

Pemphigus: REVUE DE LA LITTERATURE

Pemphigus: a review

Pascal Joly, Carole Sin,

Clinique Dermatologique, Hopital Charles Nicolle, Université de Rouen, Rouen, France

Correspondance : Pr P Joly

Clinique Dermatologique

Hopital Charles Nicolle

1 rue de Germont

76031 Rouen cedex

Tel : 0232886841

Fax : 0232888855

Mail : Pascal.Joly@chu-rouen.fr

Mots clés : pemphigus, diagnostic, traitement

Key words : pemphigus diagnosis, treatment

Aucun conflit d'intérêt

Résumé

Introduction : Le pemphigus est une maladie bulleuse rare. Aucune stratégie thérapeutique optimale n'a été établie.

Objectif: Evaluer l'efficacité et la tolérance des traitements du pemphigus vulgaire (PV) et du pemphigus superficiel (PS).

Méthodes : Les essais thérapeutiques contrôlés randomisés ont été identifiés à l'aide d'une recherche automatisée sur PubMed et Embase sans limite d'antériorité jusqu'en avril 2009. Les études ouvertes prospectives et les études rétrospectives étaient également sélectionnées et analysées.

Résultats : Onze études contrôlées randomisées ayant inclus un total de 425 patients (377 pemphigus vulgaires, 44 pemphigus superficiels) ont été identifiées. La puissance des études était limitée par le faible nombre de patients inclus. Dix traitements différents ont été étudiés : la prednisolone à différentes posologies, les bolus de dexaméthasone (Solu-médrol®), l'azathioprine (Imurel®), le cyclophosphamide (Endoxan®), la ciclosporine (Néoral®), la dapsonne (Disulone®), le mycophénolate mofétil (Cellcept®), les échanges plasmatiques, l'EGF en topique et les immunoglobulines intraveineuses. Neuf études incluaient des cas incidents ou en rechute récente, une étude incluait des patients corticodépendants en phase d'entretien et une étude des patients ne répondant pas à de faibles doses de corticoïdes. Les résultats des études ne permettaient pas d'établir un traitement optimal combinant la meilleure efficacité et une bonne tolérance. Le mycophénolate mofétil était plus efficace que l'azathioprine pour le contrôle de la maladie (une étude ; n=40 ; RR 0,72 ; IC 95% :0,52-0,99) mais il n'y avait pas de différence pour le taux de rémission entre ces deux traitements. L'azathioprine et le cyclophosphamide avaient un effet d'épargne cortisonique par rapport aux corticoïdes seuls.

Conclusion : Les données de la littérature sont insuffisantes pour établir un schéma thérapeutique optimal, notamment du fait du manque de puissance statistique de la plus part

études. L'intérêt de l'adjonction d'immunosuppresseurs à la corticothérapie comme traitement de première intention n'est pas démontré actuellement.

Summary

Background: Pemphigus is a rare autoimmune bullous disorder. Numerous treatment regimens have been proposed in the literature.

Objective: To assess the efficacy and tolerance of treatment regimens proposed in pemphigus vulgaris (PV) and pemphigus foliaceus (PF), from a systematic review of the literature.

Methods: Randomized control trials have been identified using the PubMed and Embase databases up to April 2009. Uncontrolled prospective and retrospective studies have also been analyzed.

Results: Eleven randomized control trials having included a total number of 421 patients (377 PV, 44 PF) have been analyzed. Most studies had a limited statistical power due to the rather low number of cases included. Results from 10 different treatment regimens have been analyzed: different dosages of prednisone and prednisolone, pulse intravenous dexamethasone, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, dapsone, mycophenolate mofetil, plasmapheresis, topical applications of epidermal growth factor (EGF), and intravenous immune globulins (IVIG). Inclusion criteria were: i) consecutive patients in 9 studies, ii) patients who did not respond to low doses of corticosteroids in one study, and iii) patients with relapsing type of pemphigus in one study. None of these studies allowed identifying the best effective and well tolerated regimen. Mycophenolate mofetil was more effective than azathioprine for disease control (from one study; n=40; OR=0.72; 95% CI =0.52-0.99). However, no difference in the rate clinical remission was evidenced between these drugs. Azathioprine and cyclophosphamide seem to have a corticosteroid sparing effect.

Conclusion: Data from the literature did not allow identifying the best therapeutic regimen, mainly because of the lack of statistical power of most studies. The usefulness of immunosuppressant added to systemic corticosteroids as the first line of treatment is not clearly established.

Introduction

Le pemphigus est une maladie bulleuse rare qui se présente cliniquement par des bulles flasques et des érosions touchant la peau et les muqueuses. Son incidence est variable selon les auteurs (de 1 à 16 nouveaux cas par million d'habitants et par an). C'est une maladie chronique qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Elle atteint avec prédilection les sujets d'âge moyen (50-60 ans) avec un sexe ratio équivalent à 1. Le pemphigus atteint toutes les races mais il semble exister une association avec certains antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, qui correspond aux molécules impliquées dans la réponse immune .

Il s'agit d'une maladie auto-immune acquise spécifique d'organe, caractérisée par la production d'auto anticorps (IgG) pathogènes dirigés contre des protéines du système de jonction interkératinocytaire (desmosome). Ces autoanticorps sont responsables d'une disjonction des kératinocytes (acantholyse) aboutissant à la formation d'une bulle intra épidermique. Ainsi un clivage intra épidermique est mis en évidence lors de l'analyse histologique de la biopsie cutanée.

Les mécanismes de dérégulation immunitaire et d'auto-immunité sont complexes et incomplètement compris et, les lymphocytes T spécifiques d'antigènes sont également impliqués dans la pathogénie du pemphigus .

La classification des pemphigus repose sur l'aspect clinique, le niveau de clivage histologique et l'identification de l'antigène cible des autoanticorps.

On distingue trois formes anatomocliniques (3) :

- le pemphigus vulgaire (PV), caractérisé par la prédominance de lésions muqueuses, l'existence d'un clivage supra basal et la production d'autoanticorps dirigés contre la desmogléine 3 (Dsg3 – molécule transmembranaire de structure des desmosomes de masse moléculaire de 130 kDa, prédominant dans les couches basales de l'épiderme de la peau et des muqueuses) ;
- le pemphigus superficiel (PS), caractérisé par la présence exclusive de lésions cutanées, l'existence d'un clivage sous-corné et la production d'anticorps dirigés contre la Dsg1 (masse moléculaire 160 kDa, prédominant dans les couches superficielles de l'épiderme de la peau et absent des muqueuses),
- le pemphigus paranéoplasique (PNP), forme la plus récemment décrite, caractérisé cliniquement par l'association fréquente à une hémopathie lymphoïde, une image histologique associant un clivage supra basal, des nécroses kératinocytaires et un infiltrat lichénoïde du derme, et la production d'anticorps dirigés contre la Dsg1, la Dsg3 et plusieurs protéines de la famille des plakines (desmoplakine I et II, envoplakine, périplakine et plakoglobine).

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. Les mots-clé sélectionnés ont été : «pemphigus, pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, paraneoplastic pemphigus » auxquels ont été associées 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 », « 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 réalisée selon les recommandations du guide d'analyse de la littérature proposées par l'HAS. Une première sélection a été faite sur le titre de l'article, la revue dans laquelle il était publié et la lecture du résumé lorsqu'il était disponible. Les essais thérapeutiques ont été privilégiés. Les études prospectives ouvertes et les études rétrospectives sur le traitement du pemphigus ont été également retenues si elles apportaient des informations complémentaires. Une Cochrane review récemment publiée et les données d'un consensus d'experts internationaux sur les définitions des « therapeutic endpoints » au cours du pemphigus ont également été utilisés.

Revue de la littérature : résultats

Diagnostic

Le diagnostic de pemphigus est établi par l'association de plusieurs éléments : la présentation clinique, les données histologiques et les examens immunologiques.

L'évaluation clinique initiale recherche les éléments objectifs nécessaires au diagnostic et permet le dépistage des co-morbidités.

L'interrogatoire des patients recherche les prises médicamenteuses récentes (recueil des médicaments possiblement inducteurs sur 6 à 12 mois, en particulier : IEC, médicaments thiolés, D-pénicillamine, pénicilline...) et précise les antécédents hématologiques, néoplasiques, endocriniens, cardio-vasculaires et infectieux.

L'examen physique précise le type d'atteinte initiale (cutanée, muqueuse), son étendue et la gêne fonctionnelle occasionnée (dysphagie, perte de poids). Il permet d'évaluer le pronostic en fonction de l'âge et de l'état général (poids, BMI, indice de Karnofsky) et de poser les indications thérapeutiques.

Signes cliniques

- **Pemphigus vulgaire**

Le PV (rarement appelé : pemphigus profond) est la forme la plus fréquente de pemphigus avec plus de 70% des cas. Il débute le plus souvent par des lésions muqueuses. L'atteinte

buccale, faite d'érosions douloureuses, traînantes, pouvant gêner l'alimentation, est plus fréquente que les atteintes génitales et oculaires (Fig 1). La survenue d'une surinfection herpétique n'est pas rare et doit toujours être évoquée en cas d'aggravation des lésions. L'atteinte cutanée survient secondairement, plusieurs semaines ou plusieurs mois après les érosions muqueuses. Elle se caractérise par la survenue de bulles flaccides à contenu clair, siégeant en peau non érythémateuse. Fragiles, les bulles laissent rapidement place à des érosions post bulleuses cernées par une collerette épidermique. Il existe un signe de Nikolsky en peau péri bulleuse et parfois en peau saine. Les lésions peuvent être localisées ou généralisées et prédominent aux points de pression, dans les grands plis, sur le visage et le cuir chevelu, ainsi qu'au niveau des extrémités. Elles sont habituellement peu ou pas prurigineuses. Des érosions œsophagiennes, laryngées, nasales, vaginales et rectales sont également possibles . L'atteinte unguéale n'est pas rare (9).

Le pemphigus végétant est une forme clinique de pemphigus vulgaire caractérisée par l'évolution végétante des lésions et par leur disposition en regard des grands plis. Il peut se présenter sous deux formes : le pemphigus végétant de type Neumann et le pemphigus végétant de type Hallopeau .

- **Pemphigus superficiel**

- Le PS représente environ 20% des cas. Il regroupe le pemphigus séborrhéique qui est une forme localisée de la maladie et le pemphigus foliacé sporadique ou endémique (« fogo selvagem ») qui correspond à une forme disséminée. Dans le pemphigus séborrhéique, les bulles, très fugaces, sont remplacées par des lésions squamocroûteuses, parfois prurigineuses, distribuées sur les zones séborrhéiques : thorax, visage, cuir chevelu, région inter scapulaire (Fig 2). Il n'existe habituellement pas d'atteinte muqueuse. Les lésions du visage peuvent simuler un lupus érythémateux ou une dermatite séborrhéique. Dans les formes sévères, le tableau clinique est celui d'une érythrodermie desquamative. De rares sous-types de pemphigus superficiel sont également décrits : le pemphigus érythémateux et le pemphigus herpétiforme (11).

- **Pemphigus paranéoplasique**

Le PNP est une forme rare de mauvais pronostic. Il associe des signes de PV, de pemphigoïde bulleuse et d'érythème polymorphe. Les lésions débutent par des érosions buccales traînantes et douloureuses à l'origine d'une dysphagie, avec parfois une atteinte œsophagienne. L'atteinte érosive du versant externe des lèvres est proche de celle observée dans le syndrome de Stevens Johnson. Une atteinte conjonctivale (conjonctivite pseudomembraneuse) et génitale est souvent associée. L'atteinte cutanée est polymorphe : elle peut prendre l'aspect de lésions bulleuses d'érythème polymorphe ou de pemphigoïde bulleuse. Une hémopathie lymphoïde, un thymome ou une maladie de Castelman sont le plus souvent associés à cette forme de pemphigus.

Le traitement du PNP comporte à la fois le traitement de la néoplasie associée et celui des lésions cutanéomuqueuses .

- **Pemphigus induit (médicamenteux)**

Plusieurs cas de pemphigus induits par un médicament ont été rapportés dans la littérature . Les médicaments inducteurs peuvent être séparés en deux groupes : les médicaments thiolés d'une part (pénicillamine, captopril) qui ne sont plus que rarement prescrits, et les

médicaments non thiolés d'autre part (pénicilline, céphalosporine). Les pemphigus médicamenteux se présentent le plus souvent comme des pemphigus idiopathiques.. Il est souvent difficile d'affirmer le rôle du médicament dans l'induction du pemphigus mais la prudence consiste à arrêter, si possible, tout médicament imputable.

Examens paracliniques

• Biopsie cutanée

- Un prélèvement cutané ou muqueux comportant une bulle intacte et récente (à mettre dans un flacon de formol) permet l'analyse histopathologique de routine. L'examen histologique montre une acantholyse (perte d'adhésion entre les kératinocytes) avec un clivage intra épidermique supra basal dans le pemphigus vulgaire et un clivage sous-corné ou dans la couche granuleuse dans le pemphigus superficiel.
- Un prélèvement cutané en peau péri bulleuse (à mettre dans un cryotube pour transport dans une bonbonne d'azote liquide ou dans un flacon de liquide de Michel) permet l'analyse en immunofluorescence directe (IFD) qui objective des dépôts d'IgG et de C3 à la surface des kératinocytes prenant un aspect en « résille » ou en « maille de filet » dans les pemphigus superficiels ou vulgaires. Le marquage est parfois restreint aux kératinocytes basaux dans les PV. Pour les pemphigus paranéoplasiques, la fluorescence est souvent plus épaisse que celle observée au cours du pemphigus vulgaire. Elle est habituellement discontinue, associée à une fluorescence intra cytoplasmique et à des dépôts granuleux de C3 ou, plus rarement, d'IgG le long de la membrane basale. La positivité de l'IFD est indispensable pour porter le diagnostic de pemphigus.

• Examens sérologiques

Des prélèvements sanguins (tubes à envoyer au laboratoire d'immunologie) seront réalisés pour :

- L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur peau humaine, sur langue de rat ou sur œsophage de singe à la recherche d'anticorps anti-épiderme circulant (anticorps anti-substance intercellulaire) dont le taux est corrélé à la sévérité de la maladie . En cas de suspicion de pemphigus paranéoplasique, l'IFI sur vessie de rat est habituellement positive. L' IFI est moins sensible que l'IFD.
- Le test ELISA (Enzym-Linked-Immunosorbent-Assay) permet de détecter la présence d'anticorps anti-desmogléine 1 (au cours du pemphigus superficiel et dans les cas de pemphigus vulgaire avec atteinte cutanée) et anti-desmogléine 3 (au cours du pemphigus

vulgaire). Plusieurs études ont montré que le profil immunologique des auto-anticorps était corrélé au phénotype clinique. Ainsi les patients ayant une atteinte muqueuse isolée n'ont que des anticorps anti-desmogléine 3 alors que les patients ayant à la fois une atteinte muqueuse et une atteinte cutanée ont à la fois des anticorps anti-desmogléine 1 et anti-desmogléine 3 (50 à 70 % des patients présentant un pemphigus vulgaire). De plus, il existe un parallélisme entre le taux d'auto anticorps anti-desmogléine 1 et 3, et la sévérité de la maladie. Plus les taux sont élevés, plus l'atteinte clinique est sévère. Ce taux a également une valeur prédictive concernant les rechutes. Ainsi, une étude a montré une corrélation entre le taux des autoanticorps anti-desmogléine 1 et la survenue de rechutes cutanées. Le taux d'anticorps anti-desmogléine 3 est moins bien corrélé aux rechutes muqueuses. Au cours du pemphigus paranéoplasique, des anticorps anti-desmogléine peuvent être mis en évidence par le test ELISA et les anticorps anti-envoplakine et anti-périplakine peuvent être mis en évidence en immunotransfert sur extrait épidermique humain. Le test ELISA est disponible commercialement.

En cas de forme clinique atypique ou de suspicion d'une autre maladie bulleuse auto-immune, d'autres examens immunopathologiques pourront être réalisés :

- l'immunotransfert (ou immunoblot) sur extraits d'épiderme reconnaissant la spécificité des anticorps circulants à partir du poids moléculaire des antigènes reconnus : les anticorps sont dirigés au cours du pemphigus vulgaire contre la desmogléine 3 (de poids moléculaire 130 kDa), au cours du pemphigus superficiel contre la desmogléine 1 (160 kDa), au cours du pemphigus paranéoplasique contre l'envoplakine (210 kDa), la périplakine (190 kDa) et moins fréquemment contre les desmoplakines 1 et 2 (250 et 210 kDa), BPAG1 (antigène de la pemphigoïde bulleuse, 230 kDa), la plectine (500 kDa) et les desmogléines 1 et 3. L'immunoblot ne sera demandé qu'en cas de suspicion de pemphigus paranéoplasique ou de tableau discordant entre les lésions cliniques et l'ELISA.

Prise en charge thérapeutique

Définitions

L'objectif principal du traitement est l'obtention et le maintien de la rémission. Cela implique l'arrêt de formation des bulles, la cicatrisation des érosions et le sevrage en traitement. Un comité d'experts s'est réuni entre 2005 et 2007 pour établir, selon un consensus international,

les définitions de la maladie, les objectifs de la prise en charge et de la réponse thérapeutique . Ainsi la rémission est définie par l'absence de lésions ou la présence de nouvelles lésions transitoires qui guérissent en moins d'une semaine, alors que le patient reçoit un traitement minimum. Le traitement minimum est défini par une corticothérapie orale de posologie inférieure ou égale à 10mg/j d'équivalent prednisone et/ou un traitement adjuvant minimum depuis au moins deux mois. Les objectifs secondaires sont le contrôle de la maladie, le taux de rechute, la dose cumulée de glucocorticoïdes, la réduction du titre des anticorps circulants, les effets secondaires, la qualité de vie. Le contrôle de la maladie est défini par l'arrêt de formation de nouvelles lésions et le début de cicatrisation des lésions actuelles. La rechute est définie par l'apparition de plus de trois nouvelles lésions par mois qui ne cicatrisent pas spontanément en une semaine, ou par l'extension de lésions préexistantes chez un sujet dont le pemphigus était contrôlé.

Le traitement a pour objectifs de cicatrifier l'éruption bulleuse et de faire disparaître la gêne fonctionnelle liée à la maladie, de prévenir l'apparition des récidives, d'améliorer la qualité de vie des patients, de minimiser les effets secondaires.

Pré requis

La corticothérapie générale est la pierre angulaire du traitement du pemphigus depuis son introduction dans les années 1950. A l'avènement des corticoïdes dans le traitement du pemphigus, on a constaté une chute de la mortalité de 75% à 30% . Cependant les fortes doses de corticoïdes et le traitement prolongé souvent nécessaire pour maintenir le contrôle de la maladie sont à l'origine d'une mortalité et une morbidité iatrogènes importantes . Il existe une grande disparité de prescription des corticoïdes dans le pemphigus. La prise en continue est la plus classique, mais certains auteurs recommandent l'administration de bolus de corticoïdes à forte dose permettant un contrôle plus rapide de la maladie et une dose cumulée de corticoïdes moindre .

Des traitements adjuvants ont également été proposés en association aux corticoïdes, dans le but d'augmenter l'efficacité thérapeutique en diminuant les doses de cumulées de corticoïdes et leurs effets secondaires. Un large panel de traitements adjuvants a été proposé et ceux-ci sont globalement classés en deux groupes : les immunosuppresseurs et les anti-inflammatoires . Ces traitements adjuvants agissent plus lentement que les corticoïdes, ils trouvent leurs indications dans le traitement des pemphigus corticodépendants et corticorésistants . Ils sont parfois utilisés en monothérapie en remplacement des corticoïdes, dans les formes modérées

ou en cas de contre-indication absolue aux corticoïdes. Malgré leur large utilisation, l'intérêt des immunosuppresseurs comme agents adjuvants reste débattue.

Le Rituximab, anticorps monoclonal dirigé contre les molécules CD20 des lymphocytes B, a également montré son efficacité dans certaines études . Sa place par rapport aux autres agents adjuvants reste encore à définir.

Le pemphigus est une maladie potentiellement grave, souvent difficile à traiter. Il n'existe aucun consensus dans la littérature concernant sa prise en charge thérapeutique . En effet les revues de la littérature se heurtent à plusieurs difficultés méthodologiques.

Tout d'abord, le pemphigus est une maladie rare. Peu d'études randomisées sont disponibles dans la littérature. De plus, les séries de cas comptent rarement plus de 50 patients. Ce manque de puissance rend difficile l'interprétation des résultats. Certaines séries rapportent des cas de pemphigus diagnostiqués cliniquement et histologiquement mais sans examen immunologique complémentaire.

Ensuite, il existe une grande variabilité dans la sévérité du pemphigus et les scores d'évaluation de sévérité ne sont utilisés que par une minorité de praticiens. La sévérité est ainsi le plus souvent définie selon le seul jugement de l'investigateur.

Un consensus pour les définitions des termes (rémission, rechute, traitement minimum, contrôle de la maladie...) n'a été que très récemment établi par un comité d'experts . Les séries antérieures ne sont donc pas comparables puisque les auteurs avaient établi leurs propres définitions selon des critères de jugement différents.

Il existe une grande divergence dans le choix des molécules mais aussi dans les critères d'inclusion dans ces études.

Malgré les avancées dans la prise en charge du pemphigus ces dernières années, le taux de mortalité reste estimé entre 5 et 10% en partie à cause des complications iatrogènes.

La seule recommandation clairement établie est l'utilisation des corticoïdes pour contrôler la maladie. La posologie optimale, le schéma de décroissance, l'indication des traitements adjuvants restent débattus.

Conduite générale du traitement

Le choix du traitement d'un patient atteint de pemphigus sera fait en fonction de sa sévérité. Cette dernière doit donc être évaluée de façon soigneuse en fonction de critères propres à la maladie :

- l'étendue des lésions cutanées (à l'origine de déperdition calorique, de déshydratation et de surinfection) ;
- l'intensité de l'atteinte muqueuse gênant l'alimentation (avec risque de dénutrition) ;
- la gêne fonctionnelle ;
- le type de pemphigus ;
- le taux d'anticorps circulants ;
- le terrain (risque de décompensation de tares sous-jacentes par la maladie ou les traitements).

On différencie :

- les pemphigus d'intensité modérée comprenant les pemphigus superficiels peu étendus (lésions cutanées inférieures à 5% de la surface corporelle) et les pemphigus vulgaires avec atteinte buccale localisée et lésions cutanées peu étendues. Ces malades ont habituellement des taux d'anticorps anti-desmoglénines inférieur ou égal à 100 unités ;
- les pemphigus étendus à sévères comprenant les pemphigus avec une atteinte buccale étendue avec dysphagie intense, ou une atteinte plurimuqueuse et/ou une atteinte cutanée étendue (supérieure à 5% de la surface corporelle).

Le traitement s'articule en deux phases :

- le *traitement d'attaque* destiné à contrôler la maladie. Le choix du traitement dépend de l'étendue des lésions et de la rapidité de progression de la maladie . Une escalade thérapeutique et le recours à des traitements d'action rapide est parfois nécessaire pour contrôler la maladie. La phase d'attaque dure quelques semaines.
- le *traitement d'entretien* comportant une phase de consolidation puis une phase de décroissance progressive Cette phase de traitement vise à maintenir la rémission complète. Durant la phase de consolidation, les traitements sont maintenus à la dose ayant permis le contrôle de la maladie jusqu'à cicatrisation de la plupart des lésions. La durée de cette phase est habituellement de quelques semaines. Les traitements sont ensuite progressivement diminués pendant la phase dite de décroissance. Si plusieurs traitements ont été nécessaires pour contrôler la maladie ils sont diminués successivement les uns après les autres jusqu'à leur posologie minimale afin d'éviter la réapparition de nouvelles

lésions. L'objectif de cette phase est le sevrage thérapeutique. Il convient de rechercher un schéma de décroissance optimal. En effet une décroissance trop rapide des traitements expose au risque de rechute. A l'inverse si la décroissance est trop lente le patient est inutilement exposé aux effets délétères liés aux traitements. Le recours à certains agents adjuvants semble permettre d'optimiser cette phase de décroissance.

Le but du traitement est donc de maintenir la rémission tout en minimisant les doses et les effets secondaires de la corticothérapie et des traitements adjuvants.

Le suivi du traitement repose sur l'évolution des signes cliniques et paracliniques, en particulier le taux des autoanticorps qui suit habituellement l'activité de la maladie et constitue un bon indicateur de la réponse au traitement et du risque de récurrence. En fin de traitement, la persistance d'un taux résiduel d'anticorps anti-substance intercellulaire fait craindre la survenue d'une rechute, surtout si ce taux est élevé. Il est alors prudent de ne pas interrompre le traitement pour éviter la survenue d'une rechute.

Corticothérapie générale

- **Corticothérapie orale**

La corticothérapie générale reste le traitement le mieux établi pour la prise en charge du pemphigus. Son utilisation à partir des années 1950 a eu pour conséquence un effondrement du taux de mortalité de 75% à 30% (niveau 4) avec un taux de rémission complète entre 13% et 20% (niveau 4). Dans une étude récente portant sur 17 patients traités par corticoïdes seuls (méthylprednisolone 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone) et suivis pendant 4 à 6 ans, les auteurs rapportent un taux de mortalité de 0% et un taux de rémission complète de 29% (niveau 4). L'amélioration clinique obtenue sous corticothérapie s'accompagne habituellement d'une diminution du taux des anticorps anti-desmoglérine. La prise orale est le plus souvent proposée et la prednisone est la molécule la plus utilisée. L'amélioration clinique est habituellement lente après la mise en route du traitement avec tout d'abord, un arrêt de formation de nouvelles bulles en deux ou trois semaines puis, la cicatrisation complète des lésions érosives qui survient habituellement en six à huit semaines .

La posologie optimale de corticoïdes n'est pas consensuelle et les schémas thérapeutiques sont largement empiriques. Les premières études recommandaient une posologie initiale de 120 à 180 mg/j d'équivalent prednisone (niveau 4). Cependant les effets secondaires étaient

fréquents et dose-dépendants (niveau 4). Dans une étude, les auteurs ont estimé que 77% des décès étaient liés au traitement (niveau 4). Un seul essai clinique randomisé a comparé deux posologies initiales : 0,5 mg/kg/j (soit 45-60 mg/j) versus 1 mg/kg/j (soit 120- 150 mg/j) de prednisolone orale chez 22 patients atteints de pemphigus sévère (19 PV et 3 PS) avec une surface cutanée atteinte supérieure à 50%. Après un suivi de 5 ans, on ne retrouvait aucune différence significative entre les deux groupes concernant pour le taux de contrôle de la maladie et le taux de rechute. Aucun effet secondaire n'était rapporté dans les deux groupes (niveau 2). Dans une étude rétrospective, les auteurs ont comparé une posologie initiale de prednisone de 1mg/kg/j versus 2 mg/kg/j chez 71 patients (41 PV et 30 PS) répartis en deux groupes selon le degré de sévérité de leur maladie. Il n'y avait pas de différence significative du taux de rémission clinique entre les deux groupes de traitement, mais les effets secondaires étaient plus fréquents dans le groupe ayant reçu initialement 2 mg/kg/j, (en particulier le nombre d'infections et de décès (niveau 4).)

Plusieurs schémas thérapeutiques adaptés à la sévérité de la maladie ont donc été proposés . Lever a proposé un protocole (schéma de Lever faible) pour les pemphigus d'intensité modérée associant une corticothérapie à dose alterne (40mg de prednisone 1 jour sur 2) et un immunosuppresseur (initialement azathioprine, actuellement souvent micophenolate mofétil) pris quotidiennement. Ce schéma thérapeutique permet d'éviter les effets secondaires liés à la corticothérapie à forte dose. Le traitement est maintenu inchangé pendant 1 an. La corticothérapie est ensuite progressivement diminuée et interrompue à la fin de la deuxième année. L'immunosuppresseur est maintenu à pleine dose pendant les 2 premières années puis il est ensuite diminué pendant la troisième année . Les résultats des études ayant évalué ce traitement sont exposées ci-dessous au paragraphe : « Traitements immunosuppresseurs : azathioprine ») (niveau 4). Un grand nombre de revues générales proposent en alternative au schéma de Lever, une corticothérapie orale à la posologie initiale de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone pour les pemphigus (vulgaire ou superficiel) de sévérité modérée. Pour les pemphigus étendus sévères, la dose de corticothérapie orale la plus souvent recommandée est de 1 à 1,5 mg/kg/j (seule ou d'emblée associée à un immunosuppresseur). Bystryn ne recommande pas le recours systématique à un traitement adjuvant en première intention mais réserve ce traitement : i) aux patients ayant une contre-indication relative aux fortes dose de corticothérapie, ii) aux patients ayant eu des effets secondaires des corticoïdes nécessitant une réduction de posologie, ainsi iii) qu'aux cas de corticorésistance ou iv) de corticodépendance .

Le consensus statement et la Cochrane review publiés récemment ont également recommandé l'utilisation d'immunosuppresseurs dans ces indications.

Au total une corticothérapie à dose alterne associée à un immunosuppresseur (schéma de Lever) a montré son intérêt dans le traitement des formes peu sévères de pemphigus vulgaire et superficiel. En dehors de ces formes peu sévères, le schéma thérapeutique, le plus habituellement recommandé est la corticothérapie générale à une posologie initiale de 1 à 1,5 mg/kg/j d'équivalent prednisone .

- **Corticothérapie en bolus**

La corticothérapie à forte dose administrée en bolus intermittents par voie intraveineuse a été proposée pour le traitement d'attaque des pemphigus sévères et/ou corticorésistants (niveau 4). L'objectif de ce traitement est d'obtenir plus rapidement un contrôle de la maladie par rapport à une corticothérapie conventionnelle et ainsi, de raccourcir la durée du traitement et de prévenir les effets iatrogènes d'une corticothérapie prolongée . La méthylprednisolone (Solu-médrol®) est utilisée à la dose de 1g/j pendant 5 jours.

En 1996, une étude rétrospective portant sur 15 cas de PV a montré une augmentation de taux de rémission à 2 ans chez les patients recevant un traitement oral par prednisone 40mg/jour associé à des bolus de Solu-médrol®, par rapport aux patients traités uniquement par voie orale (niveau 4). Une autre étude a rapporté un contrôle de la maladie en 7 à 10 jours chez 5 des 9 patients ayant reçu des bolus de méthylprednisolone (niveau 4). Une étude rétrospective publiée en 2002 portant sur 12 patients atteints de PV sévère traités par bolus de méthylprednisolone associés à une corticothérapie orale (deflazacor, 60mg/j) et chez 9 patients à l'azathioprine, a montré une rémission chez tous les patients après le 2ème ou 3ème bolus (niveau 4).

Un essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle a évalué chez 20 patients atteints de PV l'intérêt d'un traitement adjuvant par bolus de dexaméthasone (300mg/j en prise orale pendant 3 jours consécutifs par mois) versus placebo, associé à un traitement par prednisolone 80mg/j et azathioprine 3 mg/kg/j en prise quotidienne (niveau 2). Après un an de suivi, aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes pour le taux de rémission (8/11 patients dans le groupe dexaméthasone vs 9/9 dans le groupe placebo, P= 0,28), le taux de rechute (7/11 vs 3/9, p=0,36), et le nombre de sortie d'étude pour effets secondaires (3/11

vs 1/9, $p=0,74$). Un plus grand nombre d'effets secondaires était noté chez les patients traités par bolus, (8/11 groupe dexaméthasone versus 1/9 groupe placebo, $p=0,02$). Les effets de la dexaméthasone sur le délai de contrôle du pemphigus, la dose cumulée de glucocorticoïdes et le taux d'autoanticorps ne sont pas détaillés dans cette étude.

En 2002, une étude non randomisée menée chez 20 patients atteints de PV a comparé un traitement par prednisone orale seule en continu avec un traitement par prednisone orale associée à des bolus intraveineux de bétaméthasone. Aucune différence de délai de contrôle de la maladie n'a été constatée entre les deux groupes (niveau 3).

Utilisés seuls, les bolus de Solu-médrol® s'accompagnent souvent d'une rechute rapide de la maladie et nécessitent d'être associés à une corticothérapie orale .

Il n'existe donc pas d'argument dans la littérature pour préconiser l'utilisation des bolus de corticoïdes en première intention dans les pemphigus non compliqués. Il existe des arguments pour proposer leur utilisation dans les cas de pemphigus corticorésistants.. Ce traitement doit donc être réservé aux formes sévères et/ ou résistantes aux autres traitements.

Traitements adjuvants

- **Anti-inflammatoires**

Dapson (Disulone®)/sulfonamides

L'utilisation de la dapson dans le pemphigus a été décrite pour la première fois en 1960 par Winkelman et Roth .

Plusieurs petites séries rétrospectives et cas cliniques ont suggéré une efficacité de la Disulone® en monothérapie dans le traitement des pemphigus superficiels (niveau 4). La dapson seule semble efficace dans les formes modérées de pemphigus superficiels, en particulier lorsqu'il existe peu ou pas d'anticorps anti épiderme, et dans les formes correspondant histologiquement à une spongiose à éosinophiles (niveau 4).

Plusieurs études rétrospectives ayant inclus un petit nombre de patients atteints de PV ont suggéré une efficacité de la dapson en traitement adjuvant associé à une corticothérapie et, dans certains cas, à un traitement immunosuppresseur (niveau 4).

Une étude rétrospective non randomisée chez 9 patients atteints de PV a suggéré que l'adjonction de dapsonne permettait une décroissance de la corticothérapie chez des patients initialement corticodépendants (niveau 4). Mais ces résultats restent d'interprétation difficile en l'absence de groupe contrôle et du fait du faible effectif de l'étude.

Une seule étude contrôlée randomisée en double aveugle a été menée chez 19 patients atteints de PV en 2008 comparant la dapsonne à un placebo comme traitement adjuvant . Les patients inclus dans l'étude étaient corticodépendants à une dose supérieure à 15 mg/j de prednisone depuis au moins 2 mois et recevaient un traitement adjuvant par dapsonne (50 mg/j à 150 mg/j en fonction de la réponse clinique) (9 patients) ou un placebo (10 patients). Le critère de jugement principal était la réduction des corticoïdes à une dose inférieure ou égale à 7,5 mg/j à 12 mois. Aucune supériorité de la dapsonne par rapport au placebo n'a pu être montrée sur le taux de rémission (5/9 dans le groupe dapsonne versus 3/10 dans le groupe placebo, $p=0,37$). Ces résultats restent difficilement interprétables compte-tenu du manque de puissance de cette étude (niveau 2).

L'effet d'épargne cortisonique de la dapsonne est donc souvent suggéré mais non démontré dans les études. De plus, l'efficacité réelle de ce traitement est difficile à apprécier car la dapsonne est souvent associée à d'autres traitements (dermocorticoïdes, corticoïdes, immunosuppresseurs...). Les doses utilisées de dapsonne sont variables d'une étude à l'autre (25 à 200mg/j) et les effets secondaires sont fréquents à forte dose (hépatite, hémolyse).

Tétracyclines et nicotinamide (niveau 4)

Les tétracyclines seules ou associées à du nicotinamide ou à une corticothérapie orale ont été proposées dans les pemphigus peu sévères (niveau 4). La tétracycline est utilisée à la dose de 2 g par jour et la nicotinamide à la dose de 1,5 g par jour. Deux études ouvertes non contrôlées utilisant la minocycline de 50 à 200 mg/j comme traitement adjuvant ont suggéré une efficacité permettant la décroissance des corticoïdes chez 7 patients sur 13 .

Dans une étude portant sur 13 cas de pemphigus, une amélioration plus rapide des lésions a été constatée dans le groupe traité par l'association de tétracycline et prednisolone par rapport à un groupe contrôle (7 patients) traité par corticoïdes seuls .

L'efficacité des tétracyclines comme traitement adjuvant est donc suggérée mais non démontrée pour des pemphigus d'intensité modérée.

Sels d'or (niveau 4)

Les sels d'or sont administrés par voie intramusculaire à la posologie de 50 mg/semaine après une dose test dans la plupart des études. L'effet thérapeutique est attendu après une dose cumulée de 500 mg, soit un délai d'action de 6 à 12 semaines. Quelques petites séries anciennes ont rapporté une efficacité en monothérapie dans des pemphigus modérés. Les sels d'or peuvent aussi être administrés par voie orale qui semble moins toxique mais avec un délai d'action plus prolongé (niveau 4). Une étude ouverte non contrôlée de 26 patients traités par sels d'or en traitement adjuvant a permis une réponse dans 85% des cas mais seulement 15% de rémission complète ; 42% des patients ont rapporté des complications liées au traitement. L'efficacité des sels d'or est inférieure à celle des immunosuppresseurs et leurs effets secondaires peuvent être sévères. Certains auteurs suggèrent leur recours comme alternative dans les cas de contre-indication aux immunosuppresseurs. Compte tenu d'un niveau de preuve d'efficacité insuffisante et d'effets secondaires potentiellement sévères, ce traitement n'est plus utilisé en France.

- **Immunosuppresseurs**

Azathioprine (Imurel®)

Le rationnel du recours au traitement adjuvant par immunosuppresseurs est d'améliorer l'efficacité du traitement en réduisant les doses cumulées de corticoïdes et ainsi leurs effets secondaires.

Plusieurs petites séries ont rapporté un effet d'épargne cortisonique de l'azathioprine comme traitement adjuvant (niveau 4). Dans 3 cas, l'azathioprine a été utilisée en monothérapie et a permis le contrôle du pemphigus et le maintien de la rémission (niveau 4). Cependant, le long délai d'efficacité de l'azathioprine (6 semaines) empêche son utilisation en monothérapie.

En 2007 une étude randomisée contrôlée non aveugle portant sur 120 patients atteints de PV, a comparé 4 schémas thérapeutiques. Un groupe (P) était traité par prednisolone seule à la posologie de 2 mg/kg/j (30 patients) ; un groupe (P/A) était traité par l'association de prednisolone (2 mg/kg/j) + azathioprine (2,5 mg/kg/j pendant 2 mois puis 50 mg/j) (30 patients) ; un groupe (P/MM) était traité par l'association de prednisolone (2 mg/kg/j) + mycophénolate mofétil (2 g/j pendant 1 an) (30 patients) ; et, le dernier groupe (P/C) était traité par l'association de prednisolone (2 mg/kg/j) + cyclophosphamide en bolus intraveineux

(1g/mois pendant 6 mois puis 1g/2 mois pendant 6 mois) 30 patients). Après contrôle de la maladie, une décroissance de la prednisolone était réalisée selon un schéma pré défini. Le critère de jugement principal était la dose cumulée de corticoïdes à 1 an. La dose cumulée moyenne de prednisolone des patients traités par monothérapie (30 patients) était supérieure à la dose cumulée moyenne de prednisolone des patients recevant un traitement immunosuppresseur (azathioprine, mycophénolate mofétil ou bolus de cyclophosphamide soit 90 patients au total) : 11 631 mg versus 8 652 mg ($p=0,047$). Il faut cependant noter que cette différence n'est statistiquement significative que lorsque les auteurs ont poolé les 3 groupes de malades traités par immunosuppresseurs versus le groupe traité par corticothérapie seule. Aucune différence n'était observée entre le groupe (P/A) et le groupe contrôle (P), sur le taux de rémission (24/30 vs 23/30, $p=1$), mais une diminution significative de la dose cumulée de corticoïdes était observée dans le groupe (P/A) par rapport au groupe contrôle (P) (7712 mg vs 11631 mg, $p= 0,047$). La dose cumulée de corticoïdes du groupe (P/A) était inférieure à celle du groupe (P/MM) ($p=0,007$), suggérant un meilleur effet d'épargne cortisonique de l'azathioprine. Aucune différence n'était retrouvée entre les groupes (P/A) et (P/C) ($p=0,971$), ni entre les groupes (P/MM) et (P/C) ($p=0,679$). Dans cette étude, le taux de patients en rémission, n'était pas différent entre le groupe traité par prednisolone seule et les groupes traités par prednisolone et immunosuppresseur (niveau 1/2).

Une étude contrôlée, randomisée, multicentrique non aveugle en 2006 incluant 40 patients a comparé un traitement de première intention par azathioprine (A) (2 mg/kg/j) (18 patients) versus mycophénolate mofétil (MM) (2 g/j) (21 patients) respectivement associés à de la méthylprednisolone orale (2 mg/kg/j initialement). Après 2 ans de suivi, l'efficacité de l'azathioprine était inférieure à celle du mycophénolate mofétil dans le contrôle de la maladie (13/18 versus 20/21, $p=0,077$). Par contre, l'azathioprine était supérieure au mycophénolate mofétil pour l'effet d'épargne cortisonique (8916 mg vs 9334 mg) (niveau 2).

Lever a proposé un schéma thérapeutique dit de « Lever faible » dans une étude rétrospective avec 21 patients atteints de PV : 13 patients étaient traités selon son schéma par l'association de prednisone 40 mg 1 jour sur 2 et azathioprine 100 mg/j, 8 patients étaient traités par prednisone en monothérapie à forte dose de 200 à 350 mg/j en cure courte (traitement d'attaque de 5 à 10 semaines) puis bénéficiaient d'un traitement d'entretien selon le schéma de Lever. Les résultats ont montré moins d'effets secondaires et un contrôle adéquat de la

maladie avec ces deux modalités thérapeutiques par rapport à une corticothérapie prolongée en monothérapie (niveau 4).

En 2003, une étude rétrospective multicentrique portant sur 22 patients traités selon le schéma de Lever en première intention, a montré une efficacité de ce traitement dans les formes de PV modérées, les PV avec des lésions muqueuses prédominantes ou exclusives et, les PF modérés ; 50% des patients étaient guéris et sevrés en traitement après un suivi moyen de 2,9 ans. Des effets secondaires étaient rapportés chez les patients de faible poids (niveau 4). Une étude ouverte récente prospective non contrôlée regroupant 74 patients atteints de PV et traités selon le schéma de Lever a montré une efficacité similaire (niveau 4).

Cyclophosphamide orale

Plusieurs petites séries de cas ont montré une efficacité et un effet épargne cortisonique du cyclophosphamide en prise orale dans le traitement du pemphigus (niveau 4).

Dans une étude randomisée contrôlée concernant 28 patients atteints de PV oral, l'efficacité d'un traitement par prednisolone seule (40 mg/j) était comparée avec un traitement associant prednisolone + cyclophosphamide (100 mg/j) et un autre associant prednisolone + ciclosporine (5 mg/kg/j). Il n'y avait aucune différence significative entre les 3 groupes pour le taux de rémission et de rechute. Cependant ces résultats restent peu interprétables par le faible effectif de l'étude et la courte durée (2 à 3 mois) des traitements adjuvants (cyclophosphamide et ciclosporine) (niveau 2).

Une série de 4 patients a suggéré une efficacité du cyclophosphamide supérieure celle à l'azathioprine comme traitement adjuvant car il permettait une rémission chez tous les patients après échec de l'azathioprine. Cependant, ce changement de traitement s'était accompagné d'une majoration des doses de corticoïdes ou d'une introduction de dapsone conjointement, ne permettant pas de conclure à une supériorité du cyclophosphamide (niveau 4).

Les effets secondaires du cyclophosphamide sont nombreux et peuvent survenir à des doses faibles (risque hématologique, cystite hémorragique, infertilité, cancer de vessie). Ils justifient de préférer un autre traitement immunosuppresseur en première intention (azathioprine ou mycophénolate mofétil).

Cyclophosphamide par voie parentérale en bolus (Endoxan®)

Une alternative à la prise orale est l'administration du cyclophosphamide en bolus intraveineux mensuels qui semblent diminuer la toxicité du produit. Le cyclophosphamide en bolus est souvent associé aux bolus de dexaméthasone.

Dans une large étude rétrospective, 227 patients atteints de pemphigus étaient traités selon un schéma thérapeutique proposé par Pasricha. Le traitement d'attaque associait des bolus intraveineux mensuels de dexaméthasone (100 mg/j pendant 3 jours consécutifs) et de cyclophosphamide (500 mg le 1er jour) avec dans l'intercure une prise quotidienne de cyclophosphamide orale à faible dose (50 mg/j) éventuellement associée à des corticoïdes. Les bolus étaient ensuite espacés tous les 3 mois pendant 6 à 9 mois puis le cyclophosphamide oral était poursuivi seul pendant 1 an avant sa décroissance progressive. Dans cette étude, une rémission et un sevrage en traitement étaient obtenus chez 190 patients (63%) dont 123 après 2 ans et 48 après 5 ans (niveau 4).

D'autres études rétrospectives basées sur le même schéma thérapeutique ont montré des résultats similaires (niveau 4).

Une étude ouverte contrôlée, randomisée multicentrique chez 22 patients (16 PV et 6 PS) a comparé un traitement par bolus de cyclophosphamide selon le schéma de Pasricha chez 11 patients (bolus de dexaméthasone 100mg/j pendant 3 jours consécutifs et de cyclophosphamide 500mg/j sur 1 jour toutes les 2 à 3 semaines associés à cyclophosphamide en prise orale quotidienne à 50 mg/j) versus un traitement associant méthylprednisolone 2 mg/kg/j et azathioprine 2 à 2,5 mg/kg/j chez 11 patients. Après 24 mois, aucune différence significative n'était retrouvée pour le contrôle de la maladie (cicatrisation >50% des lésions et/ou nouvelles bulles <5/mois) entre l'azathioprine et le cyclophosphamide (9/11 vs 5/11 ; p=0,18). Il n'y avait pas non plus de différence pour le taux de rechute (7/11 vs 7/11, p=1) (niveau 2).

Une étude ouverte contrôlée non randomisée en 2007 a comparé chez 123 patients un traitement par bolus mensuels de cyclophosphamide et méthylprednisolone (72 patients) versus azathioprine 1,5 mg/kg/j et prednisolone orale 1 à 2 mg/kg/j (51 patients) et ne montrait pas de différence significative pour le taux de rémission, de rechute et les effets secondaires (niveau 4).

Une étude randomisée, contrôlée, ouverte comparant 4 schémas thérapeutiques n'a pas montré d'effet d'épargne cortisonique du cyclophosphamide par rapport à un traitement par prednisone seule (8276 mg vs 11 631mg) (niveau 1 /2).

Plusieurs cas cliniques et séries rétrospectives ont montré une efficacité des bolus de cyclophosphamide en monothérapie dans les pemphigus corticorésistants (niveau 4).

Une étude ouverte randomisée en 2009 a comparé 2 schémas thérapeutiques avec bolus chez 25 patients atteints de PV. Dans le 1^{er} groupe 15 patients étaient traités par bolus mensuels de dexaméthasone (300mg) et cyclophosphamide (500mg) (DCP) associés à une prise quotidienne de cyclophosphamide 50 mg/j (C). Dans l'autre groupe 10 patients recevaient des bolus mensuels de cyclophosphamide (15 mg/kg/j 1 jour/mois) (CP) associés à une prise quotidienne de prednisolone initiée à la dose de 1,5 mg/kg/j (P). Le délai de réponse cutanée initiale ($p=0,02$) et le délai de rémission complète ($p<0,001$) étaient significativement plus courts dans le groupe (CP+P). Cependant les autres paramètres évalués étaient comparables dans les 2 groupes : délai de réponse muqueuse initiale, délai de ré-épithélisation cutanée et muqueuse (soit une ré-épithélisation de 80% des lésions), nombre de patients en rémission, nombre de patients en rechute pendant et après l'arrêt du traitement. Les effets secondaires cortico-induits étaient aussi plus fréquents dans le groupe (CP+P) (niveau 2).

Dans une autre étude rétrospective publiée en 2009, 21 patients atteints de pemphigus corticorésistants étaient traités par bolus mensuels de cyclophosphamide et méthylprednisolone. Une rémission complète était obtenue chez 4 patients et une diminution significative de la corticothérapie étaient constatées chez tous les patients. Cependant le traitement s'était aussi accompagné de nombreux effets secondaires (niveau 4).

L'association fréquente du cyclophosphamide en bolus à un traitement oral et à des bolus de méthylprednisolone ne permet pas d'évaluer son efficacité propre. Son utilisation est freinée par les nombreux effets secondaires et le risque de survenue de cancer ou d'hémopathie.

Ciclosporine (Néoral®)

Des petites séries ont rapporté une efficacité de la ciclosporine comme traitement adjuvant ou en monothérapie dans le pemphigus vulgaire (niveau 4).

Une étude randomisée contrôlée portant sur 28 patients atteints de PV oral a comparé 3 schémas thérapeutiques : prednisolone seule (40 mg/j) versus prednisolone + cyclophosphamide orale (100 mg/j) versus prednisolone + ciclosporine (5 mg/kg/j). Aucune supériorité de la ciclosporine par rapport à la prednisone seule et au cyclophosphamide n'a été

montré sur le contrôle de la maladie et le taux de rechute (cyclophosphamide 1/10 vs ciclosporine 2/8, $p=0,56$) (niveau 2).

Une autre étude contrôlée randomisée ouverte chez 33 patients a comparé un traitement adjuvant par ciclosporine (5 mg/kg/j) associée à la méthylprednisolone (1mg/kg/j) versus méthylprednisolone seule. Aucune différence n'était retrouvée entre le groupe traité par ciclosporine et le groupe contrôle pour le taux de rémission complète, sur le taux de rechute (1/16 vs 2/17, $p=0,95$) ni sur la dose cumulée de corticoïdes (2657 mg vs 2708 mg). Un plus grand nombre d'effets secondaires était rapporté dans le groupe ciclosporine après un suivi de 5 ans (infections, hypertension artérielle, élévation de la créatinine) (niveau 2).

Ces résultats ne montrent donc pas de bénéfice de la ciclosporine comme traitement adjuvant.

Mycophénolate mofétil (Cellcept®)

Plusieurs petites séries ont montré une efficacité du mycophénolate mofétil en traitement adjuvant associé à la prednisolone (niveau 4) ou en monothérapie (niveau 4). Le Cellcept® a également montré son efficacité dans le traitement de pemphigus corticorésistants (niveau 4), corticodépendants ou chez des malades présentant des contre-indications aux autres traitements (niveau 4).

Dans une étude ouverte non contrôlée, 10 patients présentant un pemphigus sévère et corticorésistant ont été traités par l'association de mycophénolate mofétil (2 g/j) et corticoïdes : 90% des patients ont eu une rémission complète en 6 à 16 semaines mais 5 patients ont rechuté à l'arrêt du mycophénolate mofétil (niveau 4).

Une étude contrôlée, randomisée, multicentrique non aveugle en 2006 incluant 40 patients a comparé un traitement par azathioprine (A) (2 mg/kg/j) versus mycophénolate mofétil (MM) (2g/j) respectivement associés à de la méthylprednisolone orale (2 mg/kg/j). Les résultats ont montré une supériorité du mycophénolate mofétil pour le contrôle de la maladie mais une infériorité pour l'effet d'épargne cortisonique par rapport à l'azathioprine (niveau 2).

Dans une étude contrôlée randomisée ayant inclus 120 patients, 4 schémas thérapeutiques étaient comparés et montraient un effet d'épargne cortisonique inférieure pour le mycophénolate mofétil par rapport à l'azathioprine et au cyclophosphamide (niveau 1 /2).

Cependant le mycophénolate mofétil avait une meilleure tolérance clinique (absence de toxicité rénale ou hépatique) par rapport aux autres immunosuppresseurs .

Méthotrexate (niveau4)

Le méthotrexate, inhibiteur de l'acide folique, a été le premier agent immunosuppresseur utilisé dans le pemphigus en traitement adjuvant pour son effet d'épargne cortisonique.

Sept études ouvertes regroupant 136 patients atteints de pemphigus dont 116 PV et 20 PS traités par méthotrexate ont été publiées (niveau 4). Aucune étude n'était randomisée et contrôlée. Les doses de méthotrexate utilisées étaient de 10 à 50 mg par semaine en une injection intramusculaire, en association à une corticothérapie générale. Chez 111 patients (82%) une amélioration clinique était constatée soit chez 96 patients atteints de PV (83%) et 15 patients atteints de PS (75%). Un taux de mortalité évalué à 3,7% (5 patients sur 136), dû principalement à des complications infectieuses, était lié au méthotrexate . L'imputabilité exclusive du méthotrexate était cependant difficile à établir compte tenu de son association simultanée à une corticothérapie. Par ailleurs l'influence du méthotrexate sur le taux d'anticorps circulants et le suivi à long terme des patients étaient rarement renseignés dans ces études.

Les résultats controversés du méthotrexate et le peu d'études disponibles ne permettent pas de le recommander comme traitement adjuvant en première intention.

- **Immunomodulateurs**

Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Des études ont montré que l'utilisation d'IgIV s'accompagnait d'une chute rapide et sélective du taux des anticorps anti-desmogléine . Leur mode d'action supposé est l'augmentation de la "clearance" des anticorps et notamment des autoanticorps pathogènes. Plusieurs études ouvertes ont rapporté une efficacité des IgIV à forte dose dans le traitement des pemphigus sévères (niveau 4). La posologie habituelle était de 1,2 à 2 g/kg toutes les 4 semaines, répétée sur plusieurs cycles. Certaines études ont suggéré l'intérêt des IgIV en traitement d'entretien mensuel car des rechutes étaient constatées à l'arrêt du traitement (niveau 4).

Dans la littérature on dénombre 27 patients atteints de PS résistants aux thérapeutiques conventionnelles et traités avec succès par IgIV (niveau 4).

Des études ouvertes principalement de 2 équipes ont suggéré l'intérêt des immunoglobulines dans le traitement des pemphigus corticorésistants .

En 2001, Ahmed publiait la première étude ouverte prospective portant sur 21 PV sévères traités par IgIV (niveau 4). Les patients recevaient tous au début de l'étude une corticothérapie générale associée à un immunosuppresseur. Les IgIV étaient administrés à la posologie de 2g/kg et par cure et permettaient une diminution des doses de corticoïdes. Les cures étaient répétées toutes les 4 semaines jusqu'à l'obtention d'une rémission complète puis espacées régulièrement. Les IgIV étaient ensuite arrêtées lorsqu'une rémission complète persistante était obtenue après 2 cures distantes de 16 semaines. Les patients ont reçu en moyenne 18 cures. Une rémission complète prolongée a été obtenue chez tous les patients en 4,5 mois en moyenne. La corticothérapie et les traitements immunosuppresseurs étaient arrêtés pendant le protocole chez tous les patients et les IgIV étaient ainsi utilisés en monothérapie. Aucune récurrence n'était rapportée 23 mois après l'arrêt des IgIV.

En 2002 Bystryn publiait une étude prospective portant sur 6 patients atteints de PV sévères (niveau 4). Les patients étaient initialement traités par une corticothérapie générale associée à un traitement immunosuppresseur chez 5 des 6 patients (cyclophosphamide ou méthotrexate). Ils recevaient des injections d'IgIV à la posologie de 0,4g/kg/j pendant 5 jours consécutifs en association à du cyclophosphamide 50mg 2 à 3 fois par jour. Après la 2^{ème} semaine de traitement par IgIV, l'amélioration clinique était évaluée à 80% pour les lésions cutanées et 40% pour les lésions muqueuses. L'amélioration clinique s'accompagnait d'une diminution rapide du taux d'Ac anti-desmoglérines. Après 4 mois de recul aucune récurrence ni aucun effet secondaire n'était rapporté par les auteurs.

Une étude rétrospective portant sur 15 patients atteints de PV corticodépendants, a montré une rémission complète chez tous les patients après un nombre variable de cycles d'IgIV, permettant une décroissance des corticoïdes. Une diminution du taux de rechutes était également constatée. L'efficacité des IgIV semble potentialisée par l'administration concomitante des traitements immunosuppresseurs (niveau 4).

Un étude récente randomisée contrôlée multicentrique en double aveugle menée au Japon chez 61 patients a évalué l'efficacité d'un cycle d'immunoglobulines intraveineuses à deux posologies : 200 mg/kg/j (20 patients) versus 400 mg/kg/j (21 patients) administrées pendant 5 jours consécutifs versus placebo (20 patients). Les patients inclus dans l'étude étaient des patients n'avaient pas répondu de façon satisfaisante à une dose relativement faible de corticoïdes (prednisone 20mg/j). Le critère de jugement principal était le délai entre le début de perfusions d'immunoglobulines et le moment où la dose de prednisone devait être augmentée chez les patients dont la maladie n'était pas contrôlée. Ce délai était

significativement plus court chez les malades traités par 400 mg/kg par rapport au groupe placebo, sans différence entre le groupe traité par 200 mg/kg et le groupe placebo. Le traitement était assez bien toléré avec cependant un décès attribué à une réactivation d'hépatite (niveau 2).

Le traitement par immunoglobulines intraveineuses semble efficace au moins à court terme, mais est onéreux et, nécessite certaines précautions (contrôle de la fonction rénale et hépatique, de la numération formule sanguine, recherche d'un déficit en IgA). Les effets secondaires ne sont pas rares, notamment des méningites aseptiques, mais sont le plus souvent bénins. Le traitement s'administre en hospitalisation. La durée du traitement reste à définir.

Plasmaphérèse (échanges plasmatiques)

Leur mode d'action est d'éliminer les autoanticorps pathogènes par un système d'échanges plasmatiques. Cependant, leur utilisation est limitée par des phénomènes de régulation immunitaire à l'origine d'un pic de production de néoanticorps pathogènes en réponse à la déplétion engendrée par le traitement. Ce pic peut-être contrôlé par l'utilisation conjointe de traitements immunosuppresseurs. La fréquence habituelle est de 3 séances par semaine. Une étude non contrôlée portant sur 10 patients a montré un effet bénéfique de ce traitement associé aux immunosuppresseurs et à une corticothérapie (niveau 4). Une deuxième étude portant sur 11 patients a confirmé cette impression en montrant une décroissance significative du taux des anticorps anti-substance intercellulaire et un contrôle rapide de la maladie après un traitement par plasmaphérèse (3 séances par semaine), corticoïdes et, azathioprine ou cyclophosphamide (niveau 4). Trois patients sur 11 dans cette étude n'ont cependant pas répondu au traitement. D'autres petites séries ont obtenu des résultats similaires pour des pemphigus corticorésistants sous forte dose de corticoïdes et immunosuppresseurs (niveau 4). Une seule étude ouverte multicentrique randomisée contrôlée réalisée chez 40 patients (33 PV et 7 PS) a évalué l'efficacité d'un traitement de première intention par 10 échanges plasmatiques associés à une corticothérapie à dose modérée (0,5 mg/kg/j) (22 patients) versus corticothérapie seule (18 patients). Les résultats obtenus étaient discordants par rapport aux précédentes études car aucune différence significative n'était retrouvée entre le groupe traité par les échanges plasmatiques et le groupe contrôle pour le contrôle de la maladie (15/22 versus 11/18, $p=0,89$) (niveau 2).

Les échanges plasmatiques ont une efficacité controversée mais peuvent trouver leur indication dans les cas de pemphigus sévères et corticorésistants réfractaires aux traitements conventionnels associant corticoïdes et immunosuppresseurs. Ils ne sont cependant pratiquement plus employés depuis de nombreuses années du fait de l'avènement d'autres traitements utilisés dans cette indication (immunoglobulines IV, Rituximab).

Photochimiothérapie extracorporelle (niveau 4)

Cette technique consiste à exposer les globules blancs des patients aux UVA, dans un système extracorporel après ingestion d'un agent photosensibilisant. Plusieurs séries ont suggéré une efficacité de ce traitement dans les pemphigus corticorésistants, en association aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs mais aucune étude contrôlée randomisée n'a été réalisée.

L'efficacité de la photochimiothérapie extracorporelle au cours du pemphigus n'est à ce jour pas clairement démontrée.

Immunoabsorption (niveau 4)

L'immunoabsorption repose sur le principe de la chromatographie d'affinité. Elle permet d'éliminer spécifiquement les autoanticorps pathogènes par adsorption irréversible à un ligand (protéine A staphylococcique) sans échange plasmatique. Des petites séries ont montré des résultats encourageants dans la prise en charge des pemphigus sévères et corticorésistants sans effets secondaires graves.

Des études contrôlées restent nécessaires pour comparer l'efficacité et les effets secondaires de ce traitement par rapport aux autres options thérapeutiques pour les pemphigus sévères et corticorésistants et, pour définir ces modalités de prescription.

1.0.1 Rituximab (Mabthera®)

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes pré-B et B matures. Le rituximab entraîne une lyse des lymphocytes B par cytotoxicité dépendante du complément (CDC), cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) ou par apoptose.

Le rituximab induit une déplétion profonde et durable (6 à 12 mois) des lymphocytes B sanguins suivie d'une réapparition tardive de lymphocytes B ayant un phénotype naïf similaire

à ceux retrouvés dans le sang du cordon de nouveaux-nés . Le rituximab semble capable d'induire une modification du répertoire des cellules B avec la disparition des populations autoréactives et la reconstitution d'un répertoire B normal, ce qui expliquerait la possibilité de rémissions prolongées voire de guérisons définitives chez certains malades après traitement . Il semble également que le rituximab ait une spécificité d'action sur les cellules B auto-réactives comme le suggère l'absence de modification des taux d'anticorps dirigés contre le pneumocoque et les antigènes de la toxine tétanique .

Une centaine de cas de pemphigus corticorésistants, corticodépendants ou présentant des contre-indications à la corticothérapie générale traités par rituximab seul ou associé à des immunoglobulines IV ont été décrits dans la littérature.

Des petites séries ont rapporté des résultats encourageants (niveau 4).

Une étude ouverte multicentrique non randomisée a été menée chez 21 patients atteints de pemphigus sévère (14 PV et 7 PS) : 5 patients étaient corticorésistants (absence de contrôle après 8 semaines de prednisone à 1,5 mg/kg/j) ; 11 patients corticodépendants (au moins 2 rechutes à des doses de prednisone > 20 mg/j) ; et 5 patients présentaient de sévères contre-indications à la corticothérapie. Le traitement reçu était 1 cycle de 4 perfusions hebdomadaires de rituximab à 375 mg/ m² (administrées à J1, J8, J15, J22) et la poursuite de la corticothérapie à la posologie antérieure jusqu'au contrôle de la maladie. Les patients présentant des contre-indications aux corticoïdes étaient traités par rituximab seul. Trois mois après le traitement, 18 patients (86%) étaient en rémission complète. A 34 mois, 18 patients étaient guéris dont 8 sevrés en traitement (niveau 4).

Des résultats similaires ont été obtenus par Ahmed et al en 2006. Onze patients présentant un pemphigus vulgaire sévère et résistant à l'association de corticoïdes, immunosuppresseurs et immunoglobulines intraveineuses ont été traités par 2 cycles successifs de 3 perfusions hebdomadaires de rituximab 375 mg/ m² et d'une perfusion de 2 g/kg d'immunoglobulines la 4^{ème} semaine. Un traitement d'entretien associait 1 perfusion de rituximab et 1 injection d'IgIV par mois de m3 à m6. Le traitement au total était de 10 perfusions de rituximab et 6 perfusions d'immunoglobulines. Une rémission complète était obtenue pour 9 patients sur 11 (82%) (niveau 4). La combinaison des immunoglobulines intraveineuses au rituximab avait pour objectif de prévenir une réduction du taux d'immunoglobulines endogènes induite par le rituximab et les risques infectieux encourus par cette immunodépression et, de potentialiser l'effet du rituximab.

Des rechutes sont cependant survenues chez 30 à 40 % des patients . La tolérance semblait assez bonne avec cependant 10 % d'effets secondaires parfois graves notamment d'origine infectieuse. D'après les résultats des 2 études, l'association aux immunoglobulines intraveineuses ne semble pas augmenter l'efficacité du rituximab, ni raccourcir le délai d'obtention de la rémission complète. Deux effets secondaires graves ont été rapportés dans l'étude de Joly à 12 et 18 mois après la fin du traitement sans déficit en taux d'immunoglobulines sériques chez les patients et qui n'auraient probablement pas été évités par un ajout d' immunoglobulines.

Bien que la posologie utilisée dans les différentes études ait été de 4 injections de 375 mg/ m² à une semaine d'intervalle, la posologie actuellement recommandée est de 1000 mg IV suivie d'une deuxième perfusion à 2 semaines d'intervalle. Quelques cas de pemphigus paranéoplasiques traités par rituximab ont également été rapportés (niveau 4). Ces études suggèrent une efficacité du rituximab dans le traitement du pemphigus sévère mais des études complémentaires avec un large effectif et un suivi à long terme restent requises pour évaluer les risques à long terme de ce traitement.

1.0.2 Traitement topique

- **Dermocorticoïdes**

Plusieurs cas de PV caractérisés par une atteinte isolée et modérée de la muqueuse buccale et traités par dermocorticoïdes seuls, ont suggéré une efficacité de ce traitement dans cette indication. De même des cas de PS ont guéri sous dermocorticoïdes seuls. Une étude non contrôlée portant sur 7 patients (3 PV et 4 PS) traités par dermocorticoïdes seuls (2 applications par jour de proprionate de clobétasol 0,05% sur les lésions cutanéomuqueuses) a montré chez tous les patients une cicatrisation des lésion cutanées en 15 jours et des lésions muqueuses en 1 mois ; 3 patients ont rechuté après 2 à 11 mois (niveau 4). Un essai clinique en double aveugle a comparé chez 55 patients ayant des lésions de la muqueuse buccale un traitement par proprionate de clobétasol crème 0,05% (Dermoval®) versus flucinonide 0,05%. Les deux dermocorticoïdes étaient dilués dans de l'orabase. Les patients appliquaient en aveugle l'une ou l'autre des préparations à droite ou à gauche de leur cavité buccale. Les résultats ont montré un meilleur contrôle de la douleur par le proprionate de clobétasol (niveau 2). D'autres galéniques sont utilisées en fonction de la localisation et la sévérité des

lésions: glossettes, inhalation (pour atteinte de la sphère ORL), bains de bouche (1 comprimé de 20mg de Solupred® à diluer dans un verre d'eau). Les dermocorticoïdes peuvent être associés au traitement systémique.

- **EGF (epidermal growth factor) topique**

Une étude contrôlée randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité de l'EGF en topique (10 µg/g) dans une préparation de sulfadiazine argentique à 0,1% versus sulfadiazine argentique à 0,1% seule en application locale sur les lésions cutanéomuqueuses de 20 patients atteints de pemphigus vulgaire . Les 2 préparations étaient appliquées de façon aléatoire et randomisée entre le côté droit ou gauche d'un même patient. Tous les patients recevaient conjointement un traitement systémique associant prednisolone seule ou associée à azathioprine, mycophénolate mofétil ou cyclophosphamide. Le critère principal de jugement dans cette étude était le délai moyen de cicatrisation des lésions. Les résultats suggéraient une cicatrisation plus rapide des lésions (médiane 6 jours) traitées par l'EGF. Cependant les effets à long terme de ce traitement n'étaient pas évalués.

1.0.3 Synthèse des essais randomisés

Une recherche automatisée sur Pubmed avec les limites suivantes : « clinical trial », « meta-analysis », « randomised controlled trial » a été réalisée sans limite d'antériorité jusqu'en avril 2009. Elle a permis de trouver 42 articles dont au total seulement 11 essais contrôlés randomisés portant sur un total de 425 patients, entre 20 et 120 patients respectivement selon les études . Une recherche complémentaire sur Embase n'a pas permis de trouver d'essai thérapeutique supplémentaire.

La puissance des études était limitée par le faible effectif de patients inclus.

Quatre études étaient randomisées versus un placebo, parfois associé à un traitement actif . Les sept autres études comparaient un ou plusieurs principes actifs. Une étude comparait deux traitements topiques appliqués dans la cavité buccale entre les côtés droit et gauche et, les autres évaluaient des traitements systémiques. La durée de suivi était de 85 jours à 5 ans et peu claire dans une étude . Quatre études étaient réalisées en double aveugle . Toutes les études incluaient des patients majeurs des deux sexes. Cinq études n'incluaient que des pemphigus vulgaires et six études incluaient des pemphigus vulgaires et superficiels . L'étude de Chrysomallis était restreinte aux patients n'ayant qu'une atteinte de la muqueuse buccale .

La majorité des études n'incluaient que des cas incidents .Une étude incluait des patients corticodépendants en phase d'entretien et une étude incluait des patients « relativement » corticorésistants . Les principales données des 11 essais cliniques randomisés sont résumées dans le tableau 1.

Un essai comparant deux posologies initiales différentes de prednisolone en monothérapie chez 22 patients ne montrait aucune différence entre les deux groupes pour le contrôle de la maladie et le taux de rechute. Aucun effet secondaire n'était rapporté dans les deux groupes à 5 ans mais la dose cumulée de corticoïdes, le délai de contrôle de la maladie et le taux de rémission n'étaient pas évalués.

La dexaméthasone orale en bolus en traitement adjuvant a été évaluée contre placebo, chez 20 patients dans une étude . Aucune différence n'était observée entre les deux groupes pour le taux de rémission ni pour le taux de rechute à 1 an .

Une étude évaluait la dapsonsone en traitement adjuvant contre placebo chez 19 patients corticodépendants et ne montrait aucun effet d'épargne cortisonique de la dapsonsone .

Trois études évaluaient l'azathioprine et le comparait à la prednisolone seule , au cyclophosphamide ou au mycophénolate mofétil .L'azathioprine était moins efficace que le mycophénolate mofétil pour le contrôle de la maladie .Aucun effet d'épargne cortisonique de l'azathioprine, ou du mycophénolate mofétil n'a pu être montré dans une étude étude randomisée comparant ces immunosuppresseurs à un groupe de patients traité par prednisolone seul .

Le cyclophosphamide était évalué dans trois études et comparé aux corticoïdes seuls (prednisolone ou prednisone) , à l'azathioprine , à la ciclosporine , et au mycophénolate mofétil . Le cyclophosphamide n'avait pas d' effet d'épargne cortisonique par rapport à la prednisolone seule.

Le mycophénolate mofétil a été évalué dans deux études par rapport à la prednisolone seule , à l'azathioprine et au cyclophosphamide . Dans une étude le mycophénolate mofétil apparaissait plus efficace que l'azathioprine pour le contrôle de la maladie . Le mycophénolate mofétil n'avait pas d' effet d'épargne cortisonique par rapport à la prednisolone seule .

L'effet de l'EGF en topique était évalué dans une étude versus placebo . Il semblait permettre une cicatrisation plus rapide des lésions chez 20 patients. Cependant la sécurité à long terme de ce traitement n'était pas évaluée.

Les échanges plasmatiques ont été évalués dans un essai de 40 patients qui ne montrait pas de supériorité de ce traitement par rapport à une corticothérapie seule pour le contrôle de la maladie. Quatre décès étaient rapportés dans le groupe traité par les échanges plasmatiques (22 patients) sans différence significative par rapport au groupe contrôle (4/22 versus 0/18, $p=0,17$). Les patients inclus étaient atteints de pemphigus sévère.

Un étude récente menée au Japon chez 61 patients a évalué l'efficacité d'un cycle d'immunoglobulines intraveineuses à deux posologies (200 mg/kg/j versus 400 mg/kg/j) administrées pendant 5 jours consécutifs versus placebo. Le délai entre le début de perfusions d'immunoglobulines et le moment où la dose de prednisone devait être augmentée chez les patients dont la maladie n'était pas contrôlée était significativement plus long chez les malades traités par 400 mg/kg par rapport au groupe placebo, sans différence entre le groupe traité par 200 mg/kg et le groupe placebo. Le traitement était assez bien toléré avec cependant un décès attribué à une réactivation d'hépatite .

Synthèse de la littérature – conclusions

Les rares études randomisées de la littérature sont le plus négatives, n'autorisant pas de conclusion définitive, en particulier pour ce qui concerne l'intérêt ou non de l'adjonction systématique d'un immunosuppresseur à la corticothérapie, comme traitement initial.

Le traitement est adapté à la sévérité initiale des lésions qui est habituellement parallèle aux taux des AC circulants. Les formes peu étendues de PV ou de PS peuvent être traitées selon le protocole de Lever faible, associant une dose alterne de prednisone (40 mg un jour sur deux) et un immunosuppresseur comme l'azathioprine ou le mycophénolate mofetil. Les pemphigus plus étendus sont traités par une dose de prednisone plus élevée (1 à 1.5 mg/kg/jour), parfois associée d'emblée à un immunosuppresseur (azathioprine, mycophénolate mofetil, methotrexate ou cyclophosphamide). Les formes résistantes nécessitent le recours aux immunosuppresseurs, au rituximab ou aux immunoglobulines polyvalentes.

Tableau: Synthèse des principales études évaluant les traitements du pemphigus

Auteurs (année)	Traitements	Nombre de patients	Résultats	Remarques
Guillaume et al. (1988)	prednisolone orale (0,5mg/kg/j)+ 10 échanges plasmatiques versus prednisolone seule (idem)	40	Aucune différence entre les 2 groupes pour le contrôle de la maladie, le titre des anticorps.	Effets des échanges plasmatiques sur taux de rémission, taux de rechute, dose cumulée de corticoïdes, score de sévérité et qualité de vie non évalués
Ratnam et al. (1990)	prednisolone orale 0,5mg/kg/j (soit 45 à 60mg/j) versus prednisolone orale 1mg/kg/j (soit 120 à 150mg/j)	22	Aucune différence entre les 2 groupes pour le contrôle de la maladie et le taux de rechute	PV sévères, surface cutanée atteinte>50%, faible effectif
Chrysomallis et al. (1994)	prednisone orale (40mg/j) versus prednisone (idem) + cyclophosphamide(100mg/j) versus prednisone + ciclosporine (5mg/kg/j)	28	Aucune différence entre les 3 groupes pour la rémission et le taux de rechute	PV oral, faible effectif, courte durée du traitement adjuvant (2 à 3 mois)
Ioannides et al. (2000)	méthylprednisolone orale seule (1mg/kg/j d'équivalent prednisone) + ciclosporine (5mg/kg/j) versus méthylprednisolone seule (idem)	33	Aucune différence entre les 2 groupes pour le taux rémission complète, le taux de rechute et la dose cumulée de glucocorticoïdes	Plus d'effets secondaires rapportés pour le groupe ciclosporine après un suivi de 5 ans

Rose et al. (2005)	Bolus de dexaméthasone IV (100mg/j pdt 3 jours consécutifs) + bolus de cyclophosphamide 500mg/j (sur 1 jour) toutes les 2 à 3 semaines + cyclophosphamide orale (50mg/j entre les bolus) versus méthylprednisolone (2 mg/kg/j) + azathioprine (2 à 2,5 mg/kg/j)	22	Après 24 mois, aucune différence entre les 2 groupes pour le contrôle de la maladie, le taux de rechute	Faible effectif
Beissert et al. (2006)	méthylprednisolone orale (2 mg/kg/j) + azathioprine (2 mg/kg/j) versus méthylprednisolone orale (idem) + mycophénolate mofétil (2 g/j)	40	Après 2 ans, supériorité de l'azathioprine pour l'effet d'épargne cortisonique, supériorité du mycophénolate mofétil pour le contrôle de la maladie	
Mentink et al. (2006)	prednisolone orale (80 mg/j) + azathioprine (3 mg/kg/j) + bolus de dexaméthasone oral (300mg/j pdt 3 jours consécutifs toutes les 4 semaines) versus prednisolone orale (idem) + azathioprine (idem) + placebo en bolus	20	Après 1 an, aucune différence significative entre les 2 groupes sur le taux de rémission, le taux de rechute	Faible effectif, dans le groupe dexaméthasone augmentation du nombre d'effets secondaires et de l'incidence de la prise de poids
Chams-Davatchi et al. (2007)	prednisolone seule (2 mg/kg/j) versus prednisolone (idem) + azathioprine (2,5 mg/kg/j) versus prednisolone (idem) + mycophénolate	120	A 1 an, différence statistique limite pour la dose cumulée de corticoïdes entre le	

	mofétil (2 g/j) versus prednisolone (idem) + bolus de cyclophosphamide IV (1000mg /mois)		groupe prednisolone seule et les groupes associés à un traitement adjuvant	
Tabrizi et al. (2007)	EGF topique (10ug/g) dans crème de sulfadiazine argentique 0,1% versus crème de sulfadiazine argentique 0,1% seule	20	EGF semble accélérer la cicatrisation (médiane 6 jours)	Faible effectif, sûreté à long terme non évaluée
Werth et al. (2008)	Dapsone (50 mg/j) versus placebo, associés à prednisone et immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil ou méthotrexate)	19	Aucune supériorité de la dapsone par rapport au placebo pour la réduction des corticoïdes à 1 an	Hétérogénéité des patients inclus pour le traitement, manque de puissance car faible effectif
Amagai et al. (2009)	1 seul cycle d'IgIV pendant 5 jours consécutifs 400mg/kg/j versus 200 mg/kg/j versus placebo	61	Réponse clinique supérieure à la dose 400mg. Pas de différence significative entre 200mg et placebo	Hétérogénéité des patients inclus pour le traitement

Références :

Légende des Figures

Figure 1 : Aspect clinique de pemphigus vulgaire. Lésions érosives du palais

Figure 2 : Aspect clinique de pemphigus superficiel. Lésions squamo crouteuses de la région pectorale