

Table des abréviations

AEG : Altération de l'état général

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Auto-Ac : Auto-anticorps

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPDAI : Bullous Pemphigoid Disease Area Index

BPAG : Bullous Pemphigoid Antigen

CROMT : Complete remission on minimal therapy

CROT : Complete remission off therapy

CTC : Corticothérapie

DC : Dermocorticoïdes

DID : Diabète insulino-dépendant

DNID : Diabète non insulino-dépendant

DS : Déviation standard

EADV : European Academy of Dermatology and Venerology

EBA : Epidermolyse Bulleuse Acquisée

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

IC : Intervalle de confiance

IFD : Immunofluorescence directe

IFI : Immunofluorescence indirecte

Ig : Immunoglobulines

Ig IV : Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

IME : Immuno Microscopie Électronique

IQR : Interquartile range

JDE : Jonction dermo-épidermique

KDa : Kilo-dalton

MBAI : Maladie bulleuse auto-immune

NaCl : Chlorure de sodium

PB : Pemphigoïde bulleuse

PD-1 : Programmed Cell Death Protein-1

PD-L1 : Programmed Death Ligand-1

PNDS : Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins

PNE : Polynucléaire éosinophile

RC : Rémission complète

SFD : Société Française de Dermatologie

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Table des matières

1	INTRODUCTION :	26
2	EPIDEMIOLOGIE :	28
3	PHYSIOPATHOLOGIE :	29
3.1	ANTIGENE BPAG1	30
3.2	ANTIGENE BPAG2	30
3.3	LAMININE γ 1 :	30
4	FACTEURS DE RISQUE :	32
4.1	L'AGE :	32
4.2	COMORBIDITES NEUROLOGIQUES :	32
4.3	TRAITEMENTS INDUCTEURS :	33
5	DIAGNOSTIC :	34
5.1	CRITERES CLINIQUES :	34
5.1.1	FORME CLASSIQUE :	34
5.1.2	FORMES ATYPIQUES :	35
5.1.3	SEVERITE :	38
5.2	CRITERES HISTOLOGIQUES :	38
5.3	CRITERES IMMUNOLOGIQUES :	40
5.3.1	IMMUNOFLUORESCENCE DIRECTE (IFD)	40
5.3.2	IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE (IFI)	41
5.3.3	METHODE ELISA (ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY)	42
5.3.4	IMMUNOBLOT (OU WESTERN BLOT)	43
5.3.5	IME (IMMUNO-MICROSCOPIE ELECTRONIQUE)	43
5.4	CRITERES BIOLOGIQUES :	44
6	TRAITEMENTS :	45
6.1	CORTICOTHERAPIE	45
6.1.1	CORTICOTHERAPIE SYSTEMIQUE	45
6.1.2	CORTICOTHERAPIE LOCALE	46
6.2	IMMUNOSUPPRESSEURS :	48
6.2.1	METHOTREXATE :	48
6.2.2	AZATHIOPRINE	49
6.2.3	MYCOPHENOLATE MOFETIL	49
6.2.4	CYCLOPHOSPHAMIDE	49
6.3	ANTIBIOTIQUES ET APPARENTES :	50
6.3.1	DAPSONE	50
6.3.2	CYCLINES	50
6.4	TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS :	51
6.4.1	IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES	51

6.4.2	ÉCHANGES PLASMATIQUES	51
6.5	ANTICORPS MONOCLONAUX	52
6.5.1	OMALIZUMAB	52
6.5.2	RITUXIMAB	52
6.6	MESURES GENERALES :	53
6.7	STRATEGIES THERAPEUTIQUES :	54
6.7.1	PB MULTI-BULLEUSES	54
6.7.2	PB PAUCI-BULLEUSES	55
7	<u>MATERIEL ET METHODES :</u>	56
8	<u>RESULTATS :</u>	61
8.1	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS :	61
8.2	EFFICACITE :	64
8.2.1	CONTROLE DE LA MALADIE A J21	64
8.2.2	CONTROLE DE LA MALADIE A TOUT MOMENT DU SUIVI	64
8.2.3	REMISSION COMPLETE A 1 AN	65
8.2.4	SUIVI	67
8.2.5	RECHUTES	68
8.3	TOLERANCE :	69
8.3.1	SURVIE A 1 AN	69
8.3.2	EFFETS INDESIRABLES	71
8.4	FACTEURS PREDICTIFS DE SUCCES :	75
8.4.1	INDICE DE KARNOSFKY ET SURVENUE D'UN DECES	75
8.4.2	SCORE BPDAI ET OBTENTION DU CONTROLE DE LA MALADIE A J21	76
8.4.3	ANTICORPS ANTI BPAG2 ET OBTENTION DU CONTROLE DE LA MAL	76
8.4.4	POPULATION CIBLE	77
9	<u>DISCUSSION :</u>	78
10	<u>ANNEXES :</u>	82
10.1	ANNEXE 1 : INDICE DE KARNOSFKY :	82
10.2	ANNEXE 2 : SCORE BPDAI :	83
11	<u>BIBLIOGRAPHIE :</u>	84
12	<u>RESUME :</u>	89

Table des figures

FIGURE 1 : HEMIDESMOSOME (REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE, SITE BIOLOGIEDELAPEAU.FR)	31
FIGURE 2 : PB TYPIQUE (COLLECTION DERMATOLOGIE ROUEN)	35
FIGURE 3 : FORME PRURIGO-LIKE DE PB (COLLECTION DERMATOLOGIE ROUEN)	36
FIGURE 4 : PB AVEC ATTEINTE MUQUEUSE (COLLECTION DERMATOLOGIE ROUEN)	37
FIGURE 5 : FORME DYSIDROSIFORME DE PB AVEC ATTEINTE PALMAIRE (COLLECTION DERMATOLOGIE ROUEN)	37
FIGURE 6 : IMAGE HISTOLOGIQUE D'UNE BULLE SOUS EPIDERMIQUE (SCHMIDT, E., DELLA TORRE, R., & BORRADORI, L., (2011). CLINICAL FEATURES AND PRATICAL DIAGNOSIS OF BULLOUS PEMPHIGOID. DERMATOLOGIC CLINICS, 29(3), 427-438	40
FIGURE 7 : IFD RETROUVANT UN DEPOT LINEAIRE D'IGG/C3 LE LONG DE LA JDE	41
FIGURE 8 : FLOW CHART	63
FIGURE 9 : DELAI DE CONTROLE DE LA MALADIE CHEZ LES PATIENTS AVEC UNE PB LEGERE, MODEREE ET SEVERE	65
FIGURE 10 : PROBABILITE CUMULEE (%) D'OBTENIR UNE REMISSION COMPLETE CHEZ LES PATIENTS AVEC UNE PB LEGERE, MODEREE ET SEVERE, ESTIMEE PAR LA METHODE DE KAPLAN-MEIER	67
FIGURE 11 : COURBES DE SURVIE (%) CHEZ LES PATIENTS AVEC UNE PB LEGERE, MODEREE ET SEVERE, ESTIMEE PAR LA METHODE DE KAPLAN-MEIER	70
FIGURE 12 : COURBE ROC DE LA VALEUR PREDICTIVE DE L'INDICE DE KARNOFSKY PAR RAPPORT A LA SURVENUE D'UN DECES AU COURS DE L'ANNEE DE SUIVI	75
FIGURE 13 : COURBE ROC DE LA VALEUR PREDICTIVE DU SCORE BPDAI PAR RAPPORT A L'OBTENTION DU CONTROLE DE LA MALADIE A J21	76
FIGURE 14 : COURBE ROC DE LA VALEUR PREDICTIVE DU SCORE BPDAI PAR RAPPORT A L'OBTENTION DU CONTROLE DE LA MALADIE A J21 CHEZ DES PATIENTS AVEC UN INDICE DE KARNOFSKY ≥ 70	77

Table des tableaux

TABEAU 1 : CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTS :	62
TABEAU 2 : EFFETS INDESIRABLES SURVENUS AU COURS DU SUIVI :	72
TABEAU 3 : EFFETS INDESIRABLES SEVERES SURVENUS AU COURS DU SUIVI :	74

1 INTRODUCTION :

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la maladie bulleuse auto-immune la plus fréquente. Elle touche préférentiellement des sujets âgés, avec une moyenne d'âge d'environ 80 ans au moment du diagnostic (1), notamment atteints de comorbidités neurologiques et cardiovasculaires. Le traitement de première intention repose sur la corticothérapie locale à forte dose, qui a démontré sa supériorité en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à la corticothérapie orale à la dose d'1mg/kg/jour de prednisone (2). Un traitement par corticothérapie locale nécessite des soins par une infirmière à domicile au long cours, soins qui peuvent être difficiles à mettre en place dans certains pays européens. Par ailleurs, la corticothérapie locale à forte dose n'est pas remboursée dans l'ensemble des pays européens. Ces difficultés ont conduit l' EADV à émettre des recommandations, proposant la prednisone à la dose de 0.5mg/kg/jour comme alternative à la corticothérapie locale, en traitement de première intention de la PB (3). Ces recommandations sont basées sur un avis d'experts, et sont donc de faible niveau de preuve scientifique.

Les objectifs principaux de cette étude étaient d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la corticothérapie orale à 0.5 mg/kg/jour de prednisone comme traitement de première intention de la PB quelle qu'en soit la sévérité. L'efficacité était évaluée par le taux de contrôle de la maladie à J21 et la tolérance par le taux de survie à un an.

Les objectifs secondaires comportaient :

- L'évaluation des caractéristiques cliniques des patients traités, dans cette étude observationnelle
- L'évaluation d'autres marqueurs d'efficacité du traitement, notamment le délai de contrôle de la maladie, le taux de rechute, le taux de rémission complète sous traitement minimal et sans traitement
- L'évaluation d'autres marqueurs de tolérance du traitement, notamment le taux d'effets indésirables, et le taux d'effets indésirables sévères (grade 3-4)
- L'identification de facteurs pronostiques de succès du traitement, permettant de définir une population cible parmi les patients atteints de PB pouvant bénéficier d'un tel traitement

Rapport-Gratuit.com

2 EPIDEMIOLOGIE :

La PB est la maladie bulleuse auto-immune la plus fréquente, avec une incidence estimée à 21,7 cas par million d'habitants en France en 2012 (1). La mortalité est importante, avec un taux de mortalité très variable selon les pays. Ainsi, le taux de mortalité dans la première année suivant le diagnostic est estimé entre 6 et 28% aux États-Unis (4–6), tandis que, selon les études, on retrouve un taux variant de 13% à 41% dans les pays Européens (7–9). Récemment, une méta-analyse retrouvait un risque de décès 3.6 fois plus élevé chez les patients atteints de PB par rapport à la population générale du même âge (10).

Deux facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés dans une étude prospective datant de 2005 : l'âge élevé, et un mauvais état général, estimé par l'indice de Karnofsky (11). Dans cette étude, on retrouvait un taux de survie à un an de 90% chez les patients de moins de 83 ans ayant un indice de Karnofsky >40%, et de 38% chez les patients de plus de 83 ans avec un indice de Karnofsky <40%.

Il s'agit donc d'une dermatose relativement peu fréquente avec un retentissement important en termes de survie chez les patients atteints.

3 PHYSIOPATHOLOGIE :

La PB est une maladie bulleuse sous épidermique, liée à la perte de cohésion de la jonction dermo-épidermique, faisant suite à l'action d'auto-anticorps (Auto-Ac) sur la membrane basale. Le groupe des maladies bulleuses sous épidermiques comprend la pemphigoïde cicatricielle, la dermatose à IgA linéaire, la pemphigoïde gravidique, la dermatite herpétiforme, la pemphigoïde à anticorps anti-p200, l'épidermolyse bulleuse acquise et le lichen plan pemphigoïde.

La fixation de ces auto-Ac sur des structures protéiques de la membrane basale induit un décollement dermo-épidermique entraînant la formation de bulles sur la peau ou les muqueuses, et se traduit histologiquement par un clivage sous épidermique avec des dépôts ex vivo d'anticorps anti-membrane basale.

Les éléments cliniques et les cibles antigéniques diffèrent selon la maladie bulleuse sous épidermique, et permettent donc de distinguer chacune de ces pathologies.

Sur le plan immunologique, l'immunofluorescence directe permet de mettre en évidence les dépôts ex vivo d'anticorps anti-membrane basale, tandis que l'immunofluorescence indirecte recherche la présence d'auto-Ac dans le sérum des patients, capables de se fixer le long de la membrane basale épidermique. Dans la PB, ces auto-Ac sont dirigés contre deux des composants protéiques des hémidesmosomes, permettant la cohésion entre les kératinocytes basaux de l'épiderme et la matrice extra-cellulaire du derme (*Figure 1*). Ces deux antigènes sont l'antigène BPAG1 (ou BP230) et l'antigène PBAG2 (ou BP180).

3.1 Antigène BPAG1

L'antigène BPAG1 ou BP230 est reconnu en immunotransfert dans 70% des cas environ par les sérums des patients atteints de PB (12). Cette protéine de structure se retrouve au niveau de la plaque d'ancrage de l'hémidesmosome. Elle permet l'ancrage des filaments intermédiaires de kératine à la membrane plasmique du kératinocyte.

Les auto-Ac dirigés contre l'antigène BPAG1, recherchés par un kit ELISA commercial en routine, sont retrouvés dans environ 60% des cas chez les patients atteints de PB (13).

3.2 Antigène BPAG2

L'antigène BPAG2 ou BP180 est moins fréquemment reconnu en immunotransfert, dans 20% à 50% des cas par le sérum des malades atteints (12). Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire de l'hémidesmosome, comportant un domaine cytoplasmique globulaire, une région transmembranaire et une région extracellulaire. Cette dernière comporte 16 régions non collagénées nommées NC16A, suivi de 15 régions collagénées interrompues. Cependant, les auto anticorps IgG anti-NC16A, recherchés par un kit ELISA commercial, sont retrouvés chez plus de 90% des patients atteints de PB (14). Le taux d'anticorps anti BPAG2 est corrélé à l'évolution clinique des patients sous dermocorticoïdes, et représente un facteur de risque de rechute lorsqu'il reste élevé (15,16).

3.3 Laminine γ 1 :

Plus récemment une troisième cible antigénique a été identifiée, la laminine γ 1, située dans la portion basse de la lamina lucida, qui joue un rôle dans l'adhésion de la matrice cellulaire. Cliniquement il s'agit de PB avec des atteintes muqueuses et céphaliques plus

fréquentes, et une cicatrisation avec des grains de milium (17). Ces PB constituent une pathologie à part entière : les PB anti-p200, la protéine cible de 200 KDa ayant été récemment identifiée comme étant la laminine γ 1.

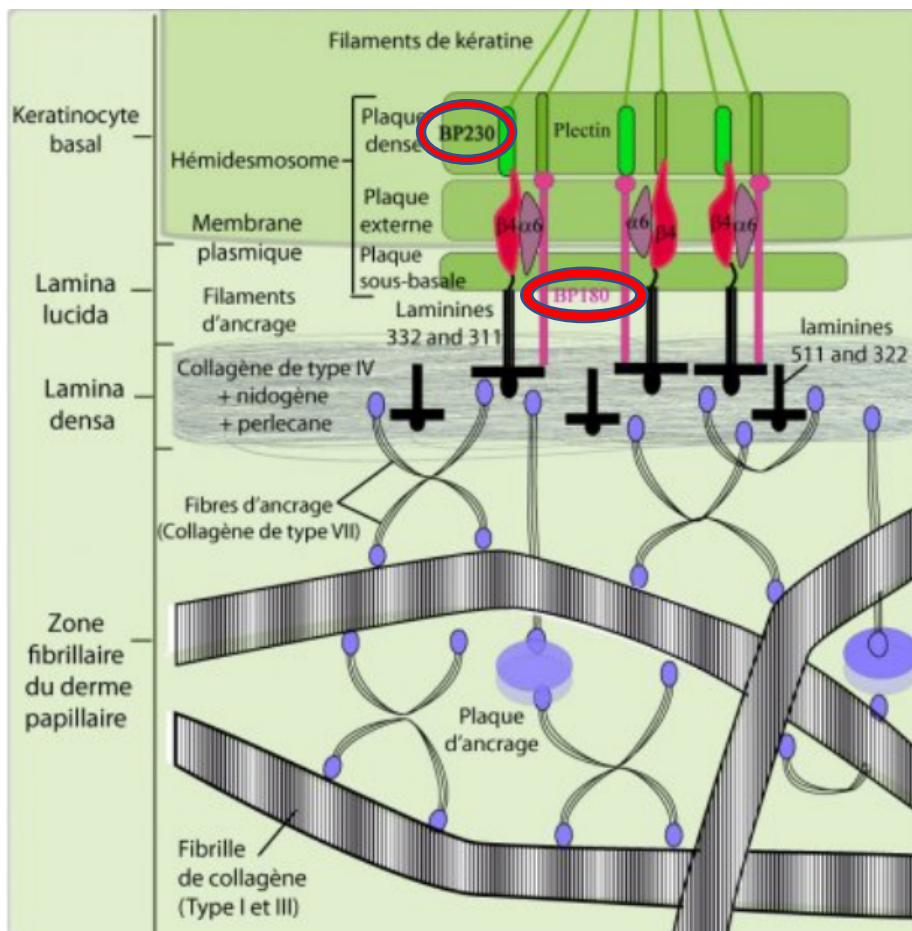


Figure 1 : Hémidesmosome (représentation schématique de la jonction dermo-épidermique, site biologiedelapeau.fr)

4 FACTEURS DE RISQUE :

4.1 L'âge :

Le principal facteur de risque de survenue d'une PB est l'âge élevé. L'âge moyen de survenue est d'environ 80 ans. Il existe une corrélation entre l'âge et l'incidence de la PB. A titre d'exemple, l'incidence est passée de 162 cas par million d'habitants chez les plus de 70 ans en France entre 2000 et 2005, à près de 507 cas par million d'habitants chez les plus de 85 ans (1).

4.2 Comorbidités neurologiques :

Un autre facteur de risque majeur de survenue de la maladie est l'existence de comorbidités neurologiques ou psychiatriques, notamment la démence, la maladie de Parkinson, les accidents vasculaires cérébraux, la sclérose en plaque, les troubles bipolaires (18–20). Classiquement, la PB se déclare après le début de la pathologie neurologique.

Une des hypothèses expliquant la corrélation entre la PB et les troubles neurologiques serait l'existence d'un isoforme de l'antigène BPAG1 exprimé spécifiquement dans le système nerveux central et périphérique (BPAG1-n). Chez des patients atteints de sclérose en plaque, l'isoforme épithélial BPAG1-e a été retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien (21). Cela suggère une possible réaction immunologique croisée participant à la survenue d'une PB chez des patients atteints de pathologies neurologiques : une réaction auto-immune dirigée contre l'isoforme neuronal BPAG1-n déclencherait, par réaction croisée, une réaction auto-immune dirigée contre l'isoforme épithélial BPAG1-e, déclenchant ainsi une PB. Un argument de plus en faveur de cette hypothèse est la mise en évidence dans le sérum de patients âgés souffrant à

la fois de PB et de troubles neurologiques, d'auto-Ac dirigés contre une protéine de 230KDa extraite de peau et de cerveau humain (22).

4.3 Traitements inducteurs :

Plusieurs traitements ont été décrits comme possiblement inducteurs de PB (23). Cliniquement, les PB induites par des médicaments comportent plus souvent une atteinte muqueuse, surviennent chez des patients plus jeunes, et les bulles se retrouvent plus fréquemment sur peau normale, que dans les formes classiques de PB. L'arrêt du médicament imputable peut permettre une disparition des symptômes, ou l'évolution vers une forme plus classique de PB. Plus d'une cinquantaine de médicaments ont été décrits comme inducteurs de PB, notamment la spironolactone (18), les pénicillines, le furosémide (24), la chloroquine, l'aspirine, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (vildagliptine surtout (25)), et plus récemment les anti PD-1 et anti PD-L1 (26).

5 DIAGNOSTIC :

5.1 Critères cliniques :

5.1.1 *Forme classique :*

Le début de la maladie peut se caractériser par une phase pré-bulleuse, dont la symptomatologie est aspécifique, comportant un prurit isolé ou associé à des lésions eczématiformes ou urticariennes. Cette forme pré-bulleuse représente 20% des formes cliniques de PB au moment du diagnostic.

L'éruption évolue ensuite vers la phase d'état avec l'apparition de bulles tendues, de disposition symétrique, sur une peau eczématiforme ou urticarienne, prédominant aux racines des cuisses, aux zones de flexions des membres et à l'abdomen, respectant généralement le visage et les muqueuses (*Figure 2*). Le prurit est quasi constant. Le signe de Nikolsky est absent. Les bulles sont à contenu séreux, évoluant vers des érosions post-bulleuses et des croûtes, avec une guérison sans cicatrice atrophique ni grains de milium dans la forme classique. Le délai entre la forme pré-bulleuse et la phase d'état peut s'étaler de plusieurs semaines à plusieurs mois.

Les critères cliniques diagnostiques de Vaillant élaborés en 1998 (27), et validés par le Groupe Bulles de la Société Française de Dermatologie en 2004 sont les suivants :

- Un âge supérieur à 70 ans
- L'absence d'atteinte préférentielle de la tête et du cou
- L'absence d'atteinte muqueuse
- L'absence de cicatrices atrophiques

La présence d'au moins 3 critères sur 4 permet d'affirmer le diagnostic avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 90% (28).



Figure 2 : PB typique (collection Dermatologie Rouen)

5.1.2 Formes atypiques :

Environ 20% des formes de PB sont atypiques (28). Certaines se présentent sous la forme d'une éruption uniquement eczématiforme ou urticarienne. Il existe également une forme « prurigo-like » se caractérisant par des nodules prurigineux excoriés (*Figure 3*). D'autres formes atypiques ont été décrites : la pemphigoïde bulleuse végétante, le lichen plan pemphigoïde, la pemphigoïde bulleuse vésiculeuse, la pemphigoïde bulleuse érythrodermique, la forme purpurique (29).

On estime l'atteinte muqueuse à 10 à 30% des cas, atteignant préférentiellement la muqueuse buccale (30) (*Figure 4*). En cas d'atteinte muqueuse prédominante, d'autres

diagnostics doivent être évoqués, notamment une pemphigoïde cicatricielle, ou une PB anti-p200.

Par ailleurs des formes localisées de PB ont été décrites : pré-tibiale, ombilicale, dysidrosique (*Figure 5*), vulvaire (29). Il existe également de rares cas de PB de l'enfant, avec une sémiologie différente de celle de l'adulte : les lésions prédominent aux régions palmo-plantaires chez les nourrissons, et l'atteinte muqueuse, notamment vulvaire, est plus fréquente chez les enfants plus âgés (31).



Figure 3 : Forme prurigo-like de PB (collection Dermatologie Rouen)



Figure 4 : PB avec atteinte muqueuse (collection Dermatologie Rouen)



Figure 5 : Forme dysidrosiforme de PB avec atteinte palmaire (collection Dermatologie Rouen)

5.1.3 Sévérité :

La classification des PB se fait selon le nombre de bulles quotidiennes, définissant :

- Les PB pauci-bulleuses lorsqu'il existe 10 nouvelles bulles par jour ou moins
- Les PB multi-bulleuses lorsqu'il existe plus de 10 nouvelles bulles par jour
- Les PB localisées lorsqu'il existe moins de 10 bulles par jour sur une région anatomique limitée

L'activité de la PB est évaluée via le score BPDAI (Bullous Pemphigoid Disease Area Index), proposé par un comité d'experts en 2012 (32). Le résultat de ce score est compris entre 0 et 360 points : 120 points sont attribués à l'atteinte muqueuse, 120 points à l'activité des lésions cutanées (urticariennes, eczématiformes, érythémateuses) et 120 points à l'activité de l'atteinte bulleuse.

Un travail de thèse récent (Masmoudi et al, en relecture au Br J Dermatol) a proposé une classification plus précise de la sévérité des PB selon le score BPDAI, définissant :

- Les PB légères ayant un score BPDAI <20
- Les PB modérées ayant un score BPDAI compris entre 20 et 56
- Les PB sévères ayant un score BPDAI >56

5.2 Critères histologiques :

A la phase d'état, l'histologie standard (*figure 6*) doit être réalisée au niveau d'une bulle récente, à la jonction entre la lésion bulleuse et la peau saine. On retrouve un décollement sous épidermique, un infiltrat dermique polymorphe avec prédominance d'éosinophiles, de lymphocytes et d'histiocytes. L'infiltrat dermique se situe particulièrement en péri-vasculaire et dans le derme papillaire. Des micros-abcès papillaires ainsi qu'une spongiose peuvent

s'observer. En l'absence de décollement sous épidermique, la margination des éosinophiles le long de la membrane basale permet d'orienter le diagnostic.

Sept critères en faveur du diagnostic de PB ont été retenus dans l'étude de Courville et al en 2000 (33) :

- Critères majeurs :

- ⇒ Présence d'un clivage jonctionnel
- ⇒ Présence d'une margination des polynucléaires éosinophiles le long de la membrane basale

- Critères mineurs :

- ⇒ Présence d'éosinophiles dans l'épiderme
- ⇒ Absence de nécrose kératinocytaire
- ⇒ Absence de vascularite
- ⇒ Absence d'acantholyse
- ⇒ Absence de fibrose dermique

Dans cette étude, l'ensemble des critères histologiques étaient retrouvés dans 50% des cas. Seul 1 critère majeur et 3 mineurs étaient présents dans 37% des cas, les autres histologies non spécifiques (13%) correspondaient à des PB cliniquement atypiques.

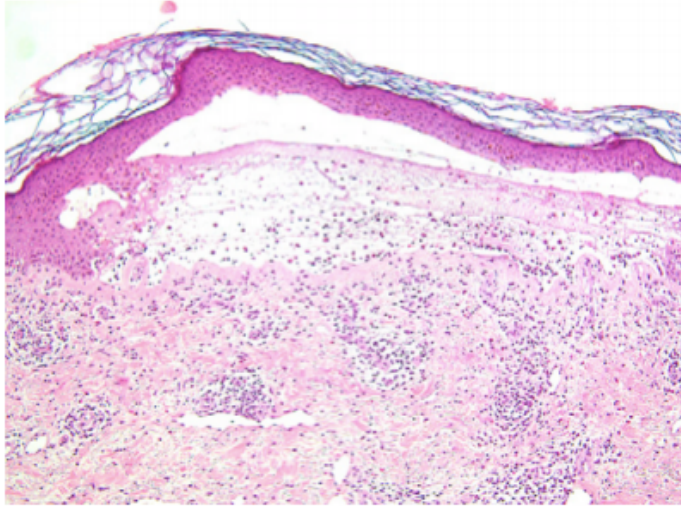


Figure 6 : Image histologique d'une bulle sous épidermique (Schmidt, E., della Torre, R., & Borradori, L., (2011). Clinical Features and Practical Diagnosis of Bullous Pemphigoid. Dermatologic Clinics, 29(3), 427-438

5.3 Critères immunologiques :

5.3.1 Immunofluorescence directe (IFD)

L'IFD doit être réalisée sur un prélèvement de peau en zone péri-lésionnelle, saine ou érythémateuse, transportée dans un milieu spécifique (liquide de Michel) ou congelée dans l'azote liquide. Ce prélèvement doit être fait avant tout traitement par corticothérapie locale, qui pourrait rendre le résultat faussement négatif.

On retrouve des dépôts linéaires d'IgG voire de C3 le long de la jonction dermo-épidermique. Ces dépôts sont mis en évidence par des anticorps spécifiques (anti-IgG ou anti-C3) couplés à un fluorochrome déposés sur une lame de tissu congelé après découpe (*figure 7*).

Dans cette étude (33), l'IFD retrouvait des dépôts d'IgG et de C3 dans 80% des cas, de C3 seul dans 15% des cas, et d'IgG seul dans 5% des cas.

La positivité de cet examen est indispensable au diagnostic de PB, puisqu'il s'agit de l'examen le plus sensible pour le diagnostic (33).

Lorsqu'elle est réalisée sur peau clivée au NaCl molaire, l'IFD permet de préciser si la fixation des dépôts d'IgG et de C3 se situe sur le versant épidermique ou sur le versant dermique de la membrane basale. Cette technique est utile en cas de doute diagnostique avec une autre dermatose bulleuse sous épidermique. Dans la PB, la fixation se fait sur le versant épidermique exclusivement, ou alors sur les deux versants, tandis qu'elle se situe essentiellement sur le versant dermique dans les autres dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques.

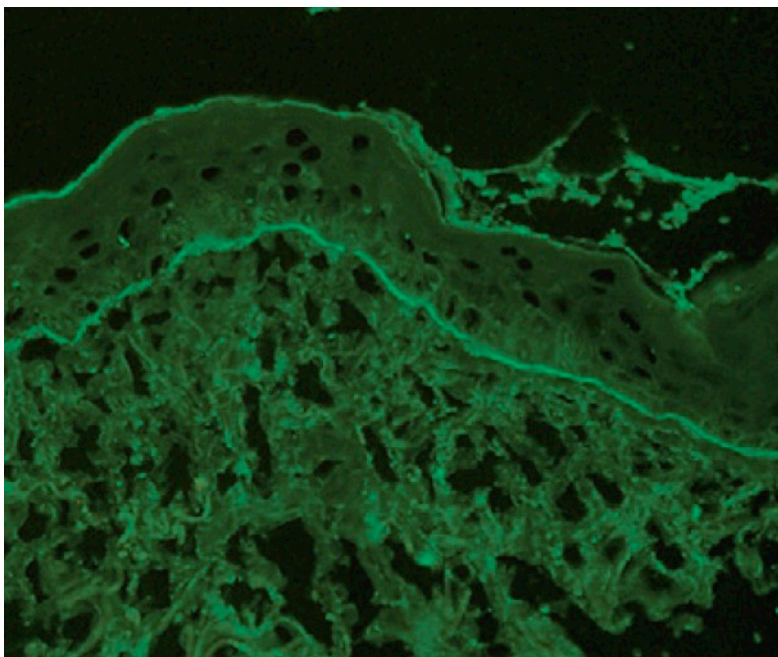


Figure 7 : IFD retrouvant un dépôt linéaire d'IgG/C3 le long de la JDE

5.3.2 Immunofluorescence indirecte (IFI)

L'IFI permet la détection des auto-Ac anti-membrane basale dans le sérum des patients atteints de PB. Le sérum des malades est mis en présence d'un épithélium malpighien

(œsophage de singe, peau humaine, vessie de rat,...) puis après rinçage, les auto-Ac fixés sur les cibles antigéniques sont mis en évidence par des anticorps anti-immunoglobulines associés à un fluorochrome. Lorsque le résultat est positif, on retrouve un marquage linéaire le long de la membrane basale sans pouvoir cependant caractériser le type des auto-Ac du patient. L'IFI a une sensibilité qui varie de 73% à 76% et une spécificité entre 96 et 100%, selon l'épithélium malpighien utilisé (34).

Cette technique peut également être réalisée sur peau clivée par le NaCl molaire, retrouvant dans la PB une fixation le long du versant épidermique de la membrane basale dans 85% des cas, ou sur les deux versants, dermique et épidermique, dans 15% des cas. Cela permet de différencier la PB des autres dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques, notamment l'EBA, où les auto-Ac se fixent sur le versant dermique du clivage. Lorsqu'elle est réalisée sur peau clivée, l'IFI est plus sensible que sur un épithélium standard (35).

5.3.3 Méthode ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*)

Contrairement à l'IFI, la méthode ELISA permet de caractériser et quantifier les auto-Ac présents dans le sérum des patients atteints de PB. L'intensité de la réaction colorimétrique au spectrophotomètre permet d'exprimer les résultats en UI/ml et donc de suivre le taux des auto-Ac. Il semble notamment exister une corrélation entre le titre des anticorps anti BP180 et l'activité de la maladie (36).

Pour la recherche des auto-Ac BP180, le sérum du patient est mis en présence d'une protéine recombinante BP180-NC16A puis incubé avec un anticorps anti-IgG humain couplé à de la peroxydase, qui permet de transformer un substrat incolore en substrat coloré.

La technique ELISA a une spécificité de 94% et une sensibilité de 72% pour les anticorps anti BP180, et de 99% et 59% respectivement pour les anticorps anti BP230 (34). Lorsqu'elle est

couplée, la recherche de ces deux auto-Ac a une spécificité de 88% et une sensibilité de 87% (37) dans le diagnostic de la PB.

5.3.4 Immunoblot (ou Western blot)

Cette technique permet de détecter et de caractériser les anticorps anti-membrane basale circulants selon le poids moléculaire de l'antigène qu'ils reconnaissent. Dans les sérums de patients atteints de PB, l'antigène BP230 est reconnu en immunoblot dans 78% des cas contre 52% des cas pour l'antigène BP180 (38).

Avec l'avènement de la méthode ELISA, cette technique est progressivement abandonnée en pratique courante, mais elle reste utile dans les cas de diagnostics différentiels difficiles avec d'autres dermatoses bulleuses auto-immunes lorsque l'ELISA n'est pas contributive et que l'IFI est négative.

5.3.5 IME (immuno-microscopie électronique)

Il s'agit d'une technique longue et coûteuse, réalisée sur une biopsie en peau péri-lésionnelle, utile en cas de doute diagnostique avec les autres dermatoses bulleuses auto-immunes. Elle permet la localisation précise des auto-Ac sur les antigènes cibles au sein de la jonction dermo-épidermique et à la surface des kératinocytes. Dans la PB on retrouve des dépôts d'IgG et de C3 à la partie haute de la lamina lucida.

5.4 Critères biologiques :

L'hyperéosinophilie sanguine (PNE > 0,5G/L) est variable dans la PB, elle est retrouvée dans 50 à 60% des cas au moment du diagnostic. Elle est corrélée à l'activité et à l'étendue de la maladie, mais elle n'a par contre aucune valeur pronostique (39).

Le rôle des polynucléaires éosinophiles sanguins dans la physiopathologie de la PB n'est pas élucidé, et plusieurs hypothèses ont été récemment évoquées. Les éosinophiles périphériques et cutanés de patients atteints de PB expriment le FCεRI de haute affinité permettant la liaison avec les IgE anti-BP180, ce qui entraîne une dégranulation des éosinophiles et pourrait contribuer à la formation de bulles, selon les conclusions de cette étude (40). Par ailleurs, la mise en incubation de peau humaine avec des éosinophiles activés par l'IL-5 et des anticorps anti-BPGA1 et 2 de patients atteints de PB, induisait un clivage de la jonction dermo-épidermique dans l'étude de Graauw et al (41).

6 TRAITEMENTS :

Les patients atteints de PB sont âgés et fréquemment comorbides, ce qui incite à la prudence concernant les thérapeutiques utilisées pour prendre en charge ces malades. L'objectif du traitement est d'obtenir une rémission clinique prolongée, permettant par ailleurs d'améliorer la qualité de vie des patients, tout en introduisant un traitement acceptable sur le plan de la tolérance, les effets indésirables étant fréquents chez les sujets âgés. Le traitement comporte ainsi deux phases, une phase d'attaque visant au contrôle de la maladie, et une phase d'entretien dont le but est de maintenir une rémission prolongée de la maladie tout en prévenant les rechutes.

Le choix du traitement est variable selon les pays, la gravité de la maladie, l'état général et les comorbidités du patient mais aussi selon les habitudes de prescription de chaque centre. Il existe de multiples options thérapeutiques. Ce choix doit être, dans la mesure du possible, pluridisciplinaire, incluant le dermatologue, le médecin généraliste et le gériatre.

6.1 Corticothérapie

6.1.1 Corticothérapie systémique

Il s'agissait du traitement de première intention en France jusque dans les années 2000 (42,43). Les corticoïdes systémiques ont prouvé leur efficacité dans plusieurs études contrôlées. Les doses d'attaque sont fréquemment comprises entre 0.5 et 1 mg/kg/jour de prednisone selon qu'il s'agit d'une forme pauci- ou multi-bulleuse, suivi d'une décroissance progressive lorsque le contrôle de la maladie est obtenu, s'étalant sur 6 mois, afin d'atteindre une dose d'entretien aux alentours de 0.1 mg/kg/jour. Cependant, ce traitement est fréquemment pourvoyeur d'effets indésirables chez des sujets âgés déjà fragiles : induction ou décompensation de diabète cortico-

induit, infections, évènements cardio-vasculaires. L'augmentation de la fréquence des effets indésirables graves est responsable d'une augmentation du nombre de décès chez ces patients fragiles, notamment pour des doses dépassant 0.5 mg/kg/jour de prednisone (44).

En 2002 une étude française randomisée et multicentrique, a comparé la corticothérapie locale à forte dose (40g par jour de clobétasol en phase d'attaque) à la corticothérapie systémique, à la dose d'1 mg/kg/jour de prednisone chez les patients atteints de PB multi-bulleuses, et de 0.5 mg/kg/jour chez les PB pauci-bulleuses (2). Dans le cas des PB multi-bulleuses, on retrouvait un meilleur contrôle de la maladie à trois semaines de traitement (99% vs 86%), et un meilleur taux de survie à un an dans le groupe corticothérapie locale par rapport au groupe corticothérapie orale à 1mg/kg/jour (76% vs 58%). En revanche chez les patients ayant une PB pauci-bulleuse, le taux de contrôle (100% vs 95%) et le taux de survie à un an (69% vs 69%) étaient comparables entre les patients traités par corticothérapie locale et ceux traités par corticothérapie orale à 0.5 mg/kg/jour. D'autres études ont également confirmé cette efficacité (45,46), ce qui a conduit à la modification des recommandations thérapeutiques en France, plaçant la corticothérapie locale à forte dose en traitement de première intention de la PB. La corticothérapie systémique garde une place importante dans la stratégie thérapeutique, notamment dans le cadre des PB multi-bulleuses résistant au traitement local, des PB avec atteinte muqueuse et lorsque les soins de nursing sont difficilement réalisables en ambulatoire.

6.1.2 Corticothérapie locale

La corticothérapie locale très forte (classe 4) est ainsi le traitement de première intention de la PB (47). Cependant, la corticothérapie locale à forte dose, bien que mieux tolérée que la forme systémique, est source d'effets indésirables systémiques du fait d'un léger passage trans-cutané (décompensation de diabète) mais surtout locaux à type d'atrophie cutanée sévère (48).

Ainsi, en 2009, Joly et al ont étudié l'utilisation d'une corticothérapie locale à dose moindre en première intention, proposant une dose d'attaque de 30g/jour de clobétasol dans les formes multi-bulleuses et 20g/jour dans les formes pauci-bulleuses avec une réduction de dose en cas de poids < 45kg à 20 g/jour en cas de PB multi-bulleuse et 10 g/jour en cas de PB pauci-bulleuse. Ces doses ont permis d'obtenir un taux de contrôle de la maladie comparable avec un taux de mortalité et un taux d'effets indésirables graves plus faibles que lors d'un traitement par 40 g/jour de clobétasol (45).

Une fois le contrôle de la maladie obtenu, ce qui survient généralement dans les 3 semaines suivant l'initiation du traitement, la décroissance doit être très progressive, s'étalant sur 6 mois, avant de mettre en place un traitement d'entretien une fois par semaine se poursuivant sur une durée de 9 à 12 mois environ. L'arrêt du traitement peut être proposé chez un patient en rémission clinique sous moins de 20g par semaine de clobétasol. Avant de proposer l'arrêt du traitement, on peut s'assurer de la négativité de l'IFD et du taux d'anti BP180, qui sont deux facteurs prédictifs de rechute (49).

Néanmoins la mise en place d'un tel traitement est parfois compliquée chez les sujets âgés, qui ont besoin de l'aide quotidienne d'une infirmière à domicile afin d'appliquer le traitement correctement. Ces difficultés d'observance entraînent un taux de rechute élevé, 4 fois supérieur au taux de rechute retrouvé en cas de bonne observance (50). L'absence de remboursement des soins à domicile dans certains pays, la difficulté à trouver une infirmière, et le prix du traitement par clobétasol dans certains états, incitent à proposer d'autres options thérapeutiques, plus faciles d'application, en alternative aux dermocorticoïdes. C'est notamment l'objet des recommandations de 2015 de l'EADV, proposant la corticothérapie orale à la dose de 0.5 mg/kg/jour de prednisone comme traitement de première intention de la PB, en alternative aux dermocorticoïdes, quelle que soit la sévérité de la PB (3).

6.2 Immunosuppresseurs :

Le recours aux immunosuppresseurs est nécessaire en cas de corticodépendance (rechutes multiples lors de la décroissance ou de l'arrêt de la corticothérapie), de corticorésistance (absence de contrôle de la maladie après 4 mois de traitement bien conduit), ou dans le cadre d'une épargne cortisonique. Ces traitements sont prescrits hors AMM. Le choix du traitement dépend de son profil de tolérance, de l'état général du patient et de l'expérience de chaque prescripteur.

6.2.1 Méthotrexate :

Plusieurs études rétrospectives ont démontré une efficacité du méthotrexate à des doses comprises entre 5 et 15 mg par semaine en association à une corticothérapie locale forte de courte durée (un mois) ou seul (51–53). Dans cette étude, le taux de rémission complète était de 77%, avec une bonne tolérance et une utilisation simple du méthotrexate (51).

L'utilisation du méthotrexate peut cependant être limitée chez les sujets âgés en raison de ses nombreuses contre-indications.

Ce traitement est utilisé en phase d'entretien plutôt qu'en phase d'attaque, à visée d'épargne cortisonique. Il peut également être utilisé dans les cas de PB corticorésistantes. Actuellement une étude du groupe Bulles de la SFD est en cours sur 300 patients (essai PB3) visant à comparer l'efficacité du méthotrexate associé à une corticothérapie locale versus corticothérapie locale seule (54). Les résultats préliminaires de cette étude sont en faveur d'une efficacité supérieure de l'association méthotrexate et corticothérapie locale versus corticothérapie locale seule (rémission complète à 9 mois de 75.4% versus 56.8%) avec un taux

de rechute moins élevé (25% versus 42.5%). Cependant, les critères d'inclusion de cette étude n'autorisaient que 20% des patients sélectionnés à participer à l'étude, c'est-à-dire les patients en meilleur état général, et reflétant ainsi mal la réalité de la pratique.

6.2.2 *Azathioprine*

L'azathioprine a longtemps été utilisé comme traitement adjuvant dans la prise en charge de la PB, soit à visée d'épargne cortisonique, soit en cas de PB résistante, avec des doses comprises entre 1 et 3 mg/kg/jour.

Cependant ce traitement en association à de la méthylprednisolone a montré un taux d'effets indésirables plus élevé, notamment hématologiques, ainsi qu'une absence de supériorité en termes d'efficacité par rapport à la méthylprednisolone seule (55).

6.2.3 *Mycophénolate mofétil*

Ce traitement est mieux toléré que l'azathioprine en traitement adjuvant, avec une efficacité qui semble similaire (55). La dose usuelle est de 1.5 à 2 g/jour. Cependant aucune étude contrôlée n'a comparé son efficacité à celle de la corticothérapie (56).

6.2.4 *Cyclophosphamide*

Le cyclophosphamide peut être utilisé en seconde intention dans les PB multi-bulleuses réfractaires à la corticothérapie, à visée d'épargne cortisonique. Le risque carcinogène à long terme, ainsi que la fréquence élevée des effets secondaires médullaires limitent son utilisation. Son efficacité n'a jamais été prouvée lors d'études contrôlées, mais repose uniquement sur des séries de cas (57).

6.3 Antibiotiques et apparentés :

6.3.1 Dapsone

La dapsone à des doses variant de 50 à 100 mg/jour a montré une efficacité limitée en traitement d'attaque de la PB lorsqu'elle est utilisée seule (58). Elle est donc le plus souvent utilisée en association à une corticothérapie locale ou systémique, à visée d'épargne cortisonique. Dans une étude qui comparait l'association méthylprednisolone et dapsone versus méthylprednisolone et azathioprine, l'épargne cortisonique semblait être plus élevée avec la dapsone qu'avec l'azathioprine avec une efficacité et une tolérance comparable (59).

Les effets indésirables de la dapsone sont majoritairement hématologiques, pouvant être sévères chez les sujets âgés.

6.3.2 Cyclines

Dans le traitement de la PB, les cyclines utilisées sont la tétracycline (200 mg/jour) et la doxycycline (100 mg/jour) . Elles sont la plupart du temps utilisées en association soit au nicotinamide soit à la corticothérapie locale (60,61).

Récemment, une étude de non infériorité multicentrique, randomisée, contrôlée, a comparé la doxycycline à 200 mg par jour versus une corticothérapie systémique à 0.5 mg/kg/jour de prednisolone, en traitement de première intention de la PB. Cette étude retrouvait une non infériorité de la doxycycline par rapport à la corticothérapie orale en termes d'efficacité, avec un taux d'effets indésirables inférieur (62). Cependant, dans cette étude une corticothérapie locale utilisée uniquement sur les lésions était acceptée, et la marge de non infériorité retenue était assez large, avec une différence absolue acceptable de 25% entre les deux traitements.

6.4 Traitements immunomodulateurs :

6.4.1 *Immunoglobulines polyvalentes*

Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (Ig IV) ont été utilisées en traitement adjuvant dans certaines PB résistantes aux traitements conventionnels (63). La dose utilisée était de 2 g/kg tous les mois. Une étude a montré une différence significative en termes d'efficacité avant et après traitement, sans effets indésirables graves, permettant également une épargne cortisonique (64). Leur effet semble cependant suspensif et transitoire.

6.4.2 *Échanges plasmatiques*

Les échanges plasmatiques sont notamment utilisés à visée d'épargne cortisonique. Les études sur l'efficacité d'un tel traitement sont contradictoires : un essai randomisé retrouvait un taux de contrôle plus élevé dans le groupe échange plasmatique et prednisolone versus prednisolone seule (65), tandis qu'un autre essai retrouvait l'absence de bénéfice de l'association versus prednisolone (66).

6.5 Anticorps monoclonaux

6.5.1 *Omalizumab*

L'omalizumab est un anticorps monoclonal anti IgE utilisé dans l'asthme et l'urticaire chronique spontanée. Le rationnel de son utilisation dans la prise en charge des PB repose sur i) l'existence de lésions urticariennes parfois prédominantes, ii) l'existence d'IgE anti-BP180 et anti-BP230, et iii) la présence d'un taux élevé d'IgE chez les patients atteints de PB non traités (67). Plusieurs case reports et séries de cas ont décrit une efficacité de ce traitement dans le cas de PB réfractaires(68–70). La majorité des patients traités efficacement présentaient une hyperéosinophilie et un taux d'IgE élevé avant traitement. Dans ces différents cas, les effets indésirables étaient peu fréquents. Des études contrôlées complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer la place de ce traitement dans la stratégie thérapeutique d'une part, et de confirmer son efficacité et sa bonne tolérance d'autre part.

6.5.2 *Rituximab*

Il s'agit d'un anticorps anti CD20 utilisé notamment dans la prise en charge des lymphomes B, du pemphigus, de la polyarthrite rhumatoïde, du purpura thrombopénique idiopathique ou encore du lupus érythémateux. Son efficacité dans la prise en charge de la PB a fait l'objet de plusieurs publications récentes (71–73). Cette étude de 2019 (74) retrouvait une efficacité dans 100% des cas à 3 mois, avec 53% de contrôle sans traitement ou sous traitement minimal à 2 ans. Dans cette étude, l'efficacité était corrélée à la diminution des taux d'anticorps anti BP180 et anti BP230. Par ailleurs, l'association rituximab et prednisolone 0.5 mg/kg/jour était plus efficace que la prednisolone seule dans une autre étude (72).

La dose et la fréquence d'administration du rituximab sont variables selon les études.

Des essais contrôlés sur de plus grands effectifs seront nécessaires afin de confirmer cette efficacité, de préciser le schéma d'utilisation de ce traitement, et enfin d'en définir la place dans la stratégie thérapeutique.

6.6 Mesures générales :

En association avec les différentes thérapeutiques citées, les soins locaux sont primordiaux, comprenant la réalisation de bains antiseptiques, de bains d'amidon, et des soins de pansements notamment lors de lésions érosives étendues.

Les mesures associées à la corticothérapie systémique sont indiquées : supplémentation vitamino-calcique, régime pauvre en sel et en sucre, supplémentation potassique.

Un régime hyperprotidique et hypercalorique doit être mis en place en cas de dénutrition avérée afin de favoriser la cicatrisation.

Dans tous les cas, le calendrier vaccinal doit être mis à jour, et comporter en plus la réalisation des vaccinations antipneumococcique et antigrippale en cas de traitement immunosuppresseur ou de corticothérapie systémique.

6.7 Stratégies thérapeutiques :

Un travail de thèse récent a proposé une révision de la prise en charge thérapeutique de la PB pour l'élaboration du prochain PNDS. Les stratégies thérapeutiques évoquées dépendent de la sévérité de la PB (75).

6.7.1 PB multi-bulleuses

En première intention, le traitement repose sur la corticothérapie locale très forte seule (30 g/jour, ou 20 g/jour si poids <45kg), ou en association au méthotrexate en l'absence de contre-indication. Dans les cas où le contrôle de la maladie n'est pas obtenu à 15 jours de traitement, la posologie de la corticothérapie locale doit être augmentée à 40 g/jour, ou 30 g/jour si la posologie était auparavant de 20 g/jour.

En cas d'échec malgré l'augmentation des doses de la corticothérapie locale, plusieurs options sont possibles :

- Ajout d'une corticothérapie orale à la dose de 0.5 mg/kg/jour de prednisone
- Ajout d'un immunosuppresseur (si corticothérapie locale seule initialement) : méthotrexate, ou mycophénolate mofétil plutôt qu'azathioprine.
- Ajout d'autres thérapeutiques au cas par cas : rituximab, omalizumab, Ig IV

Les propositions de l'EADV retiennent également comme alternative de première intention la corticothérapie systémique à la dose de 0.5 mg/kg/jour de prednisone, seule.

6.7.2 PB pauci-bulleuses

En première intention, les options citées sont :

- Corticothérapie locale très forte seule (20 g/jour de clobétasol, ou 10 g/jour si poids <45kg)
- Corticothérapie orale à 0.5 mg/kg/jour de prednisone
- Corticothérapie locale forte ou très forte en association aux tétracyclines, en cas de contre-indication à la corticothérapie générale et/ou au méthotrexate
- Corticothérapie locale très forte et méthotrexate

En l'absence d'efficacité après 15 jours de traitement, la corticothérapie locale doit être augmentée à 30 voire 40 g/jour. En cas d'échec malgré l'augmentation des doses de corticothérapie locale, les options proposées sont :

- Ajout d'une corticothérapie orale à 0.5 mg/kg/jour de prednisone
- Ajout de doxycycline à 200 mg/jour
- Ajout d'un immunosuppresseur : méthotrexate, ou mycophénolate mofétil plutôt qu'azathioprine
- Ajout au cas par cas de rituximab, d'omalizumab, d'Ig IV

7 MATERIEL ET METHODES :

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle multicentrique réalisée dans 34 centres de dermatologie dans 8 pays européens : Allemagne, Bulgarie, France, Grèce, Italie, Pays-Bas, Pologne, République Tchèque. Cette étude a été approuvée par les comités d'éthiques de l'ensemble des centres participants.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients ayant une PB nouvellement diagnostiquée d'après les critères suivants :

a) 3 des 4 caractéristiques cliniques de Vaillant suggérant une PB : i) un âge supérieur à 70 ans, ii) absence d'atteinte préférentielle de la tête et du cou, iii) absence d'atteinte muqueuse, iv) absence de cicatrices atrophiques

b) la présence d'une bulle sous-épidermique à l'examen histologique d'une biopsie cutanée ou une image histologique compatible (spongieuse à éosinophiles, margination des éosinophiles le long de la jonction dermo-épidermique)

c) la présence de dépôts linéaires d'IgG et/ou C3 le long de la jonction dermo-épidermique en IFD

- Décision de l'investigateur de traiter le patient avec une dose initiale de 0.5 mg/kg/j de prednisone, suivie d'une diminution des doses de corticoïdes selon les recommandations de l'EADV

- Patient pouvant être suivi pendant un an selon le calendrier de suivi proposé dans les recommandations EADV

- Remise d'un document d'information au patient ou de son tuteur légal

Tous les critères d'inclusion étaient nécessaires pour inclure un patient dans l'étude.

Les résultats immuno-sérologiques supplémentaires (IFI, immunoblot, ELISA) étaient facultatifs.

Les critères de non inclusion étaient :

- Atteinte muqueuse prédominante ou exclusive suggérant le diagnostic de type pemphigoïde cicatricielle
- Pemphigoïde gravidique
- Dermatose à IgA linéaire
- Lésions cutanées suggérant le diagnostic d'épidermolyse bulleuse acquise (fragilité cutanée, atrophie, grains de milium)
- PB localisée
- Affections médicales graves et/ou non contrôlées associées telles que le diabète, l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires, qui, dans l'esprit de l'investigateur, contre-indiquaient l'utilisation de la prednisone à 0.5 mg/kg/jour
- Traitement concomitant par corticothérapie orale ou locale, dapsons, traitement immunosuppresseur (ou tout autre médicament potentiellement efficace sur la PB) prescrit pour une pathologie dermatologique ou non dermatologique associée.

Les patients atteints de PB localisée étaient exclus puisqu'il existe un consensus dans la pratique clinique pour traiter ces patients par corticothérapie locale plutôt qu'orale.

Les patients ayant été traités pendant moins de 14 jours avant le diagnostic de PB avec de faibles doses de corticoïdes topiques (clobétasol ≤ 10 g/j ou autre corticoïde topique de faible puissance quelle que soit la dose journalière) ou avec une dose de prednisone orale ≤ 0.3 mg/kg/j pouvaient être inclus du fait de l'utilisation fréquente de tels traitements en médecine générale devant une éruption cutanée prurigineuse et de l'inefficacité avérée de ces faibles doses.

Selon les recommandations EADV, il était proposé que les patients soient traités avec une dose initiale de prednisone de 0.5 mg/kg/j. Le contrôle de la maladie était défini comme le premier jour où aucune nouvelle lésion ou prurit n'était constaté, avec un début de cicatrisation des lésions préexistantes.

Les recommandations EADV proposaient que la dose initiale de prednisone soit d'abord réduite 15 jours après l'obtention du contrôle de la maladie. Ensuite, les doses de prednisone devaient être diminuées graduellement dans le but d'arrêter le traitement ou de maintenir un traitement minimal (0.1 mg/kg/j) dans les 6 mois suivant le début du traitement.

Les patients qui n'obtenaient pas le contrôle de la maladie dans les 3 semaines avec 0.5 mg/kg/j de prednisone devaient être traités en augmentant la dose de prednisone jusqu'à 0.75 mg/kg/j ou 1 mg/kg/j, selon les recommandations et l'avis de l'investigateur.

Les investigateurs étaient libres de choisir le moment opportun pour arrêter la corticothérapie orale. Selon les recommandations de l'EADV, l'interruption du traitement était proposée chez les patients exempts de tout symptôme depuis au moins 3 mois sous traitement minimal (0.1 mg/kg/j).

La rémission complète sous traitement minimal (*complete remission on minimal therapy*, CROMT) ou sans traitement (*complete remission off therapy*, CROT) correspondait à l'absence de prurit et de nouvelles lésions avec une dose <0.1 mg/kg/jour de prednisone ou sans traitement respectivement, depuis au moins 2 mois.

La prise de traitements concomitants tels que les corticoïdes topiques, la dapsons, les tétracyclines, les immunosuppresseurs, les Ig IV ou tout autre traitement potentiellement efficace sur la PB était interdite au moment de l'inclusion (critères de non inclusion). S'agissant d'une étude non interventionnelle, les investigateurs étaient libres de traiter leurs patients comme ils l'entendaient après le début de la corticothérapie orale. Les investigateurs étaient notamment libres d'augmenter la posologie de la corticothérapie orale ou d'ajouter d'autres traitements chez les patients non contrôlés par le schéma initial, en cas d'effets indésirables liés à la corticothérapie orale ou chez les patients en rechute. Ces patients étaient alors considérés comme en « échec de la stratégie thérapeutique ».

Pour le calcul du nombre d'effets indésirables, un même effet indésirable n'était comptabilisé qu'une seule fois même si sa survenue se répétait au cours du suivi.

Le taux de contrôle de la maladie estimé à J21 était de 75%. Ainsi, pour obtenir un intervalle de confiance à 95% inférieur à 7%, nous devions inclure 200 patients.

Le suivi des patients comprenait 9 visites médicales : une visite toutes les semaines pendant 1 mois, puis une visite mensuelle pendant 2 mois, et enfin une visite tous les 3 mois jusqu'à un an. Les caractéristiques cliniques initiales des patients étaient recueillies lors de l'inclusion : âge, sexe, score BPDAI, indice de Karnofsky. Les patients étaient classés en 3 sous-groupes de sévérité selon leur score BPDAI : PB légère (BPDAI < 20), modérée (BPDAI entre 20 et 56) et sévère (BPDAI > 56). À chaque visite les informations concernant le contrôle de la maladie, la survenue d'une éventuelle rechute, les modifications thérapeutiques et la survenue d'effets indésirables étaient récupérées.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel Graph Pad Prism version 6.0 (San Diego, Californie, USA). Pour les variables quantitatives, le t-test de Student était utilisé pour comparer les moyennes de deux groupes. Le test ANOVA et le test de Kruskal-Wallis étaient respectivement utilisés pour comparer les moyennes et les médianes des trois groupes. Le test du Chi² était utilisé pour comparer les variables qualitatives. Les proportions absolues étaient estimées avec leur intervalle de confiance à 95% correspondants. Des courbes de ROC étaient réalisées afin de déterminer les valeurs seuils prédictives d'une bonne efficacité et d'une bonne tolérance en utilisant l'indice de Karnofsky, le score BPDAI et le taux d'anticorps anti BPAG2. La valeur permettant d'obtenir la somme la plus élevée de sensibilité et de spécificité était retenue comme valeur seuil. Enfin, la méthode de Kaplan-Meier était utilisée pour le calcul des taux de survie et le test du Log-Rank pour comparer les taux de survie. Pour l'ensemble des analyses, une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

8 RESULTATS :

8.1 Caractéristiques des patients :

Au total, 311 patients ont été sélectionnés. Parmi eux, 111 ont été exclus, les causes de l'exclusion étaient les suivantes :

- Comorbidités contre indiquant une CTC = 36
- AEG = 29
- PB jugée pas assez sévère = 15
- Refus de consentement = 8
- Non spécifié = 7
- PB trop sévère = 6
- Patients traités au préalable par DC ou CTC = 6
- Inclusion dans d'autres protocoles = 2
- Suivi prévisible aléatoire = 2

Parmi les patients exclus, 82 d'entre eux ont été traités par dermocorticoïdes, soit 73.9% (IC95% : 65-81.2%).

200 patients ont donc pu être inclus, les données ont pu être analysées pour 184 d'entre eux (*Figure 8*).

L'âge et le score BPDAI étaient comparables entre les deux groupes, alors que les patients non inclus avaient un indice de Karnofsky plus bas ($p < 0.001$).

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients :

Caractéristiques :		Patients inclus	Patients non inclus	
Age (moy ± DS)		81.1±8.8	80.3±9	p=0.45
Sexe				
	Femme	107		
	Homme	69		
	NC	8		
Karnofsky (moy ± DS)		71±19.8	59.7±22	p<0.0001
Type de PB				
	Légère	24		
	Modérée	108		
	Sévère	52		
BPDAI (moy ± DS)		47.3±28.9	40.1±27	P=0.053

Le score BPDAI moyen était de 14.33 ± 4.61 chez les patients avec une PB légère (BPDAI <20), de 36.94 ± 10.75 chez les patients avec une PB modérée (BPDAI entre 20 et 56) et de 83.58 ± 24.79 chez les patients avec une PB sévère (BPDAI >56).

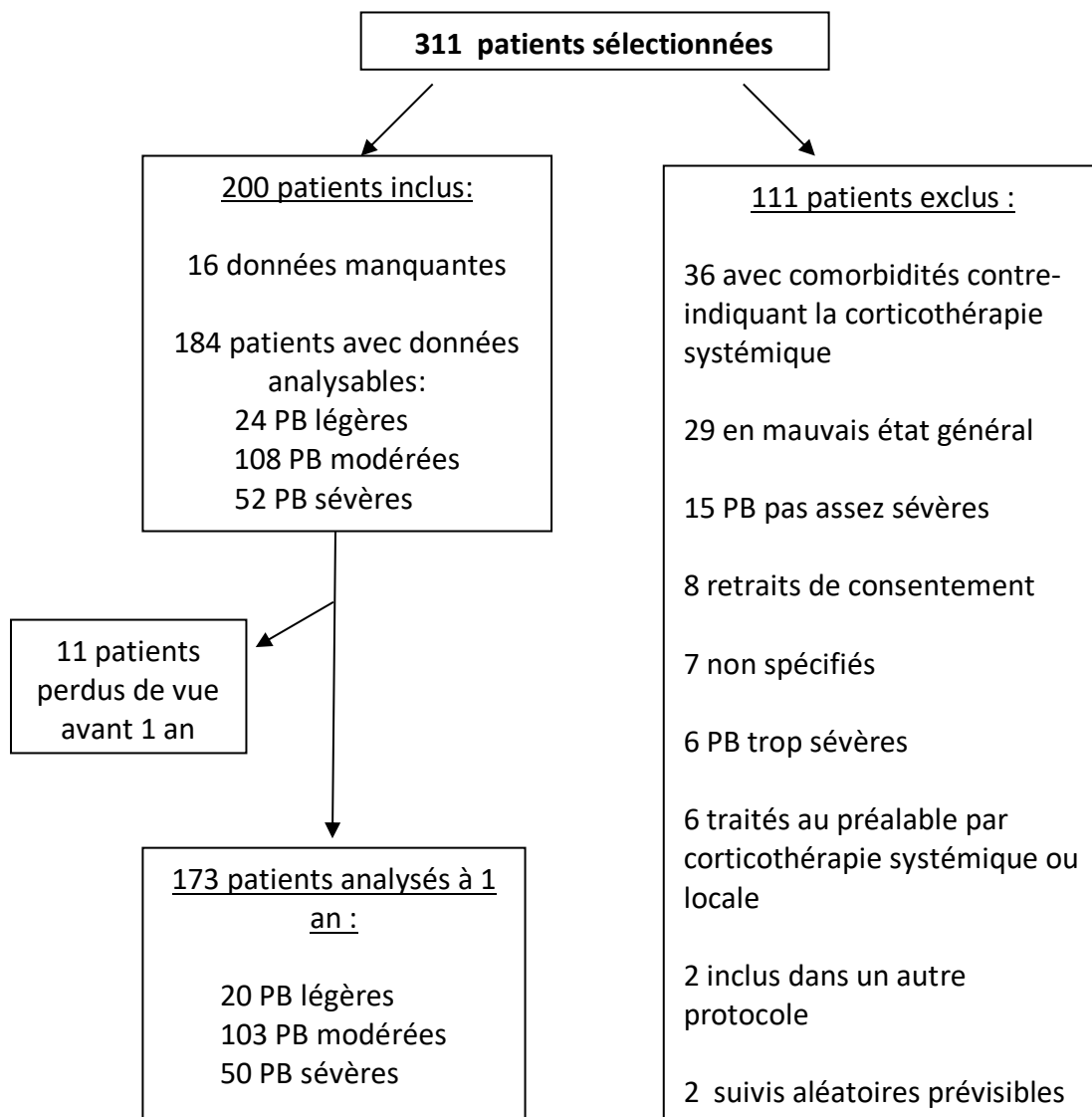


Figure 8 : Flow chart

8.2 Efficacité :

8.2.1 *Contrôle de la maladie à J21*

116 des 184 patients évalués étaient contrôlés à J21, soit 63% (IC95% : 55.9-69.7%). Parmi les patients contrôlés à J21, on retrouvait 18 des 24 PB légères (75% ; IC95% : 54.8-88.3%) contre 75 des 108 PB modérées (69.4% ; IC95% : 60.2-77.4%) et 23 des 52 PB sévères (44.2% ; IC95% : 31.6-57.7%) avec une différence significative ($p=0.0036$). En comparant le groupe des PB légères et modérées versus le groupe des PB sévères, le taux de contrôle à J21 était de 70.45% (IC95% : 62.2-77.6%) versus 44.2% (IC95% : 31.6-57.7%), soit un risque relatif de succès de 1.59 (IC95% : 1.15-2.20) ($p=0.0012$).

Le score BPDAI initial était significativement plus faible chez les patients contrôlés à J21 que chez les patients non contrôlés (41.04 ± 23.4 versus 58.5 ± 34.5 ; $p=0.001$). L'âge moyen (81.7 ± 8 vs 79.8 ± 9 ; $p=0.16$) et l'indice de Karnofsky (72.3 ± 19.1 vs 70.1 ± 21 ; $p=0.5$) chez les patients contrôlés et non contrôlés à J21 étaient comparables.

8.2.2 *Contrôle de la maladie à tout moment du suivi*

Sur l'ensemble du suivi 136 patients ont été contrôlés à au moins une des visites, soit 73.9% (IC95% : 67.1-79.7%). On retrouvait parmi eux 20 des 24 PB légères (83.3% ; IC95% : 63.5-93.9%), 86 des 108 PB modérées (79.6% ; IC95% : 71-86.2%) et 30 des 52 PB sévères (57.7% ; IC95% : 44.2-70.1%) avec une différence significative entre les 3 groupes ($p = 0.0066$).

Le délai médian d'obtention du contrôle était de 7 jours (IQR 7-7) chez les PB légères, de 14 jours (IQR 7-21) chez les PB modérées et de 14 jours (IQR 7-15.75) chez les PB sévères ($p=0.001$), (Figure 9).

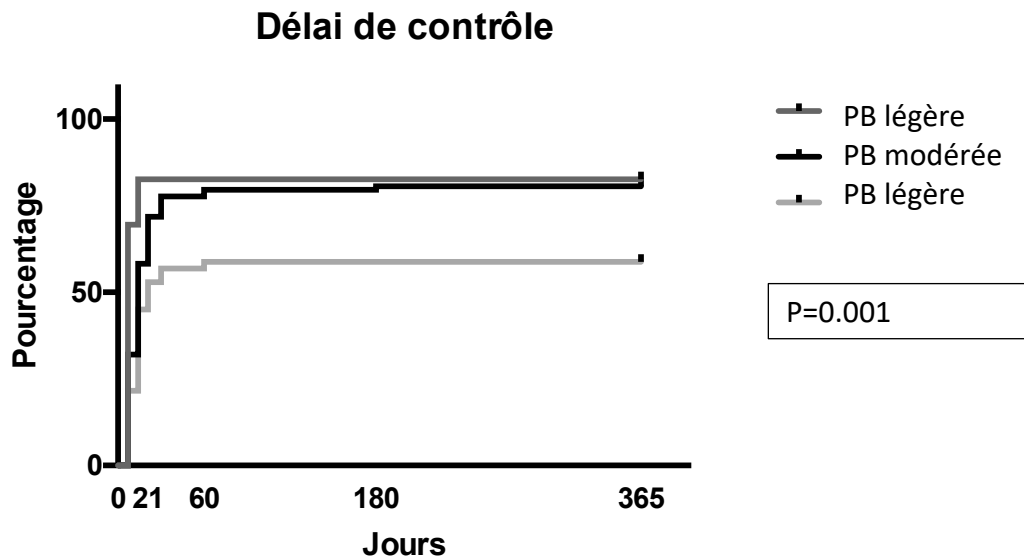


Figure 9 : Délai de contrôle de la maladie chez les patients avec une PB légère, modérée et sévère

Parmi les 136 patients contrôlés à un moment, 90.4% (IC95% : 84.2-94.5%) étaient contrôlés dans les 21 premiers jours du traitement.

8.2.3 Rémission complète à 1 an

Au total 67 des 173 patients suivis jusqu'à un an étaient en RC à la fin de l'année de suivi (38.7% ; IC95% : 31.8-46.2%) parmi lesquels 48 étaient en CROMT (27.7% ; IC95% : 21.6-34.9%) et 19 en CROT (11% ; IC95% : 7.1-16.6%).

Sur ces 173 patients, 20 avaient une PB légère, 103 une PB modérée et 50 une PB sévère.

Parmi les 48 patients en rémission complète sous traitement minimal, 9 avaient une PB légère soit 45% des PB légères (IC95% : 25.8-65.8%), 32 avaient une PB modérée soit 31.1% des PB modérées (IC95% : 22.9-40.6%) et 7 avaient une PB sévère soit 14% des PB sévères (IC95% : 6.6-26.5%) avec une différence significative entre les 3 groupes ($p=0.016$).

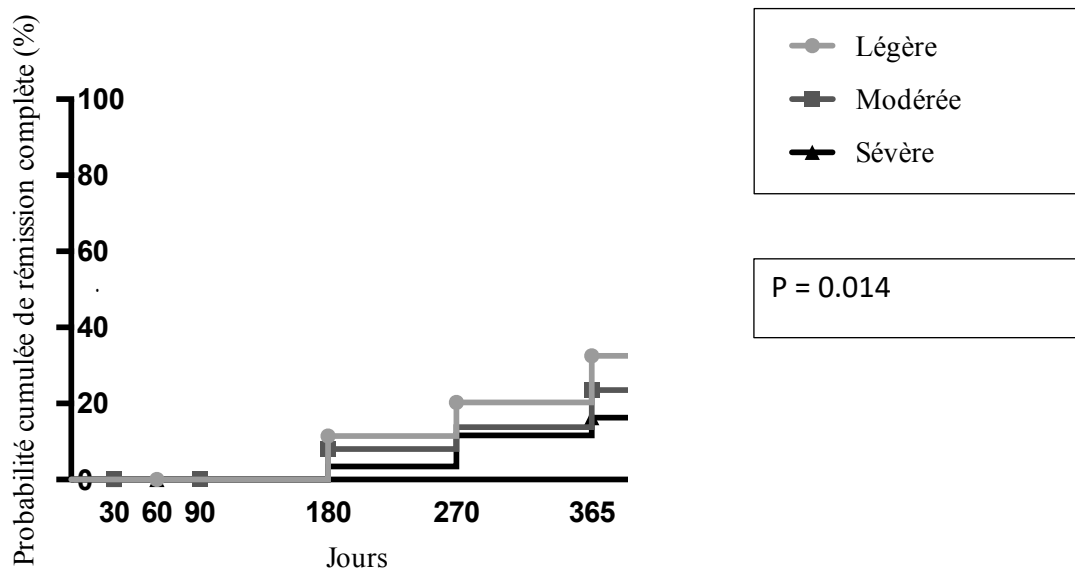
Le délai médian avant l'obtention de la rémission complète sous traitement minimal était de 270 jours (IQR 180-317.5) chez les PB légères, de 270 jours (IQR 180-341.3) chez les PB modérées, et de 270 jours (IQR 180-365) chez les PB sévères ($p=0.8$).

Parmi les 19 patients en rémission complète sans traitement, 2 avaient une PB légère soit 10% des PB légères (IC95% : 1.6-31.3%), 10 avaient une PB modérée (9.7% ; IC95% : 5.2-17.1%) et 7 une PB sévère (14% ; IC95% : 6.6-26.5%) ($p=0.7$).

Le délai médian de rémission complète sans traitement était de 365 jours (IQR 365-365) pour les PB légères, de 365 jours (IQR 365-365) pour les PB modérées, de 270 jours (IQR 270-365) pour les PB sévères ($p = 0.002$).

Ainsi, 11 des 20 PB légères suivies jusqu'à un an (55% ; IC95% : 34.2-74.2%) étaient en RC à 1 an contre 42 des 103 PB modérées (40.8% ; IC95% : 31.8-50.4%) et 14 des 50 PB sévères (28% ; IC95% : 17.4-41.8%) sans différence significative entre les 3 groupes ($p=0.089$).

Le délai de RC sous traitement minimal ou sans traitement était de 270 jours (IQR 180-365) pour les PB légères, de 270 jours (IQR 180-365) pour les PB modérées, et de 270 jours (IQR 247.5-365) pour les PB sévères ($p= 0.9$).



Jours	0	30	60	90	180	270	365
Légère	24	24	22	21	19	18	18
Modérée	108	104	102	98	91	87	86
Sévère	52	48	46	43	41	39	39

Figure 10 : Probabilité cumulée (%) d'obtenir une rémission complète chez les patients avec une PB légère, modérée et sévère, estimée par la méthode de Kaplan-Meier

8.2.4 Suivi

Le traitement initial par corticothérapie orale seule a été modifié ou arrêté en cours d'étude chez 83 des 173 patients (47.9% ; IC95% : 40.7-55.4%). Il s'agissait de 9 patients avec une PB légère (45% ; IC95% : 25.8-65.8%), 45 avec une PB modérée (43.7% ; IC95% : 34.5-53.3%) et 29 avec une PB sévère (58% ; IC95% : 44.2-70.6%) (p=0.12).

Les motifs de modification de la corticothérapie orale étaient :

- Efficacité insuffisante (malades non contrôlés ou en rechute après contrôle de la maladie) chez 65 patients
- Le motif n'était pas précisé chez 11 patients
- Intolérance chez 6 patients.
- Erreur de prescription chez 1 patient

Chez 73 des 83 patients (87.9% ; IC95% : 79-93.5%), le traitement administré était une corticothérapie locale seule (51 patients) ou en association avec d'autres traitements de la PB (22 patients). Dix patients ont reçu un traitement autre que la corticothérapie locale : immunosuppresseurs chez 8 patients, dapsone chez 1 patient et cycline chez 1 patient.

Le score BPDAI initial était significativement plus élevé chez les patients ayant nécessité une modification thérapeutique que chez les patients ayant poursuivi le schéma initial (53.3 ± 32 vs 42.8 ± 28 $p=0.02$).

Finalement, l'augmentation des doses de corticoïdes au-delà de 0.5 mg/kg/j en cas d'inefficacité recommandée par l'EADV a été réalisée chez 2 patients.

8.2.5 *Rechutes*

8.2.5.1 *Après contrôle de la maladie*

Parmi les 136 patients ayant obtenu un contrôle de leur maladie à un moment du suivi sans autre traitement, 42 ont rechuté (30.9% ; IC95% : 23.7-39.1%), et 3 ont été perdus de vue. Parmi les 42 rechuteurs, on retrouvait 6 PB légères sur les 20 contrôlées (30% ; IC95% : 14.3-52.1%), 28 des 86 PB modérées contrôlées (32.6% ; IC95% : 23.6-43.1%) et 8 sur les 30 PB sévères (26.7%) ($p=0.83$).

Dans 30 cas le traitement a été modifié (71 %), dans 2 cas la corticothérapie a été augmentée (5%), dans 10 cas le schéma thérapeutique a été poursuivi (24%).

Le délai médian de rechute était de 128 jours (IQR 53-352.8) chez les PB légères, 56.5 jours (IQR 46-173) chez les PB modérées, 60 jours (IQR 41.5-218) chez les PB sévères (p=0.3)

8.2.5.2 Après rémission complète

Au cours du suivi, 80 des 184 patients (43.5%, IC95% : 36.5-50.7%) ont obtenu une rémission complète sous traitement minimal ou sans aucun traitement à un moment du suivi.

Sur ces 80 patients 10 ont rechuté précocement après leur rémission complète, 1 est décédé avant la fin de l'année de suivi, 2 patients ont été perdus de vue.

8.3 Tolérance :

8.3.1 Survie à 1 an

Après 1 an de suivi, 30 patients sur 173 suivis jusqu'à un an sont décédés (17.3% ; IC95% : 12.4-23.7%) et 11 ont été perdus de vue. Sur ces 173 patients, 20 avaient une PB légère, 103 une PB modérée et 50 une PB sévère.

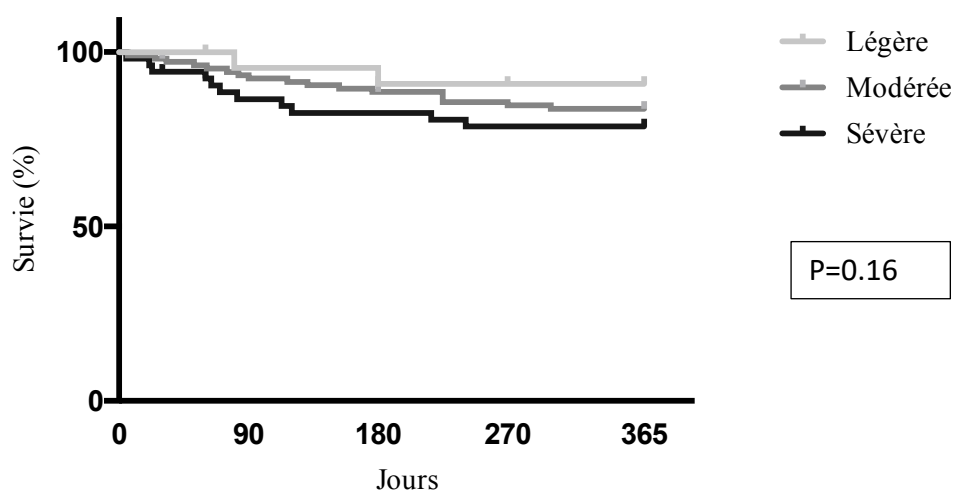
Les caractéristiques des patients perdus de vue étaient comparables à celles du reste de la population : l'âge moyen était de 81.5 ± 7.8 versus 81.2 ± 8.8 (p=0.8), l'indice de Karnofsky moyen était de $72.5\% \pm 21.9$ versus 70.8 ± 20 (p=0.8), et le score BPDAI moyen de 38.4 ± 8.7 versus 47.6 ± 28.8 (p=0.36). La médiane de suivi des patients perdus de vue était de 60 jours (IQR 60-180). Sur les 11 patients perdus de vue 5 avaient retiré leur consentement, 4 ont été perdus de vue après un changement de traitement pour une corticothérapie locale, 2 ont été perdus de vue après rémission complète à 6 mois et à 9 mois.

Parmi les 30 patients décédés, 2 avaient une PB légère, 17 une PB modérée et 11 une PB sévère.

La cause du décès était connue pour 10 patients : 4 sont décédés d'un cancer, 1 d'un syndrome occlusif, 2 d'un AVC, 2 de choc septique et 1 patient d'un infarctus du myocarde.

Ainsi, le taux de survie à 1 an était de 90% (IC95% : 68.7-98.4%) chez les PB légères, 83.5% (IC95% : 75.05-89.5%) chez les PB modérées et de 78% (IC95% : 64.6-87.4%) chez les PB sévères (p= 0.16), (Figure 11).

L'âge et le score BPDAI chez les patients décédés comparés aux patients vivants lors de la dernière évaluation n'étaient pas significativement différents (83 ans \pm 11 versus 81 \pm 7 p=0.2) (BPDAI 53.5 \pm 30 vs 46 \pm 27 p=0.2) tandis que l'indice de Karnofsky était significativement plus bas chez les patients décédés (59 \pm 17 versus 73 \pm 19 p=0.0006) .



Jours	0	14	21	30	60	90	180	270	365
PB légère	24	24	24	24	22	21	19	18	18
PB modérée	108	107	107	104	102	98	91	87	86
PB sévère	52	51	50	48	46	43	41	39	39

Figure 11 : Courbes de survie (%) chez les patients avec une PB légère, modérée et sévère, estimée par la méthode de Kaplan-Meier

8.3.2 Effets indésirables

Au total 253 effets indésirables ont été notifiés au cours du suivi, chez 98 patients dont 12 avec une PB légère (35 effets indésirables), chez 56 patients avec une PB modérée (140 effets indésirables) et 30 avec une PB sévère (78 effets indésirables).

80 effets indésirables étaient de grade 3-4, chez 52 patients dont 7 avec une PB légère (12 effets indésirables), 30 avec une PB modérée (3 effets indésirables) et 15 avec une PB sévère (25 effets indésirables). Le nombre moyen d'effets indésirables sévères par patient était donc de 0.50 ± 0.93 chez les PB légères, de 0.39 ± 0.70 chez les PB modérées et de 0.48 ± 0.94 chez les PB sévères ($p=0.6$).

L'âge (82 ± 7 versus 81.7 ± 8 ; $p = 0.8$) était comparable chez les patients ayant eu un effet indésirable sévère et chez ceux n'en ayant pas eu. L'indice de Karnofsky (77 ± 18 versus 66.7 ± 19.8 ; $p = 0.01$) était lui plus élevé chez les patients ayant eu un effet indésirable sévère.

82% des effets indésirables étaient en lien avec la corticothérapie systémique selon les investigateurs.

Le taux d'effets indésirables tous grades confondus par patient était de 1.46 ± 2.2 chez les patients avec une PB légère versus 1.3 ± 1.7 chez les patients avec une PB modérée et de 1.5 ± 1.7 chez les patients avec une PB sévère ($p=0.7$).

L'âge (80.5 ± 8.8 versus 81.7 ± 9 $p=0.4$) était comparable chez les patients ayant eu un effet indésirable et chez ceux n'en ayant jamais eu au cours du suivi, contrairement à l'indice de

Karnofsky qui était significativement plus bas chez les patients n'ayant pas eu d'effet indésirable (75.4 ± 19.6 vs 66.7 ± 19.8 $p=0.0058$).

Tableau 2 : Effets indésirables survenus au cours du suivi :

Type d'effet indésirable	Nombre N=253	Pourcentage
Infections	38	15%
Erysipèle	9	
Candidose/dermatophytie limitée	5	
Pneumonie (hospitalisée)	5	
Infection cutanée bactérienne superficielle	5	
Infection urinaire basse non compliquée	4	
Bronchite	3	
Abcès	3	
Autres infections bactériennes	1	
Autres mycoses	1	
Zona limité	1	
Herpès extensif	1	
État général	12	4.7%
Asthénie/anorexie	6	
Perte d'autonomie	2	
Autres	4	
Cardio-vasculaires	46	18.2%
Hypertension artérielle	19	
Œdèmes des membres inférieurs	6	
Trouble du rythme	6	
Insuffisance cardiaque modérée	4	
Insuffisance cardiaque sévère	3	
Thrombose veineuse profonde	3	
Embolie pulmonaire	1	
Angor	1	
Autres	3	
Psychiatriques	13	5.1%
Syndrome délirant	5	
Symptômes dépressifs mineurs	4	
Agitation	2	
Syndrome confusionnel	2	
Musculo-squelettiques	13	5.1%
Myopathie avec perte d'autonomie	2	

Myopathie non compliquée	1	
Tassement vertébral	1	
Fracture du fémur	1	
Autres	6	
Neurologiques	12	4.7%
AVC	1	
AVC avec coma ou trouble de la conscience	1	
Autres	10	
Endocrinologiques	60	23.7%
Aggravation DNID avec introduction d'insuline	23	
Aggravation DNID sans introduction d'insuline	11	
Aggravation DID	10	
Hyperglycémie	6	
Syndrome cushingoïde	7	
Apparition DNID	2	
Apparition DID	1	
Troubles hydro-électrolytiques	25	9.9%
Dysnatrémie non compliquée	8	
Insuffisance rénale fonctionnelle	6	
Dysnatrémie sévère	2	
Insuffisance rénale aiguë	2	
Aggravation insuffisance rénale chronique	2	
Hypokaliémie non compliquée	1	
Autres	4	
Digestifs	16	6.5%
Gastrite	5	
Oesophagite	3	
Ulcère gastrique ou duodénal	1	
Constipation	1	
Hémorragie digestive	1	
Autres	5	
Cutanés	18	7,1%
Hypertrichose	4	
Purpura	3	
Escarre	1	
Atrophie cutanée modérée	1	
Atrophie cutanée sévère	1	
Autres	8	

Tableau 3 : Effets indésirables sévères survenus au cours du suivi :

Effets indésirables grades 3-4	Nombre N=80	Pourcentage
Infections :	15	19%
Erysipèle	9	
Pneumonie avec hospitalisation	5	
Herpès extensif	1	
Altération de l'état général :	6	8%
Perte d'autonomie	2	
Asthénie ou anorexie sévère	4	
Cardio-vasculaires :	13	16%
Insuffisance cardiaque sévère	3	
Thrombose veineuse profonde	3	
Embolie pulmonaire	1	
Trouble du rythme	6	
Psychiatriques :	7	9%
Syndrome confusionnel	2	
Syndrome délirant avec hospitalisation	5	
Musculo-squelettiques :	3	4%
Myopathie avec perte d'autonomie	2	
Fracture du fémur	1	
Neurologiques :	2	2,5%
AVC	1	
AVC avec coma ou trouble de la conscience	1	
Endocrinologiques :	24	29%
Aggravation DNID avec introduction d'insuline	23	
Apparition d'un DID	1	
Hydro-électrolytiques :	8	10%
Déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle	6	
Dysnatrémie sévère	2	
Gastro-entérologique :	2	2,5%
Ulcère gastro duodéal	1	
Hémorragie digestive	1	

8.4 Facteurs prédictifs de succès :

8.4.1 Indice de Karnofsky et survenue d'un décès

Concernant la valeur prédictive de l'indice de Karnofsky par rapport à la survenue d'un décès dans l'année de suivi, l'aire sous la courbe vaut 0.71 (IC 95 % : 0.60 – 0.82 ; $p=0.0003$). La valeur seuil optimale est déterminée par le point le plus éloigné de la diagonale représentant le test d'apport nul. Ce point correspond au maximum de l'indice de Youden ($Se + Sp - 1$). La valeur seuil optimale de l'indice de Karnofsky ainsi retrouvée était de 70, correspondant à une valeur prédictive positive de 0.25 et une valeur prédictive négative de 0.94.

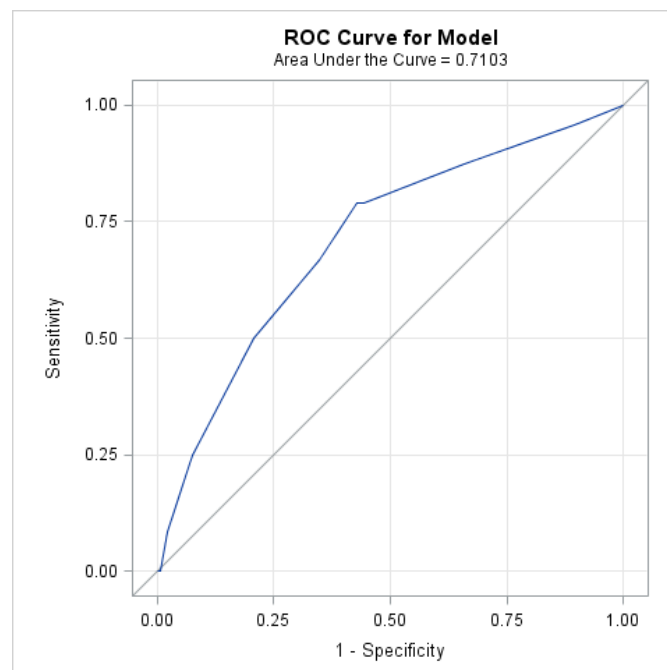


Figure 12 : Courbe ROC de la valeur prédictive de l'indice de Karnofsky par rapport à la survenue d'un décès au cours de l'année de suivi

8.4.2 Score BPDAI et obtention du contrôle de la maladie à J21

Concernant la valeur prédictive du score BPDAI par rapport à l'obtention du contrôle de la maladie à J21, l'aire sous la courbe vaut 0.66 (IC 95 % : 0.57-0.75 ; $p=0.0003$). La valeur seuil optimale, maximum de l'indice de Youden, est de 49, correspondant à une valeur prédictive positive de 0.75 et une valeur prédictive négative de 0.53.

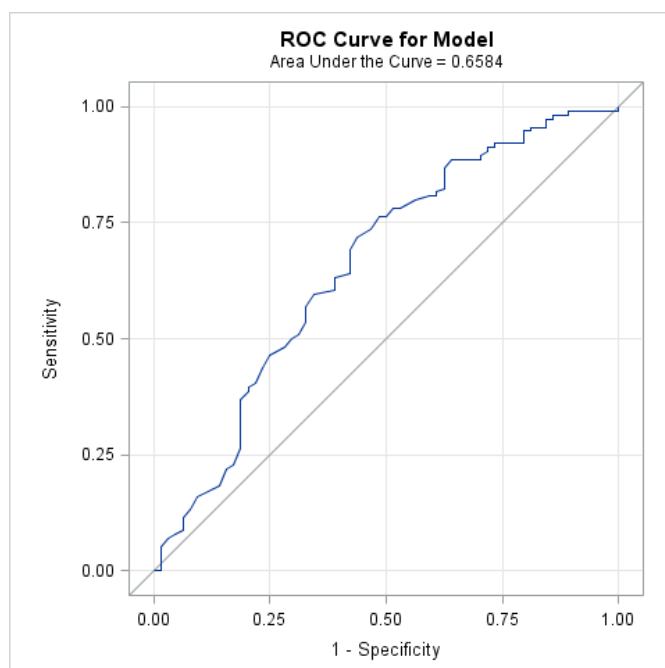


Figure 13 : Courbe ROC de la valeur prédictive du score BPDAI par rapport à l'obtention du contrôle de la maladie à J21

8.4.3 Anticorps anti BPAG2 et obtention du contrôle de la mal

Le dosage ELISA des anti-BPAG2 à l'inclusion n'était pas un critère prédictif de contrôle à J21 (AUC=0.52, IC 95%: 0.43-0.62, $p=0.63$).

8.4.4 Population cible

Au total, si l'on ne retient que les patients présentant un indice de Karnofsky ≥ 70 , l'étude du score BPDAI par rapport au contrôle à J21 pour des patients atteints de PB, l'aire sous la courbe vaut 0.64 (IC 95 % : 0.53-0.75 ; $p=0.0161$). La valeur seuil optimale, maximum de l'indice de Youden, est de 49 correspondant à une valeur prédictive positive de 0.77 et une valeur prédictive négative de 0.50.

Ainsi, les patients atteints de PB en bon état général (Karnofsky ≥ 70) et ayant un BPDAI au diagnostic inférieur à 49, ont 77% de chances d'obtenir un contrôle de la maladie à J21 alors que 50% des patients avec un BPDAI ≥ 50 risquent de ne pas être contrôlés à J21.

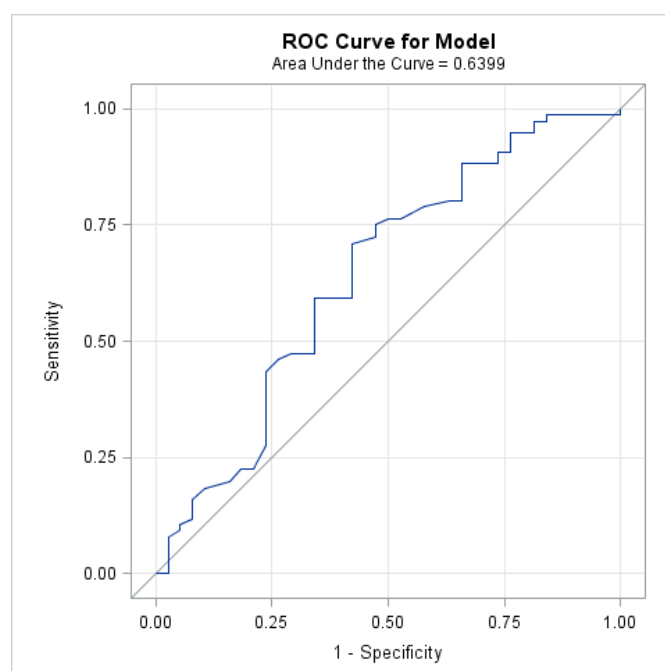


Figure 14 : Courbe ROC de la valeur prédictive du score BPDAI par rapport à l'obtention du contrôle de la maladie à J21 chez des patients avec un indice de Karnofsky ≥ 70

On peut donc retenir qu'un indice de Karnofsky ≥ 70 ainsi qu'un score BPDAI < 50 sont des valeurs prédictives d'une bonne tolérance d'une part, et d'une bonne efficacité d'autre part. Dans notre étude, 35% des patients inclus remplissaient ces deux conditions.

9 DISCUSSION :

Les recommandations de l'EADV de 2015 proposant une corticothérapie orale à la dose de 0.5 mg/kg/jour de prednisone comme traitement de première intention de la PB, en alternative aux dermocorticoïdes, sont basées sur un avis d'experts et sont donc de faible niveau de preuve scientifique. Les objectifs de cette étude étaient donc d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un tel traitement en vie réelle.

Dans cette étude, l'évaluation du traitement par prednisone à 0.5 mg/kg/jour révèle que celui-ci semble efficace dans le cadre de la prise en charge des PB légères et modérées, avec une efficacité inconstante chez les patients atteints de PB sévères.

En effet, le taux de contrôle à J21 était de 75% et 69.4% chez les PB légères et modérées respectivement, avec un taux de contrôle à tout moment du suivi d'environ 80% dans ces deux groupes. 40.8% des patients avec une PB modérée et 55% de ceux avec une PB légère étaient en rémission complète à un an. Le taux de contrôle chez les patients avec une PB légère à modérée dans notre étude est légèrement inférieur à celui retrouvé dans l'étude de Joly et al en 2002, avec un taux de contrôle de 95% dans le groupe corticothérapie orale chez les patients avec une PB pauci-bulleuse (2). Également, le taux de contrôle dans notre étude des PB légères à modérées est inférieur au taux de contrôle de 91% décrit par Williams H. et al dans leur groupe de patients traités par corticothérapie orale à 0.5 mg/kg/jour de prednisone, dans leur étude comparant la doxycycline à des doses moyennes de prednisolone (62).

Par ailleurs, le taux de décès de 10% chez les patients avec une PB légère et de 16.5% chez les patients avec une PB modérée reste faible et paraît donc acceptable dans cette population, de même que les taux de rechute, évalués à 30% et 32.6% respectivement, relativement proche du taux de rechute de 39% décrit dans cette précédente étude (2).

La prednisone à des doses moyennes semble par contre peu adaptée à la prise en charge des patients atteints de PB sévères. En effet, peu d'entre eux étaient contrôlés, avec un taux de

contrôle à J21 et au cours du suivi de 44.2% et 57.7% respectivement, et un taux de rémission complète à un an faible, de seulement 28%. Le taux de mortalité de 22% dans le groupe des PB sévères, était légèrement supérieur à celui retrouvé dans les groupe des patients atteints de PB légères et de PB modérées, sans que cette différence soit significative.

Dans notre étude, le taux de mortalité globale de 17% est identique à celui retrouvé dans le groupe corticothérapie orale de l'étude Williams et al comparant la doxycycline à la corticothérapie orale (62). Il est, par contre, inférieur à celui de 30% retrouvé dans l'étude de Joly et al de 2002 . Cette différence peut s'expliquer par le fait que les patients exclus de notre étude étaient en moins bon état général que les patients inclus, comme l'atteste la différence significative de l'indice de Karnofsky entre les deux groupes (60 ± 22 versus $71\pm 19,8$; $p<0.0001$). Aussi, dans notre étude, les motifs d'exclusions étaient principalement un mauvais état général ou des comorbidités ne permettant pas de débiter une corticothérapie orale selon les investigateurs. Par ailleurs les patients exclus représentaient dans notre étude 35% des patients sélectionnés, contre seulement 7% des patients sélectionnés dans l'étude de Joly et al (2).

En ce qui concerne le taux d'effets indésirables graves survenus au cours de notre étude, chez 30% de nos patients, celui-ci est comparable à celui retrouvé en cas de traitement par corticothérapie locale à forte dose (2). On sait cependant que le taux d'effets indésirables graves est nettement diminué lors de la mise en place d'une corticothérapie locale à dose moyenne, particulièrement indiquée en cas de PB non sévères (45) . La plupart des effets indésirables étaient des effets bien connus de la corticothérapie systémique.

Dans de nombreux cas, le traitement par corticothérapie orale a dû être modifié au cours du suivi : environ 45% des patients avec une PB légère à modérée ont nécessité une

modification thérapeutique, contre 58% des patients avec une PB sévère. Dans la majorité des cas (88%), le traitement introduit comportait une corticothérapie locale, soit seule, soit en association, selon le choix des investigateurs. La raison principale de cette modification thérapeutique était une efficacité insuffisante, ou une rechute sous corticothérapie orale seule.

Aussi, dans notre étude, les taux de contrôle de la maladie restent inférieurs à ceux retrouvés lors de l'utilisation d'une corticothérapie locale à moyenne ou forte dose avec des taux de contrôle variant de 95 à 100% dans différentes études (2)(45), et ce quelle que soit la sévérité de la PB. Par ailleurs, parmi les 111 patients exclus de notre étude, la grande majorité d'entre eux (73.9%) ont été traités par corticothérapie locale très forte selon le choix des investigateurs. Les patients exclus n'étaient pas plus sévères, mais étaient en plus mauvais état général que les patients inclus. Il semble donc que la corticothérapie locale très forte reste le traitement de choix pour les investigateurs, lorsqu'elle est disponible, dans la prise en charge des patients atteints de PB.

Finalement, cette étude a permis de déterminer les facteurs prédictifs d'une bonne tolérance et d'une bonne efficacité d'une corticothérapie orale à des doses moyennes, dans la prise en charge de la PB. Selon les résultats de notre étude, ce traitement semble ainsi particulièrement indiqué, au regard des courbes de ROC, chez des patients présentant un score BPDAI inférieur à 50 ainsi qu'un indice de Karnofsky supérieur ou égal à 70%. Ce seuil de 50 points du score BPDAI est très proche du seuil de 56 points, définissant les PB sévères dans un travail de thèse récent (Masmoudi et al, soumis au Br Dermatol J). Dans notre étude, seul 35% des patients inclus remplissaient ces deux conditions.

Notre étude comporte certaines limites : 16 dossiers de patients n'ont pas pu être récupérés pour analyse, et 11 patients ont été perdus de vue au cours de l'année de suivi, ce qui porte à 27 le nombre total de dossiers non analysés entièrement, soit 13.5% de l'effectif.

Au final, il nous paraît licite au vu des résultats de ce travail de proposer une corticothérapie orale à des doses moyennes, en première intention dans la prise en charge de la PB en cas de PB légère à modérée, pour des patients en bon état général, lorsque les dermocorticoïdes ne sont pas disponibles. C'est notamment le cas dans certains pays où le prix de la corticothérapie locale très forte est élevé, ou dans certains états où l'intervention d'une infirmière à domicile est impossible. Par contre, ce traitement ne semble pas adapté au traitement des patients atteints de PB sévères, pour lesquels une autre alternative thérapeutique semble préférable.

10 ANNEXES :

10.1 Annexe 1 : indice de Karnofsky :

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

10.2 Annexe 2 : score BPDAI :

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

11 BIBLIOGRAPHIE :

1. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol.* août 2012;132(8):1998-2004.
2. 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.* 31 janv 2002;346(5):321-7.
3. 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. *British Journal of Dermatology.* avr 2015;172(4):867-77.
4. Parker SRS, Dyson S, Brisman S, Pennie M, Swerlick RA, Khan R, et al. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol.* oct 2008;59(4):582-8.
5. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol.* mai 2004;122(5):1091-5.
6. Brick KE, Weaver CH, Lohse CM, Pittelkow MR, Lehman JS, Camilleri MJ, et al. Incidence of bullous pemphigoid and mortality of patients with bullous pemphigoid in Olmsted County, Minnesota, 1960 through 2009. *J Am Acad Dermatol.* juill 2014;71(1):92-9.
7. Cortés B, Khelifa E, Clivaz L, Cazzaniga S, Saurat JH, Naldi L, et al. Mortality rate in bullous pemphigoid: a retrospective monocentric cohort study. *Dermatology (Basel).* 2012;225(4):320-5.
8. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ.* 9 juill 2008;337:a180.
9. 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.* avr 1998;134(4):465-9.
10. Kridin K, Schwartz N, Cohen AD, Zelber-Sagi S. Mortality in bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis of standardized mortality ratios. *J Dermatol.* sept 2018;45(9):1094-100.
11. 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.* juin 2005;141(6):691-8.
12. Amagai M, Hashimoto T, Tajima S, Inokuchi Y, Shimizu N, Saito M, et al. Partial cDNA cloning of the 230-kD mouse bullous pemphigoid antigen by use of a human monoclonal anti-basement membrane zone antibody. *J Invest Dermatol.* sept 1990;95(3):252-9.
13. Kromminga A, Sitaru C, Hagel C, Herzog S, Zillikens D. Development of an ELISA for the detection of autoantibodies to BP230. *Clin Immunol.* avr 2004;111(1):146-52.
14. Ishiura N, Fujimoto M, Watanabe R, Nakashima H, Kuwano Y, Yazawa N, et al. Serum levels of IgE anti-BP180 and anti-BP230 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* févr 2008;49(2):153-61.
15. Schneiderbauer R, Martinache S, Engstner M, Enk AH, Hadaschik EN. Correlation of autoantibodies against BP180/BP230 in response to topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *Dermatol Ther.* nov 2016;29(6):419-23.
16. 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.* mai 1997;136(5):694-8.

17. Kridin K, Ahmed AR. Anti-p200 Pemphigoid: A Systematic Review. *Front Immunol.* 2019;10:2466.
18. 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. *Journal of Investigative Dermatology.* mars 2011;131(3):637-43.
19. Cordel N, Chosidow O, Hellot M-F, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology (Basel).* 2007;215(3):187-91.
20. Lai YC, Yew YW, Lambert WC. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* déc 2016;30(12):2007-15.
21. Laffitte E, Burkhard PR, Fontao L, Jaunin F, Saurat J-H, Chofflon M, et al. Bullous pemphigoid antigen 1 isoforms: potential new target autoantigens in multiple sclerosis? *Br J Dermatol.* mars 2005;152(3):537-40.
22. Chen J, Li L, Chen J, Zeng Y, Xu H, Song Y, et al. Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain. *Gerontology.* 2011;57(3):211-6.
23. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* sept 2014;28(9):1133-40.
24. Lee JJ, Downham TF. Furosemide-induced bullous pemphigoid: case report and review of literature. *J Drugs Dermatol.* juin 2006;5(6):562-4.
25. 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.* août 2016;175(2):296-301.
26. 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.* juin 2018;57(6):664-9.
27. 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.* sept 1998;134(9):1075-80.
28. 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(1):16-20.
29. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology.* août 2017;18(4):513-28.
30. E S, D Z. Pemphigoid diseases. *Lancet.* 11 déc 2012;381(9863):320-32.
31. Schwieger-Briel A, Moellmann C, Mattulat B, Schauer F, Kiritsi D, Schmidt E, et al. Bullous pemphigoid in infants: characteristics, diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* 10 déc 2014 [cité 27 mars 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302581/>
32. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* mars 2012;66(3):479-85.
33. Courville P, Kupfer I, Gilbert D, Thomine E, Metayer J, Joly P. [Evaluation of histological criteria for bullous pemphigoid. Correlation with antigens recognized by immunoblotting of anti-epidermal autoantibodies]. *Ann Pathol.* déc 2000;20(6):564-9.
34. Sárdy M, Kostaki D, Varga R, Peris K, Ruzicka T. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* nov

2013;69(5):748-53.

35. Machado P, Michalaki H, Roche P, Gaucherand M, Thivolet J, Nicolas JF. Serological diagnosis of bullous pemphigoid (BP): comparison of the sensitivity of indirect immunofluorescence on salt-split skin to immunoblotting. *Br J Dermatol.* mars 1992;126(3):236-41.
36. Feng S, Wu Q, Jin P, Lin L, Zhou W, Sang H, et al. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Int J Dermatol.* mars 2008;47(3):225-8.
37. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, Gilbert D, Drenovska K, Houivet E, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* mars 2011;147(3):293-8.
38. Chan Y-C, Sun Y-J, Ng PP-L, Tan S-H. Comparison of immunofluorescence microscopy, immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay methods in the laboratory diagnosis of bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* nov 2003;28(6):651-6.
39. Kridin K. Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1141-7.
40. Messingham KN, Holahan HM, Frydman AS, Fullenkamp C, Srikantha R, Fairley JA. Human eosinophils express the high affinity IgE receptor, FcεRI, in bullous pemphigoid. *PLoS ONE.* 2014;9(9):e107725.
41. de Graauw E, Sitaru C, Horn M, Borradori L, Yousefi S, Simon H-U, et al. Evidence for a role of eosinophils in blister formation in bullous pemphigoid. *Allergy.* juill 2017;72(7):1105-13.
42. Fine J-D. Management of Acquired Bullous Skin Diseases. *New England Journal of Medicine.* 30 nov 1995;333(22):1475-84.
43. Korman N. Bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* mai 1987;16(5 Pt 1):907-24.
44. 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.* juill 2002;138(7):903-8.
45. 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.* juill 2009;129(7):1681-7.
46. Terra JB, Potze WJB, Jonkman MF. Whole body application of a potent topical corticosteroid for bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* juin 2014;28(6):712-8.
47. Khumalo N, Kirtschig G, Middleton P, Hollis S, Wojnarowska F, Murrell D. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD002292.
48. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* janv 2006;54(1):1-15; quiz 16-8.
49. Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la pemphigoïde bulleuse. /data/revues/01519638/v138i3/S0151963811000378/ [Internet]. 10 mars 2011 [cité 5 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/283445>
50. Sobocinski V, Duvert-Lehembre S, Bubenheim M, Lesage C, Bernard P, Bénichou J, et al. Assessment of adherence to topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* avr 2016;174(4):919-21.
51. 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. *Br J Dermatol.* déc 2011;165(6):1337-43.

52. Kjellman P, Eriksson H, Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol.* mai 2008;144(5):612-6.
53. Gürcan HM, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol.* oct 2009;161(4):723-31.
54. Topical Steroids Alone or Associated With Methotrexate in Bullous Pemphigoid - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 5 avr 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02313870>
55. 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.* déc 2007;143(12):1536-42.
56. Böhm M, Beissert S, Schwarz T, Metze D, Luger T. Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. *Lancet.* 22 févr 1997;349(9051):541.
57. Gual A, Iranzo P, Mascaró JM. Treatment of bullous pemphigoid with low-dose oral cyclophosphamide: a case series of 20 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* juin 2014;28(6):814-8.
58. 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.* avr 1996;34(4):683-4.
59. 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. *Br J Dermatol.* nov 2017;177(5):1299-305.
60. Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, Hersh CS, Cardone S, Mutasim D. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* juin 1994;130(6):753-8.
61. 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. *Int J Dermatol.* févr 2019;58(2):172-7.
62. 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. *Lancet.* 22 2017;389(10079):1630-8.
63. 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. *J Dermatol Sci.* févr 2017;85(2):77-84.
64. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol.* déc 2001;45(6):825-35.
65. Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, Crickx B, Dalle E, Doutre MS, et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet.* 1 sept 1984;2(8401):486-8.
66. 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.* janv 1993;129(1):49-53.
67. Sm SJ, K G, L F, N Y, L B, C S. Effects of Omalizumab on FcεRI and IgE Expression in Lesional Skin of Bullous Pemphigoid. *Front Immunol.* 14 août 2019;10:1919-1919.
68. 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. *Am J Clin Dermatol.* avr 2019;20(2):209-16.
69. Alexandre M, Bohelay G, Aucouturier F, Soued I, Gille T, Nunes H, et al. Intérêt de l'omalizumab (OMZ) dans le traitement des pemphigoïdes bulleuses (PB) et pemphigoïdes

des muqueuses (PM). Série de 7 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2017;144(12, Supplement):S88.

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

71. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, Horváth B. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:248.

72. 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. *Br J Dermatol*. juill 2015;173(1):302-4.

73. 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. *J Am Acad Dermatol*. avr 2016;74(4):700-708.e3.

74. 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. *Sci Rep*. 05 2019;9(1):3525.

75. Castel M. Analyse de la littérature concernant le traitement de la pemphigoïde bulleuse travail préliminaire pour l'actualisation des recommandations nationales sur la pemphigoïde bulleuse. 21 oct 2019;130.

12 RESUME :

Introduction et objectif : Récemment l'EADV a proposé la prednisone à la dose de 0.5 mg/kg/jour comme alternative thérapeutique aux dermocorticoïdes dans le traitement de 1^{ère} intention de la pemphigoïde bulleuse (PB) en se basant sur un avis d'experts. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un tel traitement.

Matériel et Méthodes : 200 patients atteints de PB et traités selon les recommandations de l'EADV ont été inclus dans cette étude prospective multicentrique européenne. Les patients inclus recevaient un traitement initial à la dose de 0.5mg/kg/jour de prednisone. L'investigateur pouvait à tout moment modifier le traitement. Ce traitement était diminué progressivement 15 jours après l'obtention du contrôle de la maladie, dans le but d'arrêter le traitement ou de le maintenir à une dose minimal de 0.1 mg/kg/jour dans les 6 mois après le début du traitement. Les deux critères d'évaluation principaux étaient l'obtention du contrôle de la maladie à J21 et le taux de survie à un an. La sévérité de la maladie était évaluée selon le score BPDAI initial.

Résultats: Entre 2015 et 2017, 200 patients ont été inclus, et les données de 184 d'entre eux ont pu être analysées. Le contrôle de la maladie à J21 a été obtenu pour 18/24 (75%; 95%CI: 54.8-88.3%) des PB légères, 75/108 (69.4 %; 95%CI: 60.2-77.4%) des PB modérées, et 23/52 (44.2 %; 95%CI: 31.6-57.7%) des PB sévères (p=0.0036). 33 patients sont décédés au cours du suivi. Le taux de survie à un an estimé avec la méthode de Kaplan-Meier était de 90%, 83.5%, et 78% pour les PB légères, modérées et sévères respectivement (p=0.16). Un score BPDAI <50 et un indice de Karnofsky \geq 70 étaient des facteurs prédictifs d'une bonne efficacité et d'une faible mortalité, respectivement.

Conclusion: Un traitement à la dose de 0.5 mg/kg/j de prednisone est une option thérapeutique raisonnable en 1^{ère} intention chez des patients en bon état général atteints de PB légères à modérées, lorsque les dermocorticoïdes ne sont pas disponibles.

Mots clés : pemphigoïde bulleuse, corticothérapie, tolérance, efficacité