



HAL
open science

Analyse de la littérature concernant le traitement de la pemphigoïde bulleuse travail préliminaire pour l'actualisation des recommandations nationales sur la pemphigoïde bulleuse

Marion Castel

► To cite this version:

Marion Castel. Analyse de la littérature concernant le traitement de la pemphigoïde bulleuse travail préliminaire pour l'actualisation des recommandations nationales sur la pemphigoïde bulleuse. Médecine humaine et pathologie. 2019. <dumas-02397139>

HAL Id: dumas-02397139

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02397139v1>

Submitted on 6 Dec 2019

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.



HAL Authorization

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2019

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

Marion CASTEL

Née le 14 août 1991 à Rouen

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 OCTOBRE 2019

**ANALYSE DE LA LITTERATURE CONCERNANT LE
TRAITEMENT DE LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE**

**TRAVAIL PRELIMINAIRE POUR
L'ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS
NATIONALES SUR LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE**

PRESIDENT DU JURY et DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Pascal Joly

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Philippe Chassagne

Monsieur le Professeur Ygal Benhamou

Madame le Docteur Priscille Carvalho

Madame le Docteur Lamia Jelti

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD-ZMUDA
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

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	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
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 Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
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
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
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	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
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 Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>) d'urgence	HCN	Réanimation médicale - Médecine
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
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 (<i>surnombre</i>)	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 (<i>surnombre</i>)	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
Mme Marie-Laure WELTER	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 Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
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
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
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
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 santé	Législation pharmaceutique et économie de la
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 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
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
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 Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

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
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

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) 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 (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	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
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

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 admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ABREVIATIONS.....	1
TABLE DES TABLEAUX.....	3
TABLE DES FIGURES.....	3
1 INTRODUCTION	4
1.1 Généralités et objectif de ce travail	4
1.2 La pemphigoïde bulleuse.....	6
1.2.1 Epidémiologie	6
1.2.2 Physiopathologie et pathogénie	6
1.2.2.1 Rôle de l'immunité humorale	9
1.2.2.2 Rôle de l'immunité cellulaire	10
1.2.2.3 Mécanisme de formation des bulles dans la pemphigoïde bulleuse....	10
1.2.2.4 Facteurs de risque, facteurs déclenchants et maladies associées.....	11
1.2.3 Formes cliniques	14
1.2.3.1 Pemphigoïde bulleuse classique	14
1.2.3.2 Pemphigoïde bulleuse localisée.....	16
1.2.3.3 Autres formes	17
1.2.4 Sévérité.....	18
1.2.5 Evolution.....	18
1.3 Critères diagnostiques.....	19
1.3.1 Critères cliniques	19
1.3.2 Critères histologiques	19
1.3.3 Critères immunologiques.....	20
1.3.3.1 Immunofluorescence directe.....	20
1.3.3.2 Immunofluorescence indirecte.....	21
1.3.3.3 Immunomicroscopie électronique.....	22
1.3.3.4 ELISA	23
1.3.3.5 Immunotransfert (ou immunoblot ou western-blot)	23
1.4 Prise en charge thérapeutique de la pemphigoïde bulleuse.....	24
1.4.1 Objectifs du traitement	24
1.4.2 Molécules utilisées	24
1.4.2.1 Corticoïdes.....	25
1.4.2.2 Immunosupresseurs	26
1.4.2.3 Antibiotiques et apparentés	28
1.4.2.4 Traitements immunomodulateurs.....	29
1.4.2.5 Anticorps monoclonaux.....	29
1.4.3 Mesures générales.....	30
1.4.4 Surveillance et arrêt de traitement	31

1.5	Prérequis	32
2	MATERIEL ET METHODE.....	33
3	ANALYSE DE LA LITTERATURE	33
3.1	Résumé des articles.....	34
3.1.1	Corticothérapie locale	34
3.1.2	Corticothérapie orale.....	35
3.1.3	Méthotrexate.....	37
3.1.4	Cyclophosphamide	42
3.1.5	Tétracyclines	43
3.1.6	Azathioprine et dapsone.....	46
3.1.7	Rituximab.....	49
3.1.8	Omalizumab.....	57
3.1.9	Dupilumab	63
3.1.10	Ustekinumab.....	63
3.1.11	Immunoglobulines polyvalentes IV.....	64
3.1.12	Immunoabsorption	66
3.2	Synthèse des données de la littérature – Discussion des articles	69
3.2.1	Traitement de première intention.....	69
3.2.1.1	Corticothérapie locale.....	69
3.2.1.2	Corticothérapie orale.....	70
3.2.1.3	Traitements systémiques.....	70
3.2.2	Traitement des formes résistantes	77
3.2.2.1	Immunosuppresseurs	77
3.2.2.2	Anticorps monoclonaux.....	78
3.2.2.3	Traitements immunomodulateurs.....	83
4	PROPOSITION DE NOUVELLES RECOMMANDATIONS SUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE	86
4.1	Pemphigoïde bulleuse multi-bulleuse.....	86
4.1.1	Corticothérapie locale seule	87
4.1.1.1	Traitement d'attaque.....	87
4.1.1.2	Traitement d'entretien	88
4.1.1.3	Conduite à tenir en l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque.....	88
4.1.2	Association corticothérapie locale et méthotrexate	90
4.1.2.1	Traitement d'attaque.....	90
4.1.2.2	Traitement d'entretien	91
4.1.2.3	Conduite à tenir en l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque.....	91
4.2	Pemphigoïde bulleuse pauci-bulleuse	92
4.2.1	Corticothérapie locale seule	93
4.2.1.1	Traitement d'attaque.....	93

4.2.1.2	Traitement d'entretien	93
4.2.1.3	Conduite à tenir en l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque.....	93
4.2.2	Corticothérapie orale.....	94
4.2.2.1	Traitement d'attaque.....	94
4.2.2.2	Traitement d'entretien	94
4.2.3	Association corticothérapie locale et tétracyclines	95
4.2.4	Association corticothérapie locale et méthotrexate	95
4.3	Pemphigoïde bulleuse localisée.....	96
4.4	Pemphigoïde bulleuse cortico-dépendante ou traitement local impossible .97	
4.5	Cas particuliers des pemphigoïdes bulleuses induites.....	98
5	REFERENCES	99
	ANNEXE 1: BULLOUS PEMPHIGOID DISEASE AREA INDEX (BPDAI)	110
	ANNEXE 2 : SCHEMA POSOLOGIQUE DE L'OMALIZUMAB DANS L'ASTHME (SELON L'HAS)	111
	ANNEXE 3 : NIVEAUX DE PREUVE DE L'HAS	113
	RESUME	114

TABLE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM : Autorisation de mise sur le marché
BPAG1: Bullous pemphigoid antigen 1
BPAG2: Bullous pemphigoid antigen 2
BPDAl: Bullous pemphigoid disease area index
BSA: Body surface area
C3: Complement component 3
DAS : Disease activity score
DIgAL : Dermatose à immunoglobulines A linéaires
DRESS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
EADV: European Academy of Dermatology and Venerology
EBA: Epidermolyse bulleuse acquise
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
HLA: Human leukocyte antigen
IFD : Immunofluorescence directe
IFI : Immunofluorescence indirecte
Ig IV : Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses
Ig: Immunoglobuline
IL : Interleukine
JBPAS : Japanese Bullous Pemphigoid Activity Score
Lymphocytes NK : Lymphocytes natural killer
MMF : Mycophénolate mofétil
MMP-9 : Métalloprotéinase matricielle-9
OR : Odds ratio
PB : Pemphigoïde bulleuse
PC : Pemphigoïde cicatricielle
PD-1: Programmed cell death protein-1
PD-L1: Programmed death ligand 1
PNDS : Protocole national de diagnostic et de soins

PUVA : Photothérapie à UVA

TNF : Tumor necrosis factor

VEGF: Vascular endothelial growth factor

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques acquises	8
--	---

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de la jonction dermo-épidermique	7
Figure 2 : Mécanisme de formation des bulles	11
Figure 3 : Forme pré-bulleuse de pemphigoïde bulleuse avec lésions urticariennes	15
Figure 4 : Lésions bulleuses tendues sur base érythémateuse à la face interne de la cuisse	15
Figure 5 : Forme localisée pré-tibiale de pemphigoïde bulleuse	16
Figure 6 : Forme de pemphigoïde bulleuse « prurigo-like »	17
Figure 7 : Image histologique d'une bulle en microscopie optique	20
Figure 8 : Images histologiques d'une bulle en IFD et en IFI peau clivée	22

1 INTRODUCTION

1.1 Généralités et objectif de ce travail

La pemphigoïde bulleuse (PB) est une dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique. Elle est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes acquises. Il s'agit d'une maladie grave avec un taux de mortalité à 1 an de traitement qui reste élevé en France, estimé entre 20 et 40% [1].

La PB est la conséquence de la production d'auto-anticorps dirigés contre des protéines de structure situées à la jonction dermo-épidermique (bullous pemphigoid antigen 1 ou 230 (BPAG1 ou BP230) et bullous pemphigoid antigen 2 ou 180 (BPAG2 ou BP180)) [2]. Elle se caractérise cliniquement par des bulles tendues à contenu clair, souvent de grandes tailles sur fond érythémateux et un prurit important essentiellement sur les faces de flexion des membres, l'abdomen et la face antéro-interne des cuisses [3].

Le diagnostic est évoqué par l'examen clinique et confirmé par l'analyse histologique d'une biopsie cutanée, l'immunofluorescence directe (IFD) et les examens sérologiques (immunofluorescence indirecte (IFI) ou enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)).

Le traitement dépend de l'étendue des lésions et de leur gravité et est prolongé afin d'éviter les rechutes. Actuellement, le traitement de choix est la dermocorticothérapie très forte de classe 4 (propionate de clobetasol 20 à 40 g/j). En cas d'échec, de corticodépendance ou de corticorésistance, se discute l'adjonction de méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil) dont la tolérance est parfois mauvaise chez les patients âgés [3].

Depuis la dernière version du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de 2016 sur la PB, la littérature s'est enrichie avec l'évaluation de nouveaux traitements dans le cadre d'études ouvertes (omalizumab, rituximab) ou randomisées (méthotrexate, tétracyclines).

D'autre part, les guidelines de l'European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) ont proposé d'utiliser en première ligne dans le traitement de la PB une corticothérapie orale par prednisone/prednisolone à 0,5 mg/kg/jour en alternative à la corticothérapie locale du fait des contraintes économiques de la corticothérapie locale dans certains pays.

Par ailleurs, il a été publié plusieurs séries de PB associées à certaines prises médicamenteuses, en particulier les gliptines et plus récemment les anti-PD-1 (programmed cell death protein-1) et anti-PD-L1 (programmed death ligand 1), posant la question du rôle inducteur de ces traitements et de l'intérêt éventuel de leur arrêt.

L'objectif de ce travail a été, à partir d'une analyse de la littérature récente, d'évaluer l'efficacité et la tolérance des nouveaux traitements étudiés dans la PB, afin d'établir l'argumentaire pour la révision du PNDS de la PB.

1.2 La pemphigoïde bulleuse

1.2.1 Epidémiologie

La PB représente 70% des dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques [3]. Elle touche préférentiellement le sujet âgé avec un âge moyen de 75 ans et semble plus fréquente chez les femmes que chez les hommes [4–7]. Elle peut aussi survenir chez les adultes plus jeunes et chez les enfants mais les cas sont beaucoup plus rares [8–10]. L'incidence chez les individus de moins de 50 ans serait inférieure à 0,5 cas par million d'habitants par an et augmenterait chez les sujets de plus de 80 ans à environ 150- 330 cas par million d'habitants et par an [5–7,11–13]. Le risque de développer une PB serait 300 fois supérieur chez les patients âgés de plus de 90 ans par rapport à ceux ayant 60 ans ou moins [13]. Il n'existe aucune prédilection géographique [2].

En France, l'incidence de la PB avait été évaluée en 1995 à 7 cas par million d'habitants et par an dans trois régions françaises contre 21,7 cas par million d'habitants et par an en 2012 [5,14]. Actuellement l'incidence ne fait qu'augmenter en Europe. Cela peut être expliqué par le vieillissement de la population, par l'amélioration des méthodes diagnostiques de plus en plus disponibles et sensibles qui permettent un diagnostic précoce des formes débutantes ou atypiques, et par la connaissance de certains facteurs déclenchants comme les médicaments [2,11].

1.2.2 Physiopathologie et pathogénie

La PB fait partie des dermatoses bulleuses sous-épidermiques qui comprennent la pemphigoïde cicatricielle (PC), la pemphigoïde gravidique, la dermatose à immunoglobulines A linéaires (DIGAL), la dermatite herpétiforme, la pemphigoïde à anticorps anti-P200, le lichen plan pemphigoïde et l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA).

Au plan physiopathologique, ces pathologies sont caractérisées par une production d'auto-

anticorps dirigés contre les protéines de structure liant les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme à la matrice extracellulaire du derme et assurant ainsi la cohésion dermo-épidermique. La liaison entre les auto-anticorps et ces protéines de structure de la jonction dermo-épidermique entraîne la formation de bulles cutanées et/ou muqueuses par séparation entre le derme et l'épiderme (cf Figure 1) [11].

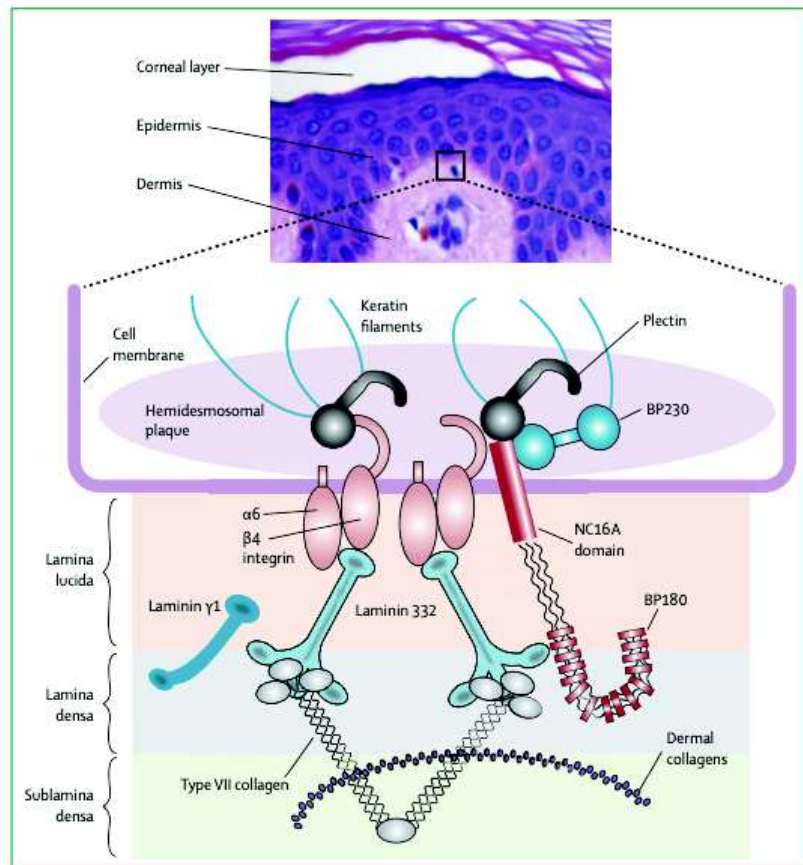


Figure 1 : Schéma de la jonction dermo-épidermique

(Schmidt, E., & Zillikens, D. (2013). Pempigoid diseases. *The Lancet*, 381(9863), 320–332.)

Les différentes dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques se différencient les unes des autres par leurs particularités cliniques et par les cibles antigéniques des auto-anticorps (cf Tableau 1).

Tableau 1 : Dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques acquises

Pathologie	Clinique	Cibles antigéniques
Pemphigoïde bulleuse	<ul style="list-style-type: none"> • Bulles tendues et érosions sur fond érythémateux • Pas d'atteinte muqueuse prédominante • Lésions symétriques sur les faces de flexion des membres (face antéro-interne des cuisses, abdomen) 	Domaine NC16A de BP180, BP230
Pemphigoïde cicatricielle	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte muqueuse prédominante 	BP180, laminine 5, BP230, laminine 6, collagène VII, intégrine $\alpha 6$ - $\beta 4$
Pemphigoïde gravidique	<ul style="list-style-type: none"> • Signes cliniques de pemphigoïde bulleuse dans un contexte de grossesse 	Domaine NC16A de BP180 +/- BP230
Pemphigoïde à anticorps anti-P200	<ul style="list-style-type: none"> • Signes cliniques à ceux de la pemphigoïde bulleuse mais patients plus jeunes 	Laminine $\gamma 1$ (protéine de 200 kd)
Dermatose à IgA linéaires	<ul style="list-style-type: none"> • Bulles à groupement herpétiforme en peau saine ou érythémateuse • Chez l'enfant, vésicules en rosettes ou à groupement herpétiforme, parfois bulles • Atteinte muqueuse inconstante 	BP230 (réactivité IgA)
Dermatite herpétiforme	<ul style="list-style-type: none"> • Éruption papulo-vésiculeuse symétrique, sur les faces d'extension des membres, les coudes, les fesses et les genoux • Bulles rares, de petite taille et à groupement herpétiforme, rarement stomatite érosive 	Pas de cible
Epidermolyse bulleuse acquise	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions bulleuses en peau saine sur les zones de frottement et sur les faces d'extension des membres, grains de milium, dystrophies unguéales • Atteinte muqueuse 	Collagène VII
Lichen plan pemphigoïde	<ul style="list-style-type: none"> • Signes cliniques de la pemphigoïde bulleuse associée à ceux du lichen plan • Patients jeunes 	Domaine NC16A de BP180 +/- BP230

1.2.2.1 Rôle de l'immunité humorale

La réponse humorale dans la PB est caractérisée par la sécrétion d'auto-anticorps anti-membrane basale de l'épiderme de type immunoglobulines G (IgG) suite à la sélection et la prolifération d'un clone plasmocytaire par des mécanismes mal connus [15,16].

Les auto-anticorps des patients atteints de PB sont dirigés contre deux antigènes principaux qui sont des composants protéiques des hémidesmosomes, complexes de jonction assurant la liaison entre les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme et la matrice extracellulaire du derme [2,11] :

➤ Antigène BP180 (ou BPAG2 ou collagène XVII)

BP180 est une glycoprotéine transmembranaire de 180 kDa comportant une extrémité N-terminale intracellulaire dans l'hémidesmosome et une extrémité C-terminale dans la lamina lucida [16]. La cible principale des auto-anticorps IgG anti-BP180 est la portion extracellulaire du domaine NC16A dans la lamina lucida [17,18]. Cependant d'autres auto-anticorps peuvent être dirigés vers d'autres domaines de BP180 [19,20]. La sévérité et le phénotype de la PB pourraient être liés au site de fixation des auto-anticorps sur BP180 [21,22].

Des auto-anticorps anti-BP180 de type IgA et IgE peuvent également être retrouvés chez les patients atteints de PB [23,24].

➤ Antigène BP230 (ou BPAG1)

BP230 est une protéine intracellulaire de 230 kDa localisée à la partie interne de l'hémidesmosome. Elle comporte une région centrale alpha-hélicoïdale et deux domaines globulaires à chaque extrémité C-terminale et N-terminale [2]. Le site de fixation préférentiel est son domaine C-terminal [25].

Des IgE anti-BP230 sont également fréquemment détectées chez les patients atteints de PB [26].

1.2.2.2 Rôle de l'immunité cellulaire

Le rôle de la réponse immunitaire à médiation cellulaire dans la physiopathologie de la PB est mal connu [2]. Il a été mis en évidence un infiltrat lymphocytaire majoritairement T dans la peau péri-lésionnelle des PB et récemment ont été mis en évidence des lymphocytes T auto-réactifs spécifiques de BP180 et de BP230, reconnaissant les mêmes domaines que ceux reconnus par les auto-anticorps spécifiques de la PB [27–29]. Cette reconnaissance épitopique semble être corrélée à certains groupe HLA (human leukocyte antigen) de classe II notamment l'allèle HLA-DQb1*0301 qui semble être prévalent dans la PB [30].

Les lymphocytes T auto-réactifs joueraient également un rôle de régulation de la réponse humorale [2].

1.2.2.3 Mécanisme de formation des bulles dans la pemphigoïde bulleuse

La pathogénie de la PB et notamment la formation des bulles résultent de plusieurs étapes (**cf Figure 2**) [16]:

- 1) Sécrétion des auto-anticorps et liaison à BP180 et BP230
- 2) Activation du complément
- 3) Activation des kératinocytes basaux et sécrétion de cytokines par les kératinocytes
- 4) Recrutement et activation des cellules inflammatoires (macrophages, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, mastocytes)
- 5) Sécrétion de la métalloprotéinase matricielle-9 (MMP-9) par les polynucléaires neutrophiles
- 6) En synergie avec les élastases, la MMP-9 clive le domaine extracellulaire de BP180 ainsi que d'autres protéines de la matrice extracellulaire et entraîne le détachement des kératinocytes basaux, la perte d'adhésion dermo-épidermique et la formation des bulles.

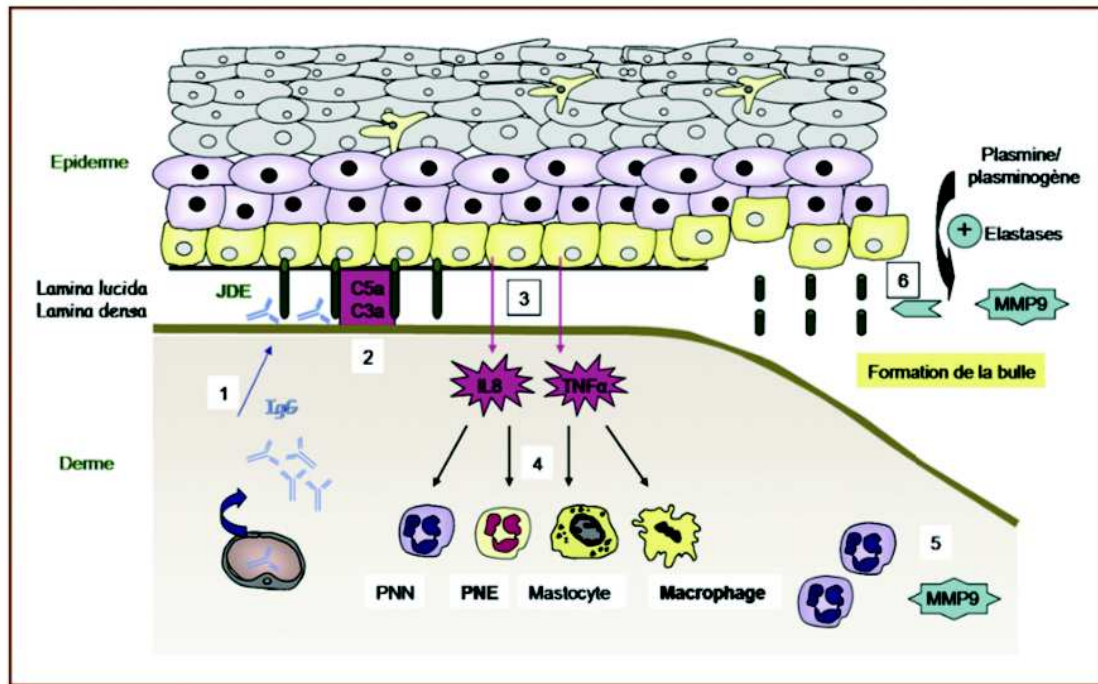


Figure 2 : Mécanisme de formation des bulles

(Doffoel-Hantz, V., Cogné, M., Drouet, M., Sparsa, A., Bonnetblanc, J.-M., & Bédane, C. (2009). *Physiopathologie de la pemphigoïde bulleuse. Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 136(10), 740–747.)

1.2.2.4 Facteurs de risque, facteurs déclenchants et maladies associées

1.2.2.4.1 Maladies neurologiques

Plusieurs études ont mis en évidence une association de la PB aux maladies neurologiques ou psychiatriques [31–37]. Vingt-deux à 46% des patients atteints de PB auraient au moins une pathologie neurologique associée parmi la démence, la maladie de Parkinson, et les accidents vasculaires cérébraux [4]. Une association a aussi été montrée avec la sclérose en plaques [31,38], et suggérée avec la sclérose latérale amyotrophique [39,40]. La PB survient classiquement après la pathologie neurologique avec un intervalle médian de 5,5 ans [33] et la mortalité semble plus élevée chez ces patients [32].

Le gène de BPAG1 coderait non seulement pour une isoforme épithéliale (que l'on retrouve dans la pathogénie de la PB) mais aussi pour d'autres isoformes exprimées dans les neurones [41]. Une réponse auto-immune humorale dirigée contre l'isoforme neuronale de BPAG1 pourrait ensuite déclencher une réaction auto-immune contre son isoforme épithéliale et ainsi servir de « trigger » au déclenchement de la PB par un phénomène de diffusion d'auto-réactivité [42,43], notamment dans les pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson qui impliquent probablement des mécanismes auto-immuns initiant le processus dégénératif [4]. Une expression de BPAG2 a aussi été mise en évidence dans le cerveau humain [44].

1.2.2.4.2 Médicaments

Plusieurs médicaments ont été suspectés comme facteurs favorisant dans le développement de la PB : les diurétiques de l'anse (furosémide et bumétanide) ou les anti-aldostérone (spironolactone), les analgésiques, la D-pénicillamine, les antibiotiques, les antihypertenseurs et les anti-arythmiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les anti-TNF, les neuroleptiques de la classe des phénothiazines [36,45–47] et plus récemment les antidiabétiques oraux de la classe des gliptines qui ont fait l'objet de plusieurs études avec comme chef de file la vildagliptine [48–50].

Une vingtaine de cas de PB survenues sous immunothérapie a également été rapportée avec en chefs de file les anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) mais aussi les anti-PD-L1 (durvalumab, atezolizumab) [51].

1.2.2.4.3 Cancers

L'association de la PB avec les néoplasies a été suggérée mais très controversée car plusieurs études ont été réalisées avec des résultats contradictoires [51–54].

En effet, cette association pourrait être expliquée par le fait que les cancers et la PB sont des pathologies du sujet âgé. En pratique, il est recommandé de dépister les patients atteints de PB de la même manière que la population générale [4].

1.2.2.4.4 Maladies auto-immunes

Une association de la PB avec d'autres maladies auto-immunes a été rapportée dans la littérature, notamment avec la polyarthrite rhumatoïde, la thyroïdite d'Hashimoto, la maladie de Basedow, la dermatomyosite, les cytopénies auto-immunes, le vitiligo et le lupus [4,16]. Cependant, une étude cas-témoins n'a mis en évidence aucun sur-risque de maladie auto-immune en cas de PB [55]. Une explication à cette association pourrait être la susceptibilité génétique de certaines personnes aux maladies auto-immunes.

1.2.2.4.5 Dermatoses inflammatoires et facteurs physiques

L'association lichen plan et pemphigoïde bulleuse, appelée lichen plan pemphigoïde, est actuellement considérée comme une variante particulière rare de pemphigoïde bulleuse, bien que la pathogénie ne soit pas complètement élucidée. L'agression des kératinocytes de l'épiderme par les lymphocytes T cytotoxiques du lichen plan entraînerait une exposition des antigènes cibles de la membrane basale épidermique au système immunitaire, avec un risque accru de développer des auto-anticorps [56].

Une association significative entre la PB et le psoriasis a également été rapportée avec une explication physiopathologique similaire à l'association de la PB et du lichen plan [34].

Par ailleurs, les agressions cutanées comme les traumatismes locaux, les brûlures, la radiothérapie et les UV ont été rapportés comme étant des « trigger » dans le développement de la PB, notamment dans le cas de PB localisées [4,16].

1.2.2.4.6 Diabète

Il avait été anciennement rapporté une association de la PB avec le diabète [57] mais des études plus récentes n'ont pas confirmé cette association et le taux élevé de diabète chez les patients atteints de PB est probablement lié à l'âge avancé des patients [34,36,58].

1.2.3 Formes cliniques

1.2.3.1 Pemphigoïde bulleuse classique

La PB débute par une phase non bulleuse (**cf Figure 3**) pouvant durer quelques semaines à plusieurs mois, caractérisée par des symptômes aspécifiques : prurit chronique parfois insomniant, lésions eczématiformes, lésions papuleuses et/ou urticariennes, prurigo excorié [59]. Vingt pour cent des patients sont diagnostiqués à ce stade [5,6].

La phase bulleuse se caractérise par des vésicules et bulles principalement localisées sur les lésions érythémateuses, avec des lésions papuleuses et urticariennes le plus souvent annulaires (**cf Figure 4**). Le prurit est quasi constant. Les bulles sont tendues, parfois de grande taille, avec un contenu clair et sans signe de Nikolsky. Elles laissent place à des érosions et des croûtes qui guérissent sans cicatrice, laissant parfois place à des macules pigmentées ou des grains de milium. Les lésions sont le plus souvent bilatérales, localisées sur les faces de flexion des membres, la face antéro-interne des cuisses, la partie basse du tronc, et l'abdomen [1,59]. L'atteinte muqueuse est rare [8,60], la plus fréquente étant l'atteinte buccale qui concerne 10 à 20% des patients [20]. Chez l'enfant, l'atteinte muqueuse et l'atteinte palmo-plantaire sont plus fréquentes que chez l'adulte [2].



Figure 3 : Forme pré-bulleuse de pemphigoïde bulleuse avec lésions urticariennes
(Schmidt, E., della Torre, R., & Borradori, L. (2011). *Clinical Features and Practical Diagnosis of Bullous Pemphigoid*. *Dermatologic Clinics*, 29(3), 427–438.)



Figure 4 : Lésions bulleuses tendues sur base érythémateuse à la face interne de la cuisse
(Item 110 – UE 4 Dermatoses bulleuses auto-immunes. (2015). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 142, S42–S50.)

1.2.3.2 Pemphigoïde bulleuse localisée

Elle se caractérise par la présence de moins de 10 nouvelles bulles quotidiennes survenant sur un seul territoire anatomique.

Les formes localisées classiques sont les PB dyshydrosiformes localisées à la région palmo-plantaire, les formes pré-tibiales (cf **Figure 5**) et les formes génitales notamment vulvaires chez la fillette [2,60].



Figure 5 : Forme localisée pré-tibiale de pemphigoïde bulleuse

(Schmidt, E., della Torre, R., & Borradori, L. (2011). Clinical Features and Practical Diagnosis of Bullous Pemphigoid. Dermatologic Clinics, 29(3), 427–438.)

1.2.3.3 Autres formes

D'autres formes de PB ont été décrites :

- la pemphigoïde vésiculeuse mimant la dermatite herpétiforme : petites vésicules tendues groupées de façon symétrique [61] ;
- la pemphigoïde végétante mimant le pemphigus végétant : lésions végétantes des plis [62] ;
- la pemphigoïde bulleuse pigmentée : macules pigmentées avec bulles tardives [63] ;
- les formes à type de prurigo nodulaire [64] (**cf Figure 6**) ;
- les formes mimant un pityriasis lichénoïde caractérisées par des papules kératosiques [2] ;
- les formes érythrodermiques [65,66] ;
- les formes de PB érosives diffuses généralisées [67] ;
- le lichen plan pemphigoïde qui associe les deux types de lésions et touche classiquement des patients plus jeunes [56].



Figure 6 : Forme de pemphigoïde bulleuse « prurigo-like »

(Schmidt, E., della Torre, R., & Borradori, L. (2011). Clinical Features and Practical Diagnosis of Bullous Pemphigoid. Dermatologic Clinics, 29(3), 427–438.)

1.2.4 Sévérité

La sévérité de la PB est définie par deux paramètres :

- le nombre de nouvelles bulles quotidiennes survenant sur le tégument :
 - PB multi-bulleuse : malades présentant plus de 10 nouvelles bulles quotidiennes survenant sur plusieurs sites anatomiques ;
 - PB pauci-bulleuse : malades présentant moins de 10 nouvelles bulles quotidiennes survenant sur plusieurs sites anatomiques ;
 - PB localisée : malades présentant moins de 10 nouvelles bulles quotidiennes survenant sur un seul territoire anatomique.
- le score d'activité BPDAI (Bullous Pemphigoid Disease Area Index) sur 360 points prenant en compte les érosions/bulles cutanées et/ou muqueuses et les lésions érythémateuses/urticariennes ([cf Annexe 1](#)).

1.2.5 Evolution

Chez les patients atteints de PB, la mortalité à un an est estimée entre 20 et 40% [1].

L'âge et l'état général des patients semblent être les deux facteurs pronostiques majeurs avec une survie moindre chez les patients de plus de 83 ans et ayant un score de Karnofsky supérieur à 40 [68]. Les comorbidités de ces patients âgés (démence, insuffisance cardiaque) et les effets secondaires des traitements utilisés comme les corticoïdes systémiques à fortes doses et les immunosuppresseurs (infections, décompensation cardiaque, perforation colique, etc.) aggravent le pronostic.

1.3 Critères diagnostiques

1.3.1 Critères cliniques

Le Groupe Bulle de la Société Française de Dermatologie a validé 4 critères cliniques diagnostiques de PB [69,70] :

- Age supérieur à 70 ans ;
- Absence d'atteinte préférentielle de la tête et du cou ;
- Absence d'atteinte muqueuse ;
- Absence de cicatrices atrophiques.

Ainsi, chez un patient présentant une éruption bulleuse avec des dépôts linéaires d'IgG et de C3 (complement component 3) le long de la jonction dermo-épidermique, 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 [69,70].

Cependant, ces critères apparaissent peu utiles en cas de PB débutante avec des lésions eczématiformes, urticariennes ou érosives sans bulles. Dans ces cas, seules l'immunofluorescence directe et la recherche d'auto-anticorps anti-BP180 et anti-BP230 sont utiles au diagnostic [4].

1.3.2 Critères histologiques

L'analyse histologique d'une biopsie cutanée faite sur une bulle (**cf Figure 7**) montre classiquement [1,4]:

- un clivage dermo-épidermique avec formation d'une bulle au toit intact dont le contenu est fait de fibrine et de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles ;
- un infiltrat inflammatoire de disposition péri-vasculaire dans le derme superficiel riche en polynucléaires éosinophiles mais aussi en polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et histiocytes;

- des microabcès papillaires à polynucléaires éosinophiles dans 20% des cas.

Dans de nombreux cas de PB débutantes ou atypiques, l'histologie peut être aspécifique ou trompeuse mimant un prurigo, un eczéma ou une toxidermie. Parfois, aucun clivage dermo-épidermique n'est visualisé et la présence de polynucléaires éosinophiles « marginés » le long de la membrane basale dans le derme ou bien au sein de l'épiderme (spongiose à éosinophiles) doit orienter l'anatomo-pathologiste vers un diagnostic de PB [2,71]

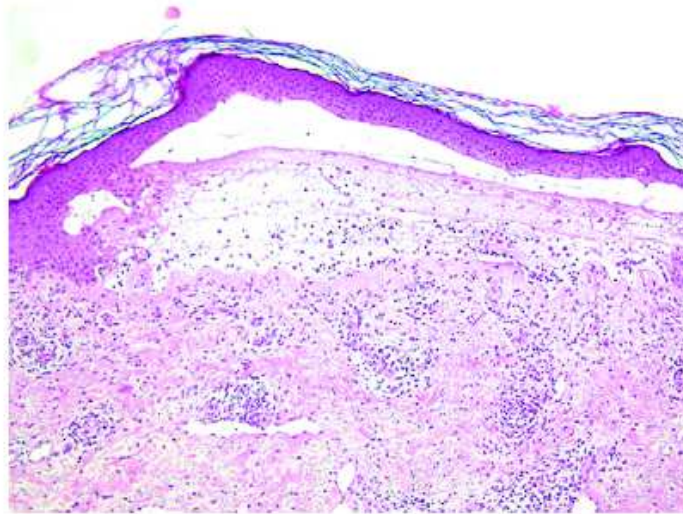


Figure 7 : Image histologique d'une bulle en microscopie optique

(Schmidt, E., della Torre, R., & Borradori, L. (2011). *Clinical Features and Practical Diagnosis of Bullous Pemphigoid*. *Dermatologic Clinics*, 29(3), 427–438.)

1.3.3 Critères immunologiques

1.3.3.1 Immunofluorescence directe

Cette technique est le gold standard pour le diagnostic de PB. Il s'agit de la méthode la plus sensible pour le diagnostic de PB (90,5%) avec une spécificité de 95% [72].

Elle est réalisée sur une biopsie cutanée de peau péri-bulleuse saine ou érythémateuse congelée dans l'azote liquide ou transportée dans un milieu spécifique (liquide de Michel). Elle

permet de mettre en évidence des dépôts d'IgG et/ou de C3 le long de la jonction dermo-épidermique [59] (cf Figure 8-A).

L'immunofluorescence directe sur peau clivée par le NaCl molaire est une technique complémentaire qui dissocie la membrane basale entre la lamina lucida et la lamina densa. Elle permet de préciser la localisation des dépôts d'IgG pour différencier la PB des autres dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques (PC, pemphigoïde à anticorps anti-P200 et EBA). Chez les patients atteints de PB, les dépôts d'IgG sont localisés sur le versant épidermique ou bien sur les deux versants (dermique et épidermique) de la bulle [73], alors qu'ils sont localisés sur le versant dermique dans les autres dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques [59].

1.3.3.2 Immunofluorescence indirecte

L'immunofluorescence indirecte (IFI) permet la mise en évidence des auto-anticorps anti-membrane basale sériques. La spécificité est de 98,7% et la sensibilité de 58,7% [72]. Cette technique est réalisée en mettant le sérum du malade en présence d'un substrat d'épithélium. Un marquage linéaire de la membrane basale de l'épithélium témoigne d'une positivité. Les auto-anticorps détectés sont de classe IgG pour la majorité des patients, mais parfois aussi de classe IgA ou IgE [2].

Actuellement cette technique est réalisée le plus souvent sur une peau humaine saine clivée par le NaCl molaire car la sensibilité est meilleure [74]. Elle permet de plus de différencier la PB des autres dermatoses bulleuses auto-immunes selon la localisation du marquage sur la zone de clivage (marquage épidermique ou sur deux les versants du clivage dans la PB (cf Figure 8.B) et marquage dermique dans les autres dermatoses bulleuses sous-épidermiques) [75,76].

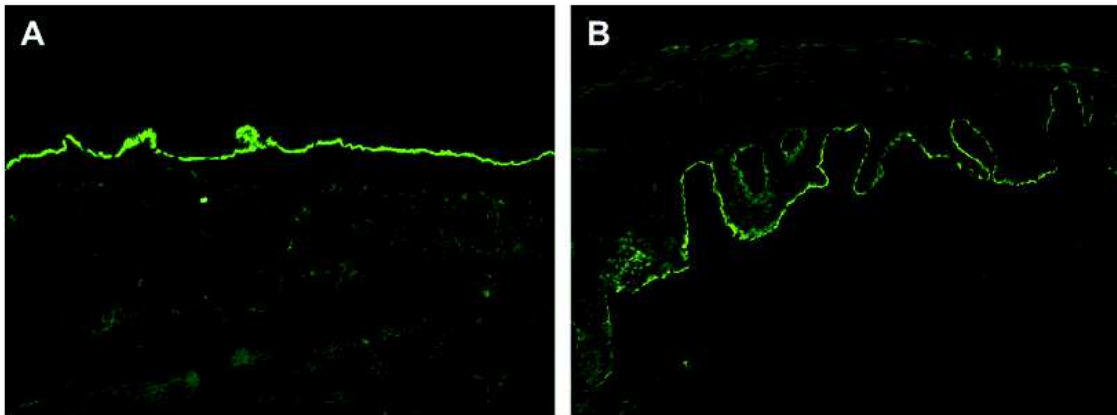


Figure 8 : Images histologiques d'une bulle en IFD et en IFI peau clivée

A - IFD : dépôts continus linéaires le long de la jonction dermo-épidermique

B - IFI sur peau clivée par le NaCl : marquage sur le versant épidermique (toit) de la bulle

(Schmidt, E., della Torre, R., & Borradori, L. (2011). Clinical Features and Practical Diagnosis of Bullous Pemphigoid. Dermatologic Clinics, 29(3), 427–438.)

1.3.3.3 Immunomicroscopie électronique

Elle est réalisée sur biopsie cutanée faite en peau péri-bulleuse. Il s'agit d'une technique longue, coûteuse et difficile qui n'est réalisée qu'en cas de doute diagnostique avec d'autres dermatoses bulleuses sous-épidermiques. Elle permet de localiser précisément les antigènes cibles au sein de la jonction dermo-épidermique [2]. Dans la PB, elle 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 [77].

1.3.3.4 ELISA

La technique ELISA consiste à mettre en évidence les anticorps anti-BP180 et anti-BP230 à partir de protéines recombinantes qui sont des fragments d'épitopes de BP180 et BP230 [2]. Le kit le plus employé pour la détection des auto-anticorps anti-BP180 utilise le domaine NC16A avec une sensibilité de 70-90% [2,18,59]. Pour les auto-anticorps anti-BP230, l'utilisation du domaine C-terminal permettrait de détecter les anticorps dans 80% des cas [59]. D'autres systèmes ELISA, développés plus récemment et utilisant différents sites antigéniques de BP180 et BP230, permettraient une détection des auto-anticorps dans quasiment 100% des cas [2].

1.3.3.5 Immunotransfert (ou immunoblot ou western-blot)

Cette technique consiste à mettre en présence le sérum des patients avec des extraits de kératinocytes et permet de détecter la présence d'auto-anticorps IgG dirigés contre BP180 et BP230 [2,78]. Elle est indiquée lorsque les autres examens (IFD, IFI et ELISA) ne permettent pas de classer la pathologie bulleuse [1].

1.4 Prise en charge thérapeutique de la pemphigoïde bulleuse

1.4.1 Objectifs du traitement

Anciennement, l'objectif du traitement de la PB était le blocage des auto-anticorps et l'inhibition de la libération de médiateurs pro-inflammatoires. La corticothérapie générale était donc le traitement d'attaque le plus utilisé dans les formes étendues de PB et ce jusqu'à la fin des années 1990. A ce jour, l'objectif est plutôt l'obtention d'un contrôle de l'inflammation cutanée par un traitement local par corticoïdes topiques, notamment en France, tout en prévenant les récurrences et en limitant les effets indésirables de la corticothérapie systémique et des immunosuppresseurs, potentiellement graves chez les sujets âgés [3,79].

Le traitement dépend de sévérité de la PB (PB multi-bulleuse ≥ 10 nouvelles bulles/jour et PB pauci-bulleuse < 10 nouvelles bulles/jour), de la gravité des lésions, et des contre-indications éventuelles de chaque traitement.

Il s'articule en 2 phases :

- Le traitement d'attaque visant à contrôler la maladie ;
- Le traitement d'entretien visant à maintenir le contrôle de la maladie et à prévenir les rechutes.

1.4.2 Molécules utilisées

L'ensemble des thérapeutiques proposées en dehors de la corticothérapie générale sont hors AMM.

1.4.2.1 Corticoïdes

1.4.2.1.1 Corticothérapie locale

La corticothérapie locale très forte de classe 4 (propionate de clobétasol (DERMOVAL®/CLARELUX®)) était initialement utilisée dans les formes débutantes ou localisées de PB avec des résultats satisfaisants, mais considérée comme inadaptée aux formes généralisées de PB [80]. Elle est aujourd'hui le traitement de référence quelle que soit l'étendue de la PB [79,81,82].

En effet, un essai thérapeutique randomisé multicentrique français de Joly et al. [83] a démontré que la corticothérapie locale forte dose (propionate de clobétasol 40g/jour en phase d'attaque) permettait un meilleur contrôle de la PB avec une nette diminution du taux de mortalité à un an par diminution du taux d'effets secondaires graves par rapport à la corticothérapie orale (prednisone 1 mg/kg par jour en attaque). Dans les PB pauci-bulleuses, le taux de contrôle, le taux d'effets indésirables et le taux de mortalité à un an étaient cependant identiques entre la corticothérapie locale et la prednisone à 0,5 mg/kg par jour. Un autre essai du Groupe Bulle [84] a montré l'absence d'infériorité d'un protocole « allégé » en termes de dose et de durée du traitement d'attaque par dermocorticoïdes de classe 4 (propionate de clobétasol 10 à 30 g/jour pendant 4 mois versus propionate de clobétasol 40g/jour pendant un an). Cependant, il a été mis en évidence dans le groupe de PB peu étendues un bénéfice en termes de survie avec le protocole « allégé ».

Après obtention du contrôle de la maladie, qui survient en 7 à 15 jours dans la plupart des cas, il est actuellement recommandé de diminuer la corticothérapie locale progressivement sur une période de 4 mois puis de poursuivre un traitement d'entretien 1 fois par semaine pendant 9 à 12 mois environ. Un arrêt de traitement est également possible à 4 mois mais avec un risque de rechute important [79,83].

A fortes doses, un passage systémique par voie transcutanée est quasi constant, justifiant un suivi et une surveillance des effets secondaires locaux et systémiques [83].

Cependant, la corticothérapie est parfois difficilement réalisable au plan pratique chez ces patients âgés (application quotidienne, nécessité d'une infirmière...). Il a été montré que chez les patients pour lesquels l'observance du traitement est mauvaise, le taux de rechute était 4

fois plus élevé. Ceci suggère qu'en cas de mauvaise observance des patients et de leur entourage, de difficultés d'accès aux infirmières ou de difficultés de remboursement des soins dans certains pays, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées [85].

1.4.2.1.2 Corticothérapie systémique

Le corticoïde le plus souvent employé dans la PB est la prednisone (Cortancyl[®]) [80,83] qui est utilisée en traitement d'attaque à des doses variant entre 0,5 mg et 1 mg/kg/jour selon la sévérité et l'étendue de la PB et permet un contrôle habituellement rapide en une vingtaine de jour [3]. Une décroissance de la corticothérapie est effectuée sur une durée de 4 à 6 mois après obtention du contrôle de la maladie, jusqu'à une dose d'entretien de 0,1 mg/kg/jour.

La corticothérapie systémique était le traitement de référence de la PB jusqu'aux années 2000 mais l'étude de Joly et al. a démontré un meilleur contrôle de la PB avec la corticothérapie locale et surtout une réduction du taux de mortalité dans les PB multi-bulleuses. Dans les PB pauci-bulleuses, elle semble aussi efficace que la corticothérapie locale à la dose de 0,5 mg/kg/j [83].

Cependant la corticothérapie systémique est responsable de nombreux effets secondaires (infections, rétention hydro-sodée, diabète cortico-induit) avec un taux de mortalité élevé à un an de traitement (30% dans les PB pauci-bulleuses et 41% dans les formes multi-bulleuses) [83].

1.4.2.2 Immunosupresseurs

Dans le traitement de la PB, les immunosuppresseurs sont utilisés dans un but d'épargne cortisonique ou bien dans les formes cortico-résistantes.

1.4.2.2.1 Méthotrexate

Jusqu'alors, le méthotrexate était utilisé dans les formes résistantes de PB. Plusieurs études rétrospectives [86] ou ouvertes [87,88] ont ensuite suggéré une efficacité du méthotrexate à

faible dose (<15 mg/semaine) en association à une corticothérapie locale forte de courte durée (4 semaines) en traitement d'attaque dans la PB.

1.4.2.2.2 Azathioprine

L'azathioprine (Imurel[®]) est l'immunosuppresseur ayant été le plus étudié dans la PB, soit dans les formes résistantes soit dans un but d'épargne cortisonique [4]. La dose varie entre 1 et 3 mg/kg/jour et doit être adaptée à l'activité sérique de la thiopurine-méthyl-transférase afin de ne pas risquer de sous-dosage ou surdosage [89]. Le délai d'efficacité de l'azathioprine est de 2 à 3 semaines. Elle permettrait une diminution de la dose cumulée de prednisone mais ne semble pas avoir d'impact sur le taux de contrôle de la PB et le taux de mortalité [90].

Les complications sont principalement hématologiques (neutropénie, pancytopénie) et peuvent être graves [3].

1.4.2.2.3 Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil (MMF) (Cellcept[®]) est un anti-métabolite. Il est utilisé dans la PB à la dose de 1,5-2g/jour et a montré un meilleur profil de sécurité que l'azathioprine en association à une corticothérapie orale [91]. Dans des études ouvertes, il a montré des résultats satisfaisants chez des malades atteints de PB mais aucune étude contrôlée n'a comparé son efficacité à celle de la corticothérapie dans le traitement d'attaque [92,93].

1.4.2.2.4 Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (Endoxan[®]) à la posologie de 2 mg/kg par jour par voie orale est très peu utilisé en raison d'une toxicité hématologique importante. Son intérêt en traitement adjuvant à la corticothérapie en phase d'attaque n'a jamais été démontré [3].

1.4.2.3 Antibiotiques et apparentés

1.4.2.3.1 Cyclines

Les cyclines utilisées dans la PB sont la tétracycline 2 g/jour et la doxycycline 200 mg/jour [4]. Elles sont jugées inefficaces en monothérapie dans le traitement d'attaque de la PB mais quelques études non contrôlées ont suggéré leur efficacité dans la PB en association au nicotinamide (1,5g/j) ou à la corticothérapie locale [94,95].

1.4.2.3.2 Dapsone

La dapsone (Disulone[®]) est utilisée à des doses de 50 à 100 mg/j et est très inconstamment efficace en traitement d'attaque dans la PB [3]. Un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase doit être éliminé avant son introduction. Elle est le plus souvent utilisée en association à une corticothérapie locale. En monothérapie, elle a une efficacité très limitée avec un taux de réponse complète de 7% et de réponse partielle de 20 % après un mois de traitement selon une étude rétrospective française [96].

De plus, elle est responsable d'effets indésirables potentiellement graves notamment chez les sujets âgés : effets hématologiques (anémie hémolytique, méthémoglobinémie, agranulocytose immuno-allergique) troubles digestifs, neuropathies, toxidermies notamment de type DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)-

1.4.2.4 Traitements immunomodulateurs

1.4.2.4.1 Immunoglobulines polyvalentes

Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (Ig IV) ont été utilisées en traitement adjuvant dans certaines PB cortico-résistances, en cas de résistance aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux autres traitements systémiques. La dose utilisée est de 2g/kg en une séance ou 0,4g/kg sur 5 jours, à répéter selon un rythme mensuel [97,98].

Jusqu'alors, les Ig IV n'avaient jamais été évaluées dans des études contrôlées.

1.4.2.4.2 Échanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques ont été utilisés dans la PB dans un but d'épargne cortisonique. Un essai randomisé a montré un meilleur taux de contrôle de la PB et une dose cumulée de prednisolone plus faible avec l'association prednisolone orale et échanges plasmatiques en traitement d'attaque par rapport à la prednisolone seule [99]. Cependant, un autre essai français a montré l'absence de bénéfice de l'association des échanges plasmatiques à la prednisolone dans le traitement d'attaque et dans le traitement d'entretien de la PB [100].

1.4.2.5 Anticorps monoclonaux

1.4.2.5.1 Rituximab

Le rituximab est un anticorps anti-CD20 utilisé dans de nombreuses pathologies auto-immunes. Des observations de maladies bulleuses auto-immunes, dont des PB résistantes, traitées par rituximab en association à une corticothérapie générale ou aux immunosuppresseurs ont été publiées. Le rituximab permettait dans certains cas une décroissance de la corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs [101–104].

1.4.2.5.2 Omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal recombinant ciblé sur l'immunoglobuline E. Il est indiqué en thérapie additionnelle dans l'asthme allergique modéré à sévère persistant et dans l'urticaire chronique spontanée chez les patients présentant une réponse insuffisante aux antihistaminiques anti-H1 [105].

Il a été efficace dans quelques cas de PB réfractaires [106]. Le rationnel d'utilisation de l'omalizumab dans le traitement de la PB repose sur la mise en évidence d'un taux élevé d'IgE dans la plupart des PB non traitées et sur l'expression d'auto-anticorps de type IgE contre les antigènes impliqués dans la PB. Il a également été mis en évidence que les auto-anticorps de type IgE pouvaient reproduire les phases précoces du développement des bulles [107].

1.4.3 Mesures générales

S'ajoutent aux thérapeutiques décrites ci-dessus la réalisation de bains antiseptiques et/ou de bains d'amidon, ainsi que des soins de pansements adaptés en cas de lésions érosives étendues.

Un régime hyperprotidique et hypercalorique est également indiqué en cas de dénutrition. En cas de corticothérapie orale, les mesures associées sont également indiquées (régime pauvre en sel et en sucre, supplémentation potassique, supplémentation vitamino-calcique). Le calendrier vaccinal doit être mis à jour et les vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique sont fortement conseillées pour les patients recevant une corticothérapie systémique ou un traitement immunosuppresseur [79].

1.4.4 Surveillance et arrêt de traitement

En cas de forme de PB étendue, la prise en charge initiale diagnostique et thérapeutique peut nécessiter une hospitalisation jusqu'au contrôle de la maladie. Les formes moins sévères ou localisées peuvent être prises en charge en ambulatoire en s'assurant de l'autonomie du patient et de la bonne compréhension de ce dernier et de son entourage. Le suivi doit être rapproché initialement puis est progressivement espacé jusqu'à l'arrêt du traitement [79].

La durée du traitement est d'environ 9 à 12 mois, sauf en cas de cortico-résistance ou de corticodépendance. L'arrêt du traitement est possible en cas de rémission clinique sous faibles doses de corticothérapie orale (prednisone ou équivalent ≤ 7 mg/jour), de corticothérapie locale (propionate de clobétasol ≤ 20 g/semaine) ou d'immunosuppresseurs. Avant l'arrêt du traitement, il est possible de vérifier la négativité de l'IFD cutanée et l'absence de titres élevés d'anticorps anti-PB180 par ELISA (> 3 fois le seuil), qui sont des facteurs immunologiques prédictifs de rechute [79]

1.5 Prérequis

Le traitement de choix de la PB est donc la corticothérapie locale de classe 4 en application sur l'ensemble du corps (propionate de clobétasol 20 à 40 g/j) pendant 6 à 12 mois, quelle que soit la sévérité de la PB [79]. Elle a montré une efficacité et une tolérance similaires à la corticothérapie orale dans les formes pauci-bulleuses. Dans les formes multi-bulleuses, elle a montré une efficacité supérieure avec une meilleure tolérance par rapport à une corticothérapie orale à 1 mg/kg/j [83].

Une corticothérapie orale à dose moyenne (prednisone 0,5 mg/kg/j) peut être également discutée en 1^{ère} intention [79]. Elle semble efficace sur les pemphigoïdes bulleuses légères et modérées mais son efficacité paraît limitée en cas de pemphigoïde bulleuse sévère [83]. Les doses supérieures à 0,5 mg/kg/j sont efficaces mais sont associées à des effets indésirables potentiellement graves notamment chez les personnes âgées [83,108].

En cas d'échec, de corticodépendance ou de corticorésistance, il se discute l'adjonction d'immunosuppresseurs [79] dont l'efficacité n'est pas clairement établie et dont la tolérance reste globalement médiocre chez les patients âgés (méthotrexate, azathioprine, MMF) [3]. Les cyclines peuvent aussi être utilisés en traitement adjuvant à la corticothérapie locale mais leur place dans la stratégie thérapeutique n'est actuellement pas clairement établie.

L'objectif de ce travail a été, à l'aide d'une analyse de la littérature récente, d'évaluer l'efficacité et la tolérance des nouveaux traitements étudiés dans la PB, afin d'établir l'argumentaire pour la révision du PNDS de la PB et de discuter notamment la place de la corticothérapie systémique, du méthotrexate et des anticorps monoclonaux (rituximab et omalizumab) dans la prise en charge thérapeutique de la PB.

2 MATERIEL ET METHODE

Une recherche automatisée d'articles scientifiques publiés dans les revues de langue française et anglaise, a été effectuée en interrogeant la base de données informatique PubMed depuis 2011. Les mots-clés sélectionnés étaient: «bullous pemphigoid » et « treatment ».

Une recherche manuelle depuis 2011 a également été faite sur les sommaires des journaux suivants : « Archives of Dermatology », « British Journal of Dermatology », « Journal of American Academy for Dermatology », « Dermatology », « Journal of Investigative Dermatology », « The Lancet », « The New England Journal of Medicine », « Acta Dermatovenereologica » et « Annales de Dermatologie et Vénérologie ».

L'ensemble des essais randomisés mais aussi études rétrospectives, séries de cas et case-reports traitant de la prise en charge thérapeutique de la PB ont été retenus.

3 ANALYSE DE LA LITTERATURE

Une recherche automatisée sur Pubmed et manuelle dans les journaux suscités avec les mots-clés suivants : « bullous pemphigoid » et « treatment », a été faite depuis janvier 2011 jusqu'en avril 2019. Elle a permis de trouver 39 articles, portant sur un total de 1439 malades, traitant de la prise en charge initiale de la PB et des formes résistantes, dont au total 4 essais randomisés. Deux essais sont toujours en cours de réalisation ou bien en cours de publication.

Nous avons d'abord présenté un résumé des publications puis nous avons réalisé une synthèse de ces données.

3.1 Résumé des articles

3.1.1 Corticothérapie locale

Une étude rétrospective publiée en 2014 a évalué l'efficacité et la tolérance de la corticothérapie locale dans le traitement initial de la PB selon sa sévérité.

➤ ETUDE DE TERRA ET AL, PAYS-BAS, 2014, JEADV [109]

Dans cette étude rétrospective évaluant l'efficacité et la tolérance de la corticothérapie locale dans le traitement initial de la PB, les 74 patients inclus étaient traités par propionate de clobétasol (20 à 40g/j) selon le protocole suivant : une application quotidienne le 1er mois, un jour sur deux le 2ème mois, 2 fois par semaine le 3ème mois et une fois par semaine le 4ème mois puis arrêt. Certains patients recevaient un immunosuppresseur ou une corticothérapie orale associés à la corticothérapie locale, débutés après une rechute. Les patients étaient séparés en 2 groupes selon la sévérité de leur atteinte : PB légères à modérées (<10 bulles) et PB sévères (≥ 10 bulles). Les critères de jugement principaux étaient :

- Le taux de contrôle de la maladie : absence de nouvelles bulles, cicatrisation des lésions préexistantes et diminution du prurit.
- Le taux de rémission : rémission complète « off therapy » (absence de nouvelles lésions et de prurit sans traitement depuis au moins 2 mois), rémission complète « on therapy » (absence de nouvelles lésions et de prurit sous un traitement minimal par prednisolone < 10 mg/j ou traitement adjuvant), rémission partielle (lésions récentes cicatrisant en moins d'une semaine sans traitement ou prurit survenant moins d'une fois par semaine).

Quarante patients étaient atteints d'une forme de PB légère à modérée et 34 patients d'une forme sévère. Les groupes étaient comparables sur le sexe, l'âge et la dose initiale moyenne de clobétasol topique. Les patients atteints de PB sévère recevaient plus fréquemment un traitement adjuvant (82,4% versus 50,0%, $p=0,007$).

Après 4 mois de traitement, 90% des patients étaient contrôlés dans le groupe de PB légères à modérées et 74% dans le groupe de PB sévères ($p=0,155$). Le contrôle de la maladie était observé après un délai médian de 20 jours. La rémission complète était obtenue chez 64,1%

des PB légères à modérées (dont 35,9% « off therapy ») et 41,2% des PB sévères (dont 5,9% « off therapy »). Les taux de rémission partielle étaient respectivement de 15,4% et 29,4%. Le taux de rémission complète était donc plus important pour les PB légères à modérées ($p=0,025$). Cependant, le fait d'être en rémission (partielle ou complète) ne semblait pas dépendre de la sévérité de la PB ($p=0,278$). Le taux de rechute était de 55,7%, sans différence statistiquement significative entre les PB légères à modérées et les PB sévères (55,6% et 56,0%, $p=0,814$). Le délai médian de rechute était de 19 semaines.

Dix-huit pour cent des patients atteints de PB légères à modérées et 29,4% des patients atteints de forme sévère ($p=0,274$) ont présenté au moins un effet indésirable au cours du suivi (7 ans). Les principaux effets indésirables locaux étaient l'atrophie cutanée (14,9%) et le purpura (4,5%). Les effets indésirables systémiques étaient rares (3 patients) : thrombose veineuse, hypertrichose, insuffisance surrénalienne.

3.1.2 Corticothérapie orale

Une étude observationnelle multicentrique européenne du groupe de travail de l'EADV de Joly et al [110] est actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité de la prednisone à la dose de 0,5 mg/kg/j dans le traitement initial de la PB quelle qu'en soit la sévérité. Deux cents patients atteints de PB nouvellement diagnostiquées et provenant de 35 services de dermatologie européens ont été inclus. S'agissant d'une étude non interventionnelle, les investigateurs étaient libres de traiter leur patient de la façon qu'ils voulaient. Les motifs principaux de non-inclusion étaient la présence de nombreuses co-morbidités, un mauvais état général, une forme localisée de PB ou au contraire une atteinte très sévère. La prednisone était débutée à la dose de 0,5mg/kg/j jusqu'à obtention du contrôle de la maladie et suivie d'une décroissance progressive selon les recommandations de l'EADV. La durée de suivi était d'un an. Les deux critères de jugement principaux étaient le taux de contrôle de la maladie à 21 jours et la survie à 1 an.

Parmi les 200 patients inclus, les données étaient disponibles pour 182 patients. A J21, les données étaient disponibles pour 170 patients dont 64 PB multi-bulleuses et 105 PB pauci-bulleuses. Le taux de contrôle de la maladie à J21 était de 62% : 45% des PB multi-bulleuses (29/64) et 70% des PB pauci-bulleuses (76/105) ($p=0,001$). Le score BPDAI initial moyen était

plus faible pour les patients contrôlés à J21 par rapport aux patients non contrôlés (42 ± 27 points vs 57 ± 34 points ; $p=0,021$). La survenue du contrôle de la maladie à n'importe quel moment du suivi a été observée chez 83% des PB pauci-bulleuses (91/110) et 59% pour les PB multi-bulleuses (39/66) ($p=0,007$) avec un délai moyen de 13 et 15 jours, respectivement ($p=0,30$).

Cent-trente-trois patients ont été contrôlés à un moment du suivi et le taux de rechute était de 29% (39/133) : 35% des PB pauci-bulleuses et 18% des PB multi-bulleuses ($p=0,06$) avec un délai moyen de 148 et 134 jours respectivement ($p=0,80$).

Après un an de suivi, le taux de rémission complète était de 35% chez les PB pauci-bulleuses contre 18% parmi les PB multi-bulleuses ($p=0,025$) avec un délai moyen d'obtention de 264 et 274 jours, respectivement ($p=0,7$). Le taux de rémission complète sous traitement minimal était de 12% pour les PB multi-bulleuses et 24.5% pour les PB pauci-bulleuses ($p= 0,052$) alors que et le taux de rémission complète sans traitement était 6% pour les PB multi-bulleuses et 10% pour les PB pauci-bulleuses ($p= 0,4$).

Deux-cent-quarante-cinq effets indésirables ont été rapportés chez 95 patients dont 79 de grades 3-4 chez 51 patients. Le nombre moyen d'effets indésirables sévères par patient était de 1,5 pour les PB pauci-bulleuses et 1,6 pour les PB multi-bulleuses ($p=0,50$). Les principaux effets indésirables étaient ceux de la corticothérapie systémique : diabète, syndrome de Cushing, hypertension artérielle, infections. L'âge était comparable entre les patients ayant présenté un effet indésirable sévère et ceux n'en ayant pas eu ($p=0,40$) alors que l'indice de Karnofsky était plus faible chez les patients n'ayant pas eu d'effet indésirable ($p=0,058$). Vingt-sept patients sont décédés durant le suivi (20,4%) dont 4 cancers, un syndrome occlusif, 2 accidents vasculaires cérébraux, 2 chocs septiques et un infarctus du myocarde. Le taux de mortalité à un an était de 15,7% pour les PB pauci-bulleuses et de 32,5% pour les PB multi-bulleuses ($p=0,03$). Le traitement a été modifié ou stoppé pour 77 patients (42%). Les raisons étaient un manque d'efficacité pour 58 patients, une intolérance pour 7 patients et une erreur de prescription pour un patient. Le traitement était poursuivi pour 56% des PB pauci-bulleuses et 55% des PB multi-bulleuses ($p=0,5$).

Les résultats de cet essai ont permis de montrer une efficacité acceptable de la corticothérapie orale à 0,5 mg/kg/jour dans le traitement initial des PB pauci-bulleuses (70% de contrôle à J21 et 35% de rémission complète à un an) avec une tolérance acceptable (15,7% mortalité). Cependant, ces données mettent en évidence une efficacité insuffisante (45% de contrôle de la

maladie, 18% de rémission complète à 1 an) associée à une tolérance médiocre chez les patients ayant une PB multi-bulleuse (32,5% mortalité à 1 an).

3.1.3 Méthotrexate

Deux publications ont évalué l'efficacité d'un traitement par methotrexate (10 à 12,5 mg/semaine) pendant 9 mois associé à une corticothérapie locale forte de courte durée dans le traitement initial de la PB. Il s'agit d'un essai contrôlé multicentrique en cours de publication incluant 300 patients et d'une étude rétrospective de 2011 incluant 70 patients. Une étude française a également évalué l'efficacité et la tolérance du méthotrexate en sous-cutané chez 51 patients après un traitement par corticothérapie locale. Enfin, une étude rétrospective américaine portant sur 16 patients a évalué l'efficacité de l'association méthotrexate + corticothérapie orale.

➤ ESSAI PB3 DU GROUPE BULLE, DEREURE ET AL, FRANCE, EN COURS DE PUBLICATION [111]

Cet essai clinique du Groupe Bulles (essai PB3) a inclus 300 patients entre janvier 2008 et juin 2015. Il s'agit d'un essai clinique de non-infériorité (marge définie à 15%), multicentrique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles et ouvert. Les patients étaient randomisés selon deux bras :

- dermocorticothérapie forte dose (propionate de clobetasol 1 à 3 tubes par jour selon le poids et l'activité de la maladie) associée à un traitement par méthotrexate (10 à 12,5 mg par semaine selon le poids et la clairance de la créatinine, par voie orale ou sous-cutanée) pendant 4 à 6 semaines puis methotrexate seul pendant 9 mois ;
- dermocorticothérapie forte dose seule pendant 9 mois selon la stratégie de l'essai PB1, avec une décroissance progressive.

Les patients présentant une contre-indication au methotrexate ou traités antérieurement par corticothérapie locale était exclus (excepté les patients traités moins de 15 jours ou plus de 15 jours à un dosage différent et sans contrôle de la PB). Trois-cent patients ont été randomisés : 148 patients dans le groupe dermocorticothérapie + méthotrexate et 152

patients dans le groupe dermocorticothérapie seule. Le critère de jugement principal était le taux de survie sans rechute à 9 mois.

Les analyses préliminaires ont été effectuées à partir des données de 268 patients inclus, dont 136 patients ayant complétés la période de suivi de l'étude (9 mois). Le contrôle initial de la maladie au 28^{ème} jour était similaire entre les 2 groupes (94,8% de contrôle avec le méthotrexate versus 91% dans le groupe contrôle, $p=0,08$) avec des délais moyens similaires ($p=0,261$). Le taux de rechute était plus élevé dans le groupe dermocorticothérapie seule (42,5% vs 25%, $p=0,004$) mais la rechute était plus précoce dans le groupe dermocorticothérapie + méthotrexate (129,96 jours versus 64,81 jours, $p < 0,001$). Le contrôle de la maladie à 9 mois était meilleur avec le méthotrexate (taux de rémission complète de 75,38% versus 56,82% dans le groupe contrôle, $p=0,002$). Quarante-trois pour cent des patients sont sortis prématurément de l'étude (45,3% dans le groupe dermocorticothérapie + méthotrexate et 40,8% dans le groupe contrôle) avec 21,7% de décès. Vingt-neuf pour cent d'effets indésirables ont été rapportés (131 effets indésirables chez 88 patients) : 35,1% dans le groupe dermocorticothérapie + méthotrexate (infections pulmonaires et toxicité hématologique essentiellement) et 23,7% dans le groupe contrôle (infections pulmonaires et toxicité cutanée essentiellement). Dans le groupe dermocorticothérapie + méthotrexate, 66,1% des effets indésirables semblaient être liés au traitement et 19,6% dans le groupe contrôle. Le taux de décès était de 8,1% dans le groupe sous méthotrexate (75% possiblement liés au méthotrexate) et de 11,2% (18% possiblement en lien avec le traitement) dans le groupe contrôle ($p=0,336$).

Ainsi, les analyses préliminaires de cet essai ont montré que l'utilisation de faibles doses de méthotrexate associées à une dermocorticothérapie forte dose de courte durée permettait un meilleur contrôle de la maladie à 9 mois avec un taux de rechute moins important par rapport à une dermocorticothérapie forte dose seule. Les taux de décès et d'effets indésirables étaient similaires entre les deux groupes.

➤ **ETUDE DE DU-THANH ET AL, FRANCE, 2011, BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY**

[112]

Cette étude rétrospective menée dans plusieurs centres de référence français, a inclus 70 patients. Les dermocorticoïdes étaient appliqués 2 fois par jour sur tout le tégument excepté le visage, suivi d'une diminution progressive après obtention de la rémission clinique (le schéma de décroissance était variable selon les patients). Le méthotrexate était ensuite initié à une posologie initiale de 5 à 15 mg par semaine puis en traitement d'entretien. Les critères de jugement principaux étaient le taux de rémission complète et le taux de rechute pendant le traitement d'entretien par méthotrexate.

L'âge moyen des patients était de 82,7 ans. La dose moyenne quotidienne initiale de dermocorticoïdes était de 26g (range 10-60g) avec une durée moyenne de traitement de 12,3 semaines (range 1-80 semaines). Quarante-vingt dix-sept pour cent des patients ont été traités par propionate de clobétasol et 3% par propionate de bétaméthasone. La dose moyenne de méthotrexate était de 9,8 mg ; 63 patients étaient traités par voie orale et 7 par voie intra-musculaire avec une durée moyenne de traitement de 8,48 mois (range 1-18 mois). Tous les patients étaient en rémission complète initiale après un délai moyen de 21,9 jours. Le taux de contrôle de la maladie à 9 mois était de 76%. Le taux de rechute était de 24% (17 patients) au cours du traitement d'entretien par méthotrexate seul. Le contrôle de la maladie a pu être ensuite obtenu chez 14 patients par une augmentation de la posologie du méthotrexate (par paliers de 2,5 mg par semaine) et chez 3 patients avec une reprise des dermocorticoïdes. Les rechutes sont survenues après un délai moyen de 10 semaines après l'arrêt des dermocorticoïdes. Dix-sept patients (24%) ont présenté un ou plusieurs effets indésirables, principalement hématologiques ou gastro-intestinaux, dont 10 sévères (grade 3-4). Onze patients (16%) ont dû interrompre le traitement par méthotrexate, 2 patients (3%) ont pu le reprendre à une dose moindre, 2 patients ont dû diminuer la posologie (3%) et 2 patients ont continué le traitement par méthotrexate sans modification de dose. Il y a eu 9% de décès dont un lié au traitement (pancytopénie associée à une infection pulmonaire).

Ces résultats ont suggéré qu'un schéma thérapeutique associant du méthotrexate à faible dose à une corticothérapie locale en traitement d'attaque de la PB suivi d'un traitement d'entretien par méthotrexate seul, permettait un contrôle prolongé de la PB.

➤ **ETUDE DE DELAUMENIE ET AL, FRANCE, 2019, EUROPEAN JOURNAL OF DERMATOLOGY [113]**

Dans cette étude rétrospective, 329 patients étaient atteints de PB entre 2007 et 2017 et traités par corticothérapie locale en première ligne (propionate de clobétasol). Cinquante et un d'entre eux recevaient un traitement par methotrexate en sous-cutané après la corticothérapie locale pour inefficacité ou bien persistance d'un taux élevé d'auto-anticorps. Les patients devaient être traités au moins 3 mois par corticothérapie locale avant l'introduction du methotrexate. La rémission était définie par un nombre de bulles < 3/jour pendant un mois ; les patients étaient évalués à 1 mois du traitement par methotrexate puis tous les 3 mois.

Parmi les 51 patients inclus, 63% étaient atteints d'une PB sévère (>10 bulles/jour) et 37% d'une PB modérée (<10 bulles/jour). L'âge moyen était de 80,2 ans. La durée moyenne de traitement par corticothérapie locale à la dose d'attaque de 30g/jour était de 3 mois. La durée moyenne de traitement par methotrexate était de 11,3 mois ; 21 patients ont reçu une dose de 7,5 mg par semaine, 26 ont reçu une dose de 10 mg par semaine et 4 une dose de 15 mg par semaine. A 1 mois de traitement par méthotrexate, 90% des patients étaient contrôlés et à 3 mois, 92% étaient en réponse complète. Le taux de réponse était de 35% pour les patients présentant des anticorps anti-BP180 et de 75% pour les patients présentant des anticorps anti-BP230. Concernant la tolérance, le taux d'effets indésirables de grade 1 et 2 était de 48% et le taux d'effets indésirables de grade 3 de 22%. Les principaux effets indésirables étaient : infections (12%), anémie (26%), cytolysse hépatique (10%). Trente-quatre patients ont pu arrêter le méthotrexate, 5 patients étaient toujours sous methotrexate à la fin de l'étude et 12 patients sont décédés. Le taux de survie était de 50% à 7,3 ans et le taux de survie sans rechute de 50% à 6,1 ans.

➤ **ETUDE DE KWATRA ET JORIZZO, USA, 2013, JOURNAL OF DERMATOLOGICAL TREATMENT [114]**

Il s'agissait d'une étude rétrospective incluant 16 patients évaluant l'intérêt d'un traitement de 2 ans associant le méthotrexate et la prednisone dans la PB. Les critères de jugement principaux étaient le taux de réponse complète et le délai d'obtention de cette réponse. La réponse complète était définie par l'absence de lésions actives et l'absence de nouvelles lésions.

Les patients inclus étaient traités par l'association méthotrexate + prednisone avec un suivi d'au moins une année. Les doses de méthotrexate et de prednisone étaient adaptées au patient (âge, comorbidités, traitements antérieurs, fonction rénale) et modifiées selon le contrôle de la maladie et la tolérance. Elles variaient de 2,5 à 15 mg/semaine pour le méthotrexate et 20 à 60 mg/jour pour la prednisone. Le méthotrexate était poursuivi jusqu'à arrêt de la corticothérapie (24 mois).

L'âge moyen des patients était de 71,4 ans. Quinze patients étaient en réponse complète sous méthotrexate et prednisone (93,8%) après un délai moyen de 3,8 mois (range 1-19 mois). Le traitement a été arrêté et substitué par azathioprine + prednisone chez un patient (manque d'efficacité). A la fin du suivi, 8 patients (50%) étaient en rémission complète « off therapy » avec une durée moyenne de traitement de 25,3 mois et un suivi moyen de 5,5 ans. Trois patients (19%) étaient en rémission complète sous méthotrexate et prednisone avec une décroissance du traitement en cours (suivi moyen de 1,7 ans). Un patient était contrôlé sous méthotrexate seul à la posologie de 10 mg/semaine et un autre avait une activité modérée de sa PB à la même posologie associée à de la prednisone 7,5 mg/j. Deux patients étaient perdus de vue après obtention de la rémission complète.

Les effets indésirables rapportés étaient des troubles digestifs (3 patients), et une anémie (1 patient).

3.1.4 Cyclophosphamide

➤ **ETUDE DE GUAL ET AL, ESPAGNE, 2013, JEADV [115]**

Cette étude rétrospective monocentrique, portant sur 20 patients, a étudié l'efficacité et la tolérance du cyclophosphamide à la dose de 50-100 mg/j chez des patients atteints de PB réfractaires. Dix-neuf patients étaient traités par une corticothérapie systémique lors de l'introduction du cyclophosphamide. Le cyclophosphamide était débuté en 1^{ère} ligne afin de permettre une épargne cortisonique (40%), 2^{ème} ligne (40%) ou 3^{ème} ligne (15%). Il était introduit à 50 mg/j et une augmentation de posologie à 100 mg/j a été nécessaire chez 25% des patients.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse complète. La réponse complète était définie par l'absence de nouvelles lésions sous traitement avec une décroissance ou un arrêt complet du cyclophosphamide et de la corticothérapie systémique. La réponse partielle était définie par l'absence de nouvelles lésions sous traitement sans décroissance possible du cyclophosphamide et de la corticothérapie systémique du fait de l'apparition de nouvelles lésions lors de la diminution des doses. L'absence de réponse était définie par le développement de nouvelles lésions pendant le traitement.

Parmi les 19 patients évalués (1 patient perdu de vue), une réponse complète était observée chez 58% des patients avec une durée moyenne de traitement de 562 jours, une dose moyenne cumulée de prednisone de 2905 mg et une dose de cyclophosphamide de 50 mg/j (8 patients) ou 100 mg/j (3 patients). Une réponse partielle était observée chez 21% des patients. Les effets indésirables étaient principalement hématologiques (arrêt du traitement dans 3 cas) : myélosuppression (60%), leucopénie (30%) et anémie (50%). Un patient a dû arrêter le traitement pour intolérance digestive. Deux patients sont décédés d'une insuffisance cardiaque aigue sur pneumopathie et d'une leucémie aigue 18 mois après l'arrêt du traitement (ce dernier avait été antérieurement traité par d'autres immunosuppresseurs et les auteurs ont émis l'hypothèse d'un effet cumulé des traitements immunosuppresseurs dans la survenue de cette hémopathie maligne).

3.1.5 Tétracyclines

Trois publications incluant un total de 363 patients atteints de PB traitées par tétracyclines ont été retenues, dont un essai contrôlé multicentrique incluant 253 patients.

➤ **ETUDE DE CHALMERS ET AL, ROYAUME UNI, 2017 HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (ESSAI BLISTER) [116]**

Les résultats de cet essai ont été rapportés dans 2 publications [117][118]. Cet essai thérapeutique multicentrique (54 centres anglais et 7 centres allemands), de non-infériorité, contrôlé, randomisé, en groupes parallèles portait sur 253 patients et a comparé un traitement par doxycycline à la dose de 200 mg/j et un traitement par prednisolone 0,5 mg/kg/jour dans le traitement initial de la PB. L'aveugle était maintenu lors des 6 premières semaines de traitement avec un suivi en ouvert au cours duquel les investigateurs pouvaient poursuivre le traitement prévu ou le modifier comme en pratique clinique courante. Le traitement pouvait durer jusqu'à 12 mois selon les effets observés. Une corticothérapie locale forte (furoate de mométasone jusqu'à 30g par semaine) pouvait être appliquée localement sur les lésions à visée symptomatique (pas sur le corps entier) pendant les 3 premières semaines et de nouveau après 6 semaines. Les critères de jugement principaux étaient l'efficacité (présence de ≤ 3 bulles) à court terme (6 semaines) et à long terme (52 semaines) et la tolérance (effets indésirables de grade 3-5). Les auteurs ont admis une différence absolue entre les 2 groupes de 25% en faveur de la prednisolone avec une marge de non-infériorité acceptable de 37%.

Cent-trente-deux patients ont été randomisés dans le groupe doxycycline et 121 dans le groupe prednisolone, avec des caractéristiques similaires. L'âge moyen était de 77,7 ans, 32% des patients présentaient une PB légère (3-9 bulles), 39% une PB modérée (10-30 bulles) et 29% une PB sévère (>30 bulles). La durée de suivi était de 1 an.

A 6 semaines, le traitement était efficace (≤ 3 bulles) chez 74,1% des patients sous doxycycline et 91,1% sous prednisolone. La différence absolue ajustée à la sévérité initiale était de 18,6% en faveur de la prednisolone (IC 90% 11,1%-26,1%) dans l'analyse en intention de traiter. L'analyse per protocole a montré des résultats similaires : 74,4% versus 92,3% en terme d'efficacité avec une différence ajustée de 18,7% (IC 90% 9,8%-27,6%). L'analyse en

sous-groupes a suggéré une diminution de l'efficacité des traitements dans les formes sévères. Le taux de rechute était similaire entre les deux groupes : 32% dans le groupe doxycycline et 36% dans le groupe prednisolone avec une différence ajustée de 2,1% (IC90% 8,3%-12,5%). Le taux de rémission complète à 6 semaines était de 73% pour la prednisolone et 46% pour la doxycycline avec une différence ajustée de 28,6% (IC 90%18,1%–39,1%). Le taux de patients nécessitant une corticothérapie locale initiale était plus important dans le groupe traité par doxycycline.

A 52 semaines, 18,2% des patients sous doxycycline avaient présenté un effet indésirable de grade 3-5 contre 36,6% des patients sous prednisolone avec une différence absolue de 19% après ajustement sur la sévérité initiale de la PB (IC 95% 7,9% -30,1%, p=0,001). Il y a eu 3 décès dans le groupe traité par doxycycline versus 11 décès dans le groupe traité par prednisolone. Les effets indésirables liés au traitement, quelque soit le grade de sévérité, étaient plus fréquents dans le groupe prednisolone (96% versus 86%, différence de 9,5%, p=0,016).

L'analyse de supériorité a montré une différence de 25% (IC 90% 13,1%-37%) en faveur de la prednisolone (75% versus 50%).

Il n'y avait pas de différence significative entre la doxycycline et la prednisolone concernant les coûts de traitement et la qualité de vie (QALY) des patients à 1 an. Cependant, les patients traités par doxycycline avait une qualité de vie légèrement diminuée (différence moyenne de - 0,024 ; IC 95% - 0,088 ; p=0,041) et des coûts liés à leur état de santé plus élevés (différence moyenne de 959 dollars, IC 95% 24 ; 1941 dollars). Les coûts nets semblaient plus élevés (différence moyenne de 2558 dollars ; 95% CI 82 ; 5198 dollars) et la qualité de vie moins bonne (différence moyenne de -0,090 ; 95% CI - 0,22 ; 0,042) pour les PB sévères (> 30 bulles). Pour les patients avec une PB légère ou modérée (< 30 bulles), les coûts nets et la qualité de vie étaient similaires dans chaque groupe.

Les auteurs concluent à une non-infériorité de la doxycycline à la dose de 200 mg/j par rapport à la prednisolone 0,5 mg/kg/jour dans le traitement initial de la pemphigoïde bulleuse avec moins d'effets indésirables. Concernant la rentabilité coûts/qualité de vie, la prednisolone semble plus rentable en cas de pemphigoïde bulleuse sévère (résultat non significatif cependant), mais en cas de pemphigoïdes bulleuses légères à modérées la rentabilité coûts/qualité de vie des deux traitements est similaire.

➤ **ETUDE DE SAFA ET DARRIEUX, ESPAGNE, 2011, JAMA [119]**

Cette série de cas rétrospective d'un hôpital français portait sur 4 patients atteints de pemphigoïdes non bulleuses résistantes aux dermocorticoïdes. Les patients recevaient un traitement par doxycycline à la posologie de 100 mg deux fois par jour avec une décroissance de 50 mg tous les 2 mois dès disparition des lésions. Le prurit disparaissait pour les 4 patients, la disparition complète des lésions survenait entre 1 et 4 semaines après le début du traitement, aucune rechute n'est survenue pendant le suivi et aucun effet indésirable n'était constaté.

➤ **ETUDE DE KALINSKA ET AL, POLOGNE, 2019, INTERNATIONAL JOURNAL OF DERMATOLOGY [120]**

Cette étude rétrospective menée en Pologne a inclus 106 patients atteints de PB nouvellement diagnostiquées, de 2000 à 2014, et avait pour but d'évaluer l'efficacité de l'association tétracyclines, nicotinamide et clobétasol topique dans le traitement de la PB à court terme et long terme. Parmi les patients inclus, 59 patients avaient été traités par 1,5g/jour de tétracycline associé à 1,2g/jour de nicotinamide et à du clobétasol topique 0,05% sur les lésions seulement (protocole TNC) et les 47 autres patients avaient reçu de la prednisone 0,5 mg/kg/jour. La dose de clobétasol topique dépendait de la sévérité de la PB (de 5 à 15g/j selon le BSA (Body Surface Area)). La corticothérapie locale était stoppée après guérison des lésions. L'âge des patients et la sévérité de la PB étaient similaires entre les deux groupes. Le choix du traitement dépendait du moment de l'inclusion. En cas de récurrence, le traitement pouvait être modifié par ajout ou remplacement par une autre thérapeutique : dapson, méthotrexate, clobétasol topique appliqué sur le corps entier. L'efficacité à court terme était évaluée par le délai d'obtention du contrôle de la maladie (absence de nouvelles bulles et disparition du prurit), le taux de patients contrôlés à 4 semaines, le délai avant rémission complète (guérison complète des lésions et absence de nouvelles bulles). L'efficacité à long terme était évaluée par le taux de rémission, le taux de rechute (apparition de nouvelles lésions après contrôle de la maladie) et la survie à 3 ans de suivi.

Dans chaque groupe, le contrôle de la maladie était obtenu en moyenne en 7 jours. A 1 mois, le contrôle de la maladie était observé chez 93,2% des patients du groupe sous protocole TNC versus 89,1% dans le groupe prednisone. Les délais médians avant rémission complète étaient de 49 jours dans le groupe sous protocole TNC et 30 jours dans le groupe prednisone

($p=0,064$). Le suivi moyen était de 27 mois. Au cours de la première année de suivi, 32,1% des patients ont présenté au moins une rechute dans le groupe sous protocole TNC et 50% dans le groupe sous prednisone ($p=0,094$). Le délai médian entre la rémission et la rechute était de 60 jours dans le groupe sous protocole TNC et de 90 jours dans le groupe sous prednisone ($p=0,841$). Pour les patients atteints de formes sévères (BSA >30%), la rémission complète était obtenue plus rapidement avec la prednisone (délai médian de 39 jours versus 58 jours, $p=0,02$). Il n'y avait pas de différence entre les deux schémas thérapeutiques en cas de forme légère (BSA <10%) ou modérée (BSA 10-30%). Une modification de traitement ou l'ajout d'un deuxième traitement a été réalisée chez 50,6% des patients traités par l'association TNC et 27,1% dans le groupe traité par prednisone. Il n'y avait pas de différence statistique entre les deux groupes sur le taux de rechute à 3 ans (40,5% dans le groupe protocole TNC et 44% dans le groupe prednisone, $p=0,777$). La survie à 1 an était meilleure dans le groupe sous protocole TNC (83% versus 65,9%, $p=0,04$) de même que la survie à 3 ans (71,2% versus 48%, $p=0,019$). La première année de traitement, 21,3% des patients traités par protocole TNC et de 35% des patients traités par prednisone ont présenté une complication sévère (gastrite, hypertension artérielle, diabète, infections, accidents cardiovasculaires).

3.1.6 Azathioprine et dapsons

Un essai randomisé portant sur 54 patients a évalué l'épargne cortisonique chez les patients traités par dapsons et ceux traités par azathioprine. Une petite série rétrospective incluant 15 patients (8 sous azathioprine et 7 sous dapsons) a évalué l'efficacité et la tolérance de ces deux traitements dans la PB.

➤ ETUDE DE STICHERLING ET AL, ALLEMAGNE, 2017, BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY [121]

Cet essai clinique prospectif, multicentrique (5 hôpitaux universitaires d'Autriche et d'Allemagne), randomisé, en groupe parallèles, ouvert, portant sur 54 patients atteints de PB a comparé le degré d'épargne cortisonique en cas d'association d'une corticothérapie

systémique à la dapsons ou l'azathioprine. Pour être inclus, les patients ne devaient pas avoir été traités par corticothérapie systémique, dapsons ou immunosuppresseurs dans la semaine précédant leur inclusion.

Vingt-sept patients ont reçu un traitement par méthylprednisolone 0,5 mg/kg/j associée à l'azathioprine 1,5 à 2,5 mg/kg/j et 27 patients ont reçu de la méthylprednisolone 0,5 mg/kg/j associée à la dapsons 1,5 mg/kg/j. Le protocole était le suivant: la méthylprednisolone était poursuivie jusqu'à l'absence d'apparition de nouvelles bulles puis diminuée selon un schéma défini. Après arrêt de la corticothérapie, l'azathioprine et la dapsons étaient poursuivis pendant 4 semaines à la dose initiale puis diminués à 25 mg pour la dapsons et 20% de la dose initiale pour l'azathioprine. En cas de rechute en début de traitement, la posologie de méthylprednisolone était augmentée chaque semaine de 0,5 mg/kg jusqu'à l'arrêt des bulles. En cas de rechute à l'arrêt de la corticothérapie, les traitements étaient repris à leur dose initiale. Le critère de jugement principal était le délai avant arrêt de la méthylprednisolone.

Cinq patients ont pu arrêter la cortisone dans le groupe azathioprine (18,5%) après un délai médian de 251 jours et 3 dans le groupe dapsons (11,1%) après un délai médian de 81 jours. Douze patients ont pu diminuer la cortisone à une dose inférieure à 10 mg/j dans le groupe azathioprine (44,4%) avec un délai médian de 95 jours et 8 dans le groupe dapsons (29,6%) avec un délai de 107 jours, sans différence statistiquement significative. La dose cumulée de cortisone était plus faible dans le groupe dapsons (1917 mg versus 2654 mg dans le groupe azathioprine, $p=0,06$) avec en moyenne 148 jours de cortisone dans le groupe azathioprine et 51 jours dans le groupe dapsons ($p=0,24$). Le délai médian de réponse au traitement (absence de nouvelles bulles) était de 89 jours dans le groupe azathioprine et 42 jours dans le groupe dapsons ($p=0,26$) avec 70% de patients en rémission complète sous traitement à 1 an dans le groupe azathioprine versus 65% dans le groupe dapsons ($p=0,75$). Quatre patients dans le groupe dapsons (14,8%) et 1 dans le groupe azathioprine (3,7%) étaient en rémission complète « off therapy » à 1 an. Le taux de rechute à 1 an était faible (2 patients dans chaque groupe). Le taux de mortalité et le taux de décès étaient similaires entre les deux groupes : 3 décès dans le groupe azathioprine et 1 dans le groupe dapsons. Dix-huit patients ont présenté un effet indésirable de grade ≥ 1 dans le groupe azathioprine (troubles digestifs, myalgies, arthralgies, hypertension artérielle, glaucome, troubles de l'humeur,

exanthème, vertiges, syndrome de Cushing) et 13 dans le groupe dapsonne (gastrite, fièvre, hypertension artérielle, myalgies, vertiges, exanthème, cyanose).

Dans cet essai, malgré un taux faible de patients ayant pu être sevrés de la corticothérapie systémique, la dapsonne semble selon les auteurs permettre une épargne cortisonique plus rapide et une dose cumulée de méthylprednisolone plus faible avec un taux de rémission complète, un taux de rechute et une tolérance similaires à l'azathioprine.

➤ **ETUDE DE TIRADO-SANCHEZ ET AL, MEXIQUE, 2011, ALERGOLOGIA ET IMMUNOPATHOLOGIA [122]**

Cette étude rétrospective portant sur 15 patients a évalué l'efficacité et la tolérance de la dapsonne 100 mg/j et de l'azathioprine 2-3mg/kg dans le traitement initial de la PB en traitement adjuvant, associé à la prednisone 0.5-0.75 mg/kg/j. Le critère de jugement principal était le délai d'obtention de la rémission complète (cicatrisation des lésions). Le critère de jugement secondaire était le contrôle de la maladie (contrôle du prurit et absence de nouvelles lésions). Le suivi moyen était de 8 semaines. Huit patients atteints de PB récemment diagnostiquées étaient traités par azathioprine et 7 par dapsonne. L'âge moyen était de 65,4 ans avec un BSA moyen de 26,2%. L'ensemble des patients était en rémission complète à 8 semaines. La rémission complète était observée après 6 semaines dans les deux groupes. Aucune différence n'était observée concernant le contrôle de la PB entre la dapsonne et l'azathioprine (3 semaines versus 2 semaines, $p=0,083$). Le prurit était contrôlé en 4 semaines et aucun décès n'était rapporté.

Sous azathioprine, des vertiges étaient constatés chez 2 patients (40%) et des douleurs gastriques chez 1 patient (20%). Dans le groupe traité par dapsonne, 3 patients ont présenté une perturbation du bilan hépatique sanguin (60%), ayant nécessité l'arrêt du traitement pour un patient.

3.1.7 Rituximab

Neuf publications concernant l'utilisation du rituximab dans la PB ont été publiées depuis 2011 :

- Un essai prospectif français étudiant l'efficacité et les mécanismes d'action du rituximab chez 17 patients atteints de PB résistantes.
- Une étude rétrospective multicentrique française incluant 45 patients évaluant l'efficacité et la tolérance du rituximab seul ou en association à d'autres traitements systémiques.
- Une étude rétrospective incluant 28 patients atteints de maladies bulleuses auto immunes, dont 8 PB, évaluant l'efficacité du rituximab en association à la corticothérapie locale et/ou orale et/ou aux immunosuppresseurs.
- Deux publications portant sur 13 patients au total (dont 1 case report) rapportant une efficacité du rituximab en association aux Ig IV dans les PB résistantes, selon un schéma en 3 phases.
- Une étude rétrospective incluant 32 patients évaluant l'efficacité du rituximab en association à une corticothérapie orale dans le traitement initial de la PB modérée à sévère.
- Une revue de littérature incluant 16 patients traités par rituximab, en traitement initial ou non.
- Deux case-reports de patients atteints de PB induites par les anti-PD1, traités par rituximab.

➤ **ETUDE DE BERKANI ET AL, FRANCE, 2019, SCIENTIFIC REPORTS [123]**

Cette étude française publiée en 2019 a évalué la réponse clinique et biologique ainsi que la tolérance du rituximab chez 17 patients atteints de PB résistantes, traités par un cycle de rituximab. Il s'agissait d'une étude prospective, non randomisée, multicentrique, ouverte. Tous les patients avaient présenté au moins 2 rechutes sous corticothérapie locale ou générale. Le protocole consistait en un cycle de rituximab (2 perfusions de 1g de rituximab à J0 et J15) associé à une corticothérapie locale (propionate de clobétasol). Les doses de corticothérapie locale dépendaient de la sévérité de la PB et la décroissance était débutée

15 jours après le contrôle de la maladie afin d'arrêter le traitement 2 mois après. Les patients étaient évalués lors de consultations hebdomadaires le 1^{er} mois et mensuelles jusqu'au 24^{ème} mois. Le critère de jugement principal était le taux de rémission complète « off therapy » à 2 ans (absence de nouvelles lésions en l'absence de traitement depuis au moins 2 mois) après un cycle de rituximab. Les critères de jugement secondaires étaient le taux de contrôle de la PB à M3, le taux de rémission complète sous traitement minimal à 2 ans (prednisone <0,1mg/kg/j ou propionate de clobétasol < 20g/j pendant au moins 2 ans), le taux de rechute et le taux d'effets indésirables. Les taux d'anticorps anti-BP180 et BP230, le phénotype des cellules sanguines mononucléées, l'expression des gènes codant pour les cytokines et le réarrangement du récepteur spécifique de BP180 sur les lymphocytes B étaient étudiés pendant les 2 années suivant un cycle de rituximab.

La maladie était contrôlée à M3 chez tous les patients. Deux patients étaient en rémission complète « off therapy » et 7 en rémission complète sous traitement minimal à 2 ans (faibles doses de dermocorticoïdes). Le taux de rechute était de 44,1% à un an et de 66,5% à 2 ans. Deux patients sont sortis de l'étude pour échec du traitement et un patient suite à un accident vasculaire cérébral. Cinq patients sont décédés au cours de la 1^{ère} année de l'étude. Deux patients ont présenté une infection pulmonaire à J10 et J270.

Les taux d'anticorps anti-BP180 et anti-BP230 ont diminués de manière importante à 6 mois. Les 2 patients qui ne présentaient pas de diminution majeure du taux d'anticorps ont présenté une rechute à J90 et J120 et une ré-augmentation du taux d'anticorps étaient observée chez certains patients en rechute entre 6 mois et 2 ans. Les 2 patients en rémission complète «off therapy» à 2 ans ont présenté une diminution rapide, importante et prolongée de leurs taux d'anticorps alors que les patients en rémission complète sous traitement minimal ont présenté une ré-augmentation minime de leurs anticorps après un an.

Des analyses phénotypiques des lymphocytes B étaient réalisées pendant le suivi et montraient une déplétion majeure des lymphocytes B pendant 9 à 12 mois environ. Deux ans après le traitement, le taux de lymphocytes B naïfs étaient significativement supérieur par rapport au J0 et le taux de lymphocytes B mémoires significativement diminué. Le rituximab a induit une diminution significative du taux de lymphocytes B IgM+ et IgG+ spécifiques de BP180. Les patients en rémission complète sans traitement avaient un taux de lymphocytes B spécifiques plus bas que ceux sous traitement minimal, sans différence significative sur le plan statistique cependant.

Pendant la reconstitution du pool de lymphocytes B, un répertoire de lymphocytes B polyclonaux IgM+ apparaissait et un changement dans le réarrangement du récepteur de BP180 sur les lymphocytes B était observé.

Concernant les cytokines sécrétées par les lymphocytes B spécifiques de BP180, la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires IL-15 et IL-6 diminuait significativement après le traitement par rituximab alors que la sécrétion de TNF α , TNF β , TRAIL and IL1 β n'était pas modifiée. Une sécrétion de cytokines anti-inflammatoires IL-10 et IL-1RA par les lymphocytes B spécifiques IgM+ apparaissait chez les patients en rémission complète sans traitement, suggérant donc une plasticité fonctionnelle des lymphocytes B spécifiques de BP180 après le traitement par rituximab. Ces résultats peuvent expliquer la rémission clinique longue induite par le rituximab.

➤ **ETUDE DE BERTRAND ET AL, FRANCE, 2019, EN COURS [124]**

Cette étude rétrospective multicentrique a évalué l'efficacité du rituximab dans le traitement de la PB. Quarante-cinq patients atteints de PB, d'âge moyen 70,3 ans, ont été inclus à partir de 14 centres français entre mars 2007 et mars 2016. Vingt-neuf pour cent des patients avaient des antécédents de maladies neurologiques (démence ou accidents vasculaires cérébraux). La durée moyenne d'évolution de la PB était de 19,3 mois et le nombre moyen de traitements antérieurs (corticothérapie locale, systémique ou immunosuppresseurs) était de 2,6. Les patients étaient traités par rituximab pour une PB réfractaire dans 85,4% des cas, pour une PB sévère dans 72,9% des cas, pour des effets indésirables ou des contre-indications aux autres traitements dans 33,3%, pour une contre-indication aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs dans 27,1% et dans 14,6% des cas pour corticodépendance. Soixante pour cent des patients ont été traités selon le protocole utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde (2 perfusions de 1 g à 15 jours d'intervalle) et 40% ont été traités selon le protocole utilisé en hématologie pour les lymphoproliférations B (une perfusion de 375 mg/m² toutes les semaines pendant 1 mois). Trente-six patients ont reçu un traitement associé au rituximab (corticothérapie locale/orale, immunosuppresseurs). La durée médiane de suivi était de 13 mois. Le critère de jugement principal était le taux de réponse au traitement (réponse complète + réponse partielle).

Parmi les 38 patients inclus dans l'analyse statistique (suivi > 3 mois et données disponibles), le taux de réponse était de 92% avec 52,5% de rémission complète (délai moyen de 5 mois)

et 39,5% de rémission partielle (délai moyen de 3,5 mois). Le taux de rémission complète «off therapy» était de 23,7%. Quinze patients ont reçu une perfusion supplémentaire de rituximab pour réponse incomplète, rechute, ou bien comme perfusion d'entretien prévue. Les traitements concomittants ont pu être diminués dans 27,1% des cas et arrêtés dans 39,6% des cas. Le taux de rechute était de 44,7%. Parmi les patients rechuteurs, 35% étaient en réponse complète et 66% en réponse partielle, 52,4% des patients avaient été traités selon le schéma en 2 perfusions (J0+J15) et 35,3% des patients selon le schéma en 4 perfusions. Les rechutes ont été traitées par une nouvelle perfusion de rituximab, une corticothérapie locale, un immunosuppresseur (MMF ou cyclophosphamide), de l'omalizumab, des Ig IV ou des échanges plasmatiques. Le sexe féminin était un facteur prédictif d'une réponse complète au rituximab ($p=0,0073$ en analyse multivariée) et le protocole de 4 perfusions utilisé dans les lymphomes semblait être associé à un taux de réponse complète supérieur ($p=0,333$, OR 2,10). Le taux d'effet indésirable était de 20%: infections (fatales pour 2 patients), urticaire, insuffisance cardiaque aigue. Huit patients sont décédés dont 2 décès liés au rituximab. Le taux de survie à la dernière visite de suivi était de 82% avec un suivi moyen de 19 mois.

➤ **ETUDE LAMBERTS ET AL, USA, 2018, FRONTIERS IN IMMUNOLOGY [125]**

Il s'agissait d'une étude rétrospective qui s'appuyait sur l'analyse des dossiers médicaux de 28 patients atteints de dermatose bulleuse auto-immune (EBA, DlgAL, PC, PB) traités par rituximab dont 8 PB. Le rituximab était toujours administré en association à des corticoïdes locaux ou 1 voire plusieurs traitements systémiques. Le contrôle de la maladie était observé chez 83,3% des 8 patients atteints de pemphigoïde bulleuse, avec un taux de rémission partielle de 62,5%. Le taux de rémission complète était faible (12,5%) et le taux de rechute important (71,4%). Les schémas thérapeutiques initiaux étaient les suivants :

- Deux perfusions de 1g de rituximab à J1 et J15 puis 500 mg à M6 et M12 (3 patients)
- Deux perfusions de 1g à J1 et J15 (3 patients)
- Deux perfusions de 500 mg à J1 et J15 (1 patient)
- Deux perfusions de 500 mg à J1 et J15 puis une perfusion de 500 mg à M6 (1 patient)

Parmi l'ensemble des patients inclus dans l'étude dont les 8 PB, 14 effets indésirables ont été rapportés après le traitement, chez 11 patients (39,3%) et 3 patients sont décédés (dont 1 possiblement lié au rituximab). La majorité des effets indésirables étaient des infections (57,1%) et 35,7% étaient des effets indésirables de grade 3 ou 4. Trois patients ont présenté des effets secondaires lors de l'administration du rituximab (dyspnée avec douleur thoracique, faiblesse musculaire des membres inférieurs, vertiges et sensation de brûlure).

➤ **ETUDE DE NGUYEN ET AHMED, USA, 2017, CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY [126]**

Les auteurs ont rapporté le cas d'un patient de 41 ans traité efficacement par un schéma associant du rituximab et des Ig IV pour une PB corticodépendante et résistante au MMF et à la ciclosporine. Il s'agissait d'un protocole de traitement en 3 phases :

- Phase 1 : un cycle d'Ig IV 2/kg puis 8 perfusions hebdomadaires de rituximab à la posologie de 375 mg/m² suivies de 4 perfusions mensuelles de rituximab associées à des perfusions mensuelles d'Ig IV.
- Phase 2 : 14 perfusions mensuelles d'Ig IV 2g/kg ayant pour but de normaliser le taux de lymphocytes B CD19+ (taux ≥ 15%).
- Phase 3 : 6 cycles d'Ig IV pendant 66 semaines espacés de 6, 8, 10, 12, 14 et 16 semaines pour restaurer l'immunité.

Le patient a reçu un total de 27 cycles d'Ig IV sur une période de 39 mois. Le taux de lymphocytes B CD19+ était de 16% avant l'introduction du traitement puis indétectable après la 3^{ème} perfusion de rituximab, de 6% à 6 mois du traitement et de 15% à 18 mois. La réponse clinique était obtenue rapidement avec l'absence de nouvelles lésions constatée à 5 semaines et une cicatrisation complète des lésions à 8 semaines. L'arrêt des traitements systémiques (corticoïdes et immunosuppresseurs) était possible à 8 semaines. Les taux d'auto-anticorps mesurés en immunofluorescence et par ELISA a considérablement diminué et demeurait indétectable à la fin du traitement. Aucune rechute ni aucun effet indésirable n'était rapporté. La rémission clinique «off therapy» était maintenue pendant les 20 mois de suivi.

➤ **ETUDE DE AHMED, USA, 2016, JAAD [127]**

Dans cette étude rétrospective américaine portant sur 12 patients atteints de PB sévère et résistante à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs, Ahmed et al. ont montré une efficacité du rituximab à long terme, sans effet indésirable, en association aux Ig IV.

Le protocole thérapeutique proposé était composé de 3 phases :

- 1^{ère} phase : première cure d'Ig IV à 2g/kg + traitement d'attaque par rituximab 375mg/m² administré de façon hebdomadaire pendant 8 semaines suivi d'un traitement d'entretien par perfusion mensuelle de rituximab pendant 4 mois avec poursuite des Ig IV
- 2^{ème} phase : poursuite des cures mensuelles d'Ig IV (2g/kg/cycle) jusqu'à obtention d'un taux de LB CD20+ \geq 15%.
- 3^{ème} phase : poursuite des Ig IV avec espacement progressif des cures (intervalles de 6, 8, 10, 12, 14 et 16 semaines).

Douze patients étaient inclus, d'un âge moyen de 68,3 ans. Avant le protocole thérapeutique, les patients avaient reçu un traitement par prednisone associée à un ou plusieurs traitements systémiques. Cinq patients avaient été précédemment traités par rituximab et étaient en rechute à distance du traitement. Le critère de jugement principal était le contrôle de la maladie défini par le délai d'obtention du contrôle de la maladie (cicatrisation des lésions et absence de nouvelles bulles). Les patients avaient un suivi minimal de 3 ans. Une biopsie cutanée avec immunofluorescence directe était effectuée 5 ans après la dernière perfusion de rituximab.

Le contrôle de la maladie était observé en moyenne à 4,15 mois. L'arrêt des corticoïdes et des immunosuppresseurs était possible à 6,2 mois en moyenne. La rémission clinique complète sous traitement minimal survenait à 4,6 mois en moyenne. La durée moyenne du traitement par Ig IV était de 31 mois avec 23,8 cycles. Le suivi moyen après arrêt du rituximab était de 107,9 mois (8,9 ans), 77,5 mois après l'arrêt des Ig IV et 73,8 mois après l'arrêt de tous les traitements systémiques. Dix patients restaient en rémission au cours du suivi et 2 patients ont rechuté à M24 et M18 respectivement après la dernière perfusion de rituximab. Ces 2 patients avaient pu être en rémission après 4 perfusions mensuelles de rituximab supplémentaires, pendant 7 et 8,6 ans respectivement. Aucun événement indésirable n'était rapporté. Les études en immunofluorescence directe sur les biopsies cutanées effectuées à 5 ans étaient négatives chez tous les patients. Le taux moyen de lymphocytes B CD19+

étaient de 20,5% avec une diminution en 0,75 semaines. A 36,3 mois en moyenne, le taux moyen était de 15%. Lors de la 9^{ème} année de suivi, le taux moyen de lymphocytes B CD19+ était de 23%.

➤ **ETUDE DE CHO ET AL, TAIWAN, 2015, BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY [128]**

Cette étude rétrospective a inclus 13 patients atteints de PB généralisée posant l'indication d'un traitement systémique, entre 2010 et 2012. Les patients atteints d'une forme de PB localisée ou légère étaient exclus. Ces patients avaient été traités par 4 perfusions hebdomadaires de 500 mg de rituximab associées à de la prednisolone 0,5 mg/kg/j avec décroissance progressive pour une durée < 6 mois.

Le groupe contrôle était constitué de 19 patients ayant reçu sur la même période un traitement par prednisolone seule 0,5 mg/kg/j pendant au moins 6 mois. Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes. Le suivi était de 1 an.

Le taux de rémission complète (absence de nouvelles lésions pendant 2 mois) était supérieur dans le groupe de patients traités par rituximab + prednisolone (92% versus 53%, p=0,02). Huit patients étaient en rémission complète «off therapy», avec un maintien de la rémission à 2 ans de suivi pour 4 d'entre eux. Les 4 autres patients ont rechuté en 27 semaines en moyenne après la rémission «off therapy». La dose cumulée de prednisolone était plus élevée dans le groupe traité par prednisolone seule par rapport au groupe traité par rituximab (p=0,05). Le taux de mortalité à 1 an semblait être plus faible dans le groupe traité par rituximab (15% vs 37%, p=0,18). Le taux d'infections était plus faible dans le groupe traité par rituximab que dans le groupe sous prednisolone seule (31% vs 53%, p =0,22).

➤ **ETUDE DE SHETTY ET AL, USA, 2013, JOURNAL OF DRUGS IN DERMATOLOGY [129]**

Cette revue de la littérature a inclus 16 patients dont 4 enfants. Quatorze patients étaient traités selon le protocole utilisé dans les lymphomes (une perfusion de 375 mg/m² hebdomadaire pendant 4 semaines) et 2 selon le protocole utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde (une perfusion de 1g de rituximab à J1 et J15). Les patients étaient tous traités pour des formes de PB résistantes. Parmi les 14 patients traités selon le protocole hématologique, l'un des patients n'a reçu que 2 perfusions et l'autre a reçu 4 autres perfusions espacées tous les 6 mois après les 4 perfusions hebdomadaires. Onze patients (69%) étaient en réponse complète à la fin du traitement, un était en rémission partielle (6%)

et un n'a pas répondu au traitement (6%). Trois patients (19%) sont décédés (2 de sepsis et 1 de cause cardiaque) et 3 ont présenté des infections graves. Parmi les patients ayant eu une réponse complète, 38% avaient reçu plus d'un cycle de rituximab. Le suivi moyen était de 15,6 mois.

➤ **CASE REPORT DE SOWERBY ET AL, USA, 2017, JAMA [130]**

Une éruption bulleuse survenait après 40 cycles de nivolumab chez un homme de 80 ans traité pour un adénocarcinome pulmonaire métastatique. Le diagnostic de PB était confirmé par les études immunopathologiques et sérologiques. Le traitement par nivolumab était suspendu et le patient a été traité par plusieurs cures de corticothérapie générale, entraînant de nombreuses complications iatrogènes et une rechute à la décroissance des doses. Un traitement par rituximab était donc débuté à la dose de 375 mg/m² hebdomadaire pendant 1 mois en accord avec les oncologues. En moins de 2 mois, la totalité des lésions disparaissait et les taux d'auto-anticorps diminuaient. Huit mois après la dernière perfusion de rituximab, le patient était en rémission complète de la PB et de son adénocarcinome pulmonaire.

➤ **CASE REPORT DE RIDPATH ET AL, USA, 2018, INTERNATIONAL JOURNAL OF DERMATOLOGY [131]**

Un patient de 67 ans atteint d'un mélanome métastatique était traité par nivolumab 3 mg/kg tous les 15 jours. Après 16 cycles, une PB était diagnostiquée et confirmée par les études immunopathologiques et sérologiques. Devant l'extension des lésions (>90% de la surface corporelle), le patient était traité par corticothérapie locale forte dose et prednisone 0,5 mg/kg/j. Malgré l'augmentation des doses de prednisone, une aggravation était constatée et le patient était traité efficacement par l'association rituximab et échanges plasmatiques. Le protocole consistait en 5 échanges plasmatiques suivis de 2 perfusions de 1g de rituximab espacées de 15 jours avec une cicatrisation des lésions quasi-complète et rapide. Le patient a poursuivi un traitement par corticothérapie locale seule (propionate de bétaméthasone 0,05%).

3.1.8 Omalizumab

Depuis 2011, neuf observations et séries de cas ont rapporté l'efficacité de l'utilisation de l'omalizumab dans le traitement de la PB, ce qui représente un total de 20 patients traités le plus souvent des formes réfractaires. Une revue de la littérature de 2018 recensant 22 patients sous omalizumab a comparé son efficacité et sa tolérance à celles du rituximab.

➤ **SERIE RETROSPECTIVE, ALEXANDRE ET AL, FRANCE, 2017, ANNALES DE DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE [132]**

Cette série rétrospective a inclus 7 patients dont 6 patients atteints de PB (1 patient atteint de pemphigoïde des muqueuses) traités par omalizumab à la dose utilisée dans l'asthme (selon le poids et le taux d'IgE initial) (cf Annexe 2). L'âge moyen était de 66 ans. La PB était atypique selon les critères de Vaillant dans 5 cas sur 6 (4 patients âgés de moins de 70 ans et 2 patients avec atteinte buccale). Tous les patients étaient en échec d'au moins 2 lignes de traitement. Il existait une hyperéosinophilie et un taux d'IgE élevé pour tous les patients. Les taux d'anticorps IgG anti-BP180 en ELISA étaient élevés pour la majorité de patients (6/7). La recherche d'anticorps anti-BP180 de type IgE en ELISA et IFD n'a pas été réalisé. L'omalizumab était efficace chez 6 patients sur 7 en moins de 15 jours avec une efficacité sur :

- le prurit : score moyen du prurit 7,8/10 à J0, 0,5 à J15 et 1,5 à J150 ;
- le nombre moyen de bulles : 112/j à J0, 1/j à J15 et 1/j à J150 ;
- l'éosinophilie : 4280/mm³ à J0, 1243/mm³ à J15 et 183/mm³ à J150 ;
- le taux d'anticorps en ELISA BP180 : 115 UI/ml à J0, 26 UI/ml à J150.

Sur le plan de la tolérance, un cas de syndrome grippal résolutif après la 4^{ème} injection était constaté.

➤ **CASE REPORT DE ALEXANDRE ET AL, FRANCE, 2014, ANNALES DE DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE [133]**

Il s'agissait d'un patient de 65 ans traité par omalizumab pour une PB résistante. Initialement, une corticothérapie orale à 1,2 mg/kg/j était initiée sans efficacité (persistance de >200 bulles/j à 1 mois, placards urticariens diffus et taux d'anticorps anti-BP180 à 187 UI/mL en ELISA). Une corticothérapie locale forte (clobétasol 30 g/j) et un traitement par dapsons 100 mg/j était débutés afin de permettre l'arrêt de la corticothérapie orale, responsable d'effets secondaires graves. Le patient était en rémission complète à J15 et un sevrage de la corticothérapie a été possible à M10. A M12, une rechute était observée et un traitement par MMF était débuté à M13 à la dose de 3g/j devant une inefficacité de la corticothérapie locale forte. Après 1 mois de traitement, le patient présentait encore 400 bulles/j, des placards urticariens diffus, des IgE élevées à 9414 UI/L et une hyperéosinophilie à 17 G/L. Un traitement par omalizumab était donc introduit à la dose de 600 mg tous les 14 jours avec poursuite de la dapsons, du MMF et de la corticothérapie locale forte. Dès 48h après l'injection, une efficacité importante était constatée avec seulement 4 bulles et une disparition quasi-complète des lésions urticariennes. La rémission complète était observée à J15 associée à une diminution de l'éosinophilie et du taux d'IgE totales, permettant une diminution de la corticothérapie locale forte. La rémission complète était maintenue à J60 avec une éosinophilie à 0,47 G/L, un taux d'IgE totales à 1126 UI/L et un taux d'anticorps anti-BP180 à 132 UI/mL.

➤ **CASE REPORT, DELAUNAY ET AL, FRANCE, 2015, ANNALES DE DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE [134]**

Le cas d'un patient de 66 ans atteint d'une PB multi-bulleuse traitée par omalizumab était rapporté. La PB évoluait depuis 15 jours sans atteinte muqueuse. La recherche d'anticorps anti-BP180 par la méthode ELISA était positive (> 199 U/ml) et il existait une hyperéosinophilie à 6,23 G/L associée à un taux d'IgE sériques élevé à 689 KU/L. Malgré une corticothérapie locale (Derموال® 30g puis 40 g/j), puis orale (0,5 mg/kg/j), la maladie n'était pas contrôlée. L'état général du patient se dégradait rapidement avec notamment des manifestations psychiatriques sévères cortico-induites. Un traitement par omalizumab (450 mg/15 j par voie sous-cutanée) était débuté afin de permettre une décroissance rapide de la corticothérapie. La rémission clinique était observée après 3 injections. A M3, le taux

d'IgE chutait (491 KU/L) ainsi que l'éosinophilie (0,13 G/L). Aucun effet indésirable n'était rapporté. Les perfusions d'omalizumab étaient ensuite progressivement espacées et un traitement par MMF (2 g/j) était introduit en relais.

➤ **CASES SERIE DE YU ET AL, USA, 2014, JAAD [107]**

Les auteurs ont montré une efficacité de l'omalizumab chez 6 patientes âgées de 55 à 86 ans (âge moyen 73 ans) traitées pour des PB réfractaires. Il était observé une diminution du traitement immunosuppresseur, l'absence de nouvelles bulles, une diminution du prurit et une diminution de l'éosinophilie. Aucun effet indésirable n'était rapporté. Les doses utilisées étaient de 300 mg ou 375 mg en sous-cutané toutes les 2 à 8 semaines selon les patientes. Cinq patientes présentaient une éosinophilie importante à l'initiation du traitement et toutes les patientes avaient un taux d'IgE supérieur à la normale.

➤ **CASE REPORT DE LONDON ET AL, USA, 2012, ARCHIVES OF DERMATOLOGY [135]**

Une femme de 70 ans atteinte d'une PB très prurigineuse associée à des IgE élevées (881 µg/L) et à une éosinophilie importante ($1.64 \times 10^3/\mu\text{L}$), résistante à plusieurs traitements (prednisone, azathioprine, MMF, cyclophosphamide), était traitée efficacement par omalizumab 300 mg par voie sous-cutané. Il existait une réponse clinique rapide en 48h et une baisse de l'éosinophilie le jour suivant la première injection. L'omalizumab a été poursuivi à la posologie de 300 mg toutes les 4 semaines. Aucun effet indésirable n'était rapporté au cours des 18 mois de suivi.

➤ **CASE REPORT DE BALAKIRSKI ET AL, ALLEMAGNE, 2016, JEADV [136]**

Il s'agit de deux observations de PB résistantes traitées avec succès par omalizumab à but d'épargne cortisonique. Ces deux jeunes patients (une femme de 40 ans et un homme de 63 ans) étaient traités par omalizumab à la dose de 300 mg en sous-cutané toutes les 3 semaines. Le traitement a permis dans le premier cas une diminution de la prednisolone à 5 mg/jour (introduit à 60 mg/jour en début de traitement) avec une amélioration nette des lésions cutanées et une disparition du prurit. Dans le deuxième cas, la corticothérapie était complètement arrêtée après la troisième injection d'omalizumab, sans récurrence des lésions de PB. Une récurrence est survenue à l'arrêt du traitement (motif financier), après 8 injections pour le 2^{ème} patient. Dans les deux cas, l'effet thérapeutique était obtenu rapidement après

la première injection. Aucun effet indésirable n'était observé. Dans le premier cas, les titres d'auto-anticorps anti-BP180 et anti-BP230 et l'éosinophilie étaient stables avec cependant une réduction du taux d'IgE totales (de 1697 à 1028 kU/L). Chez le deuxième patient, il existait une diminution de l'éosinophilie (de 11 à 3,4 %) mais une augmentation du taux d'IgE totales.

➤ **CASE REPORT DE MENZINGER ET AL, SUISSE, 2018, ACTA DERMATO VENEROLOGICA [137]**

Il s'agissait d'une PB non contrôlée par l'application de dermocorticoïdes de classe 4 chez une femme de 76 ans. L'analyse en immunofluorescence directe montrait des dépôts linéaires d'IgG, C3 et IgE à la jonction dermo-épidermique. L'immunofluorescence indirecte révélait un dépôt d'IgG et d'IgE sur le versant épidermique et il existait en ELISA des titres élevés d'IgG anti-BP180 et anti-BP230 ainsi qu'un taux élevé d'anticorps anti-BP180 de type IgE (0,9 UI/ml). Enfin l'immunoblot mettait en évidence des anticorps circulants anti-BP230 de type IgG et IgE. Il existait une éosinophilie importante (1,45 G/L) et un taux d'IgE totales élevé (4994 UI/L). Du fait de multiples comorbidités limitant l'utilisation d'immunosuppresseurs, un traitement par omalizumab 300 mg en injections sous-cutanées mensuelles était initié avec application quotidienne de dermocorticoïdes au cours du premier mois, puis diminution progressive et arrêt à 2 mois. L'amélioration du prurit était également constatée rapidement, en moins de 48h, avec cicatrisation des lésions cutanées à 8 semaines, sans effets secondaires. Une augmentation des IgE totales et des anticorps anti-BP180 de type IgE était initialement observée, suivie d'une diminution. Il existait une diminution de l'éosinophilie. Le contrôle de la maladie était maintenu jusqu'à 7 mois de traitement et une rechute est survenue après une rupture de suivi du patient pendant 2 mois. Une nouvelle IFD mettait en évidence la persistance d'un marquage linéaire de la jonction dermo-épidermique par des IgG mais une disparition des IgE. L'omalizumab était réintroduit avec une bonne efficacité.

➤ **CASE REPORT DE VICO-ALONSO, ESPAGNE, 2019, DERMATOLOGIC THERAPY [138]**

L'observation d'une PB chez une femme de 81 ans traitée par omalizumab était rapportée. L'omalizumab par voie sous-cutanée à la dose de 300 mg par mois était introduit pour une PB résistante à la prednisone et à l'azathioprine avec une mauvaise tolérance de la prednisone. Le taux d'IgE était élevé (235 UI/ml) sans éosinophilie. Après 7 doses, la prednisone et l'azathioprine étaient suspendues. L'omalizumab était ensuite administré toutes les 7 semaines avec un score BPDAI à 7 lors des de la dernière consultation (score BPDAI à 65 avant traitement). Les IgE augmentaient après la seconde dose et diminuaient ensuite à 75 UI/mL. Aucun effet indésirable n'était observé.

➤ **CASE REPORT DE JAMES ET AL, AUSTRALIE, 2019, CLINICAL IMMUNOLOGY [139]**

Les auteurs rapportaient le cas d'un homme de 72 ans traité initialement par l'association prednisone 50 mg/j, doxycycline 200 mg/j, nicotinamide 1g/j et corticothérapie locale. L'atteinte cutanée sévère, la corticodépendance majeure avec iatrogénicité et les contre-indications aux immunosuppresseurs justifiaient la réalisation de 2 cycles d'Ig IV suivies d'un traitement par rituximab (1g à J0 et J15). Malgré une déplétion complète en lymphocytes B en moins de 6 semaines, l'atteinte devenait de plus en plus extensive avec une hyperéosinophilie à 2,19 G/L et des titres d'auto-anticorps élevés. Une injection de 300 mg d'omalizumab en sous-cutané était alors réalisée. Il était noté une résolution du prurit et une absence de nouvelles bulles en moins de 4 jours. La cicatrisation des lésions débutait au 8^{ème} jour. La normalisation du taux d'éosinophiles survenait en moins de 2 semaines avec une décroissance possible des doses de prednisone. Une rechute est survenue à la 3^{ème} semaine, de résolution complète après une 2^{ème} injection d'omalizumab. A 10 mois de traitement par omalizumab 300 mg en sous-cutané toutes les 3 semaines, il existait une rémission complète «off prednisone» avec normalisation du taux d'éosinophiles et persistance d'auto-anticorps de type IgG. Les auteurs ont réalisé une IFI rétrospective sur un substrat d'œsophage de singe en utilisant le sérum initial du patient, avec un anticorps anti-IgE humain. Une fluorescence jonctionnelle discontinue a été mise en évidence sur le sérum pré-omalizumab avec diminution de la fluorescence sur le sérum post-traitement. Un contrôle sain a été utilisé.

➤ **ETUDE DE KREMER ET AL, SUISSE, 2018, AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL DERMATOLOGY [140]**

Cette revue de la littérature de 2018 a évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi du rituximab et de l'omalizumab à partir de 35 publications incluant 84 patients (62 traités par rituximab et 22 par omalizumab). Le critère de jugement principal était le taux de réponse complète défini par l'absence de nouvelles lésions et de prurit associée à une cicatrisation d'au moins 80% des lésions cutanées.

Concernant les patients traités par rituximab, différents schémas thérapeutiques avaient été utilisés selon les patients : une perfusion hebdomadaire de 375 mg/m², une perfusion de 375 mg/m² toutes les 2-4 semaines, une perfusion de 1g toutes les 2 semaines ou une perfusion hebdomadaire de 500 mg. La durée de traitement variait de 2 à 13 mois avec une durée moyenne de 2,6 mois. Le suivi moyen était de 33 mois. Les données concernant les taux d'anticorps étaient disponibles pour 32 patients et une diminution était observée après le traitement par rituximab dans 100% des cas. Quarante-huit patients avaient été antérieurement traités par corticothérapie systémique et 36 par d'autres traitements systémiques. Concernant les patients traités par omalizumab, 73% des patients avaient des IgE totales élevées et 77% une hyperéosinophilie avant le traitement. Le schéma thérapeutique variait selon les patients : une injection sous-cutanée de 100 mg toutes les 2-4 semaines (n=1), 300 mg toutes les 2-8 semaines ou 375 mg toutes les 2-4 semaines (n=20) et 450-525 mg toutes les 2 semaines (n=1). La durée de traitement variait de 1 à 24 mois avec une durée moyenne de 9,1 mois. Quatorze patients avaient été antérieurement traités par un ou plusieurs traitements systémiques : corticothérapie orale (93%) et autre traitement systémique (78%). Le suivi moyen était de 9,2 mois.

La réponse clinique était évaluable pour 61 des 62 patients traités par rituximab et 19 des 22 patients traités par omalizumab. Les taux de réponse complète étaient de 85% pour le rituximab et 84% pour l'omalizumab avec un taux de rechute de 29% après rituximab (temps moyen avant rechute de 10,2 mois) versus 80% avec l'omalizumab (temps moyen avant rechute de 3,4 mois). Le taux d'effets indésirables était de 24% pour le rituximab (infections, anémie, neutropénie, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, syndrome fébrile, prurit, tachycardie, artériopathie) et 20% pour l'omalizumab (thrombopénie, cytolyse hépatique, myocardite). Deux patients sont décédés parmi les patients traités par rituximab et 1 parmi ceux traités par omalizumab.

3.1.9 Dupilumab

➤ **CASE REPORT DE KAYE ET AL, USA, 2018, JAMA [141]**

Un homme de 80 ans atteint d'une PB était traité efficacement par dupilumab. Le patient avait été antérieurement traité par prednisone sans efficacité et l'utilisation d'immunosupresseurs était compromise devant la découverte d'une hépatite B et d'une tuberculose latente. Un traitement par dupilumab était initié à la dose de 600 mg en sous-cutané puis 300 mg/semaine. L'amélioration du prurit était constatée une semaine après la première injection. Après 3 mois de traitement, le patient était en rémission complète et les taux d'anticorps anti-BP180 et anti-BP230 étaient indétectables. A 10 mois de traitement, le patient était toujours en rémission complète.

3.1.10 Ustekinumab

➤ **CASE REPORT DE LOGET ET AL, FRANCE, 2017, JEADV [142]**

Il s'agissait d'un homme de 88 ans traité depuis 2 ans par acitrétine pour un psoriasis évoluant depuis 19 ans, avec un diagnostic de PB confirmée par l'histologie, l'IFD, l'IFI et la présence d'anticorps sériques anti-BP180 et anti-BP230. Le patient était initialement traité par méthotrexate et corticothérapie locale avec obtention d'une rémission rapide en 2 semaines. Le méthotrexate était poursuivi 9 mois. Deux ans après, le patient a présenté une rechute de psoriasis traitée par acitrétine, suivie d'une rechute de la PB cinq mois après. Le patient était alors traité par corticothérapie locale sans amélioration du psoriasis et de la PB. Un traitement par ustekinumab était donc initié à la dose de 45 mg en sous-cutané à S0 et S4 puis toutes les 12 semaines. Il était observé une amélioration rapide des lésions permettant l'arrêt de la corticothérapie locale le mois suivant. Après 2 ans de suivi, le patient était en rémission complète des deux dermatoses.

3.1.11 Immunoglobulines polyvalentes IV

Deux publications concernant l'utilisation des Ig IV dans la PB ont été retrouvées, dont un essai contrôlé contre placebo chez 56 patients atteints de PB cortico-résistantes. La seconde publication est une revue de la littérature recensant 41 cas de patients traités avec des Ig IV à haute dose, en monothérapie ou en traitement adjuvant.

➤ **ETUDE DE AMAGAI ET AL, JAPON, 2016, JOURNAL OF DERMATOLOGICAL SCIENCE [143]**

Cet essai multicentrique, en groupes parallèles, contrôlé contre placebo, en double aveugle, a inclus 56 patients atteints de PB sans amélioration clinique malgré une posologie de prednisolone (ou corticoïde équivalent) $\geq 0,4$ mg/kg/j et a évalué l'efficacité des Ig IV haute dose. Les patients étaient randomisés en 2 bras :

- Ig IV 400 mg/kg/j pendant 5 jours (29 patients)
- Sérum physiologique IV pendant 5 jours (27 patients)

Les caractéristiques principales des patients avant traitement étaient similaires. Le critère de jugement principal était le DAS (Disease Activity Score, correspondant à un PDAI modifié) à J15 (DAS15). Le DAS15 était inférieur de 12,5 points dans le groupe traité par Ig IV par rapport au groupe placebo ($p=0,089$). Après analyse post-hoc de covariance, cette différence était de 12,7 points ($p=0,041$). Le DAS moyen dans le groupe traité par Ig IV était inférieur au groupe placebo tout au long de suivi (jusqu'à J57). Pour les PB les plus sévères (DAS ≥ 40 avant traitement), la différence sur le DAS15 était statistiquement significative ($p=0,046$). La réduction du DAS était plus importante dans le groupe traité par Ig IV à J8, J15 et J22 ($p<0,05$) mais cette différence n'était pas maintenue après J29, suggérant un effet transitoire des Ig IV. La diminution du JBPAS (Japanese Bullous Pemphigoid Activity Score) à J15 ainsi que la réduction du nombre de bulles à J8, J15, J22, et J29 était plus importante pour les patients traités par Ig IV ($p<0,05$). Le délai avant la diminution du traitement pour amélioration clinique était plus court chez les patients traités par Ig IV ($p=0,01$). La dose de prednisolone était augmentée de manière significative entre J1 et J15 dans le groupe placebo ($p=0,031$) avec une dose de corticoïdes à J15 supérieure par rapport au groupe traité par Ig IV ($p=0,042$). La diminution du taux d'anticorps anti-BP180 était similaire entre les deux

groupes. Il n'y avait pas de différence significative sur le taux d'effets indésirables (37,9% dans le groupe Ig IV et 18,5% dans le groupe placebo, $p=0,143$). Les effets indésirables principaux sous Ig IV étaient : flushs, perturbation du bilan hépatique, dyspnée, douleur/érythème au point d'injection, douleur thoracique, malaise, fièvre, hypertension artérielle, et thrombopénie.

➤ **ETUDE DE GAITANIS ET AL, GRECE, 2012, EUROPEAN JOURNAL OF DERMATOLOGY [144]**

Dans cette revue de la littérature, 41 patients âgés de 59 à 89 ans étaient traités par Ig IV à forte dose pour une PB. Trente-cinq patients étaient traités par Ig IV pour inefficacité des traitements immunosuppresseurs conventionnels et 3 patients recevaient les Ig IV en traitement initial de la PB. Treize patients étaient traités en monothérapie et 28 en adjuvant (21 patients sous corticoïdes, 7 sous corticoïdes associés à 1 ou plusieurs traitements systémiques). Trente-huit patients étaient traités avec une dose de 2g/kg par cycle d'IgIV, 2 patients avec une dose de 1g/kg par cycle. Après traitement, 15 patients étaient en réponse complète (36,6%), 18 étaient en réponse partielle (43,9%) et 8 étaient non répondeurs (19,5%). Seuls 7 patients étaient en rémission 12 mois après le traitement (17%), tous en rémission complète. L'induction et le maintien de la réponse à 12 mois ne dépendait ni du sexe ($p=0,65$), ni de l'utilisation des Ig IV en monothérapie ou adjuvant ($p=0,69$), ni du statut naïf ou non de traitement des patients ($p=0,49$). Le contrôle de la maladie dépendait du nombre de cycles d'Ig IV réalisés ($p=0,0497$) et de la dose utilisée ($p=0,0359$). Ces deux facteurs n'avaient cependant pas de rôle sur le maintien de la réponse au traitement à 12 mois ($p=1,00$). Une corrélation positive a été mise en évidence entre la durée d'évolution de la PB avant le traitement par Ig IV et le délai d'obtention d'un contrôle efficace de la maladie sous traitement (Pearson's correlation : $R^2=0.61$, $P<0.01$).

3.1.12 Immunoabsorption

Quatre publications (3 séries de cas et 1 case report) portant sur un total de 31 patients atteints de PB sévères ou récalcitrantes traités par immunoabsorption, en association à d'autres traitements systémiques, ont été retenues.

➤ **CASES SERIE DE KOLESNIK ET AL, ALLEMAGNE, 2014, JEADV [145]**

Les auteurs ont étudié l'efficacité d'un traitement combiné par immunoabsorption et rituximab associé à de faibles doses d'immunosuppresseurs dans les dermaoses bulleuses auto-immunes. Quinze patients étaient inclus dont 3 PB. Les patients recevaient une immunoabsorption durant 3 jours consécutifs puis une séance par semaine avec ensuite espacement à 15 jours, jusqu'à 21 séances maximum. Le rituximab était administré à la dose de 375 mg/m² le jour suivant l'immunoabsorption, au 4^{ème} jour puis une fois par semaine (entre 3 et 6 perfusions). Les 3 patients recevaient de la prednisone en association, un patient a reçu de l'azathioprine.

Un des patients atteints de PB était en rémission partielle à la dernière visite, un en rémission complète sous traitement immunosuppresseur à 1 mois de traitement et le dernier en rémission complète « off therapy » à 21 mois (la rémission était observée à 5 mois sous traitement). Le suivi était respectivement de 2 mois, 17 mois et 38 mois après la fin du protocole. Aucun des 3 patients ne rechutait. Les taux d'anticorps anti-BP180 et BP230 chutaient considérablement après le traitement. Une anémie était constatée chez 2 patients, un patient a été atteint d'une pneumonie et un d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Aucun des 3 patients atteints de PB n'a présenté d'effet indésirable. Les effets indésirables constatés chez les 12 patients traités pour une autre maladie bulleuse étaient: érysipèle, hépatopathie et cancer de l'œsophage.

➤ **CASE REPORT DE MULLER ET AL, ALLEMAGNE, 2012, DERMATOLOGY [146]**

Le cas d'une femme de 62 ans atteinte de PB traitée efficacement par immunoadsorption était rapporté. La patiente avait été traitée antérieurement par corticothérapie locale, corticothérapie systémique, dapsons, azathioprine, MMF et Ig IV sans efficacité. Après 2 cycles de traitement par immunoadsorption (3 immunoadsorptions sur 3 jours consécutifs espacées de 14 jours) en association au MMF et à la prednisone, une réponse clinique immédiate était constatée avec une bonne tolérance. Quarante-huit heures après le premier cycle, les auto-anticorps anti-BP180 chutaient de 90%. En 24h, une absence de nouvelles bulles était constatée avec un début de cicatrisation des lésions. Les réponses cliniques et biologiques étaient maintenues après l'arrêt du traitement par immunoadsorption. La prednisone a pu être diminuée et 7 mois après le traitement par immunoadsorption, le traitement comportait 0,1 mg/kg/j de prednisolone et 2g/j de MMF. A 1 an, les anticorps anti-BP180 s'étaient négativés avec une poursuite du MMF et de la prednisone à 0,03mg/kg/j. Aucun effet indésirable n'était rapporté.

➤ **CASES SERIE DE KASPERKIEWICZ, ALLEMAGNE, 2014, JAAD [147]**

Il s'agit d'une série de cas incluant 7 patients atteints de PB traités par immunoadsorption. Quatre patients étaient traités pour des PB résistantes aux autres traitements (prednisolone et corticothérapie locale parfois associées à la dapsons ou au MMF) et 3 étaient traités en 1^{ère} ligne. Les patients étaient traités par 3 immunoadsorptions pendant 3 jours consécutifs avec élimination d'un volume de plasma moyen de 203 mL/kg sur 4h. Tous les patients recevaient 0,25 mg/kg/j de prednisolone, 1 à 1,5 mg/kg/j de dapsons et 2 applications quotidiennes de clobétasol propionate 0,05%. A 4 semaines, les auto-anticorps étaient significativement diminués et tous les patients étaient en rémission 1 à 3 mois après l'immunoadsorption, sans nécessité d'un nouveau cycle. Six patients étaient en rémission complète prolongée (suivi moyen de 21 mois) dont 2 patients en rémission « off therapy ». Aucun effet indésirable n'est survenu. Deux patients sont décédés pendant le suivi.

➤ **CASES SERIE DE HUBNER ET AL, ALLEMAGNE, 2018, JOURNAL OF THE GERMAN SOCIETY OF DERMATOLOGY [148]**

Il s'agissait d'une série de 20 patients atteints de PB sévères (7 patients) ou résistantes (13 patients) traitées par immunoadsorption. L'âge moyen était de 78,6 ans. Les patients étaient traités par 3 séances d'immunoadsorption sur 3 jours. Tous les patients avaient reçu un traitement initial associant prednisolone 0,25-0,5 mg/kg/j, dapsons 1-1,5 mg/kg/j et des applications localisées de propionate de clobétasol 0,05% topique. Deux patients étaient traités par MMF. En cas d'activité importante de la maladie ou de persistance de taux d'anticorps élevés, un cycle supplémentaire était effectué à J15. Deux patients ont nécessité un cycle supplémentaire. Un patient n'a pas terminé le 1^{er} cycle du fait d'un AVC et n'a pas participé au suivi.

A un mois de traitement, sur les 19 patients traités, 42% des patients étaient en rémission complète et 53% en rémission partielle. A la dernière visite (33,6 mois en moyenne), 68% étaient en rémission complète dont 37% « off therapy » et 32% étaient en rémission partielle. Un patient a rechuté à 18 mois après rémission complète « off therapy ». Les anticorps anti-BP180NC16A étaient significativement diminués sous traitement. Après la première séance, la diminution était de 32,8% en moyenne, de 26,3% à un mois, de 13,4% à 3 mois et de 19,1% à la dernière visite (31,4 mois en moyenne) ($p < 0,001$). Après un cycle de traitement (3 séances), 35% des patients n'avaient plus d'anticorps détectables. Onze pour cent n'avaient plus d'anticorps détectables à 1 mois, 16% à 3 mois et 47% à la dernière visite de suivi. Les effets indésirables concernaient 65% des patients : 3 étaient sévères (décompensation cardiaque, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale aigüe) dont 2 probablement liés à l'immunoabsorption.

3.2 Synthèse des données de la littérature – Discussion des articles

3.2.1 Traitement de première intention

3.2.1.1 Corticothérapie locale

En phase d'attaque, la corticothérapie locale à forte dose (propionate de clobétasol 20 à 40 g/jour) reste le traitement de choix quelle que soit la sévérité de la PB [81,82], d'une durée totale de 4 à 12 mois à partir du contrôle de la maladie.

Dans la plupart des cas, la corticothérapie locale est diminuée progressivement sur une période de 4 mois après obtention de la rémission clinique puis poursuivie en entretien 1 fois par semaine pendant 9 à 12 mois environ. Le traitement peut également être arrêté après 4 mois mais avec un risque de rechute important observé (de 40 à 60% dans les PB légères à modérées et de 30 à 60% dans les PB sévères) [84,109].

Dans l'étude de Terra et al.[109] (**niveau 4**), le contrôle de la maladie après 4 mois de traitement par propionate de clobétasol était de 90% chez les patients atteints de PB légères à modérées et de 74% chez les patients atteints de PB sévères avec un délai médian de réponse de 20 jours. Les taux de rechutes après arrêt du traitement à 4 mois étaient similaires dans les deux groupes, de l'ordre de 56%. Ces rechutes survenaient après un délai médian de 19 semaines. Le taux de rémission complète était plus important pour les PB légères à modérées (64,1% versus 35,9%, $p=0,025$), y compris le taux de rémission complète « off therapy » (35,9% versus 5,9%).

3.2.1.2 Corticothérapie orale

La corticothérapie orale est également efficace en traitement initial de la PB mais les doses dépassant 0,5 mg/kg/j sont associées à des effets indésirables graves et à un taux de mortalité augmenté [83,108,149,150]. En 2015, les guidelines du groupe de travail de l'EADV ont proposé l'utilisation d'une corticothérapie générale à dose moyenne (prednisone 0,5 mg/kg/j) en alternative à la corticothérapie locale dans le traitement initial de la PB [89]. En effet, l'étude de Joly et al. publiée en 2002 avait montré une efficacité similaire de la corticothérapie orale à la dose 0,5 mg/kg/j et de la corticothérapie locale à forte dose dans les formes de PB légères à modérées [83].

L'essai clinique du groupe de travail de l'EADV de Joly et al, actuellement en cours [110] (**niveau 2**), vient confirmer l'efficacité de la prednisone à la dose de 0,5 mg/kg/jour dans les PB pauci-bulleuses avec 70% de contrôle de la maladie à J21 et 15,7% de mortalité à un an (après exclusion des patients les plus fragiles représentant 1/3 des malades). Cependant, ce traitement ne semble pas adapté aux formes multi-bulleuses puisque le taux de contrôle à J21 était de 45% et le taux de mortalité à 1 an de 32,5% (malgré l'exclusion des patients les plus fragiles).

De la même façon que pour la corticothérapie locale, il apparaît que la corticothérapie orale doit être maintenue plusieurs mois afin d'éviter le risque de rechutes.

3.2.1.3 Traitements systémiques

De nombreuses études ont testé l'efficacité du méthotrexate, des tétracyclines, de la dapsonne, du rituximab et d'autres immunosuppresseurs en traitement adjuvant à la corticothérapie locale/orale dans la prise en charge de la PB, dans l'objectif de maintenir la rémission clinique à long terme et de permettre une épargne cortisonique.

3.2.1.3.1 Méthotrexate

Quelques études de petit effectif dans les années 2000 avaient déjà suggéré une efficacité de l'association du méthotrexate à faibles doses (10 à 12,5 mg par semaine) pendant 9 mois à une dermocorticothérapie très forte de classe 4 pendant 4 semaines (propionate de clobétasol 20 à 40 g/jour) en traitement d'attaque de la PB [87,88].

L'étude rétrospective de Du-Thanh et al.[112] (**niveau 4**) et l'essai randomisé contrôlé PB3 du Groupe Bulles actuellement en cours [111] (**niveau 1**) confirment l'efficacité de ce schéma thérapeutique. L'essai clinique multicentrique PB3 [111] a inclus 300 patients et comparé le schéma thérapeutique décrit plus haut à un traitement par corticothérapie locale seule. Les analyses préliminaires ont montré un contrôle initial de la PB similaire à 28 jours (95% dans le groupe méthotrexate versus 91% dans le groupe contrôle) mais un taux de rechute significativement plus élevé dans le groupe traité par corticothérapie locale seule (43% versus 25%). A 9 mois, le contrôle de la maladie était significativement augmenté dans le groupe traité par méthotrexate associé à une courte corticothérapie locale avec un taux de rémission complète de 75,4% versus 56,8% dans le groupe contrôle (p=0,002). Le méthotrexate n'entraînait pas de surmortalité mais les effets indésirables (infections pulmonaires et toxicité hématologique principalement) et les décès étaient plus fréquemment liés au méthotrexate qu'aux dermocorticoïdes seuls.

Cependant, ces résultats ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble des patients atteints de PB puisqu'une part importante de patients, à risque de présenter une toxicité liée au méthotrexate (comorbidités importantes, altération de l'état général, insuffisance hépatique, insuffisance rénale), ont été exclus de cette étude. Le taux d'exclusion a ainsi été estimé à 50% dans l'étude PB3. Bien que cette association thérapeutique semble efficace et plus rentable économiquement que l'application de dermocorticoïdes seuls pendant en moyenne 9 à 12 mois (nécessité d'une infirmière au domicile...), ce schéma thérapeutique est à réserver aux patients ne présentant pas de contre-indications au méthotrexate et sans facteur de risque de toxicité (mauvaise compliance, risque de surdosage par mauvaise compréhension, consommation d'alcool..).

L'étude rétrospective de Delaumenie et al. [113] (**niveau 4**) a montré des résultats similaires à l'essai PB3 avec un taux de contrôle à 1 mois de l'introduction du méthotrexate de 90%

chez 51 patients atteints de PB. Le traitement par methotrexate était débuté 3 mois après une première ligne de traitement par corticothérapie locale et la durée moyenne de traitement par methotrexate était de 11,3 mois. Les effets indésirables décrits étaient similaires aux autres études : anémie, infections, cytolysse hépatique. Le taux de survie à 7 ans était de 50% dans cette étude, le méthotrexate ne semblait donc pas entraîner un sur-risque de mortalité. Cependant, de même que dans l'essai PB3, les patients inclus avaient probablement un risque de mortalité à court-terme plus faible (exclusion des patients fragiles ne pouvant pas recevoir le methotrexate). Le taux de réponse à 1 an de l'introduction du methotrexate dans cette étude était de 35% pour les PB avec anticorps anti-BP180 positifs et de 75% pour les PB avec anticorps anti-BP230 positifs ; ces résultats sont concordants avec les études rapportant une association des anticorps anti-PB180 avec des formes de PB plus sévères et ayant une moins bonne réponse au traitement [151,152].

Des études, la plupart rétrospectives, ont également suggéré une efficacité de l'association prednisone et méthotrexate dans le traitement de la PB à court terme [166–168] . L'étude de Kwatra et Jorizzo [114] (**niveau 4**), bien que portant sur un faible effectif de 16 patients, a permis d'observer une efficacité et une bonne tolérance de l'association méthotrexate et prednisone pendant 2 ans. La majorité des patients de cette étude étaient en échec d'un traitement antérieur. Avec ce schéma thérapeutique, 50% des patients atteignaient une réponse complète « off therapy » après une durée moyenne de traitement de 25,3 mois et un suivi moyen de 5,5 ans. Dix-neuf pour cent des patients étaient en réponse complète sous traitement en voie de décroissance avec un suivi moyen de 1,7 ans. La tolérance semblait bonne avec quelques cas de nausées/troubles digestifs (3 patients) et un cas d'anémie.

3.2.1.3.2 Tétracyclines

Les tétracyclines ont été jugées inefficaces en monothérapie [156] et ont parfois montré une certaine efficacité en association au nicotinamide et à la corticothérapie locale dans des études de faible niveau de preuve [94,95].

Dans l'essai thérapeutique BLISTER [116] (**niveau 2**) portant sur 253 patients, il était observé une non-infériorité de la doxycycline à la dose de 200 mg/j par rapport à la prednisolone 0,5 mg/kg/jour dans le traitement initial de la PB. Cependant, la marge de non-infériorité considérée comme acceptable par les auteurs était large, à 37%. Par ailleurs, le seuil de 25% de différence absolue qui a été retenu faisait constater une efficacité inférieure de la doxycycline par rapport à la prednisolone (différence d'environ 19% sur le taux de réponse à 6 semaines). La doxycycline était mieux tolérée que la prednisolone avec une différence de 19% d'effets indésirables de grade 3-5 en faveur de la prednisolone ($p=0,001$). La rentabilité en termes de coûts et qualité de vie semblait meilleure avec la prednisolone en cas de PB sévère et similaire entre deux traitements en cas de PB légères à modérées. Certains patients ont eu recours à une corticothérapie locale au cours des 3 premières semaines mais l'étude en per protocole excluant ces patients a révélé des résultats similaires à ceux de l'analyse en intention de traiter.

Cependant, il faut noter que cette étude comporte de nombreux biais :

- En effet, les patients atteints de démence ont été exclus, rendant les résultats difficilement extrapolables à ces patients qui représentent une part majeure de patients dans la population PB.
- De plus, il a été souligné que la marge de non-infériorité tolérée était très large, de 37%, avec une différence absolue acceptable de 25% entre les deux traitements. Il existait donc une différence non négligeable de 19% sur les taux de réponse aux deux traitements dans cette étude.
- Le design de l'étude autorisait un switch vers une corticothérapie générale en cas d'inefficacité de la doxycycline.
- Le taux de patients ayant recours à une corticothérapie locale initiale (même si uniquement localisée sur les lésions) était plus important dans le groupe traité par doxycycline, ce qui a pu influencer nettement les résultats.

- D'autre part, le traitement utilisé en comparaison à la doxycycline (prednisolone à 0,5 mg/kg/jour) n'a montré son efficacité que dans la PB légère à modérée. Or 29% des patients inclus étaient atteints de formes sévères ce qui peut expliquer la diminution de l'efficacité des deux traitements dans ces formes.
- Enfin, il existe une discordance entre les résultats de l'étude de l'EADV et les résultats de cette étude. Le contrôle à J21 des PB multi-bulleuses > 10 bulles/jour dans l'étude de l'EADV sous prednisone 0,5 mg/kg/jour était de 45% alors que dans l'étude BLISTER 75% des patients étaient contrôlés à 6 semaines avec 0,5 mg/kg/jour de prednisolone pour les PB > 30 bulles/jour et 98% pour les PB de 10 à 30 bulles/jour.

Par ailleurs, la doxycycline a été efficace en 1 à 4 semaines et sans effet indésirable en monothérapie dans une petite série de 4 cas de patients résistants à la corticothérapie locale forte dose et atteints de formes non-bulleuses (« prurigo-like ») [119] (**niveau 4**). La dose utilisée était de 100 mg deux fois par jour avec une décroissance de 50 mg tous les 2 mois après disparition des lésions. Le suivi était cependant court (5,5 mois en moyenne).

Dans l'étude de Kalinska et al. (**niveau 4**), les auteurs ont évalué rétrospectivement l'efficacité d'un traitement par tétracycline 1,5g/jour associé à 1,2g/jour de nicotinamide et à du clobétasol topique 0,05% appliqué seulement sur les lésions dans le traitement initial de la PB par rapport à la prednisone 0,5 mg/kg/jour. Le taux de contrôle de la maladie était similaire entre les deux groupes et obtenu en moyenne à 7 jours. La rémission complète était obtenue plus rapidement dans le groupe traité par prednisone (30 jours versus 49 jours, $p=0,064$). Les taux de rechute à 1 an étaient de 32,1% sous association tétracyclines + nicotinamide + clobétasol topique et de 50% sous prednisone seule ($p=0,094$) et les taux de rechute à 3 ans étaient similaires entre les groupes. Cependant, l'application de clobétasol topique, poursuivie jusqu'à rémission complète dans le groupe traité par tétracyclines, ne permet pas d'évaluer le bénéfice réel des tétracyclines sur la réponse clinique. Les délais d'obtention de la rémission complète étaient similaires pour les PB légères à modérées entre les deux groupes mais, en cas de forme sévère, la prednisone permettait d'observer une rémission complète plus rapide. D'autre part, dans cette étude rétrospective, le schéma thérapeutique pouvait être modifié en cas de récurrence, par ajout ou changement de ligne thérapeutique (dapsonne, méthotrexate, propionate de clobétasol topique appliqué sur le

corps entier). Ainsi, 50,6% des patients traités par l'association tétracyclines + nicotinamide + clobétasol topique ont présenté une modification de leur traitement (contre 27,1% dans le groupe traité par prednisone). Sous cette association, les taux de survie à 1 an et à 3 ans étaient nettement meilleurs qu'avec la prednisone, probablement en lien avec un taux d'effet indésirable par iatrogénie plus élevé sous corticothérapie orale.

3.2.1.3.3 Dapsone et azathioprine

Dans leur essai clinique contrôlé, Sticherling et al. [121] (**niveau 2**) ont montré que la dapsone 1,5 mg/kg/jour permettait une épargne cortisonique plus importante que l'azathioprine 1,5 à 2,5 mg/kg/jour (dose cumulée de méthylprednisolone de 1917 mg versus 2654 mg, $p=0,06$ et durée de traitement de 51 jours versus 148 jours, $p=0,24$). Cependant il existe une discordance entre l'effet d'épargne cortisonique revendiqué par les auteurs et le faible taux de patients ayant pu être sevrés de la corticothérapie générale. En effet, seuls 11,1% des patients sous dapsone et 18,5% des patients sous azathioprine ont pu arrêter la corticothérapie générale. De plus, les taux de rémission « off therapy » à 1 an étaient faibles (4 patients dans le groupe traité par dapsone, soit 14,8%, et 1 dans le groupe traité par azathioprine soit 3,7%). Malgré une décroissance de la corticothérapie générale plus rapide dans le groupe traité par dapsone (délai médian avant arrêt de la corticothérapie générale de 81 jours versus 251 jours et durée de traitement par méthylprednisolone de 51 jours versus 148 jours), le taux de rémission complète sous traitement à 1 an et le taux de rechute à 1 an étaient similaires entre les deux groupes. Dans le groupe traité par dapsone, les patients étaient atteints de PB plus récentes que dans le groupe traité par azathioprine (8,6 semaines d'évolution versus 17,3 semaines ; $p=0,091$), ce qui a pu favoriser le sevrage plus précoce de la corticothérapie générale dans ce groupe. Enfin le caractère non aveugle de cette étude, avec notamment une décroissance des traitements réalisée par les investigateurs, rend ces résultats plus difficilement interprétables.

Dans l'étude rétrospective mexicaine portant sur 15 patients atteints de PB nouvellement diagnostiquées [122] (**niveau 4**), les auteurs ont observé une efficacité similaire de l'association dapsone 100 mg/jour + prednisone 0,5-0,75 mg/kg/jour et de l'association

azathioprine 2-3 mg/kg + prednisone 0,5-0,75 mg/kg/jour sur le contrôle de la PB (3 semaines et 2 semaines respectivement, $p=0,083$) avec une rémission complète obtenue à 6 semaines dans les 2 groupes et une bonne tolérance (quelques cas de vertiges et de douleurs gastriques sous azathioprine, perturbation du bilan hépatique sous dapsone). Cependant le suivi des patients était court (8 semaines en moyenne) et il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur un faible effectif de patients. De plus, malgré des caractéristiques à l'inclusion similaires entre les deux groupes, il n'existe aucune information dans l'étude concernant la dose moyenne de prednisone dans chaque groupe. En effet, la prednisone étant efficace en monothérapie sur la réponse clinique chez les patients atteints de PB, une dose moyenne plus importante dans l'un ou l'autre des 2 groupes pourrait certainement avoir influencé les résultats observés dans cette étude.

Du fait des résultats et du design de ces deux études, il ne paraît pas possible de retenir les associations corticothérapie orale + dapsone et corticothérapie orale + azathioprine comme traitement de première intention dans la PB.

3.2.1.3.4 Rituximab

Le rituximab administré en 4 perfusions hebdomadaires de 500 mg associé à de la prednisolone 0,5mg/kg a montré une efficacité supérieure à la prednisolone seule en première ligne dans le traitement de PB modérées à sévères dans l'étude rétrospective de Cho et al [128] (**niveau 4**). Dans le groupe traité par rituximab et prednisolone, 92% des patients étaient en rémission complète à 1 an (versus 53%, $p=0,02$) avec 62% des patients « off therapy ». Parmi les patients en rémission complète « off therapy » à 1 an, 50% étaient toujours en rémission à 2 ans et 50% ont présenté une rechute. L'âge, la sévérité de la PB et les antécédents étaient similaires entre les 2 groupes. La dose cumulée de corticoïdes était plus faible dans le groupe traité par rituximab et prednisolone (3375 mg versus 4910 mg, $p=0,05$), ainsi que le taux de mortalité à 1 an (15% versus 37%, $p=0,18$) et le taux d'infections (31% versus 53%, $p=0,22$). La non significativité des résultats sur le plan statistique peut être en partie expliquée par le faible effectif de patients inclus dans cette étude (13 patients

seulement dans le groupe traité par rituximab + prednisolone et 19 patients sous prednisolone seule).

3.2.2 Traitement des formes résistantes

3.2.2.1 Immunosuppresseurs

En cas de PB corticorésistante, il est actuellement recommandé l'ajout d'un immunosuppresseur (méthotrexate, azathioprine, MMF) à la corticothérapie locale et/ou à la corticothérapie orale. Depuis 2011, aucune publication n'est parue concernant l'utilisation du MMF ou de l'azathioprine dans les formes de PB corticorésistantes.

L'étude rétrospective de Gual et al. (**niveau 4**) a observé une efficacité du cyclophosphamide en association à la prednisone chez 20 patients atteints de PB résistantes à la corticothérapie générale, à la dapsonne ou aux autres immunosuppresseurs conventionnels (méthotrexate, azathioprine, MMF) [115]. Dans cette étude le dosage initial était de 50 mg/j contre 100 mg/j dans d'autres travaux [157] mais la dose de cyclophosphamide pouvait être augmentée en cas d'inefficacité. Chez 40% des patients, le cyclophosphamide était l'immunosuppresseur de première intention, les autres patients ayant déjà reçu un autre immunosuppresseur. Le taux de réponse complète était de 58% (73% des patients à la posologie de 50 mg/j et 27% des patients à 100 mg/j) et le taux de réponse partielle de 21%. Comme dans la plupart des études portant sur le cyclophosphamide, les effets indésirables étaient fréquents (60%) principalement hématologiques (anémie et neutropénie) et 15% des patients ont dû interrompre le traitement.

3.2.2.2 Anticorps monoclonaux

3.2.2.2.1 Rituximab

Plusieurs études ont rapporté une efficacité du rituximab dans des cas de PB résistantes à la corticothérapie et/ou aux immunosuppresseurs. Le protocole variait selon les études, aussi bien concernant la posologie employée (1g, 500 mg ou 375 mg/m²) que le rythme des perfusions (perfusion à J1 et J15, puis hebdomadaire ou toutes les 2 à 4 semaines). Des perfusions d'entretien étaient administrées dans certains cas.

Une étude française [123], prospective (**niveau 2**), portant sur 17 patients et évaluant la réponse clinique et biologique après un cycle de rituximab, a montré que la réponse au traitement était liée à la diminution du taux d'anticorps anti-BP180 et BP230 après un cycle de rituximab. En effet, les patients en rémission complète « off therapy » à 2 ans présentaient une chute rapide, importante et prolongée de leurs auto-anticorps alors que les patients en rechute clinique ne présentait pas de diminution majeure de leurs taux d'anticorps, voire une ré-augmentation. Il existait également une diminution majeure du taux de lymphocytes B pendant 9 à 12 mois et une diminution significative des lymphocytes B IgM+ et IgG+ spécifiques de BP180. Une plasticité fonctionnelle des lymphocytes B spécifiques de BP180 était observée avec une sécrétion de cytokines anti-inflammatoires IL-10 et IL-1RA, pouvant expliquer la longue rémission clinique induite par le rituximab. Sur le plan de la réponse clinique, la PB était contrôlée à M3 chez tous les malades et à 2 ans, 2 patients étaient en rémission complète « off therapy » (12%) et 7 en rémission complète sous traitement minimal (41%). Dans cette étude ouverte, l'effectif était cependant faible avec un taux de décès ou de sortie d'étude élevé (3 patients sortis de l'étude et taux de décès à 1 an de 29%), ne permettant pas d'évaluer la réponse clinique et biologique au rituximab à 2 ans chez ces patients. Après réalisation d'un seul cycle de rituximab, il était observé un taux de rechute élevé, de 44,1% à 1 an et de 66,5% à 2 ans. Le taux d'infections secondaires était de 12%.

Le rituximab a montré une efficacité à long terme en association aux Ig IV dans l'étude rétrospective de Ahmed et al [127] (**niveau 4**) et dans un case report de la même équipe [126]. Il s'agissait d'un protocole en 3 phases comportant des perfusions de rituximab de 375 mg/m² hebdomadaires pendant 4 semaines. Dans la série rétrospective, les patients inclus étaient atteints de PB résistantes au traitement systémique. Le contrôle de la PB survenait à 4,2 mois en moyenne avec un suivi moyen de 8,9 ans après arrêt du rituximab. Parmi les 12 patients traités, 10 patients étaient en rémission prolongée tout au long du suivi et 2 patients ont rechuté à M24 et M18 puis ont atteint une rémission à 7 et 8,6 ans après 4 perfusions supplémentaires de rituximab [127]. Dans cette étude, les patients étaient relativement jeunes (âge moyen de 68,25 ans). Cinq patients parmi les 12 patients inclus étaient en rémission suite au traitement alors qu'ils avaient été préalablement traités par rituximab seul et étaient en rechute au moment de l'inclusion. Cependant, l'association à un ou plusieurs traitements systémiques, rend difficilement interprétable le degré d'efficacité propre de ce schéma thérapeutique.

Le rituximab a également été évalué dans deux autres études rétrospectives (**niveau 4**). Dans l'étude de Lamberts et al. [125], 8 patients atteints de PB traités par rituximab en association à une corticothérapie locale ou à un traitement systémique présentaient un taux de rémission partielle de 62,5% et un taux de rémission complète faible de 12,5%. Le taux de rechute était de 71,4%. Les effets indésirables étaient représentés par des infections non graves ou des réactions lors de la perfusion de rituximab. Cependant les résultats de cette étude sont difficilement interprétables du fait du faible effectif de patients, du caractère rétrospectif de l'étude, du manque de données concernant les caractéristiques des patients (comorbidités, sévérité de la PB) et des schémas thérapeutiques employés très variables selon les patients.

Dans l'étude française rétrospective (**niveau 4**) multicentrique de Bertrand et al. [124], le rituximab a été efficace dans la PB, notamment dans les formes réfractaires qui représentaient 84,5% des patients inclus. Deux protocoles différents étaient utilisés selon les patients: 2 perfusions de 1 g de rituximab à J0 et J15 ou une perfusion hebdomadaire de 375 mg/m² pendant 4 semaines. Le taux de réponse au traitement était de 92%, avec 52,5% de réponse complète et 39,5% de réponse partielle. Le taux de rémission complète «off therapy» était de 23,7%. Les traitements concomittants ont pu être diminués dans la

majorité des cas. Le sexe féminin était un facteur prédictif de réponse complète au rituximab ($p=0,0073$ en analyse multivariée). Le taux d'effets indésirables était de 20%: infections (à l'origine du décès de 2 patients), urticaire, insuffisance cardiaque aigue. L'interprétation des résultats de cette étude est à mettre en relation avec l'hétérogénéité de la population, notamment concernant l'indication retenue du rituximab (PB réfractaires, PB cortico-dépendantes, effets indésirables des traitements antérieurs...). La présence de traitements concomittants (immunosuppresseurs, corticothérapie générale/locale) rend également difficile l'évaluation de l'effet thérapeutique propre du rituximab.

La revue de la littérature de Shetty et al [129] incluant 16 patients a mis en évidence un taux de réponse complète de 69%, un taux de réponse partielle de 6% et un taux de non réponse de 6%. Le taux de décès était de 19% (dont 1 enfant) et 20% des patients ont présenté des infections sévères au cours du suivi. Cependant, de nombreuses limitations rendent les résultats de cette étude difficilement interprétables. En effet, les patients étudiés dans cette revue de la littérature (case reports ou séries des cas seulement) sont moyennement plus jeunes (65 ans) que les patients classiquement atteints de PB dans la littérature (80 ans). Quatre patients étaient des enfants. L'indication du rituximab et les doses de corticothérapie générale sont peu détaillées. D'autre part, le suivi était court, de 15,6 mois en moyenne.

Dans la revue de la littérature de Kremer et al [140], 25 publications ont été retenues, représentant un total de 62 patients traités par rituximab selon différents schémas thérapeutiques. Le taux de réponse complète étaient de 85% avec un taux de rechute de 29% (temps moyen avant rechute de 10,2 mois). Le suivi moyen était de 33 mois. Le taux d'effets indésirables était de 24% (infections, anémie, neutropénie, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, fièvre, prurit, tachycardie, artériopathie) avec 2 décès. Les taux de réponse complète et d'effets indésirables semblaient similaires à ceux de l'omalizumab mais le taux de rechute plus faible (29% versus 80%), sans comparaison statistique effectuée. Quarante-huit patients avaient été antérieurement traités par corticothérapie générale et 36 par d'autres traitements systémiques. Cependant, les doses utilisées, la durée de traitement et la durée de suivi étaient très variables selon les publications. Il existait aussi une hétérogénéité concernant les caractéristiques cliniques des patients et les critères de réponse clinique définis dans les différentes études.

Enfin, deux case reports ont rapporté l'efficacité du rituximab pour des cas de PB induites par le nivolumab [130,131]. L'un des patients était traité par des perfusions hebdomadaires de 375 mg/m² pendant 1 mois et l'autre par un protocole associant 5 échanges plasmatiques et 2 perfusions de 1g de rituximab espacées de 15 jours.

Les résultats rapportés dans les différentes études suscitées semblent prometteurs mais des études contrôlées sur de plus larges effectifs sont nécessaires afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la PB et tenter de définir un protocole standardisé de traitement (1g à J0 et J15 ou perfusions hebdomadaires de 375 mg/m², association ou non aux Ig IV). La seule étude prospective française évaluant le rituximab dans des PB résistantes [123], a montré un contrôle de la PB de 100% à 3 mois après un cycle de rituximab mais un taux de rechute important à 1 an et 2 ans (bien que seuls 53% des patients aient complété l'étude), suggérant l'intérêt de perfusions d'entretien.

3.2.2.2 Omalizumab

Depuis 2011, vingt cas de patients traités efficacement par omalizumab ont été rapportés dans des case-reports ou séries de cas (**niveau 4**) [107,132–139]. La majorité des patients étaient traités pour des formes de PB réfractaires aux autres traitements systémiques. Une patiente était traitée par omalizumab du fait de contre-indications aux immunosuppresseurs. L'omalizumab était administré à des doses de 300 mg ou 375 mg en injection sous-cutanée toutes les 2 à 8 semaines ou bien selon le schéma utilisé dans l'asthme [132–134] (**cf Annexe 2**), parfois en association à une corticothérapie locale et/ou à un traitement systémique (corticothérapie générale, dapsons, immunosuppresseurs). Dans certains cas, l'omalizumab a permis une diminution voire un arrêt de la corticothérapie [136,137,140,142,143]. La réponse à l'omalizumab était souvent rapide après la première injection (de l'ordre de 2 à 4 jours selon les patients). Aucun effet indésirable n'était rapporté dans ces publications. La majorité des patients traités efficacement par omalizumab présentaient une hyperéosinophilie (85% des patients) et/ou un taux d'IgE totales élevé (90% des patients) avant traitement avec une diminution de l'éosinophilie après traitement dans 35% des cas et une diminution des IgE totales dans 28% des cas. Un patient présentait

également des taux élevés d'anticorps anti-BP180 de type IgE [137]. Les auteurs du case-report australien de 2019 ont mis en évidence un marquage jonctionnel de type IgE en IFI sur le sérum pré-omalizumab de leur patient avec diminution de l'intensité du marquage après traitement [139].

La revue de littérature de Kremer et al [140] comptait 10 publications soit 22 patients atteints de PB, traités par omalizumab. Le taux de réponse complète était de 84% avec un taux de rechute élevé de 80% et un taux d'effets indésirables de 20% (thrombopénie, cytolysse hépatique, infarctus du myocarde). Par rapport au rituximab, le taux de réponse et le taux d'effets secondaires semblaient similaires mais le taux de rechute plus élevé, sans comparaison statistique effectuée. Quatorze patients avaient été préalablement traités par un ou plusieurs traitements systémiques. Les schémas thérapeutiques utilisés étaient variables (une injection sous-cutanée de 100 mg toutes les 2-4 semaines, 300 mg toutes les 2-8 semaines, 375 mg toutes les 2-4 semaines ou 450-525 mg toutes les 2 semaines) de même que la durée de traitement (moyenne de 9,1 mois) et la durée de suivi (moyenne de 9,2 mois). Soixante-treize pour cent des patients avaient des IgE totales élevées et 77% une hyperéosinophilie avant traitement. De nouveau, les publications retenues pour cette revue de la littérature concernant l'utilisation de l'omalizumab dans la PB étaient principalement des case-reports et le nombre de patients étudiés était faible. On note qu'il existe une grande variabilité en terme de doses, de durée de traitement, de durée de suivi et de caractéristiques cliniques des patients avant traitement.

Ainsi, l'omalizumab semble entraîner une réponse clinique rapide dans la PB, notamment dans les formes avec hyperéosinophilie et/ou taux d'IgE totales élevé, avec peu d'effets indésirables. Cependant, dans la plupart des cas rapportés, le suivi était court (quelques mois). Des études contrôlées sont donc nécessaires pour évaluer le schéma posologique le plus adapté, son efficacité à moyen et long terme ainsi que sa tolérance.

3.2.2.3 Autres anticorps monoclonaux

Dans un cas de PB cortico-résistante chez un homme de 80 ans [141], le dupilumab a permis un contrôle rapide de la PB avec une rémission complète maintenue à 10 mois de suivi.

Une efficacité de l'ustekinumab a également été rapportée chez un homme de 88 ans atteint d'une PB et d'un psoriasis résistants [142].

Il s'agit cependant d'observations isolées. Des cas de PB survenues sous traitement par ustekinumab pour un psoriasis ont également été rapportés, suggérant un effet paradoxal possible du traitement [158][159][160].

3.2.2.3 Traitements immunomodulateurs

3.2.2.3.1 Immunoglobulines polyvalentes IV

Dans une étude contrôlée contre placebo en double aveugle [143] (**niveau 1**), les auteurs ont montré une efficacité des Ig IV (400mg/kg/j sur 5 jours) chez des patients atteints de PB résistantes à la prednisolone par une diminution de l'activité de la maladie à 15 jours ($p=0,089$) et une diminution du DAS des érosions et des bulles dans le bras traité à J8, J15 et J22 ($p<0,05$), sans différence à J29, suggérant un effet transitoire. Les patients du groupe placebo nécessitaient également des doses de corticoïdes plus importantes. Le taux d'effets indésirables était de 37,9% pour les patients traités par Ig IV : flushs, perturbation du bilan hépatique, dyspnée, douleur ou érythème au point d'injection, douleur thoracique, malaise, fièvre, hypertension artérielle, et thrombopénie.

Dans la revue de la littérature de Gaitanis et al [144], 36,6% des patients étaient en réponse complète, 43,9% en réponse partielle et 19,5% non répondeurs parmi les 41 patients inclus. Un an après le traitement, seul 17% des patients étaient toujours en rémission. Cependant, les patients inclus dans cette revue de littérature provenaient tous de séries de cas ou case-reports et la population était très hétérogène en ce qui concerne l'utilisation ou non d'un traitement associé aux Ig IV et le nombre de cycles réalisé. Quatre-vingt treize pour cent des patients avaient été traités par une dose de 2 g/kg. Les auteurs ont observé que la réponse

aux Ig IV dépendait de la dose utilisée (16% de non répondeurs à 2g/kg versus 100% de non répondeurs à 1g/kg, $p=0,0359$) et du nombre de cycle réalisés (32% de non répondeurs pour ≤ 6 cycles versus 5% de non répondeurs pour > 6 cycles, $p= 0,0497$). Ces deux paramètres n'avaient cependant aucun rôle sur le maintien de la réponse à 1 an ($p=1,00$). Le délai de réponse aux Ig IV semblait augmenter avec la durée d'évolution et l'ancienneté de la PB.

Les Ig IV semblent donc permettre un contrôle rapide des PB résistantes mais leur effet est suspensif et transitoire. En effet, il ne semble pas y avoir de bénéfice sur le taux de rémission complète à moyen ou long terme mais les Ig IV semblent permettre une diminution des doses de corticoïdes. Concernant la posologie, la dose de 2g/kg d'Ig IV et un nombre de cycle > 6 semblent être associés à une meilleure réponse.

3.2.2.3.2 Immunoabsorption

Trente et un patients atteints de PB résistantes ont été traités efficacement par immunoabsorption dans la littérature, en association à une corticothérapie locale ou systémique, à la dapsonne, au rituximab ou autres immunosuppresseurs [145–148]. Les publications étaient des case-reports ou séries de cas (**niveau 4**). Seuls 3 patients étaient traités en première ligne dans la série de Kaperkiewicz et al. pour une PB jugée sévère [147]. Dans la plupart des cas rapportés, le protocole consistait en 3 immunoabsorptions sur 3 jours consécutifs espacées de 15 jours avec un nombre de cycle variable.

Les anticorps anti-BP180 et BP230 chutaient sous traitement. Dans la série de Hubner et al., les anticorps n'étaient plus détectables pour 35% des patients après un cycle de traitement (3 séances) et pour 47% à la fin du suivi (33,6 mois en moyenne) [148]. Dans cette série de 20 patients, 42% des patients étaient en rémission complète à 1 mois de l'immunoabsorption et 53% en rémission partielle. A la fin du suivi (33,6 mois en moyenne), le taux de rémission complète était de 68% et 37% des patients étaient sevrés de tout traitement [148].

Les effets indésirables rapportés étaient : anémie, infections pulmonaires, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, décompensation cardiaque, AVC et insuffisance rénale aiguë mais la plupart des patients étaient sous traitement systémique associé.

L'immunoabsorption semble donc permettre une réponse clinique et biologique avec diminution rapide des taux d'auto-anticorps anti-BP180 et BP230 en association à d'autres traitements systémiques dans des formes de PB en échec thérapeutique ou particulièrement sévères. Cependant des études contrôlées et randomisées sont nécessaires afin d'évaluer son efficacité, notamment à moyen et long terme, et sa tolérance dans les PB sévères ou réfractaires.

4 PROPOSITION DE NOUVELLES RECOMMANDATIONS SUR LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE

4.1 Pemphigoïde bulleuse multi-bulleuse

Les deux options thérapeutiques retenues en première intention en cas de PB multi-bulleuse sont soit un traitement par corticothérapie locale très forte de classe 4 (propionate de clobétasol, DERMOVAL®/CLARELUX®), soit un traitement combiné par corticothérapie locale de classe 4 et méthotrexate.

Les options suivantes n'ont pas été retenues en première intention :

- **Corticothérapie orale seule (prednisone 0.5 mg/kg/jour)**

Malgré les guidelines européennes de l'EADV [89] et les résultats de l'étude BLISTER [116] qui montre 75% de contrôle dans le groupe de PB sévères (> 30 bulles) et 98% dans le groupe de PB modérées (10 à 30 bulles) avec une corticothérapie orale à 0,5 mg/kg/jour, les résultats de l'étude européenne de l'EADV en cours montrant 45% de contrôle pour les PB multi-bulleuses [110] n'incitent pas à proposer ce traitement en monothérapie dans les PB multi-bulleuses (> 10 bulles). En effet, la corticothérapie locale permet un contrôle de la PB chez 90% des patients [83].

- **Association corticothérapie orale et dapsons ou azathioprine**

Les résultats de l'étude allemande comparant l'association azathioprine + méthylprednisolone et l'association dapsons + méthylprednisolone montrent un taux faible de malades sevrés de la corticothérapie orale dans chaque groupe (11,1% des patients traités par dapsons et 18,5% des patients traités par azathioprine) [121]. Les auteurs revendiquent un effet d'épargne cortisonique plus important avec la dapsons (délai médian de 81 jours versus 251 jours avec dose cumulée plus faible), ce qui est en contradiction avec un faible taux d'arrêt de la corticothérapie et un taux de rémission complète « off therapy » faible dans les deux groupes (14,8% dans le groupe dapsons et 3,7% pour l'azathioprine).

- **Association corticothérapie orale et rituximab**

Les données actuelles de la littérature sont insuffisantes pour recommander ce traitement en première intention.

- **Association corticothérapie locale (bétaméthasone DIPROSONE®/ propionate de clobéatasol DERMOVAL®) et tétracyclines**

Les résultats de l'étude BLISTER suggèrent d'utiliser la doxycycline à la posologie de 200 mg/j en association à une corticothérapie locale de classe 3 (bétaméthasone DIPROSONE®) [116], mais : 1) le design de l'étude autorisant le switch vers une corticothérapie générale et 2) la discordance entre les résultats obtenus dans le bras prednisone seule entre cette étude et ceux de l'étude européenne EADV [110] ne doivent faire recommander ce schéma thérapeutique qu'en cas de contre-indication au méthotrexate et à la corticothérapie générale, en cas d'impossibilité de réaliser une corticothérapie locale au long cours, ou en cas de corticodépendance.

4.1.1 Corticothérapie locale seule

4.1.1.1 Traitement d'attaque

Il consiste en l'application de dermocorticoïdes de classe 4 : propionate de clobéatasol (DERMOVAL®/CLARELUX®) 30 g par jour (3 tubes) en 1 ou 2 applications quotidiennes sur tout le corps sauf le visage si celui-ci est épargné. En cas de poids faible < 45 kg, 20 g par jour sont suffisants.

Le traitement est à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique (disparition des bulles et cicatrisation des érosions). Une décroissance des dermocorticoïdes est ensuite réalisée sur 4 mois (traitement quotidien le 1er mois, tous les 2 jours le 2ème mois, traitement 2 fois par semaine le 3ème mois, traitement 1 fois par semaine à partir du 4ème mois).

4.1.1.2 Traitement d'entretien

Après 4 mois de traitement, le traitement peut être arrêté avec cependant un risque de rechute plus important. Le plus souvent, il est poursuivi une fois par semaine en entretien, en général pendant 9 à 12 mois.

Avant l'arrêt, il est possible de vérifier la négativité des anticorps sériques anti-BP180. Si l'ELISA n'est pas réalisable, considérer la négativité de l'IFD.

4.1.1.3 Conduite à tenir en l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque

Le contrôle des lésions est défini par la survenue d'au maximum 2 nouvelles bulles par jour (ou moins) et le début de cicatrisation des lésions érosives.

En l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque, le nombre de tubes de propionate de clobétasol (DERMOVAL®/CLARELUX®) devra être augmenté à 3 voire 4 tubes par jour.

Si l'augmentation du nombre de tubes de propionate de clobétasol ne suffit pas, plusieurs options sont possibles après accord professionnel :

- adjonction d'une corticothérapie générale (prednisone 0,5 mg/kg/jour) ;
- ou adjonction d'un immunosuppresseur : méthotrexate (10 à 15 mg une fois par semaine ; voie orale ou sous cutanée), MMF (à préférer à l'azathioprine) ;
- ou adjonction d'autres thérapeutiques plus récemment proposées encore peu évaluées :

1) Anticorps monoclonaux : rituximab, omalizumab

Les indications respectives du rituximab et de l'omalizumab ne sont pas clairement établies dans la littérature et dépendent en partie des contre-indications éventuelles au rituximab (hypersensibilité, insuffisance cardiaque stade NYHA IV, infections sévères et/ou évolutives, immunodépression sévère, vaccin vivant atténué pendant et dans les mois suivant le traitement, grossesse) et des facteurs supposés prédictifs de l'efficacité de l'omalizumab d'autre part (éosinophilie importante et taux d'IgE élevées).

Concernant le rituximab, le taux élevé de rechute (44,1% à 1 an et 66,5% à 2 ans) dans l'étude française incite à proposer un traitement d'entretien chez ces malades [123]. Selon les données actuelles de la littérature, l'omalizumab peut être efficace en quelques jours soit nécessiter plusieurs semaines. Dans les différentes séries citées ci-dessus, les patients traités avaient le plus souvent des lésions urticariennes et/ou une hyperéosinophilie et/ou un taux d'IgE totales élevé. Le schéma posologique le plus souvent utilisé était celui de l'asthme ([cf Annexe 2](#)).

2) Immunoglobulines IV, immunoadsorption :

Les études concernant les immunoglobulines IV et l'immunoabsorption montrent un intérêt potentiel dans le contrôle rapide des PB sévères et/ou résistantes en association à d'autres traitements systémiques mais sans bénéfice apparent sur le taux de rémission complète à moyen ou long terme.

Les données de la littérature ne permettent pas formellement de privilégier une option thérapeutique par rapport à une autre. L'omalizumab semble l'option thérapeutique la plus rapidement efficace.

4.1.2 Association corticothérapie locale et méthotrexate

Ce schéma thérapeutique a montré dans l'étude de Dereure et al. une diminution du taux de rechute [111].

Il est à proposer en l'absence de contre-indication au méthotrexate :

- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min selon le MDRD) ;
- atteinte hépatique significative ;
- infection chronique évolutive (tuberculose, infection par le VIH) ;
- grossesse et allaitement si femme jeune en âge de procréer ;
- association à certaines thérapeutiques : vaccination avec un vaccin vivant (fièvre jaune notamment), probénécide, triméthoprim, phénylbutazone, acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques/antipyrétiques/inflammatoires lorsque le méthotrexate est prescrit à des doses supérieures à 20 mg/semaine.

Il convient également d'être particulièrement prudent dans les situations suivantes :

- doute sur la bonne compréhension de la nécessité d'une prise hebdomadaire (dans ce cas privilégier la voie injectable sous-cutanée) ;
- hypoalbuminémie ;
- polymédication ;
- insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 50 mL/min selon le MDRD) ;
- pathologie pulmonaire concomitante ;
- patient en mauvais état général.

4.1.2.1 Traitement d'attaque

Le schéma thérapeutique est le suivant : méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée à la dose de 10 à 15 mg par semaine (selon le poids < ou > 60 kg et la clairance de la créatinine < ou > 50 mL/min) associé à une corticothérapie locale très forte par propionate de clobétasol (DERMOVAL®/CLARELUX®) 20 à 40 g par jour (selon la surface corporelle et l'activité de la maladie).

La corticothérapie locale est à maintenir pendant 3 mois même si ce schéma thérapeutique n'a pas été testé dans l'étude de Dereure et al. [111] dans laquelle le sevrage en 4 semaines du propionate de clobéatasol a entraîné un taux de rechute élevé entre 1 et 3 mois (correspondant au délai d'efficacité du méthotrexate). Pour cette raison, il est recommandé de maintenir le propionate de clobéatasol (DERMOVAL®/CLARELUX®) à pleine dose jusqu'à obtention du contrôle de la maladie puis de décroître sur les 2 mois suivants en vue de l'arrêt à 3 mois.

4.1.2.2 Traitement d'entretien

Le maintien du méthotrexate seul est nécessaire sur une période prolongée (au moins 9 mois). La durée n'est pas clairement déterminée à l'heure actuelle.

Avant l'arrêt, il est possible de vérifier la négativité des anticorps sériques anti-BP180. Si l'ELISA n'est pas réalisable, considérer la négativité de l'IFD.

4.1.2.3 Conduite à tenir en l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque

En l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque, le nombre de tubes de propionate de clobéatasol (DERMOVAL®/CLARELUX®) devra être augmenté à 3 voire 4 tubes par jour.

Si malgré l'augmentation du nombre de tubes de propionate de clobéatasol ne suffit pas, plusieurs options sont possibles après accord professionnel :

- adjonction d'une corticothérapie générale (prednisone 0,5 mg/kg/jour) ;
- ou d'autres thérapeutiques plus récemment proposées encore peu évaluées: rituximab (discuter dans ce cas l'arrêt du méthotrexate), omalizumab, immunoglobulines IV, immunoabsorption (cf ci-dessus partie 4.1.1.3).

Il n'est pas indiqué de switcher le méthotrexate pour un autre immunosuppresseur conventionnel avant 3 mois (délai d'efficacité du méthotrexate).

4.2 Pemphigoïde bulleuse pauci-bulleuse

En première intention les options thérapeutiques possibles en cas de PB pauci-bulleuse sont :

- corticothérapie locale de classe 4 seule (propionate de clobétasol DERMOVAL®/CLARELUX®) ;
- corticothérapie orale (prednisone 0,5 mg/kg/jour) ;
- association corticothérapie locale (bétaméthasone DIPROSONE®/ propionate de clobétasol DERMOVAL®) et tétracyclines ;
- association corticothérapie locale de classe 4 (propionate de clobétasol DERMOVAL®/ CLARELUX®) et méthotrexate.

L'utilisation d'une corticothérapie orale associée à la dapsonsone a été discutée mais non retenue dans le traitement de première intention des PB pauci-bulleuses. En effet, l'efficacité de la dapsonsone n'a pas été démontrée chez les patients présentant une PB pauci-bulleuse. Dans l'étude allemande, le taux de rémission complète « off therapy » à 1 an est faible (14,8%) [121]. De plus, la dapsonsone est pourvoyeuse d'effets secondaires potentiellement graves notamment chez les sujets âgés notamment effets secondaires hématologiques (anémie hémolytique, méthémoglobinémie, agranulocytose immuno-allergique) troubles digestifs, neuropathies, toxidermies (DRESS syndrome, rashes, syndrome de Stevens-Johnson/Lyell, photodermatoses).

4.2.1 Corticothérapie locale seule

4.2.1.1 Traitement d'attaque

Il consiste en l'application de dermocorticoïdes de classe 4 : propionate de clobétasol (DERMOVAL®/CLARELUX®) 20 à 30 g par jour (3 tubes) en 1 ou 2 applications quotidiennes sur tout le corps sauf le visage si celui-ci est épargné. En cas de poids faible < 45 kg, 10 g par jour sont suffisants.

Le traitement est à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique (disparition des bulles et cicatrisation des érosions). Une décroissance des dermocorticoïdes est ensuite réalisée sur 4 mois (traitement quotidien le 1er mois, tous les 2 jours le 2ème mois, traitement 2 fois par semaine le 3ème mois, traitement 1 fois par semaine à partir du 4ème mois).

4.2.1.2 Traitement d'entretien

Après 4 mois de traitement, le traitement est dans la plupart des cas poursuivi une fois par semaine en entretien (9 à 12 mois). Avant l'arrêt du traitement, il est possible de vérifier la négativité des anticorps sériques anti-BP180. Si l'ELISA n'est pas réalisable, considérer la négativité de l'IFD.

L'autre possibilité est d'arrêter le traitement à 4 mois, mais le risque de rechute est alors plus important.

4.2.1.3 Conduite à tenir en l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque

En l'absence de contrôle après 15 jours de la dose d'attaque, le nombre de tubes de propionate de clobétasol (DERMOVAL®/CLARELUX®) devra être augmenté à 3 voire 4 tubes par jour.

Si l'augmentation du nombre de tubes de propionate de clobétasol ne suffit pas, plusieurs options sont possibles après accord professionnel :

- adjonction d'une corticothérapie générale (prednisone 0,5 mg/kg/jour) ;
- ou adjonction de doxycycline 200 mg/jour ;
- ou adjonction d'un immunosuppresseur en particulier méthotrexate (10 à 15 mg une fois par semaine ; voie orale ou sous cutanée), ou MMF (à préférer à l'azathioprine) ;
- ou d'autres thérapeutiques plus récemment proposées encore peu évaluées: omalizumab, voire en 3^{ème} ligne : rituximab, immunoglobulines IV, immunoadsorption (cf PB multi-bulleuse partie 4.1.1.3).

4.2.2 Corticothérapie orale

4.2.2.1 Traitement d'attaque

En l'absence de contre-indication, la corticothérapie orale à dose moyenne (prednisone 0,5 mg/kg/j) a montré une efficacité similaire à la dermocorticothérapie forte dose en traitement d'attaque dans les PB pauci-bulleuses [83,110].

Il paraît nécessaire de la maintenir à pleine dose jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique et d'effectuer ensuite une décroissance sur 4 mois.

4.2.2.2 Traitement d'entretien

Après 4 mois de traitement, le traitement est poursuivi une fois par semaine en entretien pendant 9 à 12 mois. De même que pour la corticothérapie locale, il est possible de vérifier la négativité des anticorps sériques anti-BP180. Si l'ELISA n'est pas réalisable, considérer la négativité de l'IFD.

4.2.3 Association corticothérapie locale et tétracyclines

Cette option peut être proposée en cas de contre-indication à la corticothérapie générale et/ou au méthotrexate. L'étude BLISTER a montré 76% de contrôle pour les PB paucibulleuses (<10 bulles/jour) avec une corticothérapie locale de classe 3/4 (bétaméthasone DIPROSONE®/ propionate de clobétasol DERMOVAL®) associée à la doxycycline 200 mg/jour [116].

4.2.4 Association corticothérapie locale et méthotrexate

Bien que l'effet du méthotrexate dans la prévention des rechutes des patients paucibulleux dans l'étude de Dereure et al. ne soit pas montrée [111], le taux assez élevé de rechutes (35% à 1 an) des PB paucibulleuses traitées par corticothérapie locale seule (propionate de clobétasol) dans l'étude de Joly et al. [83] incite à proposer du méthotrexate associé en l'absence de contre-indication, comme dans les PB multi-bulleuses (cf partie 4.1.2).

4.3 Pemphigoïde bulleuse localisée

Le traitement repose sur la corticothérapie locale très forte de classe 4 par propionate de clobétasol (DERMOVAL®/CLARELUX®) 10 g par jour en une application quotidienne sur la zone atteinte à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique (disparition des bulles et cicatrisation des érosions).

La décroissance et le schéma d'entretien se font selon le traitement des PB pauci-bulleuses.

En cas d'extension après 15 jours de la dose d'attaque, deux options sont possibles :

- augmentation du nombre de tubes de propionate de clobétasol (DERMOVAL®/CLARELUX®) à 2 voire 3/jour ;
- association à du méthotrexate (10 à 15 mg une fois par semaine ; voie orale ou sous cutanée).

4.4 Pemphigoïde bulleuse cortico-dépendante ou traitement local impossible

On parle de PB cortico-dépendantes lorsque les patients rechutent à plusieurs reprises lors de la décroissance de la corticothérapie locale ou générale.

- **Concernant les patients ayant eu une corticothérapie locale ou générale seule en première intention, les options sont les suivantes :**
 - adjonction d'un immunosuppresseur conventionnel en l'absence de contre-indication, en particulier le méthotrexate ou MMF ;
 - ou rituximab ;
 - ou doxycycline ;
 - ou omalizumab.

- **Concernant les patients ayant eu l'association corticothérapie locale ou générale et immunosuppresseur en première intention, les options sont les suivantes :**
 - majoration de la posologie de l'immunosuppresseur ou switch de l'immunosuppresseur ;
 - ou rituximab ;
 - ou omalizumab.

Les données de la littérature ne permettent pas actuellement de privilégier une option thérapeutique par rapport à une autre.

4.5 Cas particuliers des pemphigoïdes bulleuses induites

Il n'existe pas de recommandations concernant la prise en charge spécifique des PB induites. Le traitement est celui des formes classiques de PB associé à un arrêt du traitement dans la mesure du possible. La plupart des patients répondent ainsi rapidement au traitement (< 6 semaines) et sans rechute [46].

Concernant les gliptines, les résultats de la littérature sont discordants puisque certaines études suggèrent d'arrêter les gliptines [49], tandis que l'étude rouennaise de Plaquevent et al. ne montre aucune différence ni dans le délai de contrôle ni dans le taux de rechute, que les gliptines aient ou non été arrêtées [50]. Ainsi, il peut malgré tout être proposé de switcher la vildagliptine pour d'autres molécules de la même famille ou si possible par un autre antidiabétique oral.

Concernant les immunothérapies par anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et anti-PD-L1 (durvalumab, atezolizumab), une vingtaine de cas a été rapportée dans la littérature [51]. Chez ces patients, l'arrêt de l'immunothérapie a été nécessaire dans 76% des cas. La majorité des patients a été traitée par corticothérapie locale ou orale. Certains ont été traités par rituximab [130,131]. Pour le moment, les données de la littérature ne permettent pas de fixer une conduite à tenir. En cas de bonne réponse à l'immunothérapie, celle-ci peut être maintenue tout en traitant la PB selon le schéma classique. Il paraît cependant difficile de prescrire des traitements immunosuppresseurs chez les patients atteints de néoplasie évolutive.

5 REFERENCES

- [1] Saurat J-H, Lachapelle J-M, Lipsker D, Thomas L. Chapitre 6.4-Maladies bulleuses sous-épidermiques acquises auto-immunes. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, Masson.
- [2] Di Zenzo G, Marazza G, Borradori L. Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol* 2007;23:257–88.
- [3] Bernard P, Charneux J. Pemphigoïde bulleuse : revue de la littérature. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2011;138:173–81.
- [4] Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology* 2017;18:513–28.
- [5] 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* 2012;132:1998–2004.
- [6] Marazza G, Pham HC, Schäfer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161:861–8.
- [7] 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* 2008;337:a180.
- [8] Korman N. Korman N. Bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:907–24.
- [9] Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen AD, Feinmesser M, Mimouni D, Adir-Shani A, et al. Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:41–8.
- [10] Schwieger-Briel A, Moellmann C, Mattulat B, Schauer F, Kiritsi D, Schmidt E, et al. Bullous pemphigoid in infants: characteristics, diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:185.
- [11] Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013;381:320–32.
- [12] Bertram F, Bröcker E-B, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:434–40.
- [13] 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;41:266–8.
- [14] Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 1995;131:48–52.
- [15] Sitaru C, Mihai S, Zillikens D. The relevance of the IgG subclass of autoantibodies for blister induction in autoimmune bullous skin diseases. *Arch Dermatol Res* 2007;299:1–8.
- [16] Doffoel-Hantz V, Cogné M, Drouet M, Sparsa A, Bonnetblanc J-M, Bédane C. Physiopathologie de la pemphigoïde bulleuse. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2009;136:740–7.

- [17] 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;151:5742–50.
- [18] Nakatani C, Muramatsu T, Shirai T. Immunoreactivity of bullous pemphigoid (BP) autoantibodies against the NC16A and C-terminal domains of the 180 kDa BP antigen (BP180): immunoblot analysis and enzyme-linked immunosorbent assay using BP180 recombinant proteins. *Br J Dermatol* 1998;139:365–70.
- [19] Perriard J, Jaunin F, Favre B, Büdinger L, Hertl M, Saurat JH, et al. IgG autoantibodies from bullous pemphigoid (BP) patients bind antigenic sites on both the extracellular and the intracellular domains of the BP antigen 180. *J Invest Dermatol* 1999;112:141–7.
- [20] Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, Calabresi V, Hofmann SC, Hellmark T, et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol* 2008;128:415–26.
- [21] Hofmann S, Thoma-Uszynski S, Hunziker T, Bernard P, Koebnick C, Stauber A, et al. Severity and phenotype of bullous pemphigoid relate to autoantibody profile against the NH₂- and COOH-terminal regions of the BP180 ectodomain. *J Invest Dermatol* 2002;119:1065–73.
- [22] Di Zenzo G, Grosso F, Terracina M, Mariotti F, De Pità O, Owaribe K, et al. Characterization of the anti-BP180 autoantibody reactivity profile and epitope mapping in bullous pemphigoid patients. *J Invest Dermatol* 2004;122:103–10.
- [23] Döpp R, Schmidt E, Chimanovitch I, Leverkus M, Bröcker EB, Zillikens D. IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in Bullous pemphigoid: serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:577–83.
- [24] Christophoridis S, Büdinger L, Borradori L, Hunziker T, Merk HF, Hertl M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 2000;143:349–55.
- [25] Skaria M, Jaunin F, Hunziker T, Riou S, Schumann H, Bruckner-Tuderman L, et al. IgG autoantibodies from bullous pemphigoid patients recognize multiple antigenic reactive sites located predominantly within the B and C subdomains of the COOH-terminus of BP230. *J Invest Dermatol* 2000;114:998–1004.
- [26] Delaporte E, Dubost-Brama A, Ghohestani R, Nicolas JF, Neyrinck JL, Bergoend H, et al. IgE autoantibodies directed against the major bullous pemphigoid antigen in patients with a severe form of pemphigoid. *J Immunol* 1996;157:3642–7.
- [27] Nestor MS, Cochran AJ, Ahmed AR. Mononuclear cell infiltrates in bullous disease. *J Invest Dermatol* 1987;88:172–5.
- [28] Lin MS, Fu CL, Giudice GJ, Olague-Marchan M, Lazaro AM, Stastny P, et al. Epitopes targeted by bullous pemphigoid T lymphocytes and autoantibodies map to the same sites on the bullous pemphigoid 180 ectodomain. *J Invest Dermatol* 2000;115:955–61.
- [29] Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, Schuler G, Borradori L, Hertl M. Autoreactive T and B cells from bullous pemphigoid (BP) patients recognize epitopes clustered in distinct regions of BP180 and BP230. *J Immunol* 2006;176:2015–23.

- [30] Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, Yunis JJ, Morton ED, Bhol K, et al. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1* 0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:8569–71.
- [31] Lai YC, Yew YW, Lambert WC. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:2007–15.
- [32] Chevalier V, Barbe C, Reguiat Z, Plée J, Grange F, Bernard P. [Impact of neurological diseases on the prognosis of bullous pemphigoid: A retrospective study of 178 patients]. *Ann Dermatol Venereol* 2016;143:179–86.
- [33] 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* 2010;146:1251–4.
- [34] Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol* 2011;165:593–9.
- [35] Cordel N, Chosidow O, Hellot M-F, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology (Basel)* 2007;215:187–91.
- [36] Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol* 2011;131:637–43.
- [37] Brick KE, Weaver CH, Savica R, Lohse CM, Pittelkow MR, Boeve BF, et al. A population-based study of the association between bullous pemphigoid and neurologic disorders. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1191–7.
- [38] Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 2011;131:631–6.
- [39] Chosidow O, Doppler V, Bensimon G, Joly P, Salachas F, Lacomblez L, et al. Bullous pemphigoid and amyotrophic lateral sclerosis: a new clue for understanding the bullous disease? *Arch Dermatol* 2000;136:521–4.
- [40] Nakane S, Izumi Y, Oda M, Kaji R, Matsuo H. A Potential Link between Amyotrophic Lateral Sclerosis and Bullous Pemphigoid: Six New Cases and a Systematic Review of the Literature. *Internal Medicine* 2016;55:1985–90.
- [41] 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.
- [42] Li L, Chen J, Wang B, Yao Y, Zuo Y. Sera from patients with bullous pemphigoid (BP) associated with neurological diseases recognized BP antigen 1 in the skin and brain. *Br J Dermatol* 2009;160:1343–5.
- [43] Laffitte E, Burkhard PR, Fontao L, Jaunin F, Saurat J-H, Chofflon M, et al. Bullous pemphigoid antigen 1 isoforms: potential new target autoantigens in multiple sclerosis? *Br J Dermatol* 2005;152:537–40.
- [44] Seppänen A, Suuronen T, Hofmann SC, Majamaa K, Alafuzoff I. Distribution of collagen XVII in the human brain. *Brain Research* 2007;1158:50–6.

- [45] Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol* 1996;132:272–6.
- [46] Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014;28:1133–40.
- [47] Lloyd-Lavery A, Chi C-C, Wojnarowska F, Taghipour K. The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA Dermatol* 2013;149:58–62.
- [48] Béné J, Moulis G, Bennani I, Auffret M, Coupe P, Babai S, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol* 2016;175:296–301.
- [49] Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard M-A, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:1090–6.
- [50] Plaquevent M, Tétart F, Fardet L, Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Bernard P, et al. Higher Frequency of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Intake in Bullous Pemphigoid Patients than in the French General Population. *J Invest Dermatol* 2018.
- [51] Lopez AT, Khanna T, Antonov N, Audrey-Bayan C, Geskin L. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol* 2018;57:664–9.
- [52] Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. *J Invest Dermatol* 2015;135:1445–7.
- [53] Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, Kitamura K, Sasai Y, Imamura S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci* 1995;9:136–41.
- [54] Ong E, Goldacre R, Hoang U, Sinclair R, Goldacre M. Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: an English national record linkage study, 1999-2011. *Arch Dermatol Res* 2014;306:75–80.
- [55] Taylor G, Venning V, Wojnarowska F, Welch K. Bullous pemphigoid and autoimmunity. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:181–4.
- [56] Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK, Chelly I, El Euch D, Zitouna M, et al. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature: Lichen planus pemphigoides. *International Journal of Dermatology* 2013;52:406–12.
- [57] Chuang TY, Korkij W, Soltani K, Clayman J, Cook J. Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoid: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:1099–102.
- [58] Oh DD, Zhao CY, Murrell DF. A review of case-control studies on the risk factors for the development of autoimmune blistering diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:595–603.
- [59] Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical Features and Practical Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Dermatologic Clinics* 2011;29:427–38.
- [60] Liu H-NH, Su WPD, Rogers RS. Clinical Variants of Pemphigoid. *International Journal of Dermatology* 1986;25:17–27.

- [61] Bean SF, Michel B, Furey N, Thorne G, Meltzer L. Vesicular pemphigoid. *Arch Dermatol* 1976;112:1402–4.
- [62] Ueda Y, Nashiro K, Seki Y, Otsuka F, Tamaki K, Ishibashi Y. Pemphigoid vegetans. *Br J Dermatol* 1989;120:449–53.
- [63] Poulain JF, Carmi E, Thelu F, Lok C, Denoeux JP. [Pigmented pemphigoid]. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:616–8.
- [64] Cliff S, Holden CA. Pemphigoid nodularis: a report of three cases and review of the literature. *Br J Dermatol* 1997;136:398–401.
- [65] Alonso-Llamazares J, Dietrich SM, Gibson LE. Bullous pemphigoid presenting as exfoliative erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:827–30.
- [66] Korman NJ, Woods SG. Erythrodermic bullous pemphigoid is a clinical variant of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1995;133:967–71.
- [67] Cordel N, Courville P, Martel P, Musette P, Joly P. Extensive erosive bullous pemphigoid: an atypical and serious clinical variant. *Br J Dermatol* 2002;146:537–9.
- [68] Joly P, Benichou J, Lok C, Hellot MF, Saiag P, Tancrede-Bohin E, et al. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005;141:691–8.
- [69] 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* 1998;134:1075–80.
- [70] 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 (Basel)* 2004;208:16–20.
- [71] 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* 2000;20:564–9.
- [72] Chaidemenos MD GCh, Maltezos MD E, Chrysomallis MD F, Kouskoukis MD K, Kapetis MD E, Mourellou MD O, et al. Value of routine diagnostic criteria of bullous pemphigoid. *International Journal of Dermatology* 1998;37:206–10.
- [73] Gammon WR, Kowalewski C, Chorzelski TP, Kumar V, Briggaman RA, Beutner EH. Direct immunofluorescence studies of sodium chloride—separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1990;22:664–70.
- [74] Machado P, Michalaki H, Roche P, Gaucherand M, Thivolet J, Nicolas J-F. Serological diagnosis of bullous pemphigoid (BP): comparison of the sensitivity of indirect immunofluorescence on salt-split to immunoblotting. *British Journal of Dermatology* 1992;126:236–41.
- [75] Ray Gammon W, Fine J-D, Forbes M, Briggaman RA. Immunofluorescence on split skin for the detection and differentiation of basement membrane zone autoantibodies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1992;27:79–87.

- [76] 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;133:1102–7.
- [77] Prost C, Labeille B, Chaussade V, Guillaume J-C, Martin N, Dubertret L. Immunoelectron Microscopy in Subepidermal Autoimmune Bullous Diseases: A Prospective Study of IgG and C3 Bound In Vivo in 32 Patients. *Journal of Investigative Dermatology* 1987;89:567–73.
- [78] Ghohestani R, Kanitakis J, Nicolas JF, Cozzani E, Claudy A. Comparative sensitivity of indirect immunofluorescence to immunoblot assay for the detection of circulating antibodies to bullous pemphigoid antigens 1 and 2. *Br J Dermatol* 1996;135:74–9.
- [79] 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. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2011;138:247–51.
- [80] Fine JD. Management of acquired bullous skin diseases. *N Engl J Med* 1995;333:1475–84.
- [81] Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, Venning VA, Khumalo NP, British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2002;147:214–21.
- [82] Khumalo N, Kirtschig G, Middleton P, Hollis S, Wojnarowska F, Murrell D. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002292.
- [83] 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* 2002;346:321–7.
- [84] 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* 2009;129:1681–7.
- [85] Sobocinski V, Duvert-Lehembre S, Bubenheim M, Lesage C, Bernard P, Bénichou J, et al. Assessment of adherence to topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2016;174:919–21.
- [86] Paul MA, Jorizzo JL, Fleischer AB, White WL. Low-dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:620–5.
- [87] Bara C, Maillard H, Briand N, Celerier P. Methotrexate for bullous pemphigoid: preliminary study. *Arch Dermatol* 2003;139:1506–7. doi:10.1001/archderm.139.11.1506-b.
- [88] Dereure O, Bessis D, Guillot B, Guilhou J-J. Treatment of bullous pemphigoid by low-dose methotrexate associated with short-term potent topical steroids: an open prospective study of 18 cases. *Arch Dermatol* 2002;138:1255–6.
- [89] Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015;172:867–77.
- [90] Burton JL, Harman RR, Peachey RD, Warin RP. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br Med J* 1978;2:1190–1.

- [91] 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* 2007;143:1536–42.
- [92] Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Kaskel P, Leiter U, Krähn G, et al. Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:957–60.
- [93] Böhm M, Beissert S, Schwarz T, Metze D, Luger T. Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997;349:541.
- [94] Berk MA, Lorincz AL. The treatment of bullous pemphigoid with tetracycline and niacinamide. A preliminary report. *Arch Dermatol* 1986;122:670–4.
- [95] Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, Hersh CS, Cardone S, Mutasim D. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1994;130:753–8.
- [96] Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C, Sakiz V, Crickx B, Prost C, et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:683–4.
- [97] Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:825–35.
- [98] Harman KE, Black MM. High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. *Br J Dermatol* 1999;140:865–74.
- [99] Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, Crickx B, Dalle E, Doutre MS, et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet* 1984;2:486–8.
- [100] 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* 1993;129:49–53.
- [101] Szabolcs P, Reese M, Yancey KB, Hall RP, Kurtzberg J. Combination treatment of bullous pemphigoid with anti-CD20 and anti-CD25 antibodies in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:327–9.
- [102] Reguiã Z, Tchen T, Perceau G, Bernard P. [Efficacy of rituximab in a case of refractory bullous pemphigoid]. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136:431–4.
- [103] Schmidt E, Seitz CS, Benoit S, Bröcker EB, Goebeler M. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol* 2007;156:352–6.
- [104] Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:552–8.
- [105] Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *New England Journal of Medicine* 2013;368:924–35.

- [106] Fairley JA, Baum CL, Brandt DS, Messingham KAN. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:704–5.
- [107] Yu KK, Crew AB, Messingham KAN, Fairley JA, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014;71:468–74.
- [108] Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002292.
- [109] Terra JB, Potze WJB, Jonkman MF. Whole body application of a potent topical corticosteroid for bullous pemphigoid. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014;28:712–8.
- [110] Joly et al. Safety and efficacy of a 0.5 mg/kg/day dose of prednisone as initial treatment of bullous pemphigoid: validation of the EADV/ EDF guideline therapeutic ladder. En cours.
- [111] Dereure et al. Comparison of two strategies in BP treatment: protracted superpotent topical steroids alone vs time-limited superpotent topical steroids associated with maintenance therapy by methotrexate alone. En cours.
- [112] 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: Methotrexate + superpotent topical steroids for BP. *British Journal of Dermatology* 2011;165:1337–43.
- [113] Delaumenie S, Assikar S, Prudhomme R, Matei I, Souyri N, Dalmay F, et al. Methotrexate is safe and efficient as long-term treatment for bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2019;29:217–8.
- [114] Kwatra SG, Jorizzo JL. Bullous pemphigoid: a case series with emphasis on long-term remission off therapy. *Journal of Dermatological Treatment* 2013;24:327–31.
- [115] Gual A, Iranzo P, Mascaró Jr JM. Treatment of bullous pemphigoid with low-dose oral cyclophosphamide: a case series of 20 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014;28:814–8.
- [116] Chalmers JR, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Childs M, Whitham D, et al. A randomised controlled trial to compare the safety, effectiveness and cost-effectiveness of doxycycline (200 mg/day) with that of oral prednisolone (0.5 mg/kg/day) for initial treatment of bullous pemphigoid: the Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines (BLISTER) trial. *Health Technol Assess* 2017;21:1–90.
- [117] 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. *The Lancet* 2017;389:1630–8.
- [118] Mason JM, Chalmers JR, Godec T, Nunn AJ, Kirtschig G, Wojnarowska F, et al. Doxycycline compared with prednisolone therapy for patients with bullous pemphigoid: cost-effectiveness analysis of the BLISTER trial. *British Journal of Dermatology* 2018;178:415–23.
- [119] Safa G, Darrieux L. Nonbullous pemphigoid treated with doxycycline monotherapy: Report of 4 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;64:e116–8.

- [120] Kalinska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Kowalewski C, Wozniak K. Tetracycline, nicotinamide, and lesionally administered clobetasol as a therapeutic option to prednisone in patients with bullous pemphigoid: a comparative, retrospective analysis of 106 patients with long-term follow-up. *International Journal of Dermatology* 2019;58:172–7.
- [121] Sticherling M, Franke A, Aberer E, Gläser R, Hertl M, Pfeiffer C, et al. An open, multicentre, randomized clinical study in patients with bullous pemphigoid comparing methylprednisolone and azathioprine with methylprednisolone and dapsone. *British Journal of Dermatology* 2017;177:1299–305.
- [122] Tirado-Sánchez A, Díaz-Molina V, Ponce-Olivera RM. Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid. *Allergologia et Immunopathologia* 2012;40:152–5.
- [123] Berkani N, Joly P, Golinski M-L, Colliou N, Lim A, Larbi A, et al. B-cell depletion induces a shift in self antigen specific B-cell repertoire and cytokine pattern in patients with bullous pemphigoid. *Scientific Reports* 2019;9.
- [124] Bertrand AS, Konstantinou MP, Bernard P, Lipsker D, Saillard C, Granel-Brocard F et al. Efficiency and safety of rituximab in bullous pemphigoid : a retrospective multicenter series of 45 cases. En cours.
- [125] Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, Horváth B. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Front Immunol* 2018;9:248.
- [126] Nguyen T, Ahmed AR. Positive clinical outcome in a patient with recalcitrant bullous pemphigoid treated with rituximab and intravenous immunoglobulin. *Clinical and Experimental Dermatology* 2017;42:516–9.
- [127] Ahmed AR, Shetty S, Kaveri S, Spigelman ZS. Treatment of recalcitrant bullous pemphigoid (BP) with a novel protocol: A retrospective study with a 6-year follow-up. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016;74:700-708.
- [128] Cho YT, Chu CY, Wang LF. First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids provides a high complete remission rate in moderate-to-severe bullous pemphigoid. *British Journal of Dermatology* 2015;173:302–4.
- [129] Shetty S, Ahmed AR. Treatment of bullous pemphigoid with rituximab: critical analysis of the current literature. *J Drugs Dermatol* 2013;12:672–7.
- [130] Sowerby L, Dewan AK, Granter S, Gandhi L, LeBoeuf NR. Rituximab Treatment of Nivolumab-Induced Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatology* 2017;153:603.
- [131] Ridpath AV, Rzepka PV, Shearer SM, Scrape SR, Olencki TE, Kaffenberger BH. Novel use of combination therapeutic plasma exchange and rituximab in the treatment of nivolumab-induced bullous pemphigoid. *International Journal of Dermatology* 2018;57:1372–4.
- [132] Alexandre M, Bohelay G, Aucouturier F, Soued I, Gille T, Nunes H, et al. Intérêt de l’omalizumab (OMZ) dans le traitement des pemphigoïdes bulleuses (PB) et pemphigoïdes des muqueuses (PM). Série de 7 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2017;144:S88.
- [133] Alexandre M, Caux F, Zumelzu C, Aucouturier F, Laroche L, Prost C. Efficacité spectaculaire de l’omalizumab dans un cas de pemphigoïde bulleuse. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2014;141:S413.

- [134] Delaunay J, Gondoin S, Estival J-L. Efficacité de l'omalizumab dans le traitement des pemphigoïdes bulleuses corticorésistantes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2015;142:S515.
- [135] London VA, Kim GH, Fairley JA, Woodley DT. Successful Treatment of Bullous Pemphigoid With Omalizumab. *Archives of Dermatology* 2012;148:1241.
- [136] Balakirski G, Alkhateeb A, Merk HF, Leverkus M, Megahed M. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab as corticosteroid-sparing agent: report of two cases and review of literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2016;30:1778–82.
- [137] Menzinger S, Kaya G, Schmidt E, Fontao L, Laffitte E. Biological and Clinical Response to Omalizumab in a Patient with Bullous Pemphigoid. *Acta Dermato Venereologica* 2018;98:284–6.
- [138] Vico-Alonso C, Calleja-Algarra A, Aragón-Miguel R, Sánchez-Velázquez A, Velasco-Tamariz V, Ortiz-Romero PL, et al. Omalizumab as an alternative therapeutic tool in the treatment of bullous pemphigoid: A case report. *Dermatologic Therapy* 2019;32:e12829.
- [139] James T, Salman S, Stevenson B, Bundell C, Kelly G, Nolan D, et al. IgE blockade in autoimmunity: Omalizumab induced remission of bullous pemphigoid. *Clinical Immunology* 2019;198:54–6.
- [140] Kremer N, Snast I, Cohen ES, Hodak E, Mimouni D, Lapidoth M, et al. Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature. *American Journal of Clinical Dermatology* 2018.
- [141] Kaye A, Gordon SC, Deverapalli SC, Her MJ, Rosmarin D. Dupilumab for the Treatment of Recalcitrant Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatology* 2018;154:1225.
- [142] Loget J, Plée J, Antonicelli F, Bernard P. A successful treatment with ustekinumab in a case of relapsing bullous pemphigoid associated with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2017;31:e228–30.
- [143] Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *Journal of Dermatological Science* 2017;85:77–84.
- [144] Gaitanis G, Alexis I, Pelidou S-H, Gazi IF, Kyritsis AP, Elisaf MS, et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of adult patients with bullous pemphigoid. *European Journal of Dermatology* 2012;22:363–9.
- [145] Kolesnik M, Becker E, Reinhold D, Ambach A, Heim MU, Gollnick H, et al. Treatment of severe autoimmune blistering skin diseases with combination of protein A immunoadsorption and rituximab: a protocol without initial high dose or pulse steroid medication. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014;28:771–80.
- [146] Müller PA, Bröcker EB, Klinker E, Stoevesandt J, Benoit S. Adjuvant Treatment of Recalcitrant Bullous Pemphigoid with Immunoadsorption. *Dermatology* 2012;224:224–7.
- [147] Kasperkiewicz M, Schulze F, Meier M, van Beek N, Nitschke M, Zillikens D, et al. Treatment of bullous pemphigoid with adjuvant immunoadsorption: A case series. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014;71:1018–20.

- [148] Hübner F, Kasperkiewicz M, Knuth-Rehr D, Shimanovich I, Hübner J, Sufke S, et al. Adjuvant treatment of severe/refractory bullous pemphigoid with protein A immunoabsorption: Immunoabsorption in bullous pemphigoid. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2018;16:1109–18.
- [149] Singh S. Evidence-based treatments for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and bullous pemphigoid: a systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:456–69.
- [150] Daniel BS, Borradori L, Hall RP, Murrell DF. Evidence-based management of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin* 2011;29:613–20.
- [151] Bernard P, Bedane C, Bonnetblanc JM. Anti-BP180 autoantibodies as a marker of poor prognosis in bullous pemphigoid: a cohort analysis of 94 elderly patients. *Br J Dermatol* 1997;136:694–8.
- [152] Bardazzi F, Barisani A, Magnano M, Tengattini V, La Placa M, Patrizi A, et al. Autoantibody serum levels and intensity of pruritus in bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2016;26:390–1.
- [153] Kjellman P, Eriksson H, Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol* 2008;144:612–6.
- [154] Gürcan HM, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 2009;161:723–31.
- [155] Paul MA, Jorizzo JL, Fleischer AB, White WL. Low-dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:620–5.
- [156] Depaire-Duclos F, Dandurand M, Basset-Seguin N et al. Treatment of bullous pemphigoid with tetracyclines and topical corticosteroids. *Eur J Dermatol*, 1997;7: 570-3.
- [157] Taieb A, Klene C, Malleville J. L'association corticostéroïdes-cyclophosphamide d'emblée dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Vénéréol* 1986;113:1223-9.
- [158] Nakayama C, Fujita Y, Watanabe M, Shimizu H. Development of bullous pemphigoid during treatment of psoriatic onycho-pachydermo periostitis with ustekinumab. *J Dermatol* 2015;42:996–8.
- [159] Le Guern A, Alkeraye S, Vermersch-Langlin A, Coupe P, Vonarx M. Bullous pemphigoid during ustekinumab therapy. *JAAD Case Rep* 2015;1:359–60.
- [160] Onsun N, Sallahoglu K, Dizman D, Su Ö, Tosuner Z. Bullous pemphigoid during ustekinumab therapy in a psoriatic patient. *Eur J Dermatol* 2017;27:81–2.

ANNEXE 1: BULLOUS PEMPHIGOID DISEASE AREA INDEX (BPDAI)

BULLOUS PEMPHIGOID DISEASE AREA INDEX (BPDAI)					
SKIN	ACTIVITY		ACTIVITY		DAMAGE
Anatomical location	Erosions/Blisters	Number of lesions if<3	Urticaria/Erythema/other	Number of lesions if<3	Pigmentation/Other
	0 absent		0 absent		
	1 1-3 lesions, none >1cm diameter		1 1-3lesions, none > 6cm diameter		
	2 1-3 lesions, at least one > 1cm diameter		2 1-3 lesions, at least one lesion > 6cm diameter		
	3 >3 lesions, none > 2cm diameter		3 > 3 lesions, or at least one lesion >10cm		
	5 >3lesions,and at least one > 2cm		5 > 3lesions and at least one lesion > 25cm		
	10 > 3lesions, and at least one lesion >5cm diameter or entire area		10 3 lesions, and at least one lesion > 50 cm diameter or entire area		
Head					
Neck					
Chest					
Left arm					
Right arm					
Hands					
Abdomen					
Genitals					
Back/Buttocks					
Left leg					
Right leg					
Feet					
Total Skin	/120		/120		
MUCOSA	Erosions/Blisters				
	1 1 lesion				
	2 2-3 lesions				
	5 >3lesions, or 2 lesions > 2cm				
	10 Entire area				
Eyes					
Noses					
Buccal mucosa					
Hard palate					
Soft palate					
Upper gingiva					
Lower gingiva					
Tongue					
Floor of mouth					
Labial mucosa					
Posterior Pharynx					
Anogenital					
Total Mucosa	/120				

ANNEXE 2 : SCHEMA POSOLOGIQUE DE L'OMALIZUMAB DANS L'ASTHME (SELON L'HAS)

Tableau 1 : Correspondance de la dose pour chaque administration en nombre de seringues, nombre d'injections et volume total à injecter

Dose (mg)	Nombre de seringues		Nombre d'injections	Volume total à injecter (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Tableau 2 : ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES. Doses de Xolair (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	600
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	600	600
>400-500	225	300	450	450	600	600	600	600	600	600
>500-600	300	300	450	600	600	600	600	600	600	600
>600-700	300	300	450	600	600	600	600	600	600	600
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES : VOIR TABLEAU 3

Tableau 3 : ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES. Doses de Xolair (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2									
>100-200										
>200-300										
>300-400										
>400-500										
>500-600										
>600-700										
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NE PAS ADMINISTRER – données non disponibles pour établir une recommandation de posologie				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

ANNEXE 3 : NIVEAUX DE PREUVE DE L'HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

RESUME

Introduction : La pemphigoïde bulleuse (PB) est une dermatose bulleuse auto-immune due à une production d'auto-anticorps dirigés contre deux protéines de la jonction dermo-épidermique (BPAG1 et BPAG2), et caractérisée par des bulles tendues sur fond érythémateux situées sur le tégument. Le traitement de choix est la corticothérapie locale très forte associée à des immunosuppresseurs en cas de formes résistantes. Récemment, de nouveaux traitements ont été évalués dans la PB. Nous avons réalisé une analyse de la littérature afin d'établir des recommandations concernant le traitement de la PB en vue de la révision du Plan National de Diagnostic et de Soins (PNDS).

Matériel et méthodes : Une recherche automatisée d'articles scientifiques publiés dans les revues de langue française et anglaise, a été effectuée en interrogeant la base de données informatique PubMed de 2011 jusqu'à avril 2019. Les mots-clés sélectionnés étaient: «bullous pemphigoid » et « treatment ». Une recherche manuelle a également été effectuée sur certains journaux.

Résultats : Notre recherche s'est donc portée sur 39 articles, représentant un total de 1439 malades. La corticothérapie orale a été efficace dans les formes légères à modérées dans un essai français récent de niveau 2 mais ne semble pas adaptée aux formes sévères de PB. Un essai randomisé français de niveau 1 a montré l'efficacité de l'association du méthotrexate à faibles doses pendant 9 mois avec une corticothérapie locale forte pendant 4 semaines. L'essai BLISTER de niveau 2 a montré une non-infériorité de la doxycycline 200 mg/j par rapport à la corticothérapie orale 0,5 mg/kg/j dans le traitement initial de la PB. Dans un essai allemand, la dapsonne a permis une épargne cortisonique plus importante que l'azathioprine. Dans les formes résistantes, plusieurs études (niveau 2 et niveau 4) sur le rituximab ont montré des résultats prometteurs. L'omalizumab a été évalué dans plusieurs séries de cas et semble entraîner une réponse clinique rapide. Dans un essai de niveau 1, les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) ont permis un contrôle rapide de la PB mais sans bénéfice sur le taux de rémission complète à moyen ou long terme. Des séries de cas ont montré une efficacité de l'immunoabsorption en association à d'autres traitements systémiques dans des formes de PB résistantes ou sévères.

Discussion : En traitement de première intention, la corticothérapie locale à forte dose reste un traitement de choix quelle que soit la sévérité de la PB. Une corticothérapie orale semble être envisageable en alternative dans les formes légères à modérées. L'association du méthotrexate avec une corticothérapie locale forte initiale semble être une option efficace avec diminution du taux de rechute. L'essai BLISTER comporte de nombreux biais ne permettant pas de retenir la doxycycline comme option de première intention. Dans l'essai traitant de la dapsonne et de l'azathioprine, le taux de rémission et le taux de patients sevrés de la corticothérapie est extrêmement faible. L'utilisation du rituximab et de l'omalizumab dans les formes résistantes nécessite des études contrôlées sur de larges effectifs afin de confirmer leur efficacité. Les Ig IV et l'immunoabsorption semblent permettre un contrôle rapide des formes de PB résistantes ou sévères sans bénéfice cependant sur le maintien de la réponse clinique à moyen ou long terme.

MOTS-CLES

Maladie bulleuse auto-immune, Pemphigoïde bulleuse, Traitement