

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Pemphigoïde Bulleuse

Argumentaire

Centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes

Avril 2020

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Pemphigoïde Bulleuse.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence
<https://www.chu-rouen.fr/crnmba/>

Sommaire

Argumentaire	5
1 Introduction	5
1.1 Généralités	5
1.2 Diagnostic.....	5
1.3 Objectifs du traitement – Surveillance – Evolution	6
1.4 Etat des traitements lors de l'élaboration de la première version du PNDS Pemphigoïde Bulleuse (2011).....	7
1.4.1 Corticothérapie	7
1.4.2 Immunosuppresseurs	9
1.4.3 Antibiotiques	11
1.4.4 Autres traitements	11
2 Objectif de l'actualisation du PNDS	13
3 Matériel et méthodes.....	13
4 Résultats de la recherche - Actualisation de la littérature depuis l'argumentaire de 2011	14
4.1 Corticothérapie orale	14
4.2 Corticothérapie locale.....	15
4.3 Méthotrexate.....	16
4.4 Cyclophosphamide	19
4.5 Tétracyclines	20
4.6 Azathioprine et dapsone.....	22
4.7 Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses	24
4.8 Rituximab.....	25
4.9 Omalizumab	31
4.10 Dupilumab	35
4.11 Ustekinumab.....	35
4.12 Immunoadsorption.....	36
5 Synthèse des données de la littérature.....	38
5.1 Traitement de première intention.....	38
5.1.1 Corticothérapie locale	38
5.1.2 Corticothérapie orale	38
5.1.3 Traitements systémiques.....	39
5.2 Traitement des formes résistantes	43
5.2.1 Immunosuppresseurs	43
5.2.2 Anticorps monoclonaux	43
5.2.3 Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses	47
5.2.4 Immunoadsorption	48

6	Cas particulier des pemphigoïdes bulleuses induites	49
6.1	Gliptines.....	49
6.2	Immunothérapies par anti-PD-1 et anti-PD-L1	49
7	Mise au point concernant les mesures générales associées au traitement spécifique de la pemphigoïde bulleuse	50
7.1	Prise en charge du prurit	50
7.2	Régime et prise en charge de la dénutrition.....	50
7.2.1	Dénutrition et pemphigoïde bulleuse	50
7.2.2	Prise en charge de la dénutrition.....	51
7.3	Mesures associées à la corticothérapie locale et/ou générale	52
7.3.1	Concernant la corticothérapie générale.....	52
7.3.2	Concernant la corticothérapie locale	52
7.3.3	Prévention de l'insuffisance surrénalienne	52
	Participants à la révision des PNDs de 2020	53
	Références bibliographiques	54

Argumentaire

1 Introduction

1.1 Généralités

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus fréquente des dermatoses bulleuses autoimmunes. Elle représente 70 p. 100 des dermatoses bulleuses autoimmunes sous-épidermiques avec une incidence annuelle de plus de 400 nouveaux cas par an en France [1]. 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]. 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.

1.2 Diagnostic

Suspecté devant un tableau clinique évocateur, le diagnostic de PB doit être confirmé par [2]:

- 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 ;
- 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 péri-bulleuse, 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.

Dans les cas typiques, le diagnostic de PB peut être posé sur trois éléments : 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 tels l'immunofluorescence électronique directe ou l'étude des anticorps sériques par IFI sur peau séparée par le NaCl molaire, par immunotransfert ou par ELISA.

1.3 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 simple 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.

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]. 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.

1.4 Etat des traitements lors de l'élaboration de la première version du PNDP Pemphigoïde Bulleux (2011)

1.4.1 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'avait 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 [13,14]. 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 [13] (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 groupe 0,75 mg/kg (OR 1,74 ; IC 95% : 0,26 – 11,52) [13]. 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 [14] (niveau 2). A J10, le taux de malades améliorés par le traitement n'était pas différent dans le 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 [15] ou à des échanges plasmatiques [15,16] 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 [17] (voir plus loin).

La prednisone (Cortancyl®) constitue le corticoïde oral de référence [10,17]. D'autres molécules ont également été évaluées en monothérapie telles que la prednisolone [15,16] ou la méthylprednisolone [14]. L'utilisation de bolus de corticoïdes par voie intraveineuse dans les premiers jours de traitement ne semble pas présenter pas bénéfice supplémentaire en terme de rapport bénéfice/risques [18]. La prednisone (ou la prednisolone) était 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 [17]. 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 [15,17]. 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 [15,17]. 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 [17].

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 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 [19] (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 classe 4 (propionate de clobétasol, 2 applications par jour - dose non précisée) pouvaient être efficaces dans les PB généralisées [20]. 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) [17] (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 ; $p < 0,02$) [17]. Dans les PB pauci-bulleuses, 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 [21] (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 [12,22]. 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 [19]. 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 [21].

1.4.2 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 pancytopénie) 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 [15] (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) [15]. En revanche, des événements 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, pancytopénie) 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 mofetil (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 mofetil en association à une corticothérapie n'est pas démontré à ce jour en traitement d'attaque de la PB.

► **Méthotrexate**

Le méthotrexate avait 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 clobéatasol : 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) avait donné des résultats prometteurs dans de petites études ouvertes [29,30] (niveau 3); ce schéma a été évalué 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 mycophénolate 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).

1.4.3 ANTIBIOTIQUES

► 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 dapsons (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).

1.4.4 Autres traitements

► Échanges 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)[16] (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 [15] (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) [15]. 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 doit rester d'utilisation exceptionnelle dans la PB.

► Immunoglobulines polyvalentes IV

Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (Ig IV) 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 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.

► Rituximab

Quelques observations isolées avaient été publiées suggérant l'efficacité du rituximab en association à une corticothérapie générale dans des cas de PB corticorésistantes ou corticodépendantes [43,44] (niveau 4).

2 Objectif de l'actualisation du PNDS

Depuis le dernier PNDS, la littérature s'est enrichie avec l'évaluation de nouveaux traitements de la PB dans le cadre d'études ouvertes (omalizumab, rituximab) ou randomisées (methotrexate, tétracyclines).

De plus, les guidelines rédigées par l'EADV proposent d'utiliser en première ligne une corticothérapie orale par prednisone/prednisolone à la posologie de 0.5 mg/kg/jour en alternative à la corticothérapie locale.

Par ailleurs, plusieurs séries de PB associées à certaines prises médicamenteuses (en particulier les gliptines et plus récemment les anti-PD1) ont été publiées, posant la question du rôle inducteur de ces médicaments et de l'intérêt éventuel de leur arrêt.

3 Matériel et méthodes

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

Une recherche manuelle depuis 2011 (dernier argumentaire de Bernard et Charneux en 2011 [45]) a également été effectuée à partir des sommaires des journaux suivants : « Archives of Dermatology », « British Journal of Dermatology », « Journal of American Academy for Dermatology », « Dermatology », « Journal of Investigative Dermatology », « The Lancet », « The New England Journal of Medicine », « Acta Dermatovenereologica » et « Annales de Dermatologie et Vénéréologie ».

L'ensemble des essais randomisés et études rétrospectives concernant le traitement de la PB ont été répertoriés. Les séries de cas et case-reports ont également été retenus.

4 Résultats de la recherche - Actualisation de la littérature depuis l'argumentaire de 2011

4.1 Corticothérapie orale

Un essai clinique du groupe de travail de l'EADV mené par l'équipe de Joly a évalué l'efficacité de la prednisone à la dose de 0,5 mg/kg/j dans le traitement initial de la PB [46]. Deux-cent patients atteints de PB, naïfs de traitement et provenant de 35 services de dermatologie européens ont été inclus. Les motifs principaux de non-inclusion dans les différents centres étaient la présence de nombreuses co-morbidités, un mauvais état général, une forme localisée de la PB ou au contraire une atteinte très sévère.

La prednisone était débutée à la dose de 0,5mg/kg/j, suivi d'une décroissance progressive selon les recommandations de l'EADV et d'un suivi d'une année.

Soixante-neuf patients étaient atteints d'une PB légère à modérée (< 10 bulles/j, score BPDAI moyen à 31) et 31 présentaient une forme sévère (> 10 bulles/j, score BPDAI moyen à 61). Les deux critères de jugement principaux étaient le taux de contrôle de la maladie à 21 jours et la survie à 1 an.

Parmi les 200 patients inclus, les données étaient disponibles pour 182 patients. A J21, les données étaient disponibles pour 170 patients dont 64 PB multi-bulleuses et 105 PB pauci-bulleuses. Le taux de contrôle à J21 était de 62% : 45% pour les PB multi-bulleuses et 70% pour les PB pauci-bulleuses ($p=0,001$). Le score BPDAI initial était plus faible pour les patients contrôlés à J21 par rapport aux patients non contrôlés (42 ± 27 points vs 57 ± 34 points ; $p=0,021$). Le taux de contrôle de la maladie à n'importe quel moment du suivi était de 83% pour les PB pauci-bulleuses et de 59% pour les PB multi-bulleuses ($p=0,007$) avec des délais moyens de 13 et 15 respectivement ($p=0,3$). Le taux de rechute était de 29% : 35% des PB pauci-bulleuses et 18% des PB multi-bulleuses ($p=0,06$) dans des délais moyens de 148 et 134 jours respectivement ($p=0,8$). A un an de traitement, le taux de rémission complète était de 35% : 35% des PB pauci-bulleuses et 18% des PB multi-bulleuses ($p=0,025$) avec des délais moyens de 264 et 274 jours respectivement ($p=0,7$). Le taux de rémission complète avec un traitement minimal était de 28% (12% pour les PB multi-bulleuses et 24,5% pour les PB pauci-bulleuses) et le taux de rémission complète « off therapy » de 12% (6% pour les PB multi-bulleuses et 10% pour les PB pauci-bulleuses).

Le nombre moyen d'effets indésirables par patient était de 1,6 pour les PB pauci-bulleuses et 1,5 pour les PB multi-bulleuses ($p=0,5$). Deux-cent-quarante-cinq effets indésirables ont été rapportés chez 95 patients dont 79 de grade 3-5 chez 51 patients. Les principaux effets indésirables étaient ceux de la corticothérapie systémique : diabète, syndrome de Cushing, hypertension artérielle, infections. L'âge était comparable entre les patients ayant présenté un effet indésirable et ceux n'en ayant pas eu ($p=0,4$), l'indice de Karnofsky était cependant plus bas pour les patients n'ayant pas eu d'effet indésirable ($p=0,058$).

Vingt-sept patients sont décédés durant le suivi (20,4%) dont 4 cancers, un syndrome occlusif, 2 accidents vasculaires cérébraux, 2 chocs septiques et un infarctus du myocarde. Le taux de mortalité à un an était de 15,7% pour les PB pauci-bulleuses et de 32,5% pour les PB multi-bulleuses ($p=0,03$).

Le traitement a été modifié ou stoppé pour 77 patients (42%). Les raisons étaient un manque d'efficacité pour 58 patients, une intolérance pour 7 patients et une erreur de prescription

pour un patient. Le traitement était poursuivi pour 56% des PB pauci-bulleuses et 55% des PB multi-bulleuses ($p=0,5$). Le BPDAl initial était plus élevé chez les patients nécessitant une modification de traitement (53.1 ± 29 vs 42.8 ± 28 ; $p=0.02$).

Les résultats de cet essai ont permis de montrer l'efficacité d'une corticothérapie orale à 0,5 mg/kg/jour dans le traitement initial des PB pauci-bulleuses (70% de contrôle à J21). Cependant, ces données permettent aussi de mettre en évidence un manque d'efficacité (45% de contrôle de la maladie, 6% de rémission off therapy à 1 an) et un taux de mortalité important (32,5%) chez les patients ayant une PB multi-bulleuse.

4.2 Corticothérapie locale

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

► ETUDE DE TERRA ET AL, PAYS-BAS, 2014, JEADV [47]

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

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

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

Après 4 mois de traitement, 90% des patients étaient contrôlés dans le groupe de PB légères à modérées et 74% dans le groupe de PB sévères ($p=0,155$). Le contrôle de la maladie était observé après un délai médian de 20 jours. La rémission complète était obtenue chez 64,1% des PB légères à modérées (dont 35,9% « off therapy ») et 41,2% des PB sévères (dont 5,9% « off therapy »). Les taux de rémission partielle étaient respectivement de 15,4% et 29,4%. Le taux de rémission complète était donc plus important pour les PB légères à modérées ($p=0,025$). Cependant, le fait d'être en rémission (partielle ou complète) ne semblait pas dépendre de la sévérité de la PB ($p=0,278$). Le taux de rechute était de 55,7%, sans différence statistiquement significative entre les PB légères à modérées et les PB sévères (55,6% et 56,0%, $p=0,814$). Le délai médian de rechute était de 19 semaines.

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

4.3 Méthotrexate

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

► ESSAI PB3 DU GROUPE BULLE, DEREURE ET AL., FRANCE, (EN COURS DE PUBLICATION) [48]

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

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

Les patients présentant une contre-indication au méthotrexate ou traités antérieurement par corticothérapie locale étaient exclus (excepté les patients traités moins de 15 jours ou plus de 15 jours à un dosage différent et sans contrôle de la PB). Trois-cent patients ont été randomisés : 148 patients dans le groupe dermocorticothérapie + méthotrexate et 152 patients dans le groupe dermocorticothérapie seule. Le critère de jugement principal était le taux de survie sans rechute à 9 mois.

Les analyses préliminaires ont été effectuées à partir des données de 268 patients inclus, dont 136 patients ayant complétés la période de suivi de l'étude (9 mois). Le contrôle initial de la maladie au 28^{ème} jour était similaire entre les 2 groupes (94,8% de contrôle avec le méthotrexate versus 91% dans le groupe contrôle, $p=0,08$) avec des délais moyens similaires ($p=0,261$). Le taux de rechute était plus élevé dans le groupe dermocorticothérapie seule (42,5% vs 25%, $p=0,004$) mais la rechute était plus précoce dans le groupe dermocorticothérapie + méthotrexate (129,96 jours versus 64,81 jours, $p < 0,001$). Le contrôle de la maladie à 9 mois était meilleur avec le méthotrexate (taux de rémission complète de 75,38% versus 56,82% dans le groupe contrôle, $p=0,002$). Quarante-trois pour cent des patients sont sortis prématurément de l'étude (45,3% dans le groupe

dermocorticothérapie + méthotrexate et 40,8% dans le groupe contrôle) avec 21,7% de décès. Vingt-neuf pour cent d'effets indésirables ont été rapportés (131 effets indésirables chez 88 patients) : 35,1% dans le groupe dermocorticothérapie + méthotrexate (infections pulmonaires et toxicité hématologique essentiellement) et 23,7% dans le groupe contrôle (infections pulmonaires et toxicité cutanée essentiellement). Dans le groupe dermocorticothérapie + méthotrexate, 66,1% des effets indésirables semblaient être liés au traitement et 19,6% dans le groupe contrôle. Le taux de décès était de 8,1% dans le groupe sous méthotrexate (75% possiblement liés au méthotrexate) et de 11,2% (18% possiblement en lien avec le traitement) dans le groupe contrôle ($p=0,336$).

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

► ETUDE DE DU-THANH ET AL, FRANCE, 2011, BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY [49]

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

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

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

► **ETUDE DE DELAUMENIE ET AL, FRANCE, 2019, EUROPEAN JOURNAL OF DERMATOLOGY [50]**

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

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

► **ETUDE DE KWATRA ET JORIZZO, USA, 2013, JOURNAL OF DERMATOLOGICAL TREATMENT [51]**

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

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

L'âge moyen des patients était de 71,4 ans. Quinze patients étaient en réponse complète sous méthotrexate et prednisone (93,8%) après un délai moyen de 3,8 mois (range 1-19 mois). Le traitement a été arrêté et substitué par azathioprine + prednisone chez un patient (manque d'efficacité). A la fin du suivi, 8 patients (50%) étaient en rémission complète « off therapy » avec une durée moyenne de traitement de 25,3 mois et un suivi moyen de 5,5 ans. Trois patients (19%) étaient en rémission complète sous methotrexate et prednisone avec une décroissance du traitement en cours (suivi moyen de 1,7 ans). Un patient était contrôlé

sous méthotrexate seul à la posologie de 10 mg/semaine et un autre avait une activité modérée de sa PB à la même posologie + prednisone 7,5 mg/j. Deux patients étaient perdus de vue après obtention de la rémission complète.

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

4.4 Cyclophosphamide

► ETUDE DE GUAL ET AL, ESPAGNE, 2013, JEADV [52]

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

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

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

4.5 Tétracyclines

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

► ETUDE DE CHALMERS ET AL., ROYAUME UNI, 2017 HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (ESSAI BLISTER) [53]

Les résultats de cet essai ont été rapportés dans 2 publications [54][55]. Cet essai thérapeutique multicentrique (54 centres anglais et 7 centres allemands), de non-infériorité, contrôlé, randomisé, en groupes parallèles portait sur 253 patients et a comparé un traitement par doxycycline à la dose de 200 mg/j et un traitement par prednisolone 0,5 mg/kg/jour dans le traitement initial de la PB. L'aveugle était maintenu lors des 6 premières semaines de traitement avec un suivi en ouvert au cours duquel les investigateurs pouvaient poursuivre le traitement prévu ou le modifier comme en pratique clinique courante. Le traitement pouvait durer jusqu'à 12 mois selon les effets observés. Une corticothérapie locale forte (furoate de mométasone jusqu'à 30g par semaine) pouvait être appliquée localement sur les lésions à visée symptomatique (pas sur le corps entier) pendant les 3 premières semaines et de nouveau après 6 semaines. Les critères de jugement principaux étaient l'efficacité (présence de ≤ 3 bulles) à court terme (6 semaines) et à long terme (52 semaines) et la tolérance (effets indésirables de grade 3-5). Les auteurs ont admis une différence absolue entre les 2 groupes de 25% en faveur de la prednisolone avec une marge de non-infériorité acceptable de 37%.

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

A 6 semaines, le traitement était efficace (≤ 3 bulles) chez 74,1% des patients sous doxycycline et 91,1% sous prednisolone. La différence absolue ajustée à la sévérité initiale était de 18,6% en faveur de la prednisolone (IC 90% 11,1%-26,1%) dans l'analyse en intention de traiter. L'analyse per protocole a montré des résultats similaires : 74,4% versus 92,3% en terme d'efficacité avec une différence ajustée de 18,7% (IC 90% 9,8%-27,6%). L'analyse en sous-groupes a suggéré une diminution de l'efficacité des traitements dans les formes sévères. Le taux de rechute était similaire entre les deux groupes (32% dans le groupe doxycycline et 36% dans le groupe prednisolone avec une différence ajustée de 2,1% (IC90% 8,3%-12,5%). Le taux de rémission complète à 6 semaines était de 73% pour la prednisolone et 46% pour la doxycycline avec une différence ajustée de 28,6% (IC 90% 18,1%–39,1%). Le taux de patients nécessitant une corticothérapie locale initiale était plus important dans le groupe traité par doxycycline.

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

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

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

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

► ETUDE DE SAFA ET DARRIEUX, ESPAGNE, 2011, JAMA [56]

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

► ETUDE DE KALINSKA ET AL, POLOGNE, 2019, INTERNATIONAL JOURNAL OF DERMATOLOGY [57]

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

terme était évaluée par le taux de rémission, le taux de rechute (apparition de nouvelles lésions après contrôle de la maladie) et la survie à 3 ans de suivi.

Dans chaque groupe, le contrôle de la maladie était obtenu en moyenne en 7 jours. A 1 mois, le contrôle de la maladie était observé chez 93,2% des patients du groupe sous protocole TNC versus 89,1% dans le groupe prednisone. Les délais médians avant rémission complète étaient de 49 jours dans le groupe sous protocole TNC et 30 jours dans le groupe prednisone ($p=0,064$). Le suivi moyen était de 27 mois. Au cours de la première année de suivi, 32,1% des patients ont présenté au moins une rechute dans le groupe sous protocole TNC et 50% dans le groupe sous prednisone ($p=0,094$). Le délai médian entre la rémission et la rechute était de 60 jours dans le groupe sous protocole TNC et de 90 jours dans le groupe sous prednisone ($p=0,841$). Pour les patients atteints de formes sévères ($BSA >30\%$), la rémission complète était obtenue plus rapidement avec la prednisone (délai médian de 39 jours versus 58 jours, $p=0,02$). Il n'y avait pas de différence entre les deux schémas thérapeutiques cas de forme légère ($BSA <10\%$) ou modérée ($BSA 10-30\%$). Une modification de traitement ou l'ajout d'un deuxième traitement a été réalisée chez 50,6% des patients traités par l'association TNC et 27,1% dans le groupe traité par prednisone. Il n'y avait pas de différence statistique entre les deux groupes sur le taux de rechute à 3 ans (40,5% dans le groupe protocole TNC et 44% dans le groupe prednisone, $p=0,777$). La survie à 1 an était meilleure dans le groupe sous protocole TNC (83% versus 65,9%, $p=0,04$) de même que la survie à 3 ans (71,2% versus 48%, $p=0,019$). La première année de traitement, 21,3% des patients traités par protocole TNC et de 35% des patients traités par prednisone ont présenté une complication sévère (gastrite, hypertension artérielle, diabète, infections, accidents cardio-vasculaires).

4.6 Azathioprine et dapsone

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

► ETUDE DE STICHERLING ET AL, ALLEMAGNE, 2017, BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY [58]

Cet essai clinique prospectif, multicentrique (5 hôpitaux universitaires d'Autriche et d'Allemagne), randomisé, en groupe parallèles, ouvert, portant sur 54 patients atteints de PB a comparé le degré d'épargne cortisonique en cas d'association d'une corticothérapie systémique à la dapsone ou l'azathioprine. Pour être inclus, les patients ne devaient pas avoir été traités par corticothérapie systémique, dapsone ou immunosuppresseurs dans la semaine précédant leur inclusion.

Vingt-sept patients ont reçu un traitement par méthylprednisolone 0,5 mg/kg/j associée à l'azathioprine 1,5 à 2,5 mg/kg/j et 27 patients ont reçu de la méthylprednisolone 0,5 mg/kg/j associée à la dapsone 1,5 mg/kg/j. Le protocole était le suivant: la méthylprednisolone était poursuivie jusqu'à l'absence d'apparition de nouvelles bulles puis diminuée selon un schéma défini. Après arrêt de la corticothérapie, l'azathioprine et la dapsone étaient poursuivis pendant 4 semaines à la dose initiale puis diminués à 25 mg pour la dapsone et 20% de la

dose initiale pour l'azathioprine. En cas de rechute en début de traitement, la posologie de méthylprednisolone était augmentée chaque semaine de 0,5 mg/kg jusqu'à l'arrêt des bulles. En cas de rechute à l'arrêt de la corticothérapie, les traitements étaient repris à leur dose initiale. Le critère de jugement principal était le délai avant arrêt de la méthylprednisolone.

Cinq patients ont pu arrêter la cortisone dans le groupe azathioprine (18,5%) après un délai médian de 251 jours et 3 dans le groupe dapsons (11,1%) après un délai médian de 81 jours. Douze patients ont pu diminuer la cortisone à une dose inférieure à 10 mg/j dans le groupe azathioprine (44,4%) avec un délai médian de 95 jours et 8 dans le groupe dapsons (29,6%) avec un délai de 107 jours, sans différence statistiquement significative. La dose cumulée de cortisone était plus faible dans le groupe dapsons (1917 mg versus 2654 mg dans le groupe azathioprine, $p=0,06$) avec en moyenne 148 jours de cortisone dans le groupe azathioprine et 51 jours dans le groupe dapsons ($p=0,24$). Le délai médian de réponse au traitement (absence de nouvelles bulles) était de 89 jours dans le groupe azathioprine et 42 jours dans le groupe dapsons ($p=0,26$) avec 70% de patients en rémission complète sous traitement à 1 an dans le groupe azathioprine versus 65% dans le groupe dapsons ($p=0,75$). Quatre patients dans le groupe dapsons (14,8%) et 1 dans le groupe azathioprine (3,7%) étaient en rémission complète « off therapy » à 1 an. Le taux de rechute à 1 an était faible (2 patients dans chaque groupe). Le taux de mortalité et le taux de décès étaient similaires entre les deux groupes : 3 décès dans le groupe azathioprine et 1 dans le groupe dapsons. Dix-huit patients ont présenté un effet indésirable de grade ≥ 1 dans le groupe azathioprine (troubles digestifs, myalgies, arthralgies, hypertension artérielle, glaucome, troubles de l'humeur, exanthème, vertiges, syndrome de Cushing) et 13 dans le groupe dapsons (gastrite, fièvre, hypertension artérielle, myalgies, vertiges, exanthème, cyanose).

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

► ETUDE DE TIRADO-SANCHEZ ET AL., MEXIQUE, 2011, ALERGOLOGIA ET IMMUNOPATHOLOGIA [59]

Cette étude rétrospective portant sur 15 patients a évalué l'efficacité et la tolérance de la dapsons 100 mg/j et de l'azathioprine 2-3mg/kg dans le traitement initial de la PB en traitement adjuvant, associé à la prednisone 0.5-0.75 mg/kg/j. Le critère de jugement principal était le délai d'obtention de la rémission complète (cicatrisation des lésions). Le critère de jugement secondaire était le contrôle de la maladie (contrôle du prurit et absence de nouvelles lésions). Le suivi moyen était de 8 semaines. Huit patients atteints de PB récemment diagnostiquées étaient traités par azathioprine et 7 par dapsons. L'âge moyen était de 65,4 ans avec un BSA moyen de 26,2%. L'ensemble des patients étaient en rémission complète à 8 semaines. La rémission complète était observée après 6 semaines dans les deux groupes. Aucune différence n'était observée concernant le contrôle de la PB entre la dapsons et l'azathioprine (3 semaines versus 2 semaines, $p=0,083$). Le prurit était contrôlé en 4 semaines et aucun décès n'était rapporté. Sous azathioprine, des vertiges étaient constatés chez 2 patients (40%) et des douleurs gastriques chez 1 patient (20%). Dans le groupe traité par dapsons, 3 patients ont présenté une perturbation du bilan hépatique sanguin (60%), ayant nécessité l'arrêt du traitement pour un patient.

4.7 Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

Deux publications concernant l'utilisation des immunoglobulines IV (Ig IV) dans la PB ont été retrouvées dont un essai contrôlé contre placebo chez 56 patients atteints de PB cortico-résistantes. La seconde publication est une revue de la littérature de 2012 recensant 41 cas de patients traités avec des Ig IV à haute dose, en monothérapie ou en traitement adjuvant.

► ETUDE DE AMAGAI ET AL, JAPON, 2016, JOURNAL OF DERMATOLOGICAL SCIENCE [60]

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

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

Les caractéristiques principales des patients avant traitement étaient similaires. Le critère de jugement principal était le DAS (Disease Activity Score, correspondant à un PDAI modifié) à J15 (DAS15). Le DAS15 était inférieur de 12,5 points dans le groupe Ig IV par rapport au groupe placebo ($p=0,089$). Après analyse post-hoc de covariance, cette différence était de 12,7 points ($p=0,041$). Le DAS moyen dans le groupe Ig IV était inférieur au groupe placebo tout au long de suivi (jusqu'à J57). Pour les PB les plus sévères ($DAS \geq 40$ avant traitement), la différence sur le DAS15 était statistiquement significative ($p=0,046$). La réduction du DAS était plus importante dans le groupe Ig IV à J8, J15 et J22 ($p<0,05$) mais cette différence n'était pas maintenue après J29, suggérant un effet transitoire des Ig IV. La diminution du JBPAS (Japanese Bullous Pemphigoid Activity Score) à J15 ainsi que la réduction du nombre de bulles à J8, J15, J22, et J29 était plus importante pour les patients traités par Ig IV ($p<0,05$). Le délai avant la diminution du traitement pour amélioration clinique était plus court chez les patients traités par Ig IV ($p=0,01$). La dose de prednisolone était augmentée de manière significative entre J1 et J15 dans le groupe placebo ($p=0,031$) avec une dose de corticoïdes à J15 supérieure par rapport au groupe Ig IV ($p=0,042$). La diminution du taux d'anticorps anti-BP180 était similaire entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative sur le taux d'effets indésirables (37,9% dans le groupe Ig IV et 18,5% dans le groupe placebo, $p=0,143$). Les effets indésirables principaux sous Ig IV étaient des flushs, perturbation du bilan hépatique, dyspnée, douleur/érythème au point d'injection, douleur thoracique, malaise, fièvre, hypertension artérielle, thrombopénie.

► ETUDE DE GAITANIS ET AL, GRECE, 2012, EUROPEAN JOURNAL OF DERMATOLOGY [61]

Dans cette revue de la littérature, 41 patients âgés de 59 à 89 ans étaient traités par Ig IV à forte dose pour une PB. Trente-cinq patients étaient traités par Ig IV pour inefficacité des traitements immunosuppresseurs conventionnels et 3 patients recevaient les Ig IV en traitement initial de la PB. Treize patients étaient traités en monothérapie et 28 en adjuvant (21 patients sous corticoïdes, 7 sous corticoïdes + 1 ou plusieurs traitements systémiques). Trente-huit patients étaient traités avec une dose de 2g/kg par cycle d'IgIV, 2 patients avec

une dose de 1g/kg par cycle. Après traitement, 15 étaient en réponse complète (36,6%), 18 en réponse partielle (43,9%) et 8 non répondeurs (19,5%). Seuls 7 patients étaient en rémission 12 mois après le traitement (17%), tous en rémission complète. L'induction et le maintien de la réponse à 12 mois ne dépendait ni du sexe ($p=0,65$), ni de l'utilisation des Ig IV en monothérapie ou adjuvant ($p=0,69$), ni du statut naïf ou non de traitement des patients ($p=0,49$). Le contrôle de la maladie dépendait du nombre de cycles d'Ig IV réalisés ($p=0,0497$) et de la dose utilisée ($p=0,0359$). Ces deux facteurs n'avaient cependant pas de rôle sur le maintien de la réponse au traitement à 12 mois ($p=1,00$). Une corrélation positive a été mise en évidence entre la durée de la maladie avant traitement par Ig IV et le temps pour obtenir un contrôle efficace de la maladie après le traitement (Pearson's correlation: $R^2=0.61$, $P<0.01$).

4.8 Rituximab

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

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

► ETUDE DE BERKANI ET AL, FRANCE, 2019, SCIENTIFIC REPORTS [62]

Cette étude française publiée en 2019 a évalué la réponse clinique et biologique ainsi que la tolérance du rituximab chez 17 patients atteints de PB résistantes traités par un cycle de rituximab. Il s'agissait d'une étude prospective, non randomisée, multicentrique, ouverte. Tous les patients avaient présenté au moins 2 rechutes sous corticothérapie locale ou générale. Le protocole consistait en un cycle de rituximab (2 perfusions de 1g de rituximab à J0 et J15) associé à une corticothérapie locale (propionate de clobétasol). Les doses de corticothérapie locale dépendaient de la sévérité de la PB et la décroissance était débutée 15 jours après le contrôle de la maladie pour un arrêt 2 mois après. Les patients étaient évalués lors de consultations hebdomadaires le 1^{er} mois et mensuelles jusqu'au 24^{ème} mois.

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

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

Les taux d'anticorps anti-BP180 et anti-BP230 ont diminués de manière importante à 6 mois. Les 2 patients qui ne présentaient pas de diminution majeure du taux d'anticorps ont présenté une rechute à J90 et J120 et une ré-augmentation du taux d'anticorps étaient observée chez certains patients en rechute entre 6 mois et 2 ans. Les 2 patients en rémission complète « off therapy » à 2 ans ont présenté une diminution rapide, importante et prolongée de leurs taux d'anticorps alors que les patients en rémission complète sous traitement minimal ont présenté une ré-augmentation minime de leurs anticorps après un an. Des analyses phénotypiques des lymphocytes B étaient réalisées pendant le suivi et montraient une déplétion majeure des lymphocytes B pendant 9 à 12 mois environ. Deux ans après le traitement, le taux de lymphocytes B naïfs étaient significativement supérieur par rapport au J0 et le taux de lymphocytes B mémoires significativement diminué. Le rituximab a induit une diminution significative du taux de lymphocytes B IgM+ et IgG+ spécifiques de BP180. Les patients en rémission complète sans traitement avaient un taux de lymphocytes B spécifiques plus bas que ceux sous traitement minimal, sans différence significative sur le plan statistique cependant.

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

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

► ETUDE DE BERTRAND ET AL, FRANCE, 2019 (EN COURS DE PUBLICATION) [63]

Cette étude rétrospective multicentrique, actuellement en cours, a évalué l'efficacité du rituximab dans le traitement de la PB. Quarante-cinq patients atteints de PB, d'âge moyen 70,3 ans, ont été inclus à partir de 14 centres français entre mars 2007 et mars 2016. Vingt-

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

Parmi les 38 patients inclus dans l'analyse statistique (suivi > 3 mois et données disponibles), le taux de réponse était de 92% avec 52,5% de rémission complète (délai moyen de 5 mois) et 39,5% de rémission partielle (délai moyen de 3,5 mois). Le taux de rémission complète «off therapy» était de 23,7%. Quinze patients ont reçu une perfusion supplémentaire de rituximab pour réponse incomplète, rechute, ou bien comme perfusion d'entretien prévue. Les traitements concomitants ont pu être diminués dans 27,1% des cas et arrêtés dans 39,6% des cas. Le taux de rechute était de 44,7% dont 35% des patients qui étaient en réponse complète et 66% des patients en réponse partielle. Parmi les patients rechuteurs, 52,4% des patients avaient été traités selon le schéma en 2 perfusions (J0+J15) et 35,3% des patients selon le schéma en 4 perfusions. Les rechutes ont été traitées par une nouvelle perfusion de rituximab, une corticothérapie locale, un immunosuppresseur (MMF ou cyclophosphamide), de l'omalizumab, des Ig IV ou des échanges plasmatiques. Le sexe féminin était un facteur prédictif d'une réponse complète au rituximab ($p=0,0073$ en analyse multivariée) et le protocole de 4 perfusions utilisé dans les lymphomes semblait être associé à un taux de réponse complète supérieur ($p=0,333$, OR 2,10). Le taux d'effet indésirable était de 20%: infections (fatales pour 2 patients), urticaire, insuffisance cardiaque aigue. Huit patients sont décédés dont 2 décès liés au rituximab. Le taux de survie à la dernière visite de suivi était de 82% avec un suivi moyen de 19 mois.

► ETUDE LAMBERTS ET AL, USA, 2018, FRONTIERS IN IMMUNOLOGY [64]

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

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

- Deux perfusions de 500 mg à J1 et J15 puis une perfusion de 500 mg à M6 (1 patient)

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

► ETUDE DE NGUYEN ET AHMED, USA, 2017, CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY [65]

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

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

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

► ETUDE DE AHMED, USA, 2016, JAAD [66]

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

Le protocole thérapeutique proposé était composé de 3 phases :

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

- 3^{ème} phase : poursuite des Ig IV avec espacement progressif des cures (intervalles de 6, 8, 10, 12, 14 et 16 semaines).

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

Le contrôle de la maladie était observé en moyenne à 4,15 mois. L'arrêt des corticoïdes et des immunosuppresseurs était possible à 6,2 mois en moyenne. La rémission clinique complète sous traitement minimal survenait à 4,6 mois en moyenne. La durée moyenne du traitement par Ig IV était de 31 mois avec 23,8 cycles. Le suivi moyen après arrêt du rituximab était de 107,9 mois (8,9 ans), 77,5 mois après l'arrêt des Ig IV et 73,8 mois après l'arrêt de tous les traitements systémiques. Dix patients restaient en rémission au cours du suivi et 2 patients ont rechuté à M24 et M18 respectivement après la dernière perfusion de rituximab. Ces 2 patients avaient pu être en rémission après 4 perfusions mensuelles de rituximab supplémentaires, pendant 7 et 8,6 ans respectivement. Aucun événement indésirable n'était rapporté. Les études en immunofluorescence directe sur les biopsies cutanées effectuées à 5 ans étaient négatives chez tous les patients. Le taux moyen de lymphocytes B CD19+ étaient de 20,5% avec une diminution en 0,75 semaines. A 36,3 mois en moyenne, le taux moyen était de 15%. Lors de la 9^{ème} année de suivi, le taux moyen de lymphocytes B CD19+ était de 23%.

► ETUDE DE CHO ET AL, TAIWAN, 2015, BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY [67]

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

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

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

► **ETUDE DE SHETTY ET AL, USA, 2013, JOURNAL OF DRUGS IN DERMATOLOGY [68]**

Cette revue de la littérature a inclus 16 patients dont 4 enfants. Quatorze patients étaient traités selon le protocole utilisé dans les lymphomes (une perfusion de 375 mg/m² hebdomadaire pendant 4 semaines) et 2 selon le protocole utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde (une perfusion de 1g de rituximab à J1 et J15). Les patients étaient tous traités pour des formes de PB résistantes. Parmi les 14 patients traités selon le protocole hématologique, l'un des patients n'a reçu que 2 perfusions et l'autre a reçu 4 autres perfusions espacées tous les 6 mois après les 4 perfusions hebdomadaires. Onze patients (69%) étaient en réponse complète à la fin du traitement, un était en rémission partielle (6%) et un n'a pas répondu au traitement (6%). Trois patients (19%) sont décédés (2 de sepsis et 1 de cause cardiaque) et 3 ont présenté des infections graves. Parmi les patients ayant eu une réponse complète, 38% avaient reçu plus d'un cycle de rituximab. Le suivi moyen était de 15,6 mois.

► **CASE REPORT DE SOWERBY ET AL, USA, 2017, JAMA [69]**

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

► **CASE REPORT DE RIDPATH ET AL, USA, 2018, INTERNATIONAL JOURNAL OF DERMATOLOGY [70]**

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

4.9 Omalizumab

Neuf observations et séries de cas ont rapporté l'efficacité de l'utilisation de l'omalizumab dans le traitement de la PB ce qui représente un total de 20 patients présentant le plus souvent des formes réfractaires. Une revue de la littérature de 2018 recensant 22 patients sous omalizumab a comparé son efficacité et sa tolérance avec le rituximab (62 patients).

► SERIE RETROSPECTIVE, ALEXANDRE ET AL, FRANCE, 2017, ANNALES DE DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE [71]

Cette série rétrospective a inclus 7 patients dont 6 patients atteints de PB (1 patient atteint de pemphigoïde des muqueuses) traités par omalizumab à la dose utilisée dans l'asthme (selon le poids et le taux d'IgE initial) de 2014 à 2017. L'âge moyen était de 66 ans. La PB était atypique selon les critères de Vaillant dans 5 cas sur 6 (4 patients âgés de moins de 70 ans et 2 patients avec atteinte buccale). Tous les patients étaient en échec d'au moins 2 lignes de traitement. Il existait une hyperéosinophilie et un taux d'IgE élevé pour tous les patients. Les taux d'anticorps IgG anti-BP180 en ELISA étaient élevés pour la majorité de patients (6/7). La recherche d'anticorps anti-BP180 de type IgE en ELISA et IFD n'a pas été réalisé. L'omalizumab était efficace chez 6 patients sur 7 en moins de 15 jours avec une efficacité sur :

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

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

► CASE REPORT DE ALEXANDRE ET AL, FRANCE, 2014, ANNALES DE DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE [72]

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

forte. La rémission complète était maintenue à J60 avec une éosinophilie à 0,47 G/L, un taux d'IgE totales à 1126 UI/L et un taux d'anticorps anti-BP180 à 132 UI/mL.

► **CASE REPORT, DELAUNAY ET AL, FRANCE, 2015, ANNALES DE DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE [73]**

Le cas d'un patient de 66 ans atteint d'une PB multi-bulleuse traitée par omalizumab était rapporté. La PB évoluait depuis 15 jours sans atteinte muqueuse. La recherche d'anticorps anti-BP180 par la méthode ELISA était positive (> 199 U/mL) et il existait une hyperéosinophilie à 6,23 G/L associée à un taux d'IgE sériques élevé à 689 KU/L. Malgré une corticothérapie locale (Dermoval® 30g puis 40 g/j), puis orale (0,5 mg/kg/j), la maladie n'était pas contrôlée. L'état général du patient se dégradait rapidement avec notamment des manifestations psychiatriques sévères cortico-induites. Un traitement par omalizumab (450 mg/15 j par voie sous-cutanée) était débuté pour permettre une décroissance rapide de la corticothérapie. La rémission clinique était observée après 3 injections. A M3, le taux d'IgE chutait (491 KU/L) ainsi que l'éosinophilie (0,13 G/L). Aucun effet indésirable n'était rapporté. Les perfusions d'omalizumab étaient ensuite progressivement espacées et du mycophénolate mofétil (2 g/j) était introduit en relais.

► **CASES SERIE DE YU ET AL, USA, 2014, JAAD [74]**

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

► **CASE REPORT DE LONDON ET AL, USA, 2012, ARCHIVES OF DERMATOLOGY [75]**

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

► **CASE REPORT DE BALAKIRSKI ET AL, ALLEMAGNE, 2016, JEADV [76]**

Il s'agit de deux observations de PB résistantes traitées avec succès par omalizumab à but d'épargne cortisonique. Ces deux jeunes patients (une femme de 40 ans et un homme de 63 ans) étaient traités par omalizumab à la dose de 300 mg en sous-cutané toutes les 3

semaines. Le traitement a permis dans le premier cas une diminution de la prednisolone à 5 mg/jour (introduit à 60 mg/jour en début de traitement) avec une amélioration nette des lésions cutanées et une disparition du prurit. Dans le deuxième cas, la corticothérapie était complètement arrêtée après la troisième injection d'omalizumab, sans récurrence des lésions de PB. Une récurrence est survenue à l'arrêt du traitement (motif financier), après 8 injections pour le 2^{ème} patient. Dans les deux cas, l'effet thérapeutique était obtenu rapidement après la première injection. Aucun effet indésirable n'était observé. Dans le premier cas, les titres d'auto-anticorps anti-BP180 et anti-BP230 et l'éosinophilie étaient stables avec cependant une réduction du taux d'IgE totales (de 1697 à 1028 kU/L). Chez le deuxième patient, il existait une diminution de l'éosinophilie (de 11 à 3,4 %) mais une augmentation du taux d'IgE totales.

► CASE REPORT DE MENZINGER ET AL, SUISSE, 2018, ACTA DERMATO VENEROLOGICA [77]

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

► CASE REPORT DE VICO-ALONSO, ESPAGNE, 2019, DERMATOLOGIC THERAPY [78]

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

► CASE REPORT DE JAMES ET AL, AUSTRALIE, 2019, CLINICAL IMMUNOLOGY [79]

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

► ETUDE DE KREMER ET AL, SUISSE, 2018, AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL DERMATOLOGY [80]

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

Concernant les patients traités par rituximab, différents schémas thérapeutiques avaient été utilisés selon les patients : une perfusion hebdomadaire de 375 mg/m², une perfusion de 375 mg/m² toutes les 2-4 semaines, une perfusion de 1g toutes les 2 semaines ou une perfusion hebdomadaire de 500 mg. La durée de traitement variait de 2 à 13 mois avec une durée moyenne de 2,6 mois. Le suivi moyen était de 33 mois. Les données concernant les taux d'anticorps étaient disponibles pour 32 patients et une diminution était observée après le traitement par rituximab dans 100% des cas. Quarante-huit patients avaient été antérieurement traités par corticothérapie systémique et 36 par d'autres traitements systémiques.

Concernant les patients traités par omalizumab, 73% des patients avaient des IgE totales élevées et 77% une hyperéosinophilie avant le traitement. Le schéma thérapeutique variait selon les patients : une injection sous-cutanée de 100 mg toutes les 2-4 semaines (n=1), 300 mg toutes les 2-8 semaines ou 375 mg toutes les 2-4 semaines (n=20) et 450-525 mg toutes les 2 semaines (n=1). La durée de traitement variait de 1 à 24 mois avec une durée moyenne de 9,1 mois. Quatorze patients avaient été antérieurement traités par un ou plusieurs traitements systémiques : corticothérapie orale (93%) et autre traitement systémique (78%). Le suivi moyen était de 9,2 mois.

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

4.10 Dupilumab

► CASE REPORT DE KAYE ET AL, USA, 2018, JAMA [81]

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

4.11 Ustekinumab

► CASE REPORT DE LOGET ET AL, FRANCE, 2017, JEADV [82]

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

4.12 Immunoabsorption

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

► CASES SERIE DE KOLESNIK ET AL, ALLEMAGNE, 2014, JEADV [83]

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

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

► CASE REPORT DE MULLER ET AL, ALLEMAGNE, 2012, DERMATOLOGY [84]

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

► **CASES SERIE DE KASPERKIEWICZ, ALLEMAGNE, 2014, JAAD [85]**

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

► **CASES SERIE DE HUBNER ET AL, ALLEMAGNE, 2018, JOURNAL OF THE GERMAN SOCIETY OF DERMATOLOGY [86]**

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

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

5 Synthèse des données de la littérature

5.1 Traitement de première intention

5.1.1 Corticothérapie locale

En phase d'attaque, la corticothérapie locale à forte dose (propionate de clobétasol 20 à 40 g/jour) reste le traitement de choix, quelque que soit la sévérité de la PB [12,22] d'une durée totale de 4 à 12 mois à partir du contrôle de la maladie.

Dans la plupart des cas, la corticothérapie locale est diminuée progressivement sur une période de 4 mois après obtention de la rémission clinique puis poursuivie en entretien 1 fois par semaine pendant 9 à 12 mois environ. Le traitement peut également être arrêté à 4 mois mais avec un risque de rechute important observé (de 40 à 60% dans les PB légères à modérées et de 30 à 60% dans les PB sévères) [21,47].

Dans l'étude de Terra et al.[47] (**niveau 4**), le contrôle de la maladie après 4 mois de traitement par propionate de clobétasol était de 90% chez les patients atteints de PB légères à modérées et de 74% chez les patients atteints de PB sévères avec un délai médian de réponse de 20 jours. Les taux de rechutes après arrêt du traitement à 4 mois étaient similaires dans les deux groupes, de l'ordre de 56%, et ces rechutes survenaient après un délai médian de 19 semaines. Le taux de rémission complète était plus important pour les PB légères à modérées (64,1% versus 35,9%, $p=0,025$), y compris le taux de rémission complète « off therapy » (35,9% versus 5,9%).

5.1.2 Corticothérapie orale

La corticothérapie orale est également efficace en traitement initial de la PB mais les doses dépassant 0,5 mg/kg/j sont associées à des effets indésirables graves et à un taux de mortalité augmenté [17,87–89]. En 2015, les guidelines du groupe de travail de l'EADV ont proposé l'utilisation d'une corticothérapie générale à dose moyenne (0,5 mg/kg/j) en alternative à la corticothérapie locale dans le traitement initial de la PB [90]. En effet, l'étude de Joly et al. publiée en 2002 avait montré une efficacité similaire de la corticothérapie orale à la dose 0,5 mg/kg/j et de la corticothérapie locale à forte dose dans les formes de PB légères à modérées [17].

L'essai clinique du groupe de travail de l'EADV [46] (**niveau 2**), vient confirmer l'efficacité de la prednisone à la dose de 0,5 mg/kg/jour dans la PB légère à modérée avec 70% de contrôle de la maladie à J21 et 15,7% de mortalité à un an (après exclusion des patients les plus fragiles représentant 1/3 des malades). Ce traitement ne semble pas adapté aux formes sévères puisque le taux de contrôle à J21 était de 45% et le taux de mortalité à 1 an de 32,5% (malgré l'exclusion des patients les plus fragiles).

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

5.1.3 Traitements systémiques

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

► Méthotrexate

Quelques études de petit effectif dans les années 2000 avaient déjà suggéré une efficacité de l'association du méthotrexate à faibles doses (10 à 12,5 mg par semaine) pendant 9 mois à une dermocorticothérapie forte pendant 4 semaines (propionate de clobétasol 20 à 40 g/jour) en traitement d'attaque de la PB [29,30].

L'étude rétrospective de Du-Thanh et al.[49] (**niveau 4**) et l'essai randomisé contrôlé PB3 du Groupe Bulles actuellement en cours [48] (**niveau 1**) confirment l'efficacité de ce schéma thérapeutique. L'essai clinique multicentrique PB3 [48] a inclus 300 patients et comparé le schéma thérapeutique décrit plus haut à un traitement par corticothérapie locale seule. Les analyses préliminaires ont montré un contrôle initial de la PB similaire à 28 jours (95% dans le groupe méthotrexate versus 91% dans le groupe contrôle) mais un taux de rechute significativement plus élevé dans le groupe traité par corticothérapie locale seule (43% vs 25%). A 9 mois, le contrôle de la maladie était significativement augmenté dans le groupe traité par méthotrexate + courte corticothérapie locale avec un taux de rémission complète de 75,38% versus 56,82% dans le groupe contrôle ($p=0,002$). Le méthotrexate n'entraînait pas de surmortalité mais les effets indésirables (infections pulmonaires et toxicité hématologique principalement) et les décès étaient plus fréquemment liés au méthotrexate qu'aux dermocorticoïdes seuls.

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

L'étude rétrospective de Delaumenie et al. [50] (**niveau 4**) a montré des résultats similaires à l'essai PB3 avec un taux de contrôle à 1 mois de l'introduction du méthotrexate de 90% chez 51 patients atteints de PB. Le traitement par méthotrexate était débuté 3 mois après une première ligne de traitement par corticothérapie locale et la durée moyenne de traitement par méthotrexate était de 11,3 mois. Les effets indésirables décrits étaient similaires aux autres études : anémie, infections, cytolyse hépatique. Le taux de survie à 7 ans était de 50% dans cette étude, le méthotrexate ne semblait donc pas entraîner un sur-risque de mortalité. Cependant, de même que dans l'essai PB3, les patients inclus avaient probablement un risque de mortalité à court-terme plus faible (exclusion des patients fragiles ne pouvant pas

recevoir le methotrexate). Le taux de réponse à 1 an de l'introduction du methotrexate dans cette étude était de 35% pour les PB avec anticorps anti-BP180 positifs et de 75% pour les PB avec anticorps anti-BP230 positifs ; ces résultats sont concordants avec les études rapportant une association des anticorps anti-PB180 avec des formes de PB plus sévères et ayant une moins bonne réponse au traitement [91,92].

Des études, la plupart du temps rétrospectives, ont également suggéré une efficacité de l'association prednisone + méthotrexate dans le traitement de la PB à court terme [28,93,94]. L'étude de Kwatra et Jorizzo [51] (**niveau 4**), bien que portant sur un faible effectif de 16 patients, a permis d'observer une efficacité et une bonne tolérance de l'association méthotrexate + prednisone pendant 2 ans. La majorité des patients de cette étude étaient en échec d'un traitement antérieur. Avec ce schéma thérapeutique, 50% des patients atteignaient une réponse complète « off therapy » après une durée moyenne de traitement de 25,3 mois et un suivi moyen de 5,5 ans. Dix-neuf pour cent des patients étaient en réponse complète sous traitement en voie de décroissance avec un suivi moyen de 1,7 ans. La tolérance semblait bonne avec quelques cas de nausées/troubles digestifs (3 patients), et un cas d'anémie.

► Tétracyclines

Les tétracyclines ont été jugées inefficaces en monothérapie [36] et ont parfois montré une certaine efficacité en association au nicotinamide et à la corticothérapie locale dans des études de faible niveau de preuve [37,38].

Dans l'essai thérapeutique BLISTER [53-55] (**niveau 2**) portant sur 253 patients, il était observé une non-infériorité de la doxycycline à la dose de 200 mg/j par rapport à la prednisolone 0,5 mg/kg/jour dans le traitement initial de la PB. Cependant, la marge de non-infériorité considérée comme acceptable par les auteurs était large, à 37%. Par ailleurs, le seuil de 25% de différence absolue qui a été retenu faisait constater une efficacité inférieure de la doxycycline par rapport à la prednisolone (différence d'environ 19% sur le taux de réponse à 6 semaines). La doxycycline était mieux tolérée que la prednisolone avec une différence de 19% d'effets indésirables de grade 3-5 en faveur de la prednisolone ($p=0,001$). La rentabilité en termes de coûts et qualité de vie semblait meilleure avec la prednisolone en cas de PB sévère et similaire entre deux traitements en cas de PB légères à modérées. Certains patients ont eu recours à une corticothérapie locale au cours des 3 premières semaines mais l'étude en per protocole excluant ces patients a révélé des résultats similaires à ceux de l'analyse en intention de traiter.

Il faut noter que cette étude comporte de nombreux biais :

- En effet, les patients atteints de démence ont été exclus, rendant les résultats difficilement extrapolables à ces patients qui représentent une part majeure de patients dans la population.
- De plus, il a été souligné que la marge de non-infériorité tolérée était très large, de 37%, avec une différence absolue acceptable de 25% entre les deux traitements. Il existait donc une différence non négligeable de 19% sur les taux de réponse aux deux traitements dans cette étude.
- Le design de l'étude autorisait un switch vers une corticothérapie générale en cas d'inefficacité de la doxycycline

- Le taux de patients ayant recours à une corticothérapie locale initiale (même si uniquement localisée sur les lésions) était plus important dans le groupe traité par doxycycline, ce qui a pu influencer nettement les résultats.
- D'autre part, le traitement utilisé en comparaison à la doxycycline (prednisolone à 0,5 mg/kg/jour) n'a montré son efficacité que dans la PB légère à modérée, or 29% des patients inclus étaient atteints de formes sévères ce qui peut expliquer la diminution de l'efficacité des deux traitements dans ces formes.
- Enfin, il existe une discordance entre les résultats de l'étude de l'EADV et les résultats de cette étude. Le contrôle à J21 des PB multi-bulleuses > 10 bulles/jour dans l'étude de l'EADV sous prednisone 0,5 mg/kg/jour était de 48% alors que dans l'étude BLISTER 75% des patients étaient contrôlés à 6 semaines avec 0,5 mg/kg/jour de prednisolone pour les PB > 30 bulles/jour et 98% pour les PB de 10 à 30 bulles/jour.

La doxycycline a été efficace en 1 à 4 semaines et sans effet indésirable en monothérapie dans une petite série de 4 cas de patients résistants à la corticothérapie locale forte dose et atteints de formes non-bulleuses (« prurigo-like ») [56] (**niveau 4**). La dose utilisée était de 100 mg deux fois par jour avec une décroissance de 50 mg tous les 2 mois après disparition des lésions. Le suivi était cependant court (5,5 mois en moyenne).

Dans l'étude Kalinska et al. (**niveau 4**), les auteurs ont évalué rétrospectivement l'efficacité d'un traitement par tétracycline 1,5g/jour associé à 1,2g/jour de nicotinamide et à du clobétasol topique 0,05% appliqué seulement sur les lésions dans le traitement initial de la PB par rapport à la prednisone 0,5 mg/kg/jour. Le taux de contrôle de la maladie était similaire entre les deux groupes et obtenu en moyenne à 7 jours. La rémission complète était obtenue plus rapidement dans le groupe traité par prednisone (30 jours versus 49 jours, $p=0,064$). Les taux de rechute à 1 an étaient de 32,1% sous association tétracyclines + nicotinamide + clobétasol topique et de 50% sous prednisone seule ($p=0,094$) et les taux de rechute à 3 ans étaient similaires entre les groupes. Cependant, l'application de clobétasol topique, poursuivie jusqu'à rémission complète dans le groupe traité par tétracyclines, ne permet pas d'évaluer le bénéfice réel des tétracyclines sur la réponse clinique. Les délais d'obtention de la rémission complète étaient similaires pour les PB légères à modérées entre les deux groupes mais, en cas de forme sévère, la prednisone permettait d'observer une rémission complète plus rapide. D'autre part, dans cette étude rétrospective, le schéma thérapeutique pouvait être modifié en cas de récurrence, par ajout ou changement de ligne thérapeutique (dapsons, méthotrexate, clobétasol topique appliqué sur le corps entier). Ainsi, 50,6% des patients traités par l'association tétracyclines + nicotinamide + clobétasol topique ont présenté une modification de leur traitement (contre 27,1% dans le groupe traité par prednisone). Sous cette association, les taux de survie à 1 an et à 3 ans étaient nettement meilleurs qu'avec la prednisone, probablement en lien avec un taux d'effet indésirable par iatrogénie plus élevé sous corticothérapie orale.

► Dapsone et azathioprine

Dans leur essai clinique contrôlé, Sticherling et al. [58] (**niveau 2**) ont montré que la dapsons 1,5 mg/kg/jour permettait une épargne cortisonique plus importante que l'azathioprine 1,5 à 2,5 mg/kg/jour (dose cumulée de méthylprednisolone de 1917 mg versus 2654 mg, $p=0,06$ et durée de traitement de 51 jours versus 148 jours, $p=0,24$). Cependant il existe une

discordance entre l'effet d'épargne cortisonique revendiqué par les auteurs et le faible taux de patients ayant pu être sevrés de la corticothérapie générale. En effet, seuls 11,1% des patients sous dapsone et 18,5% des patients sous azathioprine ont pu arrêter la corticothérapie générale. De plus, les taux de rémission « off therapy » à 1 an étaient faibles (4 patients dans le groupe traité par dapsone, soit 14,8%, et 1 dans le groupe traité par azathioprine soit 3,7%). Malgré une décroissance de la corticothérapie générale plus rapide dans le groupe traité par dapsone (délai médian avant arrêt de la corticothérapie générale de 81 jours versus 251 jours et durée de traitement par méthylprednisolone de 51 jours versus 148 jours), le taux de rémission complète sous traitement à 1 an et le taux de rechute à 1 an étaient similaires entre les deux groupes. Dans le groupe traité par dapsone, les patients étaient atteints de PB plus récentes que dans le groupe azathioprine (8,6 semaines d'évolution versus 17,3 semaines ; $p=0,091$), ce qui a pu favoriser le sevrage plus précoce de la corticothérapie générale dans ce groupe. Enfin le caractère non aveugle de cette étude, avec une décroissance des traitements réalisée par les investigateurs, rendent ces résultats plus difficilement interprétables.

Dans l'étude rétrospective mexicaine portant sur 15 patients atteints de PB nouvellement diagnostiquées [59] (**niveau 4**), les auteurs ont observé une efficacité similaire de l'association dapsone 100 mg/jour + prednisone 0,5-0,75 mg/kg/jour et de l'association azathioprine 2-3 mg/kg + prednisone 0,5-0,75 mg/kg/jour sur le contrôle de la PB (3 semaines et 2 semaines respectivement, $p=0,083$) avec une rémission complète obtenue à 6 semaines dans les 2 groupes et une bonne tolérance (quelques cas de vertiges et de douleurs gastriques sous azathioprine, perturbation du bilan hépatique sous dapsone). Cependant le suivi des patients était court (8 semaines en moyenne) et il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur un faible effectif de patients. De plus, malgré des caractéristiques à l'inclusion similaires entre les deux groupes, il n'existe aucune information dans l'étude concernant la dose moyenne de prednisone dans chaque groupe. En effet, la prednisone étant efficace en monothérapie sur la réponse clinique chez les patients atteints de PB, une dose moyenne plus importante dans l'un ou l'autre des 2 groupes pourrait certainement avoir influencé les résultats observés dans cette étude.

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

► Rituximab

Le rituximab administré en 4 perfusions hebdomadaires de 500 mg associé à de la prednisolone 0,5mg/kg a montré une efficacité supérieure à la prednisolone seule en première ligne dans le traitement de PB modérées à sévères dans l'étude rétrospective de Cho et al [67] (**niveau 4**). Dans le groupe traité par rituximab + prednisolone, 92% des patients étaient en rémission complète à 1 an (versus 53%, $p=0,02$) avec 62% des patients « off therapy ». Parmi les patients en rémission complète « off therapy » à 1 an, 50% étaient toujours en rémission à 2 ans et 50% ont présenté une rechute. L'âge, la sévérité de la PB et les antécédents étaient similaires entre les 2 groupes. La dose cumulée de corticoïdes était plus faible dans le groupe traité par rituximab + prednisolone (3375 mg versus 4910 mg, $p=0,05$), ainsi que le taux de mortalité à 1 an (15% versus 37%, $p=0,18$) et le taux

d'infections (31% versus 53%, $p=0,22$). La non significativité des résultats sur le plan statistique peut être en partie expliquée par le faible effectif de patients inclus dans cette étude (13 patients seulement dans le groupe rituximab + prednisolone et 19 patients sous prednisolone seule).

5.2 Traitement des formes résistantes

5.2.1 Immunosuppresseurs

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

L'étude rétrospective de Gual et al. (**niveau 4**) a observé une efficacité du cyclophosphamide en association à la prednisone chez 20 patients atteints de PB résistantes à la corticothérapie générale, à la dapsone ou aux autres immunosuppresseurs conventionnels (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil) [52]. Dans cette étude le dosage initial était de 50 mg/j contre 100 mg/j dans d'autres travaux [31] mais la dose de cyclophosphamide pouvait être augmentée en cas d'inefficacité. Chez 40% des patients, le cyclophosphamide était l'immunosuppresseur de première intention, les autres patients ayant déjà reçu un autre immunosuppresseur. Le taux de réponse complète était de 58% (73% des patients à la posologie de 50 mg/j et 27% des patients à 100 mg/j) et le taux de réponse partielle de 21%. Comme dans la plupart des études portant sur le cyclophosphamide, les effets indésirables étaient fréquents (60%) principalement hématologiques (anémie et neutropénie) et 15% des patients ont dû interrompre le traitement.

5.2.2 Anticorps monoclonaux

► Rituximab

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

Une étude française [62], prospective (**niveau 2**), portant sur 17 patients et évaluant la réponse clinique et biologique après un cycle de rituximab, a montré que la réponse au traitement était liée à la diminution du taux d'anticorps anti-BP180 et BP230 après un cycle de rituximab. En effet, les patients en rémission complète « off therapy » à 2 ans présentaient une chute rapide, importante et prolongée de leurs auto-anticorps alors que les patients en rechute clinique ne présentait pas de diminution majeure de leurs taux

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

Le rituximab a montré son efficacité à long terme, en association aux Ig IV selon un protocole en 3 phases comportant des perfusions de rituximab de 375 mg/m² hebdomadaires pendant 4 semaines, dans l'étude rétrospective de Ahmed et al [66] (**niveau 4**) et dans un case report de la même équipe [65], sans effet indésirable rapporté. Dans la série rétrospective, les patients inclus étaient atteints de PB résistantes au traitement systémique. Le contrôle de la PB survenait à 4,2 mois en moyenne avec un suivi moyen de 8,9 ans après arrêt du rituximab. Parmi les 12 patients traités, 10 patients étaient en rémission prolongée tout au long du suivi et 2 patients ont rechuté à M24 et M18 puis ont atteint une rémission à 7 et 8,6 ans après 4 perfusions supplémentaires de rituximab [66]. Dans cette étude, les patients étaient relativement jeunes (âge moyen de 68,25 ans). Cinq patients parmi les 12 patients inclus étaient en rémission suite au traitement alors qu'ils avaient été préalablement traités par rituximab seul et étaient en rechute au moment de l'inclusion. Cependant, l'association à un ou plusieurs traitements systémiques, rend difficilement interprétable le degré d'efficacité propre de ce schéma thérapeutique rituximab + Ig IV.

Le rituximab a également été évalué dans deux autres études rétrospectives (**niveau 4**). Dans l'étude de Lamberts et al. [64], 8 patients atteints de PB traités par rituximab en association à une corticothérapie locale ou à un traitement systémique présentaient un taux de rémission partielle de 62,5% et un taux de rémission complète faible de 12,5%. Le taux de rechute était de 71,4%. Les effets indésirables étaient représentés par des infections non graves ou des réactions lors de la perfusion de rituximab. Cependant les résultats de cette étude sont difficilement interprétables du fait du faible effectif de patients, du caractère rétrospectif de l'étude, du manque de données concernant les caractéristiques des patients (comorbidités, sévérité de la PB) et des schémas thérapeutiques employés très variables selon les patients.

Dans l'étude française rétrospective multicentrique de Bertrand et al.[63], le rituximab a été efficace dans la PB, notamment dans les formes réfractaires qui représentaient 84,5% des patients inclus. Deux protocoles différents étaient utilisés selon les patients: 2 perfusions de 1 g de rituximab à J0 et J15 ou une perfusion hebdomadaire de 375 mg/m² pendant 4 semaines. Le taux de réponse au traitement était de 92%, avec 52,5% de réponse complète et 39,5% de réponse partielle. Le taux de rémission complète «off therapy» était de 23,7%. Les traitements concomitants ont pu être diminués dans la majorité des cas. Le sexe féminin était un facteur prédictif de réponse complète au rituximab (p=0,0073 en analyse multivariée). Le taux d'effets indésirables était de 20%: infections (à l'origine du décès de 2

patients), urticaire, insuffisance cardiaque aigue. L'interprétation des résultats de cette étude est à mettre en relation avec l'hétérogénéité de la population, notamment concernant l'indication retenue du rituximab (PB réfractaires, PB cortico-dépendantes, effets indésirables des traitements antérieurs...). La présence de traitements concomitants (immunosuppresseurs, corticothérapie générale/locale) rend également difficile l'évaluation de l'effet thérapeutique propre du rituximab.

La revue de la littérature de Shetty et al [68] incluant 16 patients a mis en évidence un taux de réponse complète de 69%, un taux de réponse partielle de 6% et un taux de non réponse de 6%. Le taux de décès était de 19% (dont 1 enfant) et 20% des patients ont présenté des infections sévères au cours du suivi. Cependant, de nombreuses limitations rendent les résultats de cette étude difficilement interprétables. En effet, les patients étudiés dans cette revue de la littérature (case reports ou séries des cas seulement) sont moyennement plus jeunes (65 ans) que les patients classiquement atteints de PB dans la littérature (80 ans). Quatre patients étaient des enfants. L'indication du rituximab et les doses de corticothérapie générale sont peu détaillées. D'autre part, le suivi était court, de 15,6 mois en moyenne.

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

Enfin, deux case reports ont rapporté l'efficacité du rituximab pour des cas de PB induites par le nivolumab [69,70]. L'un des patients était traité par des perfusions hebdomadaires de 375 mg/m² pendant 1 mois et l'autre par un protocole associant 5 échanges plasmatiques et 2 perfusions de 1g de rituximab espacées de 15 jours.

Les résultats rapportés dans les différentes études suscitées semblent prometteurs mais des études contrôlées sur de plus larges effectifs sont nécessaires afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la PB et tenter de définir un protocole standardisé de traitement (1g J0 + J15 ou perfusions hebdomadaires de 375 mg/m², association ou non aux Ig IV). La seule étude prospective française évaluant le rituximab dans des PB résistantes [62], a montré un contrôle de la PB de 100% à 3 mois après un cycle de rituximab mais un taux de rechute important à 1 an et 2 ans (bien que seuls 53% des patients aient complété l'étude), suggérant l'intérêt de perfusions d'entretien.

► Omalizumab

Vingt cas de patients traités efficacement par omalizumab ont été rapportés dans des case-reports ou séries de cas (**niveau 4**) [71–79]. La majorité des patients étaient traités pour des formes de PB réfractaires aux autres traitements systémiques. Une patiente était traitée par omalizumab du fait de contre-indications aux immunosuppresseurs [77]. L'omalizumab était administré à des doses de 300 mg ou 375 mg en injection sous-cutanée toutes les 2 à 8 semaines ou bien selon le schéma utilisé dans l'asthme [71–73], parfois en association à une corticothérapie locale et/ou à un traitement systémique (corticothérapie générale, dapsons, immunosuppresseurs). Dans certains cas, l'omalizumab a permis une diminution voire un arrêt de la corticothérapie [72,73,76,78,79]. La réponse à l'omalizumab était souvent rapide après la première injection (de l'ordre de 2 à 4 jours selon les patients). Aucun effet indésirable n'était rapporté dans ces publications. La majorité des patients traités efficacement par omalizumab présentaient une hyperéosinophilie (85% des patients) et/ou un taux d'IgE totales élevé (90% des patients) avant traitement avec une diminution de l'éosinophilie après traitement dans 35% des cas et des IgE totales dans 28% des cas. Un patient présentait également des taux élevés d'anticorps anti-BP180 de type IgE [77]. Les auteurs du case-report australien de 2019 ont mis en évidence un marquage jonctionnel de type IgE en IFI sur le sérum pré-omalizumab de leur patient avec diminution de l'intensité du marquage après traitement [79].

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

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

► Autres anticorps monoclonaux

Dans un cas de PB cortico-résistante chez un homme de 80 ans [81], le dupilumab a permis un contrôle rapide de la PB avec une rémission complète maintenue à 10 mois de suivi. Une efficacité de l'ustekinumab a également été rapportée chez un homme de 88 ans atteint d'une PB et d'un psoriasis résistants [82].

Il s'agit cependant d'observations isolées. Des cas de PB survenues sous traitement par ustekinumab pour un psoriasis ont également été rapportés, suggérant un effet paradoxal possible du traitement [95][96][97].

5.2.3 Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

Dans une étude contrôlée contre placebo en double aveugle [60] (**niveau 1**), les auteurs ont montré une efficacité des Ig IV (400mg/kg/j sur 5 jours) chez des patients atteints de PB résistantes à la prednisolone par une diminution de l'activité de la maladie à 15 jours ($p=0,089$) et une diminution du DAS des érosions et des bulles dans le bras traité à J8, J15 et J22 ($p<0,05$), sans différence à J29, suggérant un effet transitoire. Les patients du groupe placebo nécessitaient également des doses de corticoïdes plus importantes. Le taux d'effets indésirables était de 37,9% pour les patients traités par Ig IV : flushs, perturbation du bilan hépatique, dyspnée, douleur ou érythème au point d'injection, douleur thoracique, malaise, fièvre, hypertension artérielle, thrombopénie.

Dans la revue de la littérature de Gaitanis et al [61], 36,6% des patients étaient en réponse complète, 43,9% en réponse partielle et 19,5% non répondeurs parmi les 41 patients inclus. Un an après le traitement, seul 17% des patients étaient toujours en rémission. Cependant, les patients inclus dans cette revue de littérature provenaient tous de séries de cas ou case-reports et la population était très hétérogène en ce qui concerne l'utilisation ou non d'un traitement associé aux Ig IV, et le nombre de cycles réalisé. Quarante-trois pour cent des patients avaient été traités par une dose de 2 g/kg. Les auteurs ont observé que la réponse aux Ig IV dépendait de la dose utilisée (16% de non répondeurs à 2g/kg versus 100% de non répondeurs à 1g/kg, $p=0,0359$) et du nombre de cycle réalisés (32% de non répondeurs pour ≤ 6 cycles versus 5% de non répondeurs pour > 6 cycles, $p= 0,0497$). Ces deux paramètres n'avaient cependant aucun rôle sur le maintien de la réponse à 1 an ($p=1,00$). Le délai de réponse aux Ig IV semblait être d'autant plus long que la PB était évoluée et anciennement diagnostiquée.

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

5.2.4 Immunoabsorption

Trente et un patients atteints de PB résistantes ont été traités efficacement par immunoabsorption dans la littérature, en association à une corticothérapie locale ou systémique, à la dapson, au rituximab ou autres immunosuppresseurs [83–86]. Les publications étaient des case-reports ou séries de cas (**niveau 4**). Seuls 3 patients étaient traités en première ligne dans la série de Kaperkiewicz et al. pour une PB jugée sévère [85]. Dans la plupart des cas rapportés, le protocole consistait en 3 immunoabsorptions sur 3 jours consécutifs espacées de 15 jours avec un nombre de cycle variable.

Les anticorps anti-BP180 et BP230 chutaient sous traitement. Dans la série de Hubner et al., les anticorps n'étaient plus détectables pour 35% des patients après un cycle de traitement (3 séances) et pour 47% à la fin du suivi (33,6 mois en moyenne) [86]. Dans cette série de 20 patients, 42% des patients étaient en rémission complète à 1 mois de l'immunoabsorption et 53% en rémission partielle. A la fin du suivi (33,6 mois en moyenne), le taux de rémission complète était de 68% et 37% des patients étaient sevrés de tout traitement [86].

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

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

6 Cas particulier des pemphigoïdes bulleuses induites

Les principaux médicaments connus comme étant associés à la survenue de PB sont les diurétiques de l'anse (furosémide et bumétanide) et les anti-aldostérone (spironolactone), certains anti-arythmiques (amiodarone), et les neuroleptiques de la classe des phénothiazines [98–100]. Plus récemment, il a été montré que les antidiabétiques oraux de la classe des gliptines en particulier la vildagliptine [101–103], et les certaines immunothérapies en particulier les anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et les anti-PD-L1 (durvalumab, atezolizumab) étaient également associés à la survenue de PB [104].

L'attitude à adopter vis-à-vis des médicaments inducteurs (poursuite versus arrêt) n'est pas clairement déterminée dans la littérature, en particulier car il n'y a que très peu de cas dans la littérature dans lesquels les lésions cutanées ont régressé spontanément à l'arrêt du médicament supposé inducteur. Dans la plupart des cas, l'arrêt du médicament inducteur a été associé à un traitement spécifique de la PB (corticothérapie locale ou générale). L'attitude vis-à-vis du médicament inducteur dépend du délai d'introduction par rapport à la survenue de la PB, de la possibilité ou non de trouver un médicament de substitution et de la sévérité de la PB. En pratique, le traitement est le plus souvent le même que celui des formes classiques de PB et le médicament possiblement inducteur n'est arrêté que dans la mesure du possible [100].

6.1 Gliptines

Les données de la littérature concernant la prise en charge des PB induites par les gliptines, sont discordantes puisque certaines études ouvertes dans lesquelles les malades ont en général reçu un traitement spécifique de la PB (en plus de l'arrêt de la gliptine) suggèrent l'intérêt d'arrêter les gliptines [102], tandis que l'étude de Plaquevent et al. ne montre aucune différence ni dans le délai de contrôle ni dans le taux de rechute, que les gliptines aient ou non été arrêtées [103].

6.2 Immunothérapies par anti-PD-1 et anti-PD-L1

Une vingtaine de cas de PB induites par des immunothérapies par anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et anti-PD-L1 (durvalumab, atezolizumab) ont été rapportés dans la littérature [104].

Pour le moment les données de la littérature ne permettent pas de fixer une conduite à tenir ; la majorité des cas rapportés ont été traités par corticothérapie locale ou orale avec un arrêt de l'immunothérapie dans 76% des cas [104], et certains cas ont été traités par rituximab [69,70,104].

7 Mise au point concernant les mesures générales associées au traitement spécifique de la pemphigoïde bulleuse

7.1 Prise en charge du prurit

Une étude récente a mis en évidence un important retentissement du prurit sur la qualité de vie des patients atteints de PB [105].

La physiopathologie du prurit au cours de la PB est mal connue mais l'expérience montre que le traitement symptomatique par antihistaminique a une efficacité limitée. Seul le traitement étiologique permet une amélioration. En cas de mauvais contrôle, une évaluation par une échelle spécifique (ItchyQoI) a été proposée. En pratique la réapparition d'un prurit chez un malade dont les lésions étaient contrôlées doit faire craindre une éventuelle rechute de la PB [106].

7.2 Régime et prise en charge de la dénutrition

7.2.1 Dénutrition et pemphigoïde bulleuse

La dénutrition est un problème fréquent mais fréquemment sous-estimé chez la personne âgée ; elle doit être recherchée de manière systématique après 75 ans.

Elle a des conséquences multiples et graves : baisse de l'autonomie et de la qualité de vie, dégradation de l'état psychologique (dépression, troubles de la mémoire), retard de cicatrisation, augmentation du risque d'hospitalisation et du risque de fractures. Chez les personnes âgées, la perte pondérale est associée à une augmentation de la mortalité, quel que soit l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Cette perte pondérale est principalement due à une perte de masse musculaire même chez le patient obèse. Une perte pondérale involontaire d'au moins 5% en un mois ou 10% en six mois est le critère diagnostique le plus utilisé. Les facteurs de risques contributifs doivent également être identifiés (comorbidités, médicaments, facteurs sociaux...). L'évaluation des différents apports quotidiens doit être menée sur la base des prises déclarées par les patients ou leurs aidants [107–109].

Le diagnostic de dénutrition chez l'adulte de plus de 70 ans repose sur les critères suivants (HAS 2007) :

- Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
- Indice de masse corporelle < 21
- Albuminémie < 35 g/L (dosage à interpréter en tenant compte de l'état inflammatoire évalué par le dosage de la protéine C-réactive.)
- Mini-Nutritional Assessment global < 17

Le diagnostic de dénutrition sévère est chez l'adulte de plus de 70 ans repose sur les critères suivants (HAS 2007) :

- Perte de poids $\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois
- IMC < 18
- Albuminémie < 30 g/L.

Les propositions récentes de la «Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) » recommandent de prendre en compte également les critères suivants [110] :

- Perte de poids involontaire
- Diminution de l'IMC
- Réduction de la masse musculaire
- Diminution des apports alimentaires ou de l'absorption
- Présence d'une maladie/inflammation

Les patients atteints de PB sont à haut risque de dénutrition et plus particulièrement dans les formes les plus étendues ou avec atteinte muqueuse. Les causes peuvent être multiples notamment : augmentation des besoins énergétiques et protidiques par augmentation des pertes cutanées et muqueuses, diminution des apports en raison d'une dysphagie en cas d'atteinte muqueuse, et troubles neurocognitifs.

7.2.2 Prise en charge de la dénutrition

Le meilleur traitement reste préventif. En effet, un bon état nutritionnel favorise la résistance aux infections, la cicatrisation et améliore la qualité de vie.

La prise en charge se base sur la correction de chaque facteur contributif réversible et sur une augmentation des apports caloriques :

- Les recommandations nutritionnelles chez la personne âgée dénutrie sont un apport de 30 à 35 kcal/kg/jour, dont 1,2 à 1,5 g de protéines/kg/jour, et une hydratation suffisante de 30 ml/kg/jour, à adapter selon le contexte clinique. La collaboration avec une diététicienne permet de compléter le bilan nutritionnel et de mieux définir les besoins nutritionnels individuels.
- Les facteurs aggravants la dénutrition doivent être pris en charge parallèlement (soins de bouche, aide aux repas, prise en charge de la douleur, etc.) et associés à une activité physique régulière, renforcée si besoin par la kinésithérapie.

Un suivi régulier du poids et un suivi des facteurs de risque sont nécessaires

Aucune étude n'est disponible sur le soutien nutritionnel des patients atteints de PB. Dans les cas de PB sévère (surface étendue ou atteinte muqueuse associée), on estime que les besoins énergétiques quotidiens sont supérieurs à ceux d'un sujet normal du même âge. Une augmentation des apports protéiques serait nécessaire (compléments alimentaires, régime enrichi).

Une étude retrouve un taux de mortalité plus élevé au cours de la première année suivant l'hospitalisation, chez les patients atteints de PB présentant de faibles taux d'albumine sérique [111].

D'autres auteurs ont mis en avant la carence en vitamine D au cours des maladies bulleuses auto immunes et d'autres le risque majoré de fracture [112].

7.3 Mesures associées à la corticothérapie locale et/ou générale

7.3.1 Concernant la corticothérapie générale

Il n'existe aucune recommandation ayant un niveau de preuve suffisant concernant les mesures d'accompagnement, excepté dans le domaine de l'ostéoporose. Les mesures associées reposent essentiellement sur des règles de bon usage des glucocorticoïdes [113] :

- le régime sans sel ne doit pas être strict et est surtout recommandé lorsqu'il existe des pathologies cardio-vasculaires associées (HTA, insuffisance cardiaque) ;
- malgré le fait qu'elle soit prescrite de manière quasi systématique en association à la corticothérapie générale, l'intérêt d'une supplémentation potassique n'est pas démontré. Le risque d'hypokaliémie augmente en cas d'association à des médicaments hypokaliémians ;
- le régime à index glycémique faible est utile en cas de diabète associé et son efficacité en prévention n'est pour le moment pas prouvée ;
- la substitution vitamino-calcique est recommandée pour prévenir l'ostéoporose cortico-induite.

7.3.2 Concernant la corticothérapie locale

Le régime sans sel n'est pas indiqué, d'autant plus devant l'absence de rétention hydrosodée [114].

La substitution vitamino-calcique semble logique en cas de corticothérapie locale prolongée.

7.3.3 Prévention de l'insuffisance surrénalienne

Toutes les formes de corticothérapie peuvent être à l'origine d'une insuffisance corticotrope y compris la corticothérapie locale utilisée de façon prolongée [21,115].

L'arrêt d'une corticothérapie prolongée sans aucune mesure préventive expose le patient à un risque non évaluable mais réel d'insuffisance surrénalienne aiguë.

Chez l'adulte, deux options ont été retenues, sans que l'on puisse recommander l'une ou l'autre sur des arguments fondés sur des preuves [116]:

- la prescription systématique d'hydrocortisone jusqu'à récupération de la sécrétion de cortisol ;
- ou l'éducation du patient et la prescription d'hydrocortisone à prendre uniquement en cas de stress.

Participants à la révision des PNDS de 2020

Ce travail a été coordonné par le Pr Pascal Joly, Centre de référence des maladies bulleuses autoimmunes (Clinique Dermatologique, Hopital Charles Nicolle, Rouen).

Ont participé à la révision du PNDS :

Groupe rédactionnel ; Groupe de Pilotage

Pr Pascal Joly, dermatologue, Rouen ; Dr Castel Marion, dermatologue, Rouen ; Dr Lamia Jelti, dermatologue, Rouen ; Pr Philippe Musette, dermatologue, Bobigny ; Pr Manuelle Viguier, dermatologue, Reims ; Pr Christophe Bédane, dermatologue, Limoges ; Dr Marina Alexandre-Audaire, dermatologue, Bobigny ; Dr Emmanuelle Tancrede-Bohin, dermatologue, Paris ; Dr Anne Pham-Ledard, dermatologue, Bordeaux ; Dr Priscille Carvalho, dermatologue, Rouen ; Pr Nadège Cordel, dermatologue, Guadeloupe.

Groupe de cotation ; Groupe de lecture

Pr Pascal Joly, dermatologue, Rouen ; Dr Emmanuelle Tancrede-Bohin, dermatologue, Paris ; Pr Gaëlle Quereux, dermatologue, Nantes ; Dr Sébastien Debarbieux, dermatologue, Lyon ; Dr Saskia Oro, dermatologue, Créteil ; Pr Olivier Dereure, dermatologue, Montpellier ; Dr Sophie Duvert-Lehembre, dermatologue, Lille ; Dr Guillaume Chaby, dermatologue, Amiens ; Dr Christelle Le Roux-Villet, dermatologue, Bobigny ; Pr Philippe Musette, dermatologue, Bobigny ; Dr Maria Polina Konstantinou, dermatologue, Toulouse ; Pr Jean-David Bouaziz, dermatologue, Paris ; Pr Nadège Cordel, dermatologue, Guadeloupe ; Pr Catherine Lok, dermatologue, Amiens ; Pr Isabelle Bourgault-Villada, dermatologue, Boulogne-Billancourt ; Dr Emmanuelle Le Bidre, dermatologue, Tours ; Dr Bruno Sassolas, dermatologue, Brest ; Pr Michel D'Incan, dermatologue, Clermont-Ferrand ; Pr Anne-Pham Ledard, dermatologue, Bordeaux ; Dr Marina Alexandre-Audaire, dermatologue, Bobigny ; Pr Nicolas Dupin, dermatologue, Paris ; Pr Manuelle Viguier, dermatologue, Reims ; Pr Catherine Prost, dermatologue, Bobigny ; Dr Catherine Picard-Dahan, dermatologue, Paris ; Pr Marie-Sylvie Doutre, dermatologue, Bordeaux ; Dr Claire Abasq, dermatologue, Brest ; Pr Marie-Aleth Richard, dermatologue, Marseille ; Dr Geraldine Jeudy, dermatologue, Dijon ; Dr Florian Lombart, dermatologue, Amiens ; Pr Frédéric Caux, dermatologue, Bobigny.

Références bibliographiques

- [1] Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. Arch Dermatol 1995;131:48–52.
- [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 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, Hellot MF, Saiag P, Tancrede-Bohin E, et al. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. Arch Dermatol 2005;141:691–8.
- [6] Joly P, Courville P, Lok C, Bernard P, Saiag P, Dreno B, et al. Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: a reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. Dermatology (Basel) 2004;208:16–20.
- [7] Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. Arch Dermatol 2000;136:174–8.
- [8] Yoshida M, Hamada T, Amagai M, Hashimoto K, Uehara R, Yamaguchi K, 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, Prost C, Labeille B, Bedane C, et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. Arch Dermatol 1998;134:1075–80.
- [10] Fine JD. Management of acquired bullous skin diseases. N Engl J Med 1995;333:1475–84.
- [11] Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. Arch Dermatol 2002;138:903–8.
- [12] Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, Venning VA, Khumalo NP, British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. Br J Dermatol 2002;147:214–21.
- [13] Morel P, Guillaume JC. [Treatment of bullous pemphigoid with prednisolone only: 0.75 mg/kg/day versus 1.25 mg/kg/day. A multicenter randomized study]. Ann Dermatol Venereol 1984;111:925–8.
- [14] Dreno B, Sassolas B, Lacour P, Montpoint S, Lota I, Giordano F, et al. [Methylprednisolone versus prednisolone methylsulfobenzoate in pemphigoid: a comparative multicenter study]. Ann Dermatol Venereol 1993;120:518–21.
- [15] Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. Arch Dermatol 1993;129:49–53.
- [16] Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, Crickx B, Dalle E, Doutre MS, et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. Lancet 1984;2:486–8.
- [17] Joly P, Roujeau J-C, Benichou J,

- Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346:321–7.
- [18] Siegel J, Eaglstein WH. High-dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1984;120:1157–65.
- [19] Bernard P, Reguiat Z, Tancrède-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C, et al. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol* 2009;145:537–42.
- [20] Westerhof W. Treatment of bullous pemphigoid with topical clobetasol propionate. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:458–61.
- [21] Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009;129:1681–7.
- [22] Khumalo N, Kirtschig G, Middleton P, Hollis S, Wojnarowska F, Murrell D. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002292.
- [23] Burton JL, Harman RR, Peachey RD, Warin RP. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br Med J* 1978;2:1190–1.
- [24] Böhm 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, Kaskel P, Leiter U, Krähn G, et al. Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:957–60.
- [26] Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2007;143:1536–42.
- [27] Heilborn JD, Stähle-Bäckdahl M, Albertioni F, Vassilaki I, Peterson C, Stephansson E. 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 J-J. Treatment of bullous pemphigoid by low-dose methotrexate associated with short-term potent topical steroids: an open prospective study of 18 cases. *Arch Dermatol* 2002;138:1255–6.
- [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 Vénéréol* 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 M-J, Chu C-Y. 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] Noursari HC, Anhalt GJ. Bullous pemphigoid treated with leflunomide: a novel

- immunomodulatory agent. *Arch Dermatol* 2000;136:1204–5.
- [36] Depaire-Duclos F, Dandurand M, Basset-Seguín 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 niacinamide. A preliminary report. *Arch Dermatol* 1986;122:670–4.
- [38] Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, Hersh CS, Cardone S, Mutasim D. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1994;130:753–8.
- [39] Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C, Sakiz V, Crickx B, Prost C, et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:683–4.
- [40] Guillot B, Donadio D, Guilhou JJ, Meynadier J. 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, Hall RP, Kurtzberg J. Combination treatment of bullous pemphigoid with anti-CD20 and anti-CD25 antibodies in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:327–9.
- [44] Reguiai Z, Tchen T, Perceau G, Bernard P. [Efficacy of rituximab in a case of refractory bullous pemphigoid]. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136:431–4.
- [45] Bernard P, Charneux J. Pemphigoïde bulleuse : revue de la littérature. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2011;138:173–81.
- [46] Bastos S, Hebert V, Vassileva S, Patsatsi A, Meijer J, Quereux G et al. Efficacité et tolérance de la prednisone à 0,5 mg/kg/j en traitement initial de la pemphigoïde bulleuse 2019:A61-62.
- [47] Terra JB, Potze WJB, Jonkman MF. Whole body application of a potent topical corticosteroid for bullous pemphigoid. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014;28:712–8.
- [48] Dereure O, Bernard P, Oro S, Chosidow O, Machet L, Duvert-Lehembre S, et al. Corticothérapie locale brève + méthotrexate vs corticothérapie locale seule prolongée dans la pemphigoïde bulleuse : essai national multicentrique. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2017;144:S86.
- [49] Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H, Bernard P, Joly P, Estève E, et al. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study: Methotrexate + superpotent topical steroids for BP. *British Journal of Dermatology* 2011;165:1337–43.
- [50] Delaumenie S, Assikar S, Prudhomme R, Matei I, Souyri N, Dalmay F, et al. Methotrexate is safe and efficient as long-term treatment for bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2019;29:217–8.
- [51] Kwatra SG, Jorizzo JL. Bullous pemphigoid: a case series with emphasis on long-term remission off therapy. *Journal of Dermatological Treatment* 2013;24:327–31.
- [52] Gual A, Iranzo P, Mascaró Jr JM. Treatment of bullous pemphigoid

- with low-dose oral cyclophosphamide: a case series of 20 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014;28:814–8.
- [53] Chalmers JR, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Childs M, Whitham D, et al. A randomised controlled trial to compare the safety, effectiveness and cost-effectiveness of doxycycline (200 mg/day) with that of oral prednisolone (0.5 mg/kg/day) for initial treatment of bullous pemphigoid: the Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines (BLISTER) trial. *Health Technol Assess* 2017;21:1–90.
- [54] Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet* 2017;389:1630–8.
- [55] Mason JM, Chalmers JR, Godec T, Nunn AJ, Kirtschig G, Wojnarowska F, et al. Doxycycline compared with prednisolone therapy for patients with bullous pemphigoid: cost-effectiveness analysis of the BLISTER trial. *British Journal of Dermatology* 2018;178:415–23.
- [56] Safa G, Darrieux L. Nonbullous pemphigoid treated with doxycycline monotherapy: Report of 4 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;64:e116–8.
- [57] Kalinska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Kowalewski C, Wozniak K. Tetracycline, nicotinamide, and lesionally administered clobetasol as a therapeutic option to prednisone in patients with bullous pemphigoid: a comparative, retrospective analysis of 106 patients with long-term follow-up. *International Journal of Dermatology* 2019;58:172–7.
- [58] Sticherling M, Franke A, Aberer E, Gläser R, Hertl M, Pfeiffer C, et al. An open, multicentre, randomized clinical study in patients with bullous pemphigoid comparing methylprednisolone and azathioprine with methylprednisolone and dapsone. *British Journal of Dermatology* 2017;177:1299–305.
- [59] Tirado-Sánchez A, Díaz-Molina V, Ponce-Olivera RM. Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid. *Allergologia et Immunopathologia* 2012;40:152–5.
- [60] Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *Journal of Dermatological Science* 2017;85:77–84.
- [61] Gaitanis G, Alexis I, Pelidou S-H, Gazi IF, Kyritsis AP, Elisaf MS, et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of adult patients with bullous pemphigoid. *European Journal of Dermatology* 2012;22:363–9.
- [62] Berkani N, Joly P, Golinski M-L, Colliou N, Lim A, Larbi A, et al. B-cell depletion induces a shift in self antigen specific B-cell repertoire and cytokine pattern in patients with bullous pemphigoid. *Scientific Reports* 2019;9.
- [63] Bertrand AS, Ofaiche J, Bernard P, Lipsker D, Saillard C, Granel-Brocard F, et al. Place du rituximab dans les pemphigoïdes bulleuse et gestationnelle : étude rétrospective nationale multicentrique de 48 observations. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2017;144:S86–7.
- [64] Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, Horváth B. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Front Immunol* 2018;9:248.
- [65] Nguyen T, Ahmed AR. Positive clinical outcome in a patient with recalcitrant bullous pemphigoid

- treated with rituximab and intravenous immunoglobulin. *Clinical and Experimental Dermatology* 2017;42:516–9.
- [66] Ahmed AR, Shetty S, Kaveri S, Spigelman ZS. Treatment of recalcitrant bullous pemphigoid (BP) with a novel protocol: A retrospective study with a 6-year follow-up. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016;74:700-708.
- [67] Cho YT, Chu CY, Wang LF. First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids provides a high complete remission rate in moderate-to-severe bullous pemphigoid. *British Journal of Dermatology* 2015;173:302–4.
- [68] Shetty S, Ahmed AR. Treatment of bullous pemphigoid with rituximab: critical analysis of the current literature. *J Drugs Dermatol* 2013;12:672–7.
- [69] Sowerby L, Dewan AK, Granter S, Gandhi L, LeBoeuf NR. Rituximab Treatment of Nivolumab-Induced Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatology* 2017;153:603.
- [70] Ridpath AV, Rzepka PV, Shearer SM, Scrape SR, Olencki TE, Kaffenberger BH. Novel use of combination therapeutic plasma exchange and rituximab in the treatment of nivolumab-induced bullous pemphigoid. *International Journal of Dermatology* 2018;57:1372–4.
- [71] Alexandre M, Bohelay G, Aucouturier F, Soued I, Gille T, Nunes H, et al. Intérêt de l'omalizumab (OMZ) dans le traitement des pemphigoïdes bulleuses (PB) et pemphigoïdes des muqueuses (PM). Série de 7 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2017;144:S88.
- [72] Alexandre M, Caux F, Zumelzu C, Aucouturier F, Laroche L, Prost C. Efficacité spectaculaire de l'omalizumab dans un cas de pemphigoïde bulleuse. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2014;141:S413.
- [73] Delaunay J, Gondoin S, Estival J-L. Efficacité de l'omalizumab dans le traitement des pemphigoïdes bulleuses corticorésistantes. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2015;142:S515.
- [74] Yu KK, Crew AB, Messingham KAN, Fairley JA, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014;71:468–74.
- [75] London VA, Kim GH, Fairley JA, Woodley DT. Successful Treatment of Bullous Pemphigoid With Omalizumab. *Archives of Dermatology* 2012;148:1241.
- [76] Balakirski G, Alkhateeb A, Merk HF, Leverkus M, Megahed M. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab as corticosteroid-sparing agent: report of two cases and review of literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2016;30:1778–82.
- [77] Menzinger S, Kaya G, Schmidt E, Fontao L, Laffitte E. Biological and Clinical Response to Omalizumab in a Patient with Bullous Pemphigoid. *Acta Dermato Venereologica* 2018;98:284–6.
- [78] Vico-Alonso C, Calleja-Algarra A, Aragón-Miguel R, Sánchez-Velázquez A, Velasco-Tamariz V, Ortiz-Romero PL, et al. Omalizumab as an alternative therapeutic tool in the treatment of bullous pemphigoid: A case report. *Dermatologic Therapy* 2019;32:e12829.
- [79] James T, Salman S, Stevenson B, Bundell C, Kelly G, Nolan D, et al. IgE blockade in autoimmunity: Omalizumab induced remission of bullous pemphigoid. *Clinical Immunology* 2019;198:54–6.
- [80] Kremer N, Snast I, Cohen ES, Hodak E, Mimouni D, Lapidot M, et al. Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous

- Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature. *American Journal of Clinical Dermatology* 2018.
- [81] Kaye A, Gordon SC, Deverapalli SC, Her MJ, Rosmarin D. Dupilumab for the Treatment of Recalcitrant Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatology* 2018;154:1225.
- [82] Loget J, Plée J, Antonicelli F, Bernard P. A successful treatment with ustekinumab in a case of relapsing bullous pemphigoid associated with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2017;31:e228–30.
- [83] Kolesnik M, Becker E, Reinhold D, Ambach A, Heim MU, Gollnick H, et al. Treatment of severe autoimmune blistering skin diseases with combination of protein A immunoadsorption and rituximab: a protocol without initial high dose or pulse steroid medication. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014;28:771–80.
- [84] Müller PA, Bröcker EB, Klinker E, Stoevesandt J, Benoit S. Adjuvant Treatment of Recalcitrant Bullous Pemphigoid with Immunoadsorption. *Dermatology* 2012;224:224–7.
- [85] Kasperkiewicz M, Schulze F, Meier M, van Beek N, Nitschke M, Zillikens D, et al. Treatment of bullous pemphigoid with adjuvant immunoadsorption: A case series. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014;71:1018–20.
- [86] Hübner F, Kasperkiewicz M, Knuth-Rehr D, Shimanovich I, Hübner J, Süfke S, et al. Adjuvant treatment of severe/refractory bullous pemphigoid with protein A immunoadsorption: Immunoadsorption in bullous pemphigoid. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2018;16:1109–18.
- [87] Singh S. Evidence-based treatments for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and bullous pemphigoid: a systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:456–69.
- [88] Daniel BS, Borradori L, Hall RP, Murrell DF. Evidence-based management of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin* 2011;29:613–20.
- [89] Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002292.
- [90] Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015;172:867–77.
- [91] Bernard P, Bedane C, Bonnetblanc JM. Anti-BP180 autoantibodies as a marker of poor prognosis in bullous pemphigoid: a cohort analysis of 94 elderly patients. *Br J Dermatol* 1997;136:694–8.
- [92] Bardazzi F, Barisani A, Magnano M, Tengattini V, La Placa M, Patrizi A, et al. Autoantibody serum levels and intensity of pruritus in bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2016;26:390–1.
- [93] Gürcan HM, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 2009;161:723–31.
- [94] Paul MA, Jorizzo JL, Fleischer AB, White WL. Low-dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:620–5.
- [95] Nakayama C, Fujita Y, Watanabe M, Shimizu H. Development of bullous pemphigoid during treatment of psoriatic onychopachydermo periostitis with ustekinumab. *J Dermatol* 2015;42:996–8.
- [96] Le Guern A, Alkeraye S,

- Vermersch-Langlin A, Coupe P, Vonarx M. Bullous pemphigoid during ustekinumab therapy. *JAAD Case Rep* 2015;1:359–60.
- [97] Onsun N, Sallahoglu K, Dizman D, Su Ö, Tosuner Z. Bullous pemphigoid during ustekinumab therapy in a psoriatic patient. *Eur J Dermatol* 2017;27:81–2.
- [98] Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol* 2011;131:637–43.
- [99] Lloyd-Lavery A, Chi C-C, Wojnarowska F, Taghipour K. The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA Dermatol* 2013;149:58–62.
- [100] Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014;28:1133–40.
- [101] Béné J, Moulis G, Bennani I, Auffret M, Coupe P, Babai S, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol* 2016;175:296–301.
- [102] Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard M-A, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:1090–6.
- [103] Plaquevent M, Tétart F, Fardet L, Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Bernard P, et al. Higher Frequency of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Intake in Bullous Pemphigoid Patients than in the French General Population. *J Invest Dermatol* 2018.
- [104] Lopez AT, Khanna T, Antonov N, Audrey-Bayan C, Geskin L. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol* 2018;57:664–9.
- [105] Briand C, Gourrier G, Poizeau F, Jelti L, Bachelerie M, Quereux G et al. Caractéristiques du prurit dans la pemphigoïde bulleuse et impact sur la qualité de vie: l'étude prospective multicentrique PruriPB. *Ann Dermatol Venereol* 2019; 146 (12S): A94-95.
- [106] Zeidler C, Pereira MP, Huet F, misery L, Steinbrink K, Ständer S. Pruritus in Autoimmune and Inflammatory Dermatoses. *Front Immunol* 2019; 10:1303.
- [107] Yerly N, Nguyen S, Major K, Taroni WB, Büla C. Approche ambulatoire de la dénutrition chez la personne âgée. *Revue Médicale Suisse* 2015;5.
- [108] Corish CA, Kennedy NP. Protein–energy undernutrition in hospital inpatients. *Br J Nutr* 2000;83:575–91.
- [109] Thomas DR, Zdrowski CD, Wilson M-M, Conright KC, Lewis C, Tariq S, et al. Malnutrition in subacute care. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002;75:308–13.
- [110] Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition* 2019;38:1–9.
- [111] Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B, et al. Risk Factors for Lethal Outcome in Patients With Bullous Pemphigoid: Low Serum Albumin Level, High Dosage of Glucocorticosteroids, and Old Age. *Arch Dermatol* 2002;138.
- [112] Marzano AV, Trevisan V, Eller-Vainicher C, Cairolì E, Marchese L, Morelli V, et al. Evidence for vitamin D deficiency and increased prevalence of fractures in autoimmune bullous skin diseases: Vitamin D and prevalence of fractures in bullous diseases. *British Journal of Dermatology*

2012;167:688–91.

- [113] Le Jeune C, Aslangul E. Corticothérapie prolongée et alimentation. La Revue de Médecine Interne 2013;34:284–6.
- [114] Deschamps Huvier A, Joly P, Duvert Lehembre S, Jelti L. Evaluation de la rétention hydrosodée liée à la corticothérapie locale forte chez des patients atteints de pemphigoïde bulleuse: RECO-PB. Ann Dermatol Venereol 2019; 146 (12S):A95-96.
- [115] Böckle BC, Jara D, Nindl W, Aberer W, Sepp NT. Adrenal Insufficiency as a Result of Long-Term Misuse of Topical Corticosteroids. Dermatology 2014;228:289–93.
- [116] Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Samara D, Simon D, et al. Consensus de la Société Française d'Endocrinologie sur l'insuffisance surrénale primaire Comment dépister et confirmer le diagnostic d'insuffisance surrénale ? 2018:15.

