêté le schéma thérapeutique pour effet secondaire, 5 pour décès, 5 ont retiré leur consentement et 5 ont été perdus de vue.

Tableau IV : Motifs justifiant l'arrêt des recommandations de l'EADV.

Motifs d'arrêt des recommandations	Nombre	%
	n=59	59%
Efficacité insuffisante	37	37%
Ajout Dermoval	21	21%
Ajout Dermoval + Dapsone	1	21%
Ajout Dapsone	1	1%
Ajout MTX	3	3%
Relais Dermoval	9	9%
Relais Dermoval + Cyclines	1	1%
Relais Dermoval + Cellcept + MTX + IVIG	1	1%
Intolérance	5	5%
Effet indésirable	3	3%
Difficulté à la prise orale des comprimés	2	2%
Décès	5	5%
Autres raisons	12	12%
Retrait de consentement	5	5%
Perte de vue	5	5%
Erreur de prescription EHPAD	1	1%
Aggravation d'un cancer du poumon	1	1%

Un arrêt des recommandations de l'EADV dans l'année de suivi prévue était observé chez 37 des 69 PB pauci-bulleuses (délai moyen : 104 ± 82 jours) et chez 22 des 31 PB multi-bulleuses (délai moyen : 70 ± 76 jours, $p=0.1$). Le taux de patients ayant pu poursuivre le schéma thérapeutique était de 46% pour le groupe de PB pauci-bulleuses et 29% pour le groupe de PB multi-bulleuses ($p < 0.05$) (Figure 3). Le score BPDAI moyen était plus élevé chez les patients ayant arrêté prématurément les recommandations (48 ± 31) que chez ceux les ayant poursuivies jusqu'à la fin de l'étude (38 ± 22 , $p=0.08$).

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier sur la poursuite des recommandations EADV selon la sévérité au diagnostic.



Délai	0	14	21	30	60	90	180	270	365
PB modérée	69	65	61	60	56	50	46	38	36
PB étendue	31	27	23	20	18	17	14	11	10

DISCUSSION

La corticothérapie locale à fortes doses par clobétasol (30 à 40g/j) a fait la démonstration de sa supériorité par rapport à la corticothérapie orale à 1mg/kg/j dans le traitement de la PB depuis une quinzaine d'années. Malheureusement, sa bonne réalisation est souvent compliquée, sous la dépendance d'une aide infirmière chez des personnes âgées en perte d'autonomie. Dans cette étude, nous avons évalué la proposition d'un comité d'experts européens d'utiliser une corticothérapie orale à 0.5mg/kg/j en traitement alternatif à la corticothérapie locale de référence pour toute PB (sauf forme localisée) dans les cas où l'aide infirmière n'est pas accessible.

Plus d'un tiers des patients screenés n'ont pas été inclus dans l'étude principalement du fait de comorbidités ou d'un état général jugé trop précaire par les investigateurs pour recevoir une corticothérapie orale. Dans 80% des cas, le clobétasol utilisé seul ou en association à un autre traitement était l'alternative choisie par les investigateurs. Les PB non incluses n'étaient pas plus sévères que les PB incluses. En revanche, les patients inclus étaient plus jeunes et en meilleur état général. De plus, le nombre de patients non inclus est probablement sous-estimé car nous pensons que beaucoup ne nous ont pas été rapportés.

D'abord, ce travail est une première approche permettant la définition des seuils de sévérité caractérisant une PB légère, modérée ou sévère en utilisant le BPDAI. Cet outil permet une évaluation précise et reproductible de la sévérité de la PB. Ainsi, dans notre étude, un score BPDAI inférieur à 23 correspond à une PB légère ; un score entre 23 et 56 à une PB modérée et un score supérieur à 56 une PB sévère. La détermination de ces seuils est d'un intérêt majeur en pratique clinique puisqu'elle permet d'orienter la prise en charge du patient au diagnostic en fonction de la sévérité. Jusqu'à présent, le nombre de nouvelles bulles par

jour était utilisé. Cette méthode comportait plusieurs défauts puisqu'elle ne prenait pas en considération les lésions eczématiformes ou urticariennes ainsi que les lésions muqueuses. D'autre part, cette méthode n'était pas homogène selon les études réalisées puisque certaines utilisaient deux seuils (inférieur ou supérieur à 10 nouvelles bulles par jour) définissant les PB modérées ou sévères ; ou trois seuils (inférieur ou supérieur à 10 bulles et inférieur ou supérieur à 30 nouvelles bulles par jour) définissant les PB légères, modérées et sévère. De cette façon, une PB avec moins de 10 nouvelles bulles par jour pouvait être considérée comme légère dans une étude et modérée dans une autre ; et une PB ayant entre 10 et 30 nouvelles bulles pouvait être considérée comme modérée ou sévère selon les études. La comparaison des médianes des scores de sévérité BPDAI en fonction : soit du nombre de bulles (PB pauci- ou multi-bulleuses), soit des cut-offs des 25^e et 75^e percentiles (déterminant les PB légères, modérées et sévères) montre que les scores des PB pauci-bulleuses sont comparables aux scores des PB légères et modérées (avec un BPDAI allant de 0 à 52) alors que les scores BPDAI des PB multi-bulleuses sont proches de ceux des PB sévères (avec un BPDAI supérieur à 52).

Notre travail montre un taux de contrôle de la maladie relativement bon à J21, à 73%. Cependant, ce taux de contrôle est plus élevé chez les patients ayant une PB pauci-bulleuse (84%) que chez ceux ayant une PB multi-bulleuse (48%). De plus, ces résultats sont inférieurs à ceux de la corticothérapie locale de référence (40g/j de clobéatasol), à 100% et 99% respectivement (7) ; mais également à la corticothérapie locale à plus faibles doses (20g/j pour les PB pauci- et 30g/j pour les PB multi-bulleuses), à 99% et 98% respectivement (24).

Trente-et-un des 80 patients contrôlés ont rechuté (39%). Parmi eux, seulement 11 ont poursuivi la corticothérapie orale mais sans augmenter la dose comme recommandé. Ce taux de rechute est comparable à ceux observés avec le traitement local standard (35% chez les PB pauci-bulleuses et 37% chez les PB multi-bulleuses) et un peu moindre que celui observé en

cas de corticothérapie locale à doses réduites (40%) (7,24). Cependant, le délai moyen avant rechute semble plus court avec la corticothérapie orale à 0.5mg/kg/j par rapport à l'essai de Joly et al. : 134 vs 178 jours pour les PB pauci-bulleuses et 63 vs 187 jours pour les PB multi-bulleuses, respectivement (7).

Après un an de suivi, 33 patients (33%) étaient en rémission complète dont 24 (24%) étaient en rémission complète sous traitement minimal et seulement 9 (9%) en rémission complète sans traitement. Ces résultats ne sont pas comparables à la littérature mais semblent inférieurs à ceux observés en pratique clinique que ça soit avec la corticothérapie locale standard à fortes doses ou à doses réduites du fait d'un taux de rémission complète moindre et d'un taux de rechute comparable.

Globalement, nos résultats suggèrent que la prednisone à une dose de 0.5 mg/kg/j n'est pas adaptée pour le traitement des patients ayant une PB multi-bulleuse puisque : seulement un malade sur deux est contrôlé par cette dose, 2/3 des malades ont changé de traitement pendant leur suivi et que très peu sont en rémission complète sous traitement minimal (4 sur 31) ou sevrée de la corticothérapie (2 sur 31) à la fin du suivi. Par ailleurs, l'efficacité initiale de la prednisone 0.5 mg/kg/j semble bonne chez les malades ayant une PB pauci-bulleuse (84%) mais un malade sur deux a dû changer ce schéma thérapeutique pendant la première année et peu de patients ont obtenu une rémission complète sous traitement minimal (20 sur 69) ou sevrée de corticoïdes (7 sur 69) même chez ces patients ayant une PB peu sévère.

Le taux de survie globale à 1 an était de 82% avec un taux de survie supérieur chez les PB pauci-bulleuses par rapport aux multi-bulleuses (87% vs 68%, $p < 0.05$). Dans notre étude, alors que le taux de survie des PB multi-bulleuses est comparable à celui observé chez les patients traités par corticothérapie locale à fortes doses dans l'étude de Joly et al. (68% vs 68%), le taux de survie des PB pauci-bulleuses est supérieur à celui observé dans cette même

étude (86% vs 70%). Or, les effets systémiques induits par la corticothérapie locale à fortes doses sont estimés équivalents à ceux d'une corticothérapie orale à 0.5mg/kg/j. Ces écarts peuvent être expliqués de différentes façons. D'une part, un tiers des malades screenés n'ont pas été inclus, correspondant souvent aux malades les plus fragiles souvent à cause de comorbidités contre-indiquant la corticothérapie orale. Les patients inclus dans notre étude étaient donc plus jeunes et en meilleur état général que les patients non inclus par les investigateurs. D'autre part, seulement 41 patients sur 100 ont suivi les recommandations durant l'année prévue, 59% des patients ont donc eu une durée d'exposition aux corticoïdes soit modifiée (pas d'augmentation de doses en cas d'absence de contrôle ou de rechute), soit raccourcie.

Le taux d'effets indésirables graves observé (30%) était comparable aux précédentes études utilisant la corticothérapie locale à fortes doses (7). Cependant, on sait que la corticothérapie locale à doses réduites utilisable pour les PB pauci-bulleuses permet une réduction du nombre d'effets indésirables graves rattachés au passage systémique des corticoïdes locaux (24) tels que le diabète ou les pathologies cardio-vasculaires qui sont dans notre étude, les deux classes d'effets indésirables les plus fréquemment retrouvées. Aussi, il faut rappeler que les patients inclus étaient en meilleur état général que les patients non inclus et donc à risque moindre de réaliser un effet indésirable sévère.

Ce travail révèle que la corticothérapie orale en monothérapie recommandée par l'EADV est rarement poursuivie par les investigateurs. En effet seulement 41 des 100 patients ont bénéficié du schéma thérapeutique proposé durant toute l'année de suivi prévue. Le traitement était plus souvent poursuivi chez les patients atteints de PB pauci-bulleuse par rapport aux PB multi-bulleuses (46% vs 29%, $p < 0.05$). L'âge et l'indice de Karnofsky n'étaient pas significativement différents entre les patients sortis ou non des recommandations. L'efficacité insuffisante (absence de contrôle ou rechute) du traitement

était le motif de sortie des recommandations chez 37 des 59 patients (63%). Il est intéressant de souligner que 33 de ces 37 patients ont finalement reçu du clobétasol seul ou en association. Ainsi, plutôt que d'augmenter les doses de prednisone orale comme préconisé, les investigateurs ont préféré ajouter ou relayer par du clobétasol alors même que la justification de ce dernier traitement est de permettre de ne pas utiliser de corticothérapie locale dont la réalisation n'est pas toujours aisée.

Cette étude observationnelle sur l'utilisation de la corticothérapie orale par prednisone à une dose initiale de 0.5 mg/kg/j en traitement de première intention de la PB apporte plusieurs informations majeures. Elle permet une efficacité à court terme raisonnable pour les PB pauci-bulleuses avec un taux de contrôle de la maladie à J21 restant en deçà de la corticothérapie locale de référence alors que son efficacité est très modeste sur les PB multi-bulleuses. La tolérance de la corticothérapie orale à 0.5 mg/kg/j est bonne avec un taux de survenue d'effets indésirables graves comparable à la corticothérapie locale à fortes doses pour les PB multi-bulleuses mais supérieur à la corticothérapie locale à doses réduites utilisables pour les PB pauci-bulleuses, alors même qu'un tiers des malades screenés n'ont pas été inclus du fait de comorbidités. Aussi, cette étude souligne la nécessité d'utilisation d'autres traitements adjuvants dans plus de 60% des cas dans la première année de suivi. Ainsi, d'après les choix des investigateurs de cette étude, le schéma proposé par l'EADV semble s'appliquer davantage à des patients atteints de PB pauci-bulleuses et en bon état général. Cependant, la corticothérapie locale par clobétasol à doses réduites, si elle est possible, reste toutefois plus efficace et mieux tolérée pour les PB pauci-bulleuses.

REFERENCES

1. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux J-P, et al. Incidence and Distribution of Subepidermal Autoimmune Bullous Skin Diseases in Three French Regions. *Arch Dermatol*. 1 janv 1995;131(1):48- 52.
2. Zillikens D, Wever S, Roth A, Weidenthaler-Barth B, Hashimoto T, Bröcker EB. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol*. août 1995;131(8):957- 8.
3. Gudi V s., White M i., Cruickshank N, Herriot R, Edwards S l., Nimmo F, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol*. 1 août 2005;153(2):424- 7.
4. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and Mortality of Bullous Pemphigoid in France. *J Invest Dermatol*. août 2012;132(8):1998- 2004.
5. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*. 9 juill 2008;337:a180.
6. 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*. août 1999;41(2 Pt 1):266- 8.
7. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A Comparison of Oral and Topical Corticosteroids in Patients with Bullous Pemphigoid. *N Engl J Med*. 31 janv 2002;346(5):321- 7.
8. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. déc 2007;143(12):1536- 42.
9. Cordel N, Chosidow O, Hellot M-F, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, et al. Neurological Disorders in Patients with Bullous Pemphigoid. *Dermatology*. sept 2007;215(3):187- 91.
10. della Torre R, Combescure C, Cortés B, Marazza G, Beltraminelli H, Naldi L, et al. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: a prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol*. 1 nov 2012;167(5):1111- 7.
11. 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*. avr 1998;134(4):465- 9.
12. Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol*. juill 2002;138(7):903- 8.

13. Bastuji-Garin S, Sbidian E. How to validate outcome instruments for pemphigus. *J Invest Dermatol.* oct 2009;129(10):2328- 30.
14. Taghipour K, Chi C-C, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study. *Arch Dermatol.* nov 2010;146(11):1251- 4.
15. Terra JB, Potze WJB, Jonkman MF. Whole body application of a potent topical corticosteroid for bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juin 2014;28(6):712- 8.
16. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 22 avr 2017;389(10079):1630- 8.
17. Paul MA, Jorizzo JL, Fleischer AB, White WL. Low-dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* oct 1994;31(4):620- 5.
18. Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H, Bernard P, Joly P, Estève E, et al. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol.* 1 déc 2011;165(6):1337- 43.
19. Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* janv 1993;129(1):49- 53.
20. Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C, Labeille B, Bedane C, et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol.* sept 1998;134(9):1075- 80.
21. Joly P, Courville P, Lok C, Bernard P, Saiag P, Dreno B, et al. Clinical Criteria for the Diagnosis of Bullous Pemphigoid: A Reevaluation according to Immunoblot Analysis of Patient Sera. *Dermatology.* 2004;208(1):16- 20.
22. Courville P, Kupfer I, Gilbert D, Thomine E, Metayer J, Joly P. [Evaluation of histological criteria for bullous pemphigoid. Correlation with antigens recognized by immunoblotting of anti-epidermal autoantibodies]. *Ann Pathol.* déc 2000;20(6):564- 9.
23. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* mars 2012;66(3):479- 85.
24. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al. A Comparison of Two Regimens of Topical Corticosteroids in the Treatment of Patients with Bullous Pemphigoid: A Multicenter Randomized Study. *J Invest Dermatol.* juill 2009;129(7):1681- 7.

RESUME

Introduction : La pemphigoïde bulleuse (PB) est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente, touchant les personnes âgées. La corticothérapie locale à fortes doses de référence nécessite souvent une aide infirmière, non réalisable dans certains pays. L'Académie Européenne de DermatoVénérologie a proposé la prednisone orale à 0.5 mg/kg/j en traitement alternatif de la PB. L'objectif de cette étude était d'en évaluer l'efficacité et la tolérance.

Matériel et méthodes : Deux cents nouvelles PB ont été traitées selon les nouvelles recommandations et suivies pendant un an dans une étude observationnelle. L'investigateur pouvait à tout moment modifier le traitement.

Résultats : Les 100 premiers patients ont été analysés dont 69 formes pauci-bulleuses (<10 bulles/j) et 31 multi-bulleuses (>10/j). Cent onze patients n'ont pas été inclus principalement à cause de comorbidités ou mauvais état général ; 78% d'entre eux ont reçu du clobétasol à la place. A J21, 84% des PB pauci-bulleuses et 48% des multi-bulleuses étaient contrôlées ($p<0.001$). A un an, 33 patients étaient en rémission complète dont 9 sevrés de traitement et 24 sous traitement minimal. Dix-huit patients sont décédés et 6 perdus de vue. Le taux de survie à un an était de 87% et 68% pour les PB pauci- et multi-bulleuses ($p<0.05$). Trente-deux des 100 patients ont eu un effet indésirable sévère (EIS). Le taux d'EIS par patient était de 0.42 et 0.71 pour les PB pauci- et multi-bulleuses ($p<0.05$).

Conclusion : La prednisone à 0.5mg/kg/j est une alternative raisonnable pour les PB pauci-bulleuses ne pouvant pas bénéficier d'une corticothérapie locale mais reste moins efficace et moins bien tolérée que celle-ci.

Mots-clés : pemphigoïde bulleuse, recommandations européennes, prednisone 0.5mg/kg/j, clobétasol, efficacité, survie, tolérance.