Revues générales

Prise en charge au long cours des pemphigoïdes bulleuses

RÉSUMÉ : La pemphigoïde bulleuse est la plus fréquente des maladies bulleuses auto-immunes. C'est une dermatose bulleuse jonctionnelle touchant principalement les sujets âgés de plus de 80 ans et/ou porteurs de comorbidités neurologiques. Le traitement de première intention repose en France sur la corticothérapie locale très forte en schéma de décroissance très progressive sur environ 1 an. L'évolution clinique est subaiguë et les rechutes sont fréquentes la première année.
Une collaboration étroite avec le personnel soignant prenant en charge le patient est nécessaire pour obtenir la meilleure observance thérapeutique, facteur essentiel de la rémission clinique. En cas d'échec du traitement, le dermatologue peut alors avoir recours à des traitements immunosuppresseurs de maniement parfois délicat chez ces patients fragiles.

S. DUVERT-LEHEMBRE
Dermatologue et Vénérologue,
DUNKERQUE.

Les maladies bulleuses auto-immunes sont des maladies rares divisées en deux grands groupes :

>>>Le groupe des pemphigus, touchant les systèmes de jonction interkératinocytaires au niveau du desmosome en intraépidermique.

>>>Le groupe des dermatoses bulleuses jonctionnelles, touchant les systèmes de jonction dermoépidermique au niveau de l'hémidesmosome de la membrane basale épidermique. Ce groupe comprend :
– les pemphigoïdes bulleuses (PB), auxquelles on peut rattacher des maladies plus rares comme la pemphigoïde de la grossesse, le lichen plan pemphigoïde et la pemphigoïde à 200 KDa, récemment décrite ;
– les pemphigoïdes des muqueuses représentées par la pemphigoïde cicatricielle, l'épidermolyse bulleuse acquise et les dermatoses à IgA linéaire avec atteinte muqueuse ;
– la dermatite herpétiforme, qui est à considérer un peu à part des maladies précédentes.

Épidémiologie

La PB est la plus fréquente des maladies bulleuses auto-immunes. Elle correspond à 70 % des dermatoses bulleuses de la jonction. Les cibles des anticorps dans la PB sont les protéines transmembranaires de l'hémidesmosome : BPAG1 (PB 230) et le domaine NC 16A de BPAG2 (PB 180). L'incidence de la PB en France est située autour de 400-500 nouveaux cas par an. Elle augmente avec l'âge des patients : ainsi, elle est de 162 cas/million d'habitants par an en France dans la population de plus de 70 ans et croît à 507 cas/million d'habitants par an en France dans la population de plus de 85 ans [1].

Elle touche avec prédilection le sujet d'âge moyen 80 ans présentant des comorbidités neuropsychologiques. Cette association doit inciter à réaliser un bilan mnésique chez les patients atteints de PB. L'incidence de la PB a été multipliée par 3 en 15 ans. Cette hausse a évolué parallèlement à celle de la maladie d'Alzheimer, qui est un facteur de risque de PB, et à celle de la prescription de psychotropes [2].

Revues générales

Par ailleurs, plusieurs séries de PB associées à certaines prises médicamenteuses ont été publiées, posant la question du rôle inducteur de ces médicaments et de l'intérêt éventuel de leur arrêt. Il s'agit en particulier des gliptines [3] et plus récemment des anti-PD1 utilisés principalement dans le traitement du mélanome et des cancers pulmonaires et ORL [4]. En pratique, les gliptines peuvent souvent être arrêtées, mais ce n'est pas le cas de l'immunothérapie. Une fois la maladie déclenchée, elle peut évoluer pour son propre compte, même après arrêt du traitement responsable. Le traitement est alors celui d'une pemphigoïde bulleuse classique.

La PB est une maladie grave puisque le taux de mortalité en France reste élevé, autour de 30 % après 1 an de traitement, même si la très grande majorité des patients étudiés est traitée par corticothérapie locale forte, moins pourvoyeuse d'effets secondaires comparativement aux autres traitements [1].

Diagnostic

Cliniquement, la PB se caractérise par des bulles tendues parfois de grande taille reposant sur une base urticarienne ou eczématiforme, distribuées de façon symétrique à la racine des membres et sur les faces de flexion des membres (***fig. 1 à 4***). Elle s'associe à un prurit intense, précédant parfois l'apparition des bulles de plusieurs années. Classiquement, l'extrémité cervico-céphalique est respectée et les lésions ne laissent pas de cicatrices atrophiques. Une étude française a validé pour le diagnostic de PB les critères suivants : âge supérieur à 70 ans, absence d'atteinte muqueuse, absence de cicatrices atrophiques, absence de prédominance cervico-céphalique des lésions. Ils permettent de poser le diagnostic dans plus de 90 % des cas [5]. L'atteinte muqueuse est peu fréquente puisque qu'elle n'est retrouvée que dans 10 à 20 % des cas. On distingue les

Fig. 1 : PB, bulles tendues avec hypopion.

Fig. 2 : PB, bulles sur placards urticariens de la racine du membre supérieur.

Fig. 3 : PB, bulles sur placards urticariens de la racine des cuisses.

formes pauci-bulleuses (< 10 bulles nouvelles/jour) des formes multibulleuses (>10 bulles nouvelles/jour).

L'histologie standard (***fig. 5***) d'une bulle récente montre un clivage jonctionnel dermoépidermique associé à un infiltrat dermique à polynucléaires éosinophiles. L'immunofluorescence directe (IFD) d'une biopsie en peau péribulleuse objective des dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme (***fig. 6***). L'examen peut être réalisé à l'état frais, congelé ou être transporté dans un milieu de Michel. Ce dernier, fourni sur demande par le laboratoire d'anatomopathologie, peut conserver le prélèvement quelques jours avant analyse et permet la réalisation plus facile de l'examen au cabinet

Fig. 4 : PB, bulles tendues.

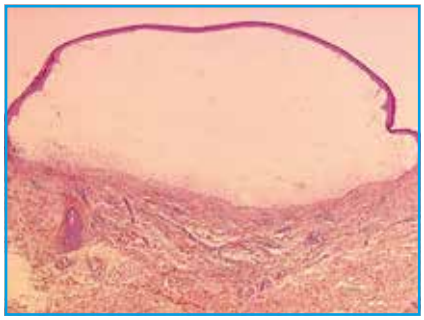

Fig. 5 : Bulle jonctionnelle en histologie standard.

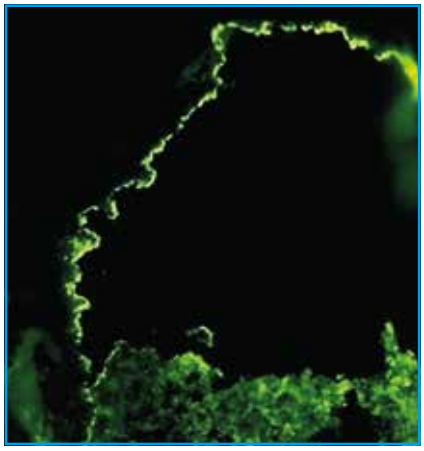

Fig. 6 : Marquage linéaire IgG en IFD.

de ville, même un vendredi. Par contre, l'IFD peut être négative chez des patients traités par dermocorticoïdes, même s'ils n'ont été appliqués que quelques jours. Il est donc très important de réaliser la biopsie avant de débuter tout traitement.

L'immunofluorescence indirecte (IFI), réalisée sur prélèvement sanguin, met en évidence des anticorps anti-membrane basale de type IgG dans 70 à 90 % des cas. Une IFI faiblement positive n'est pas spécifique et peut se voir dans diverses maladies prurigineuses autres que la pemphigoïde bulleuse. La réalisation d'une IFI sur peau séparée par le NaCl permet de mieux exposer les anticorps, augmentant la sensibilité de la technique, tout en distinguant les anticorps situés sur le versant épidermique de ceux situés sur le versant dermique de la membrane basale : elle montre un marquage épidermique dans la PB. Indiquée en cas de forme clinique atypique, une IFI peau clivée positive en dermique élimine en pratique une PB et doit être complétée par d'autres examens après avis d'expert.

Les ELISA anti-BPAG 1 et 2 ont une très bonne sensibilité et spécificité pour le diagnostic de la PB. En pratique, les ELISA ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale et sont facturés environ 20 € par test. Il arrive également en laboratoire de ville qu'une autre technique soit réalisée à la place du test ELISA et facturée beaucoup plus cher. Il est donc recommandé de réaliser ces tests dans un laboratoire hospitalier pour pallier toutes ces difficultés.

Le titre des anti-BPAG 2 en ELISA est corrélé à l'activité de la maladie : un taux élevé est un facteur prédictif de rechute [6]. Son dosage est utile pour guider la décroissance du traitement et avant sevrage.

Traitement

Jusqu'à la fin des années 2000, le traitement de choix dans la PB était la corticothérapie générale en France et l'est encore dans de nombreux pays en Europe et dans le monde. Les *guidelines* rédigées en 2015 par l'European Academy of Dermatology and Venereology (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 [7].

Un essai clinique du groupe de travail de l'EADV de Joly *et al.*, actuellement en cours (niveau 2), vient confirmer l'efficacité de ce traitement pour les PB pauci-bulleuses (après exclusion des patients les plus fragiles représentant 1/3 des malades, 70 % de contrôle à J21) mais pas pour les PB multi-bulleuses (45 % de contrôle de la maladie, 6 % de rémission *off therapy* à 1 an) pour lesquelles un taux de mortalité important est associé (32,5 %).

Depuis ces dernières années, l'attitude thérapeutique a changé en France. En 2002, un essai thérapeutique français a démontré que la corticothérapie locale forte (propionate de clobétasol : 40 g/j) permettait un meilleur contrôle des lésions à 3 semaines et améliorait la survie des patients en diminuant le nombre d'effets secondaires graves dans les pemphigoïdes bulleuses étendues, en comparaison avec la corticothérapie générale [8]. Un deuxième essai thérapeutique chez 312 patients a par la suite montré l'absence d'infériorité d'un protocole "allégé" de corticothérapie locale en termes de dose initiale (propionate de clobétasol : 10-30 g/j) et de durée de traitement (4 mois) par rapport à une corticothérapie locale forte standard (propionate de clobétasol : 40 g/j) sur 1 an de traitement [9].

Le protocole national de soins (PNDS) recommande donc en première intention en traitement d'attaque la corticothérapie locale à forte dose appliquée sur l'ensemble du corps (propionate de clobétasol : 20-30 g/j), quelle que soit l'étendue de la maladie. Ce traitement a l'avantage de limiter les effets secondaires sévères de la corticothérapie générale chez ces patients âgés et fragiles. Néanmoins, un passage systémique du propionate de clobétasol est quasi constant à ces fortes doses, et il est nécessaire de surveiller l'apparition d'effets secondaires locaux (atrophie cutanée, purpura de Bateman, surinfection cutanée) et parfois généraux induits par la corticothérapie locale (diabète, ostéoporose, insuffisance surrénalienne). Chez certains patients déments très opposants aux soins locaux, la corticothérapie générale est parfois préférable.

POINTS **FORTS**

- Le traitement de première intention de la PB repose sur la corticothérapie locale d'activité très forte à la posologie initiale de 20-30 g/j.
- Il est primordial de bien expliquer les soins locaux aux soignants et, en cas de rechute, de vérifier l'observance thérapeutique de la corticothérapie locale.
- Un traitement par méthotrexate est envisagé en association à la corticothérapie locale à partir de la deuxième rechute ou en cas de non-contrôle de la maladie après 15 jours de traitement d'attaque bien conduit et en association avec la corticothérapie locale très forte.
- L'omalizumab est un traitement intéressant qui mériterait la réalisation d'études complémentaires.

Revues générales

À la phase initiale de la maladie, la prise en charge de la PB nécessite souvent une hospitalisation pour initier le traitement d'attaque, et ce jusqu'au contrôle de la maladie, du fait de soins locaux difficilement réalisables au domicile.

Sous traitement local, le contrôle de la maladie (absence de nouvelles bulles pendant 3 jours consécutifs) est généralement obtenu en 8 à 15 jours. La décroissance progressive peut être amorcée 15 jours après le contrôle de la maladie, mois par mois, en gardant la posologie initiale par application, mais en diminuant mensuellement la fréquence des applications (3 applications par semaine, puis 2, puis 1). Ensuite la posologie par application sera réduite sur quelques mois, guidée par la symptomatologie et la négativation des anti-BPAG 2. Le traitement est généralement arrêté au bout de 9-12 mois et la guérison définitive peut être obtenue dans des délais variables allant de quelques mois à quelques années. La corticothérapie locale prolongée est responsable d'une xérose cutanée majeure, parfois responsable d'un prurit, sans lien avec une maladie mal contrôlée. Des émollients seront donc systématiquement associés.

Il est primordial que le traitement local soit bien prescrit (en précisant le nombre de tubes par jour, les jours et les dates d'application) et compris par l'infirmier réalisant les soins. Des livrets d'informations sont disponibles sur le site internet du Centre de Référence des Maladies Bulleuses auto-Immunes. Il est fréquent que le dermocorticoïde ne soit pas appliqué à la posologie prescrite, soit en quantité insuffisante par corticophobie, soit au contraire en quantité excessive par commodité d'application. Il n'est pas rare qu'il ne soit pas appliqué sur les zones érosives, car recouvertes des pansements non refaits quotidiennement. Si le patient est hospitalisé pour un problème intercurrent, le traitement est parfois interrompu à tort et l'évolution souvent émaillée d'une rechute. Il est recommandé de faire remplir par le soignant un carnet de suivi quotidien des bulles pour évaluer l'observance et l'efficacité du traitement, et notamment déterminer le palier de la rechute. La mauvaise observance thérapeutique est souvent la première cause d'échec du traitement.

En cas de mauvais contrôle de la maladie (apparition de bulles de temps à autre), on repassera au palier précédent. En cas de rechute (à partir de 3 bulles par jours, 3 jours de suite), il sera nécessaire de reprendre le traitement d'attaque. À partir de la deuxième rechute, un traitement sytémique devra être envisagé, en association à la corticothérapie locale.

En cas de patient partiellement contrôlé par corticothérapie locale forte, on peut associer un traitement par doxycycline à double dose (200 mg/j) à visée anti-inflammatoire. Le délai de réponse est cependant relativement long, autour de 4 mois, et aucune étude contrôlée n'a prouvé l'efficacité de ce traitement en association à la corticothérapie locale. L'avantage de ce traitement est son excellente tolérance et l'absence de caractère immunosuppresseur. Une étude anglaise publiée en 2017 a conclu 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 et avec moins d'effets indésirables [10]. Cependant, cette étude comporte de nombreux biais, en particulier une marge de non-infériorité large, à 37 %.

Les immunosuppresseurs sont utilisés au cours de la PB dans un but d'épargne cortisonique et surtout dans les formes corticorésistantes de la maladie. Ils sont à manier avec précaution en raison des effets secondaires potentiellement sévères chez ces patients âgés.

Le méthotrexate s'est montré efficace en monothérapie ou associé à la corticothérapie locale forte dans la PB [11, 12]. Ainsi, les analyses préliminaires d'un essai français en cours ont montré que l'utilisation de faibles doses de méthotrexate (12,5 mg/semaine) associées à une dermocorticothérapie forte dose de courte durée (4 à 6 semaines) en première intention permettait un meilleur contrôle de la maladie à 9 mois, avec un taux de rechute moins important par rapport à une dermocorticothérapie forte dose seule et avec une tolérance comparable. Il est cependant à noter que les patients sélectionnés étaient peu polypathologiques. En pratique, on utilise le méthotrexate (12,5 mg/semaine) soit en cas de rechutes multiples, soit en cas de corticorésistance, en association à la corticothérapie locale, en l'absence de contre-indication.

D'autres traitements comme le mycophénolate mofétil, le rituximab et les Ig IV ont été rapportés dans la PB dans des formes résistantes avec des résultats intéressants [13, 14]. Le mycophénolate mofétil et le rituximab ne doivent pas être envisagés chez les patients fragiles car les infections sévères sont plus fréquemment associées. Les Ig IV sont un traitement onéreux et suspensif nécessitant des hospitalisations répétées chez des sujets très âgés. Celui-ci n'est donc pas facilement réalisable.

Quelques cas de réponse spectaculaire à un traitement par omalizumab ont été récemment décrits, notamment dans les formes urticariennes [14-16]. Il s'agit d'un traitement très onéreux et surtout hors autorisation de mise sur le marché (AMM) actuellement, ce qui rend sa prescription difficile en pratique. Par contre, il est très bien toléré et ne pose pas le problème des risques infectieux des traitements immunosuppresseurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Joly P, Baricault S, Sparsa A *et al.* Incidence andmortalityofbullous pemphigoidin France. *J Invest Dermatol*, 2012;132:1998-2004.
2. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P *et al.* Risk factors for bullous pem-

phigoid in the elderly:a prospective case–control study. *J Invest Dermatol*, 2011;131:637-643.

3. Plaquevent M, Tétart F, Fardet L *et al.* French Investigators for Skin Adverse Reaction to Drugs. Higher frequency of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor intake inbullous pemphigoidpatients than in the French general population. *J Invest Dermatol*, 2019;139:835-841.
4. Sadik CD, Langan EA, Grätz V *et al.* checkpointinhibition may trigger the rare variant of anti-LAD-1 IgG-positive, anti-BP180 NC16A IgG-negativebullous pemphigoid. *Front Immunol*, 2019;10:1934.
5. Vaillant L, Bernard P, Joly P *et al.* Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol*, 1998;134:1075-1080.
6. Schmidt E, Obe K, Bröcker EB *et al.* Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 2000;136:174-178.
7. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF *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; 172:867-877.
8. Joly P, Roujeau JC, Benichou J *et al.* A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*, 2002; 346:321-327.
9. Joly P, Roujeau JC, Benichou J *et al.* A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol*, 2009;129:1681-1687.
10. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G *et al.* Doxycycline *versus* prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet,* 2017;389:1630-1638.
11. Dereure O, Bessis D, Guillot B *et al.* 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;138:1255-1256.
12. Delaumenie S, Assikar S, Prudhomme R *et al.* Methotrexate is safe and efficient as long-term treatment for bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol*, 2019;29:217-218.
13. Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T *et al.* A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*, 2017; 85:77-84.
14. Bertrand AS, Konstantinou MP, Bernard P *et al.* Efficiency and safety of rituximab in bullous pemphigoid: a retrospective multicenter series of 45 cases. En cours. n.d.
15. Alexandre M, Bohelay G, Aucouturier F *et al.* Intérêt de l'omalizumab (OMZ) dans le traitement des pemphigoïdes bulleuses (PB) et pemphigoïdes des muqueuses (PM). Série de 7 cas. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2017;144:S88.
16. Kremer N, Snast I, Cohen ES *et al.* Rituximab and omalizumab for the treatment of bullous pemphigoid: a systematic review of the literature. *Am J Clin Dermatol*, 2019;20:209-216.
17. Yu KK, Crew AB, Messingham KAN *et al.* Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:468-474.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.