

**TRAITEMENT DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE : REVUE DE LA
LITTERATURE**

Treatment of bullous pemphigoid: a review

Philippe Bernard, Julie Charneux

Service de Dermatologie, Centre hospitalier universitaire de Reims, Université de Reims
Reims, France

Correspondance : Pr P Bernard

Service de Dermatologie, Hôpital Robert Debré
avenue du général Koenig, 51092 Reims CEDEX, France

Email : pbernard@chu-reims.fr

Mots clés : pemphigoïde bulleuse, diagnostic, traitement

Key words : bullous pemphigoid, diagnosis, treatment

Aucun conflit d'intérêt

Résumé

Introduction : La pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus fréquente des maladies bulleuses autoimmunes. Son traitement reste difficile du fait de l'âge avancé des malades et des fréquentes comorbidités.

Objectifs : Evaluer l'efficacité des traitements de la PB.

Méthodes : Les essais thérapeutiques randomisés ont été identifiés à l'aide d'une recherche automatisée sur PubMed et Embase de leur mise en service à mars 2009. Les séries rétrospectives homogènes en ce qui concerne le traitement étaient également sélectionnées et analysées.

Résultats : Quarante-quatre articles ont été sélectionnés et analysés parmi lesquels 9 concernaient des essais randomisés portant sur un total de 1007 malades dont 653 dans 2 essais. Deux essais comparant différentes modalités de corticothérapie générale ne montraient aucune différence en terme d'efficacité. L'association d'échanges plasmatiques (un essai) ou d'azathioprine (un essai) à une corticothérapie générale permettait d'obtenir une épargne cortisonique. Un essai randomisé à 3 bras réalisé ultérieurement ne montrait pas d'intérêt à l'adjonction d'échanges plasmatiques ou d'azathioprine à une corticothérapie générale. Un essai comparant corticothérapie générale à l'association tétracycline – nicotinamide ne montrait pas de différence en terme d'efficacité. Un essai comparant dermocorticothérapie forte et corticothérapie générale montrait la supériorité de la dermocorticothérapie en terme de contrôle initial et de survie à 1 an. Un autre essai comparait 2 schémas de dermocorticothérapie, sans différence en terme de contrôle initial et de survie à 1 an. Enfin, un essai comparant 2 immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil) associés à une corticothérapie générale ne montrait aucune différence pour le taux de rémission, la survenue de rechute ou la dose cumulée de corticoïde.

Conclusions : La dermocorticothérapie forte (propionate de clobetasol ; 20 – 40 g/j en attaque) est un traitement efficace avec une meilleure tolérance (mortalité, morbidité) que la corticothérapie générale à fortes doses (1 mg/kg/j). La corticothérapie générale est efficace mais les doses dépassant 0,5 mg/kg/j sont associées à des effets indésirables graves (mortalité incluse). L'efficacité d'une adjonction d'immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil) à une corticothérapie générale n'est pas établie. L'utilité de association tétracycline – nicotinamide nécessite d'être validée par de nouvelles études.

Summary

Introduction : Bullous pemphigoid (BP) is the most common autoimmune bullous disorder. Its treatment is difficult due to high age and comorbidities of affected patients.

Objectives : To assess the effects of treatments for BP

Methods : Randomized therapeutic trials (RCT)s were identified using an automatic search on PUBMED et EMBASE until March 2009. Large retrospective series with homogeneous therapeutic management were also selected and analyzed.

Results : Forty-four articles were selected and analyzed, which included 9 RCTs with a total of 1007 participants (653 patients were included in 2 trials). Two RCTs comparing different modalities of systemic corticosteroid therapy failed to show differences in measure of disease control. The addition of plasma exchanges (one RCT) or azathioprine (one RCT) allowed to halve the amount of prednisone required for disease control. A further 3-arms RCT compared plasma exchange or azathioprine plus prednisone, but failed to show significant differences for disease control or mortality of BP. One study compared tetracycline plus nicotinamide with prednisolone, no significant difference for disease response was evidenced. A large controlled clinical trial demonstrated that high doses of very potent topical corticosteroids increased initial disease control and one-year survival of patients with extensive BP, as compared with oral prednisone. Another RCT compared 2 regimens of potent topical corticosteroids and a non-inferior rate of BP control was obtained with the mild regimen. Finally, a study comparing two immunosuppressant drugs (azathioprine, mycophenolate mofetil) in addition to prednisone failed to show any difference for disease control, recurrence rate or the cumulated doses of prednisone.

Conclusions : Very potent topical corticosteroids (clobetasol propionate ; 20 to 40 g/day) are effective treatments for BP with fewer systemic side-effects than oral high-dose corticosteroids. Systemic corticosteroids are effective but doses greater than 0.5 mg/kg/day are associated with severe side-effects, including decreased survival. The effectiveness of the addition immunosuppressants (azathioprine, mycophenolate mofetil) to systemic corticosteroids has not been established. Combination treatment with tetracycline and nicotinamide needs further validation.

Introduction

Généralités

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus fréquente des dermatoses bulleuses autoimmunes. Elle représente 70 p. 100 des dermatoses bulleuses autoimmunes sous-épidermiques [1]. Son incidence a été multipliée par 3 en France dans les quinze dernières années pour atteindre 22 cas par million par an, ce qui est en partie lié au vieillissement de la population et au diagnostic plus précoce de forme atypiques ou pauci-lésionnelles [Joly 2012]. Elle touche avec prédilection le sujet âgé (âge moyen en France autour de 80 ans). Elle se définit sur le plan immunologique par une autoimmunisation contre deux macromolécules de structure de l'hémidesmosome d'une masse moléculaire de 230 kDa (appelée BPAG1 ou AgPB230, situé dans la partie intracellulaire de l'hémidesmosome) et de 180 kDa (appelée BPAG2, AgPB180 ou collagène XVII, de structure collagénique et transmembranaire) [2]. Il s'agit d'une maladie grave dont le taux de mortalité en France reste élevé (environ 30 p. 100 après un an de traitement) [3-5 +Joly 2012]. Elle se caractérise cliniquement par des bulles tendues, à contenu clair, souvent de grande taille et apparaissant en bordure de plaques érythémateuses, sans signe de Nikolsky. Le prurit est généralement très marqué et invalidant. Les lésions sont symétriques avec une prédilection pour les faces de flexion des membres, la face antéro-interne des cuisses et l'abdomen. Les lésions muqueuses sont rares, atteignant surtout la muqueuse buccale (10 à 20 p. 100 des cas). L'évolution se fait par poussées successives, les bulles guérissant sans laisser de cicatrices.

Mis en forme : Justifié

Diagnostic [2]

Suspecté devant un tableau clinique évocateur, le diagnostic de PB doit être confirmé par :

- l'étude histopathologique d'une bulle récente qui montre un clivage sous-épidermique sans acantholyse ;
- l'immunofluorescence (IF) directe faite sur une biopsie de peau péri-bulleuse qui objective les dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme ;
- la recherche d'anticorps sériques anti-membrane basale de l'épiderme par IFI, de classe IgG, qui sont détectés chez 70 à 90 p. 100 des patients atteints de pemphigoïde. Si l'IFI est faite sur peau humaine normale séparée par le NaCl molaire, les anticorps sériques anti-membrane basale de pemphigoïde se fixent au toit de la zone de clivage ;

Mis en forme : Justifié

la caractérisation des autoanticorps sériques dirigés contre l'AgPB230 et/ou l'AgPB180 par immunotransfert [6] ; les anticorps anti-PB180 dirigés contre le domaine NC16A et les anticorps anti-PB230 peuvent être également détectés par des ELISA commerciaux [7,8]. l'immunomicroscopie électronique directe réalisée à partir d'une biopsie cutanée de peau péribulleuse, peut être utile dans certains cas atypiques. Dans la PB, les dépôts immuns (IgG, C3) sont localisés dans la partie haute de la lamina lucida en regard des hémidesmosomes.

← - - - Mis en forme : Justifié

Dans les cas typiques, le diagnostic de PB peut être posé sur trois éléments éléments de présomption : 1) la clinique (bulles sur base érythémateuse prédominant sur les faces de flexion des membres) ; 2) l'histologie (clivage sous-épidermique) ; 3) l'IFD (dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme). Une étude française a validé les critères cliniques suivants pour le diagnostic de PB : âge supérieur à 70 ans, absence d'atteinte muqueuse, absence de cicatrices atrophiques, absence d'atteinte préférentielle de la tête, du cou et de la moitié supérieure du tronc [9]. La présence de 3 de ces 4 critères permet le diagnostic de PB avec une probabilité supérieure à 90 p. 100 en cas de dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique avec dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 en IFD. Ainsi, l'examen clinique associé à des examens paracliniques relativement simples permet souvent de porter avec confiance un diagnostic de PB.

Dans les cas atypiques, c'est-à-dire en cas d'atteinte muqueuse prédominante, de topographie inhabituelle ou d'évolution cicatricielle des lésions bulleuses, les autres dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques avec dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 seront éliminées par des examens immunopathologiques plus sophistiqués applicables sur biopsie cutanée (immunomicroscopie électronique directe, FOAM, aspect « n-serrated » en microscopie confocale) ou par l'étude des anticorps sériques par IFI sur peau séparée par le NaCl molaire, immunotransfert, ELISA, ou technique Biochip, ou par des techniques .

Objectifs du traitement - Surveillance - Evolution

Répondant bien aux objectifs du traitement (blocage de la production d'autoanticorps, inhibition de la libération de médiateurs pro-inflammatoires), la corticothérapie générale était jusqu'à la fin des années 1990 le traitement d'attaque le plus utilisé dans les formes étendues [10]. Au cours des dernières années, l'objectif principal du traitement a changé, notamment en France : l'obtention d'un contrôle de l'inflammation cutanée par un traitement local (dermocorticoïdes) a remplacé celle d'une immunosuppression systémique. Ceci dans le but

d'économiser les effets secondaires de la corticothérapie ou des immunosuppresseurs, souvent graves chez le sujet âgé, terrain électif de la PB. De plus, une dermocorticothérapie forte permet non seulement de contrôler l'éruption cutanée, mais également de faire diminuer le taux d'autoanticorps sériques [Fichel 2014].

La prise en charge initiale diagnostique et thérapeutique des formes étendues de la maladie nécessite généralement une hospitalisation. Celle-ci est poursuivie jusqu'au contrôle clinique de l'éruption bulleuse avec cicatrisation de la majorité des érosions post-bulleuses. Dans les formes pauci-lésionnelles ou localisées, le bilan paraclinique à visée diagnostique et le suivi clinique peuvent être réalisés en hospitalisation de jour, puis en ambulatoire si l'autonomie du malade est suffisante. L'évaluation de l'efficacité du traitement est avant tout clinique avec un suivi hebdomadaire jusqu'au contrôle clinique de la maladie, mensuel pendant les 3 mois suivants, puis espacé (bimestriel ou trimestriel) jusqu'à l'arrêt du traitement.

Des études menées en France et en Allemagne ont montré que le pronostic vital de la PB était très médiocre, avec des taux de mortalité supérieur à 30 p. 100 après un an de traitement, la majorité des décès surviennent dans les trois premiers mois de traitement [3-5,11 + July 2012]. Si le caractère péjoratif de l'existence d'anticorps sériques anti-PB180 a été initialement suggéré [3], le mauvais pronostic vital de la pemphigoïde semble en fait surtout lié à l'âge élevé et à l'état général altéré des malades (score de Karnofsky $\leq 40\%$), ainsi qu'aux effets secondaires de la corticothérapie générale, particulièrement fréquents et graves chez le sujet âgé [4,5,11]. Néanmoins une guérison définitive peut être obtenue dans des délais très variables, entre quelques mois et plusieurs années.

Matériel et méthodes

Identification des informations

Une recherche automatisée d'articles scientifiques publiés dans les revues de langue française et anglaise, a été effectuée en interrogeant les bases de données informatiques Medline et EmBase, sans limite de période et jusqu'en mars 2009. Le mot-clé sélectionné a été : «bullous pemphigoid » auquel a été associé les limites suivantes (type d'article) : clinical trial, meta-analysis, randomised controlled trial. Une recherche manuelle sur 15 ans a également été faite sur les sommaires des journaux suivants : « Archives of Dermatology » (« JAMA

Dermatology » depuis 2013), « British Journal of Dermatology », « Journal of American Academy for Dermatology », « Dermatology », « Journal of Investigative Dermatology », « The Lancet », « The New England Journal of Medicine » et « Acta Dermatovenereologica ».

Sélection des publications – Lecture critique

La sélection des articles a été effectuée selon la recommandation du guide d'analyse de la littérature proposée par l'HAS¹. Une première sélection a été effectuée sur le titre de l'article, la revue dans laquelle il était publié, la lecture du résumé lorsqu'il était disponible. Les essais thérapeutiques randomisés ont été privilégiés. Quelques séries de cas ou des études rétrospectives homogènes en ce qui concerne le traitement ont pu être retenus s'ils apportaient des éléments de réponse à certaines questions. Des recommandations de prise en charge thérapeutique ont été publiées en 2002 à partir des données directement issues d'une revue Cochrane [12,13].

Revue de la littérature : résultats

Prise en charge thérapeutique

Corticothérapie

Corticothérapie générale

Jusqu'aux années 2000, la corticothérapie générale a représenté le traitement d'attaque classique de la PB dans les formes généralisées de la maladie principalement sur la base de séries rétrospectives ou d'études ouvertes [10,12]. Aucun essai contrôlé n'a été mené contre placebo pour valider l'efficacité de la corticothérapie générale dans la PB. Différentes modalités de corticothérapie générale ont été comparées dans 2 essais thérapeutiques multicentriques [14,15]. Dans un essai randomisé ouvert sur un petit effectif (50 malades inclus) comparant 2 doses d'attaque de prednisolone (0,75 mg/kg/jour versus 1,25 mg/kg/jour), les taux de malades contrôlés à J8, J21 et J51 (un mois après le début de la décroissance de la prednisolone) n'étaient pas différents [14] (niveau 2). A J51, le nombre de malades décédés était de 3/22 dans le groupe 1,25 mg/kg de prednisolone versus 2/24 dans le

¹ Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Saint-Denis La Plaine: Anaes; 2000.

groupe 0,75 mg/kg (OR 1,74 ; IC 95% : 0,26 – 11,52) [14]. Dans un essai randomisé en double insu comparant la méthylprednisolone per os (28 malades ; dose moyenne 1,17 mg/kg/jour) à la prednisolone per os (29 malades ; dose moyenne 1,16 mg/kg/jour), il n'existait pas de différence concernant la diminution du nombre de bulles à J10 entre les 2 types de corticothérapie [15] (niveau 2). A J10, le taux de malades améliorés par le traitement n'était pas différent dans groupe méthylprednisolone (22/28 soit 78%) *versus* prednisolone (18/29 soit 62%). Dans 2 autres essais randomisés, l'association d'une corticothérapie générale (prednisolone) à un immunosuppresseur, l'azathioprine [16] ou à des échanges plasmatiques [16,17] à une corticothérapie générale seule ont été comparés (voir plus loin). La corticothérapie générale a été également comparée à la corticothérapie locale forte dans un essai randomisé de forte puissance [18] (voir plus loin).

La prednisone (Cortancyl®) constitue le corticoïde oral de référence [10,18]. D'autres molécules ont également été évaluées en monothérapie telles que la prednisolone [Roujeau 16,17] ou la méthylprednisolone [15]. L'utilisation de bolus de corticoïdes par voie intraveineuse dans les premiers jours de traitement ne semble pas présenter de bénéfice supplémentaire en terme de rapport bénéfice/risques [19]. La prednisone (ou la prednisolone) est utilisée en traitement d'attaque à des doses variant entre 0,5 et 1 mg/kg/j selon la sévérité et l'étendue de la maladie [18]. Sous ce traitement, le contrôle de la maladie (c'est-à-dire l'absence ou un nombre très faible de nouvelles bulles quotidiennes) est obtenu entre 10 et 20 jours en moyenne dans la très grande majorité des cas [16,18]. Une fois le contrôle clinique obtenu, la cicatrisation des érosions post-bulleuses est habituellement rapide. Ensuite, une dégression lente de la corticothérapie générale sur 4 à 6 mois, guidée par des évaluations cliniques régulières, est réalisée jusqu'à une dose d'entretien de l'ordre de 0,1 mg/kg/j de prednisone (ou équivalent). Les taux de rechute à la fin de la première année de traitement par prednisone sont de 39% dans les PB pauci-bulleuses et de 46% dans les formes profuses [16,18]. Il n'existe pas à ce jour de critère clinique ou paraclinique validé pour prédire la corticosensibilité dans la PB. Les taux de mortalité à un an de traitement par prednisone per os sont de 30% dans les PB pauci-bulleuses et de 41% dans les formes profuses [18].

La durée et les modalités d'arrêt de la corticothérapie générale ne sont pas bien codifiées. Le traitement d'entretien est généralement poursuivi au minimum 4 à 6 mois. Chez les malades en rémission clinique de PB sous faibles doses de corticoïdes, un arrêt du traitement peut être tenté. Les modalités d'arrêt de la corticothérapie générale sont en pratique variables :

diminution lente et progressive de la prednisone, relais par hemisuccinate d'hydrocortisone maintenu jusqu'à la normalisation de la cortisolémie à jeun, etc. Dans une étude Française récente du Groupe Bulle, les rechutes survenaient surtout dans les 3 premiers mois après arrêt de la corticothérapie (générale ou locale) et les facteurs prédictifs de rechute étaient la positivité persistante de l'immunofluorescence directe cutanée et un titre élevé d'anticorps anti-PB180 par ELISA (> 27 UI) au moment de l'arrêt de traitement [20] (niveau 2).

Dermocorticothérapie

Les dermocorticoïdes étaient utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement des formes localisées de PB avec des résultats satisfaisants, mais étaient considérés comme inadaptés dans les formes généralisées de la maladie [10]. En 1989, une petite étude ouverte suggérait que les dermocorticoïdes de niveau I (propionate de clobétasol, 2 applications par jour - dose non précisée) pouvaient être efficaces dans les PB généralisées [21]. En 2002, un essai thérapeutique randomisé multicentrique Français démontrait que la corticothérapie locale forte (propionate de clobétasol : 40 g/j en attaque) permettait un meilleur contrôle des lésions à J21 (99% versus à 91% ; OR 9,63 ; IC 95% : 1,19 – 77,59 ; $p < 0,02$) et améliorait la survie des patients en diminuant le nombre d'effets secondaires graves dans les PB étendues en comparaison avec la corticothérapie générale (prednisone : 1 mg/kg/j en attaque) [18] (niveau 1). Dans les PB étendues, les taux de mortalité à un an de traitement étaient de 24% (22/93) chez les malades traités par dermocorticothérapie et de 41% (39/95) chez les malades traités par prednisone (OR 0,44 ; IC 95% : 0,24 – 0,83 ; $p < 0,02$) [18]. Dans les PB paucibulleuses, les taux de mortalité à un an étaient identiques (30%) chez les malades traités par dermocorticothérapie ou par prednisone (OR 0,98 ; IC 95% : 0,49 – 1,96).

Un deuxième essai thérapeutique multicentrique du Groupe Bulle mené chez 312 malades a démontré l'absence d'infériorité d'un protocole « allégé » de dermocorticothérapie en termes de dose d'attaque (propionate de clobétasol : 10 – 30 g/jour en attaque) et de durée de traitement (4 mois) versus une dermocorticothérapie forte standard (propionate de clobétasol : 40 g/j en attaque) sur un an [22] (niveau 1). Dans cet essai, le taux de contrôle initial de la PB à J21 (98% versus 100%) et le taux de survie à un an (62% versus 61%) n'étaient pas différents dans les 2 groupes de traitement. En revanche, après ajustement sur l'âge et le score de Karnofsky dans un modèle de Cox, un bénéfice en terme de survie était montré en faveur de la dermocorticothérapie allégée uniquement dans le sous-groupe de malades ayant une PB peu étendue ($p = 0,03$).

Ainsi, la corticothérapie locale à doses fortes (propionate de clobetasol ; posologie initiale de 20 à 40 g/jour) est désormais reconnue comme le traitement de référence de la PB quelque soit l'étendue de la maladie [12,13]. La durée moyenne de traitement de la PB est en pratique d'environ 11 mois pour les malades traités par dermocorticothérapie seule ou de façon prédominante [20]. Un passage systémique transcutané des dermocorticoïdes est quasi-constant à ces fortes doses et il est nécessaire de dépister la survenue d'éventuels effets secondaires locaux, mais également systémiques, induits par la corticothérapie locale [22].

Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont utilisés au cours de la PB dans un but d'épargne des corticoïdes et surtout dans les formes corticorésistantes de la maladie. Ils présentent tous, à des degrés divers, un risque de complications graves hématologiques (leucopénie, anémie, voire pancytopenie) ou infectieuses.

Azathioprine

L'azathioprine (Imurel®) est l'immunosuppresseur qui a été le plus utilisé et le plus étudié dans la PB. Plusieurs études non contrôlées et anciennes avaient suggéré son efficacité comme traitement adjuvant dans la PB. Dans une étude randomisée ouverte portant sur un très faible effectif (25 malades), l'association prednisone (30 - 80 mg/jour en attaque) + azathioprine (2,5 mg/kg/jour) était comparée à la prednisone seule (30 - 80 mg/jour en attaque) [23] (niveau 2). Après 3 ans de traitement, la PB était contrôlée chez 9/12 malades dans le groupe prednisone + azathioprine versus 9/13 dans le groupe prednisone seule et les nombres de décès ne différaient pas dans les 2 groupes de malades (3/12 vs 4/13 ; OR 0,75. IC 95% : 0,13 - 4,36 ; p = 0,8). Dans cet essai, une diminution de 45% de la dose cumulée de prednisone était observée chez les malades ayant un traitement adjuvant par azathioprine par comparaison à ceux ayant la prednisone seule (3688 mg vs 6732 mg) [23]. Plus récemment, un essai contrôlé multicentrique ouvert Français n'a montré aucun bénéfice de l'association d'azathioprine (100 à 150 mg/jour) à la prednisolone (1mg/kg/jour en attaque) tant dans le traitement d'attaque que dans le traitement d'entretien de la PB [16] (niveau 2). Après 6 mois de traitement, il n'y avait pas de différence entre les 2 modalités thérapeutiques, ni en terme de contrôle de la maladie (14/36 vs 13/31 ; OR 0,88 ; IC 95% : 0,33 - 2,34), ni en terme de mortalité (6/36 vs 5/31 ; OR 1,04 ; IC 95% : 0,28 - 3,81) [16]. En revanche, des évènements

indésirables graves étaient plus fréquemment notés (mais non détaillés) dans le groupe avec azathioprine en adjuvant.

Ainsi, l'intérêt d'un traitement adjuvant par azathioprine en association à une corticothérapie n'est pas démontré à ce jour en traitement d'attaque de la PB [12]. De plus, aux doses habituelles (2 à 3 mg/kg/jour), l'efficacité de l'azathioprine est lente à se manifester (après 2 à 3 semaines de traitement). Enfin, des complications hématologiques précoces et graves (neutropénie, pancytopenie) induites par l'azathioprine surviennent chez les patients présentant une activité effondrée ou indétectable de la thiopurine-méthyl-transférase (TPMT), observée en pratique dans moins de 0,5% de la population Française. En revanche, la survenue d'un syndrome d'hypersensibilité à l'azathioprine n'est pas liée à des mutations du gène de la TPMT.

Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil (Cellcept® : 1 à 1,5 g/j) a fait l'objet d'études préliminaires, ouvertes et de faible effectif dont les résultats étaient encourageants [24,25]. Il n'y a pas eu à ce jour d'étude contrôlée comparant l'azathioprine à la corticothérapie (générale ou locale) dans le traitement d'attaque de la PB. Le seul essai randomisé mené dans la PB avec cette molécule comparait l'association méthylprednisolone (0,5 mg/kg/jour) + mycophénolate mofétil (2g/jour) à l'association méthylprednisolone (0,5 mg/kg/jour) + azathioprine (2 mg/kg /jour) sur un effectif relativement faible (73 malades) [26] (niveau 2). Aucune différence n'était démontrée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne le taux et la vitesse de rémission initiaux, la survenue de rechute lors de la décroissance du traitement ou la dose cumulée de méthylprednisolone utilisée. Les effets indésirables hépatiques (élévation des transaminases et des γ GT) étaient plus fréquents dans le groupe traité par azathioprine. Ainsi, l'intérêt d'un traitement adjuvant par mycophénolate mofétil en association à une corticothérapie n'est pas démontré à ce jour en traitement d'attaque de la PB.

Methotrexate

Le méthotrexate a fait l'objet d'études non contrôlées dont les résultats sont d'interprétation difficile [27,28]. En association à une dermocorticothérapie initiale forte et de courte durée (propionate de clobétasol : 20 à 40 g/j pendant 4 semaines), le méthotrexate à faible dose (Methotrexate® : 10 à 12,5 mg par semaine pendant au moins 9 mois) a donné des résultats

prometteurs dans de petites études ouvertes [29,30] (niveau 3). Dans une étude ouverte Française incluant 70 patients avec PB, le taux de contrôle à long terme était de 76% [Du-Thanh 2011]. Ce schéma est en cours d'évaluation dans un essai multicentrique randomisé Français *versus* une dermocorticothérapie seule sur une période de 9 mois (essai PB3).

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (Endoxan®; 2 mg/kg/j par voie orale) est moins utilisé en raison d'une toxicité hématologique supérieure à celle de l'azathioprine [31]. Comme l'azathioprine ou le mycophenolate mofetil, il n'a jamais été évalué en monothérapie et son intérêt en traitement adjuvant de la corticothérapie n'est pas démontré à ce jour en traitement d'attaque de la PB.

Autres immunosuppresseurs

En traitement adjuvant de la corticothérapie, le chlorambucil a fait l'objet rares études non contrôlées dont les résultats sont d'interprétation difficile [32]. La ciclosporine per os n'est pas utilisable dans la PB en raison de la mauvaise tolérance rénale de cette molécule chez le sujet âgé. Quelques observations anecdotiques de traitement de la PB par tacrolimus topique [33,34] ou par leflunomide per os en adjuvant d'une corticothérapie générale [35] ont été rapporté (niveau 4).

Antibiotiques et apparentés

Cyclines

Les tétracyclines en monothérapie (2 g/j) sont inefficaces en monothérapie dans le traitement d'attaque de la PB [36]. Quelques études non contrôlées ont suggéré que les cyclines (tétracycline, minocycline) pouvaient être efficaces dans la PB en association au nicotinamide (1,5 g/j) ou aux dermocorticoïdes [37]. Dans un essai randomisé ouvert de très faible effectif (20 malades), l'association tétracycline (2 g/jour) + nicotinamide (1,5 g/jour) a été comparé à la prednisone (40-80 mg/jour en attaque) avec une randomisation déséquilibrée (6 vs 14) [38] (niveau 3). Dans cet essai, il n'y avait pas de différence entre les 2 modalités thérapeutiques, ni en terme de contrôle de la maladie après 8 semaines de traitement (5/12 vs 1/6 ; OR 3,57 ; IC 95% : 0,31 – 40,75), ni en terme de mortalité à 6 mois (0/12 vs 1/6 ; 0,15 ; IC 95% : 0,01 – 4,20). Ces résultats préliminaires ne permettent pas de conclure et doivent être complétés par des études contrôlées de bonne qualité portant sur des effectifs suffisants.

Disulone

La dapsone (Disulone® : 50 à 100 mg/j) est très inconstamment efficace en traitement d'attaque. Plusieurs études non contrôlées ont montré des taux d'efficacité entre 15 et 44 p.100 des cas dans la PB. Ces résultats sont d'interprétation difficile car une corticothérapie locale était parfois également utilisée. Dans une étude rétrospective ouverte, la disulone donne seulement 7% de réponses complètes et 20% de réponses partielles après un mois de traitement en monothérapie [39] (niveau 3).

Autres traitements

Echanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques ont été utilisés au début des années 1980 dans un but d'épargne des corticoïdes au cours des maladies bulleuses auto-immunes [40]. Dans la PB, un essai randomisé Français avait d'abord comparé chez 41 malades l'association prednisolone (0,3 mg/kg/jour en attaque, puis augmentation progressive des doses) + échanges plasmatiques *versus* prednisolone seule (0,3 mg/kg/jour en attaque, puis augmentation progressive des doses) sur une période d'un mois. Dans cet essai, le pourcentage de malades contrôlés à 1 mois était plus élevé dans le groupe prednisolone + échanges plasmatiques (21/22 vs 8/15 ; OR 18,38 ; IC 95% : 1,94 – 173,9). Un effet d'épargne des corticoïdes était démontré avec l'adjonction d'échanges plasmatiques en terme de doses cumulative de prednisolone (-1,53 g ; IC 95% : -2,40 - -0,66) [17] (niveau 2). Un second essai contrôlé multicentrique ouvert Français n'a montré aucun bénéfice de l'association de 4 échanges plasmatiques à la prednisolone (1mg/kg/jour en attaque) tant dans le traitement d'attaque que dans le traitement d'entretien de la PB [16] (niveau 2). Après 6 mois de traitement, il n'y avait pas de différence entre ces 2 modalités thérapeutiques en terme de contrôle de la maladie (9/31 vs 13/31 ; OR 0,57 ; IC 95% : 0,20 – 1,62), de mortalité (3/31 vs 5/31 ; OR 0,56 ; IC 95% : 0,12 – 2,57) ou d'effets indésirables, décès inclus (10/31 vs 6/31 ; OR 0,50 ; IC 95% : 0,16 – 1,62) [16]. Compte-tenu de sa lourdeur et du risque iatrogène, notamment chez le sujet âgé, de son coût et de son bénéfice marginal et transitoire, ce traitement est actuellement abandonné.

Immunoglobulines polyvalentes IV

Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses à fortes doses (2 g/kg en une séance ou 0,4 g/kg 5 jours de suite, rythme mensuel) ont été utilisées dans un petit nombre de cas en

Mis en forme : Justifié

adjuvant de la corticothérapie générale dans des PB corticorésistantes avec des résultats inconstants et d'interprétation difficile [41,42] (niveau 3). Des études contrôlées demeurent nécessaires pour démontrer l'efficacité de ce traitement d'un coût élevé en adjuvant de la corticothérapie. Les immunoglobulines polyvalentes sont inefficaces en monothérapie.

Anticorps monoclonaux

Des observations isolées ont été publiées suggérant l'efficacité d'un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab, en association à une corticothérapie générale dans des cas de PB corticorésistantes ou corticodépendantes [43,44], ou d'un anticorps anti-IgE, l'omalizumab, [Yu JAAD 2014](niveau 4). Mais la place exacte de ces biothérapies ciblées dans le traitement de la PB reste à déterminer.

Synthèse des essais contrôlés - conclusions

Une recherche automatisée sur Pubmed avec les limites suivantes : « clinical trial », meta-analysis et « randomized clinical trial » a été faite jusqu'en mars 2009. Elle a permis de trouver 44 articles dont au total seulement 9 essais randomisés portant sur un total de 1007 malades dont 653 dans 2 essais [18,22]. Une recherche complémentaire sur Embase n'a pas permis de trouver d'essai thérapeutique supplémentaire.

Aucune étude contre placebo n'a été réalisée dans la PB, en particulier pour valider l'indication de la corticothérapie générale. Les essais menés en utilisant la corticothérapie générale (prednisone, prednisolone) comme groupe contrôle sont, à l'exception notable de l'étude de Joly et al. [18], de faible à très faible puissance et les critères de jugement très variables, en particulier la date du critère d'évaluation principal qui va de 10 jours à 1 an. Aucune étude n'a été menée en double insu.

Les principales données des 9 essais thérapeutiques randomisés sont résumées dans le Tableau 20. Deux essais comparant différentes modalités de corticothérapie générale ne montraient aucune différence en terme d'efficacité [14,15]. L'association d'échanges plasmatiques [16] ou d'azathioprine [23] à une corticothérapie générale permettait d'obtenir une épargne cortisonique. Cependant, un essai randomisé multicentrique à 3 bras réalisé ultérieurement ne montrait pas d'intérêt à l'adjonction d'échanges plasmatiques ou d'azathioprine à une corticothérapie générale [17]. Un essai comparant corticothérapie générale à l'association tétracycline – nicotinamide ne montrait pas de différence en terme d'efficacité [38]. Un essai comparant dermocorticothérapie forte (propionate de clobetasol

topique : 40 g/j en attaque) et corticothérapie générale (prednisone : 0,5 – 1 mg/kg/j) montrait la supériorité de la dermocorticothérapie en terme de contrôle initial (à J21) et de survie à 1 an pour les malades présentant une PB étendue [18]. Un essai ultérieur du même groupe comparait 2 schémas de dermocorticothérapie (propionate de clobetasol topique : pendant 1 an avec 40 g/j en attaque vs pendant 4 mois avec 10 - 30 g/j en attaque), sans différence en terme de contrôle initial et de survie à 1 an [22]. Enfin, un essai comparant 2 immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil) associés à une corticothérapie générale (methylprednisolone : 0,5 mg/kg/j en attaque) ne montrait aucune différence pour le taux de rémission, la survenue de rechute ou la dose cumulée de corticoïde [26].

En conclusion, la dermocorticothérapie forte (propionate de clobetasol ; 20 – 40 g/j en attaque ; durée : 6 à 12 mois) est un traitement efficace avec une meilleure tolérance (mortalité, morbidité) que la corticothérapie générale à fortes doses (1 mg/kg/j). La corticothérapie générale est efficace mais les doses dépassant 0,5 mg/kg/j sont associées à des effets indésirables graves (mortalité incluse). L'efficacité d'une adjonction d'immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil) à une corticothérapie générale n'est pas établie. L'utilité de association tétracycline – nicotinamide nécessite d'être validée par de nouvelles études.

Tableau 20- Synthèse des essais thérapeutiques randomisés dans la pemphigoïde bulleuse

|

← --- **Mis en forme :** Justifié

Auteurs (année)	Traitements à l'essai	Nombre de Patients	Résultats	Remarques
Burton et al. (1978)	prednisone (30 - 80 mg/j) + azathioprine (2,5 mg/kg/jour) vs prednisone seule (id)	25	Epargne des doses cumulées de prednisone de 45% si traitement adjuvant par AZA	Très faibles effectifs - procédures de randomisation non décrites
Roujeau et al. (1984)	prednisolone seule (0,3 mg/kg/j) vs prednisolone (id) + 8 EP	41	Meilleur contrôle et épargne des corticoïdes à 1 mois dans le groupe prednisolone + EP	Dose d'attaque de prednisolone faible - faibles effectifs
Morel et al. (1984)	prednisone (0,75 mg/kg/j) vs prednisone (1,25 mg/kg/j)	42	Taux de rémission à J51 non différents (33% vs 55%)	Faibles effectifs
Dreno et al. (1993)	méthylprednisolone (1-1,5 mg/kg/j) vs prednisolone (1-1,5 mg/kg/j)	57	Taux de réponse à J10 non différents (78% vs 62%)	Critère d'évaluation très précoce (J10)
Guillaume et al. (1993)	prednisolone (1 mg/kg/j) vs prednisolone (id) + AZA (100-150 mg/j) vs prednisolone (id) + 4 EP	98	Pas de différence à 6 mois entre les 3 groupes en terme de contrôle de la maladie (42% vs 39% vs 29%) ou de mortalité	Plus d'EI dans le groupe avec AZA - Doses d'AZA non ajustées sur la TPMT
Fiveson et al. (1994)	nicotinamide (1,5 g/j) + tetracycline (2 g/j) vs prednisone (40-80 mg/j)	18	Pas de différence entre les 2 groupes en terme de contrôle à 8 semaines (5/12 vs 1/6)	Très faibles effectifs - randomisation déséquilibrée
Joly et al. (2002)	clobetasol propionate topique (40 g/j en attaque) vs prednisone (0,5-1 mg/kg/j)	341	Meilleur contrôle à J21 (99% vs 91%) et meilleure survie dans le groupe dermocorticoïdes (formes étendues)	Essai de forte puissance avec prise en compte de l'étendue de la dermatose
Beissert et al. (2007)	méthylprednisolone (0,5 mg/kg/j) + MFM (2g/j) vs méthylprednisolone (id) + AZA (2 mg/kg /j)	73	Aucune différence entre les 2 groupes pour le taux de rémission, la survenue de rechute ou la dose cumulée de méthylprednisolone	Effets indésirables hépatiques plus fréquents dans le groupe avec AZA
Joly et al. (2009)	clobetasol propionate topique (40 g/j en attaque - 1 an) vs clobetasol propionate topique (10-30 g/j en attaque - 4 mois)	312	Pas de différence en terme de taux de contrôle à J21 (100% vs 98%) et de taux de survie à un an (61% vs 62%)	Meilleure survie avec le schéma « allégé » après ajustement sur l'âge et le Karnofsky (PB pauci-bulleuses)

AZA : azathioprine TPMT : thiopurinéméthyltransférase EI : effets indésirables EP :
échanges plasmatiques
MPM : mycophénolate mofétil

Références

- 1) Bernard P, Vaillant L, Labeille B et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. *Arch Dermatol* 1995;131:48-52.
- 2) Di Zenzo G, Marazza G, Borradori L. Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol* 2007;23:257-88.
- 3) Bernard P, Bedane C, Bonnetblanc JM. Anti-BP180 autoantibodies as a marker of poor vital prognosis in bullous pemphigoid : a cohort analysis of 94 elderly patients. *Br J Dermatol* 1997;136:694-8.
- 4) Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Enginger V, Bernard P. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998;134:465-9.
- 5) Joly P, Benichou J, Lok C et al. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid : a prospective study. *Arch Dermatol* 2005;141:691-8.
- 6) Joly P, Courville P, Lok C et al. Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid : a reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatology* 2004;208:16-20.
- 7) Schmidt E, Obe K, Brocker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2000;136:174-8.
- 8) Yoshida M, Hamada T, Amagai M et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2006;41:21-30.
- 9) Vaillant L, Bernard P, Joly P et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998;134:1075-80.
- 10) Fine JD. Management of autoimmune bullous disases. *N Engl J Med*, 1995;333:1475-84.
- 11) Rzany B, Partscht K, Jung M et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2002;138:903-8.
- 12) Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS et al. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2002;147: 214–21.
- 13) Khumalo N, Kirtschig G, Middleton P, Hollis S, Wojnarowska F, Murrell DF. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3. CD002292.
- 14) Morel P, Guillaume JC. Traitement de la pemphigoïde bulleuse par la prednisolone seule : 0,75 mg/kg/j contre 1,25 mg/kg/j. Etude randomisée multicentrique. *Ann Dermatol Vénérolog*, 1984;111:925-8.
- 15) Dreno B, Sassolas B, Lacour P et al. Methylprednisolone versus prednisolone methylsulfobenzoate in pemphigoid: a comparative multicenter study. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120:518-21.

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

Mis en forme : Anglais (Royaume-Uni)

16) Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993;129:49-56.

Mis en forme : Français (France)

17) Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet* 1984;2:486-8.

18) Joly P, Roujeau JC, Benichou J et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346 : 364-7.

19) Siegel J, Eaglstein WH. High-dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1984;120:1157-65.

20) Bernard P, Reguiai Z, Tancredi-Bohin E et al. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission : a multicentre, prospective, cohort study. *Arch Dermatol* 2009;145:537-542.

21) Westerhof W. Treatment of bullous pemphigoid with topical clobetasol propionate. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:458-61.

22) Joly P, Roujeau JC, Benichou J 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

23) Burton JL, Harman RR, Peachy RD, Warin RP. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br Med J* 1978;2:1190-1.

24) Bohm M, Beissert S, Schwarz T, Metze D, Luger T. Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997;349:541.

25) Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S et al. Mycophenolate mofetil : a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol*, 1999;40:957-60.

Mis en forme : Allemand (Allemagne)

26) Beissert S, Werfel T, Frieling U et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2007;143:1536-42.

27) Heilborn JD, Stahle-Backdahl M, Albertioni F et al. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 1999;40:741-9.

28) Kjellman P, Eriksson H, Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol* 2008;144:612-6.

29) Dereure O, Bessis D, Guillot B, Guilhou JJ. 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.

30) Bara C, Maillard H, Briand N, Celerier P. Methotrexate for bullous pemphigoid : preliminary study. *Arch Dermatol* 2003;139:1506-7.

- 31) Taieb A, Klene C, Malleville J. L'association corticostéroïdes-cyclophosphamide d'emblée dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Vénérolog* 1986;113:1223-9.
- 32) Milligan A, Hutchinson PE. The use of chlorambucil in the treatment of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 1990;22: 796-801.
- 33) Ko MJ, Chu CY. Topical tacrolimus therapy for localized bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2003;149:1079-81.
- 34) Chu J, Bradley M, Marinkovich MP. Topical tacrolimus is a useful adjunctive therapy for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2003;139:813-5.
- 35) Nousari HC, Anhalt GJ. Bullous pemphigoid treated with leflunomide. *Arch Dermatol* 2000;136:1204-5.
- 36) 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.
- 37) Berk MA, Lorincz AL. The treatment of bullous pemphigoid with tetracycline and nicotinamide. *Arch Dermatol* 1986;122:670-4.
- 38) Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB et al. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1994;130:753-8.
- 39) Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C et al.. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone : retrospective study of thirty-six cases. *Am Acad Dermatol*, 1996;34: 683-4.
- 40) Guillot B, Donadio D, Guilhou JJ, et al. Long term plasma exchange therapy in bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 1986;66:73-5.
- 41) 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.
- 42) Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001;45: 825-35.
- 43) Szabolcs P, Reese M, Yancey KB, et al. 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.
- 44) Reguiat Z, Tchen T, Perceau G, Bernard P. Efficacité du rituximab dans une pemphigoïde bulleuse en échec thérapeutique. *Ann Dermatol Vénérolog* 2009;136:431-4.

Références à rajouter :

Fichel F, Barbe C, Joly P et al. Clinical and Immunologic Factors Associated With Bullous Pemphigoid Relapse During the First Year of Treatment: A Multicenter, Prospective Study. *JAMA Dermatol* 2014; 150(1):25-33.

Joly P, Baricault S, Sparsa A et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012;132(8):1998-2004.

Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H et al. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid : an open, multicenter, retrospective study. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1337-43.

Yu KK, Crew AB, Messingham KA, Fairley JA, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2014 ;71(3):468-74.