

Revue générale

Le paysage des maladies bulleuses auto-immunes a-t-il changé ?

RÉSUMÉ : Les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) regroupent les maladies bulleuses jonctionnelles et les pemphigus. Certaines sont rares comme les pemphigoïdes des muqueuses (PM) et les pemphigus, d'autres de plus en plus fréquentes comme la pemphigoïde bulleuse (PB). Toutes sont source de défis passionnants pour le dermatologue heureusement soutenus par une recherche clinique et fondamentale très dynamique.

Ainsi, en matière diagnostique, la démarche se fonde toujours sur une analyse clinique rigoureuse mais de mieux en mieux codifiée, complétée par des examens paracliniques en constante évolution. En matière thérapeutique, l'éventail des possibilités s'est considérablement élargi ces dernières années, permettant des prises en charge plus efficaces, moins iatrogènes et mieux adaptées au profil particulier de chaque patient.



M. ALEXANDRE

Centre de référence des Maladies bulleuses Auto-Immunes,
Service de Dermatologie,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Le paysage des maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) s'est beaucoup modifié ces dernières années. Les immenses progrès de la recherche dans le domaine de l'immunologie ont abouti à des avancées importantes dans la compréhension de la physiopathologie, à la mise au point de nouveaux tests diagnostiques et ont permis l'utilisation de traitements innovants.

Alors même qu'il s'agit de maladies rares, le dynamisme du "groupe Bulle" de la Société Française de Dermatologie, des centres de référence maladies rares (CRMR) français pour les MBAI, de l'*European Task force for Auto-Immune Bullous Diseases (AIBD)* et de l'*International Bullous Diseases Group*, a permis de conduire des études épidémiologiques de qualité et des essais cliniques d'envergure. À cet égard, le rôle des CRMR français a été crucial.

Nous balayerons ici les plus grands bouleversements dans le domaine des MBAI ces dernières années.

Une épidémiologie en évolution

1. Une "épidémie" de pemphigoïdes bulleuses

On assiste à une augmentation spectaculaire de l'incidence de la pemphigoïde bulleuse (PB) (*fig. 1*) avec actuellement



Fig. 1 : Pemphigoïde bulleuse typique : placards urticariens, bulles tendues et érosions post-bulleuses chez un sujet âgé.

Revue générale

1. Âge > 70 ans
2. Absence de cicatrice atrophique
3. Absence d'atteinte muqueuse
4. Pas de prédominance des lésions à la tête et au cou

Devant une MBAI sous-épidermique prouvée en immunofluorescence directe, la présence de 3 de ces 4 critères permet de poser le diagnostic de PB avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 83 %, rendant inutile la réalisation d'autres examens diagnostiques, en particulier l'immunomicroscopie électronique.

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la PB (d'après [3]).

3 fois plus de nouveaux cas qu'il y a 15 ans [1]. Si bien qu'avec 150 à 180 nouveaux cas/an/million d'habitants dans la population des plus de 80 ans désormais, il ne s'agit plus d'une maladie rare. Cette augmentation d'incidence pourrait ne pas être uniquement liée au simple vieillissement de la population, mais aussi à l'augmentation de facteurs que l'on sait statiquement associés à un surrisque de PB (tels que la démence, l'état grabataire, la maladie de Parkinson et les troubles psychiatriques sévères) ainsi qu'à l'usage plus répandu de médicaments potentiellement inducteurs (spironolactone et neuroleptiques), avec un *odds ratio* compris entre 2,19 et 5,25 pour tous ces facteurs [2]. **Rappelons par ailleurs que le diagnostic de PB est clinique**, dont les critères, insuffisamment connus, ont été définis par une étude du "groupe national Bulle" pourtant ancienne (**tableau 1**) [3].

2. Des pemphigoïdes des muqueuses mieux connues mais toujours sous-diagnostiquées

L'incidence des pemphigoïdes des muqueuses (PM) (**fig. 2**) semble rester stable mais il est très probable qu'elles continuent d'être sous-diagnostiquées, trop souvent étiquetées à tort "PB atypiques". En effet, comme pour les PB, leur définition est clinique : **MBAI sous-épithéliales affectant les muqueuses de manière prédominante**. Elles sont le principal diagnostic différentiel de la PB et doivent être évoquées



Fig. 2 : Atteinte buccale d'une pemphigoïde des muqueuses: érythème des gencives et érosions post-bulleuses arrondies.

lorsque les critères diagnostiques de la PB ne sont pas remplis.

Les atteintes muqueuses au cours des PM sont désormais mieux caractérisées. Une surreprésentation des publications ophtalmologiques a longtemps biaisé l'appréciation de la fréquence de l'atteinte oculaire, pourtant loin d'être systématique (**fig. 3**) [4].

La laminine 332 (ex-laminine 5) est retrouvée comme antigène cible dans 20 à 25 % des PM et semble associée à des phénotypes cliniques de sévérité plus grande, notamment ORL [5, 6]. Son association à la présence d'une néoplasie,

auparavant classique, est très fortement remise en cause par des publications plus récentes [5].

3. L'épidermolyse bulleuse acquise plus fréquente chez les patients à peau noire

L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) (**fig. 4**) est non seulement plus fréquente chez les patients à peau noire, mais c'est aussi la MBAI la plus répandue dans cette population (54 % des cas) [7]. Par ailleurs, chez ces patients, les formes inflammatoires trompeuses, PB-like ou dermatose à IgA linéaire (DIGAL)-like, sont prépondérantes. Un HLA de prédisposition a été identifié dans cette population: le HLA-DQB1*06:02, présent pour 62 % des typages.



Fig. 4 : Épidermolyse bulleuse dans une forme classique sur peau noire: érosion post-bulleuse, cicatrices atrophiques et kystes milliums du dos des mains.

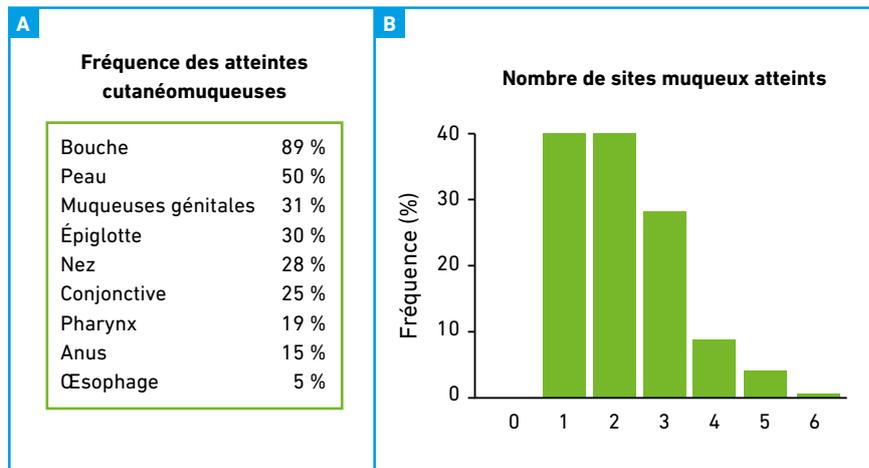


Fig. 3 : Atteintes cutanéomuqueuses au cours des pemphigoïdes des muqueuses (d'après [4]). **A :** Dans ce travail rétrospectif sur 121 pemphigoïdes des muqueuses, l'atteinte d'une ou plusieurs muqueuses sans atteinte cutanée associée concernait la moitié des patients. L'atteinte oculaire ne représentait que 25 % des patients. **B :** Le nombre de sites muqueux atteints variait entre 1 et 5 (médiane = 2). Une forme sévère, définie par une atteinte grave (laryngée, conjonctivale ou œsophagienne) et/ou l'atteinte d'au moins 3 sites, concernait 67 % des patients.

Revue générale

De nouveaux médicaments inducteurs

Devant une MBAI, la recherche d'un potentiel médicament inducteur doit être systématique. La spironolactone, les neuroleptiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sels d'or et les diurétiques thiazidiques sont les plus fréquemment en cause. Dernièrement, le rôle potentiellement inducteur au cours de la PB d'une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, les gliptines (notamment la vildagliptine), a été suggéré par au moins 4 travaux [8]. Il a très récemment été confirmé par la publication d'une étude plus large de "groupe Bulle" de la SFD [9]. Dernièrement, il a été montré que ces gliptines jouaient aussi un rôle inducteur au cours des PM [10].

Par ailleurs, les *case reports* se multiplient concernant des PB et peut-être d'autres MBAI induites par des immunothérapies anticancéreuses anti-PD1 et anti-PD-L1. Des travaux en cours devraient permettre de confirmer ces premiers signaux.

Une standardisation des définitions et des scores de gravité

Concernant la PB [11], les PM [12] et les pemphigus [13], des conférences de consensus ont permis de définir précisément les concepts de contrôle, rémission partielle, rémission complète, rémission complète sous traitement minimum et rechute. Durant la même période ont été validés des scores cliniques de sévérité spécifiques (**tableau II**). Notamment pour le pemphigus, ces scores ont permis d'établir les *cut-off* divisant les patients

en 3 niveaux de gravité : modéré, important, sévère [14]. Ces efforts ont permis d'améliorer la standardisation des études, d'homogénéiser les publications et de mieux codifier la prise en charge thérapeutique.

La PB à P200, une nouvelle entité clinique et immunologique ?

À côté de la PB classique, dont les antigènes cibles des auto-anticorps sont l'antigène BP 180 (ex-BPAG2) et/ou l'antigène BP 230 (ex-BPAG1), il existe une PB dénommée PB à P200 dont l'antigène cible est la chaîne $\gamma 1$ des laminines de poids moléculaire 200 kDa, localisée à l'interface *lamina lucida/lamina densa* au sein de la membrane basale [15].

Cliniquement, cette entité ressemble beaucoup à une PB classique avec quelques formes plus DIGAL ou dermatite herpétiforme (DH)-like, un âge de survenue souvent plus jeune (61 ans en moyenne) et une fréquence de l'atteinte muqueuse qui semble plus importante (20 % contre 8 % dans la PB classique). Une association clinique avec le psoriasis semble avérée, mais retrouvée essentiellement dans les séries japonaises.

Histologiquement, elle se distingue de la PB classique par la fréquence d'un infiltrat à PNN plutôt qu'à PNE. Immunologiquement, les auto-anticorps marquent le versant dermique (plancher) du clivage en immunofluorescence indirecte (IFI) sur peau clivée par le NaCl comme dans une EBA, et non le toit comme dans une PB classique. On détecte une bande à 200 kDa (au lieu de 180 et 230 kDa) en ImmunoBlot. Le traitement reste identique à celui de la PB

avec cependant des difficultés thérapeutiques plus fréquentes.

Nouveaux tests diagnostiques et outils de suivi

L'arsenal d'examen immunologiques ne cesse de s'enrichir. Désormais, **une peau clivée de singe** est commercialisée pour la réalisation des IFI, évitant l'emploi de la peau humaine comme substrat, dont l'utilisation était devenue particulièrement compliquée au plan législatif.

Concernant les pemphigus, l'utilisation des tests **ELISA anti-desmogléine 1 et 3** est devenue courante. Ces tests sont en effet un outil précieux pour préciser le diagnostic de pemphigus vulgaire (ELISA anti-Dsg3 positif \pm anti-Dsg1) et pemphigus superficiel (ELISA Dsg1 positif sans anti-Dsg3) [16] et constituent en outre un très bon outil biologique de suivi des pemphigus, avec un meilleur facteur prédictif de rechute que l'IFI [17].

Concernant les pemphigus paranéoplasiques, un **ELISA anti-envoplakine** est un test plus simple et plus rapide que l'ImmunoBlot classique, possédant une sensibilité de 83 % et une spécificité de 91 % [18]. Il doit être associé à un ImmunoBlot sur périplakine recombinante pour conforter le diagnostic de pemphigus paranéoplasique.

Concernant les **PB**, un **ELISA BP 180 NC-16A** est désormais disponible en routine. Il apporte peu au plan diagnostique (pour mémoire le diagnostic de PB repose sur l'immunofluorescence directe [IFD] et des critères cliniques précisés plus haut et l'ELISA BP180-NC16a peut être positif dans les PM). En revanche, il constitue un outil de suivi des PB mieux corrélé à l'évolution clinique que l'IFI. Surtout, il présente une valeur pronostique du risque de rechute au cours du suivi [19] : idéalement couplé à une IFD en peau antérieurement lésée, il permet de guider la décision d'arrêter ou de poursuivre le traitement

| | |
|---------------------------|--|
| Pemphigoïde bulleuse | <i>Bullous Pemphigoid Disease Area Index</i> (BPDAI) |
| Pemphigoïde des muqueuses | <i>Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index</i> (MMPDAI) |
| Pemphigus | <i>Skin Disorder Intensity Score</i> (ABSIS) <i>Pemphigus Disease Area Index</i> (PDAI) |

Tableau II : Scores de sévérité dans les maladies bulleuses auto-immunes.

lorsque la rémission sous traitement minimal est atteinte. Notons également que ce test est particulièrement efficace pour le diagnostic et le suivi des pemphigoïdes de la grossesse.

Concernant les EBA, actuellement deux tests **ELISA collagène VII** sont commercialisés, néanmoins si leur spécificité semble bonne, leur sensibilité reste faible (proche de 30 % à 45 %) [20, 21]. Il en va de même pour l'IFI sur cellules transfectées exprimant le collagène VII, appelée **biochip collagène VII**. Ces tests, lorsqu'ils sont positifs, apportent ainsi de forts arguments en faveur du diagnostic d'EBA mais leur négativité ne permet en aucun cas d'exclure le diagnostic.

Pour le diagnostic des MBAI les plus rares, un **ImmunoBlot sur membrane amniotique** a été mis au point, permettant en une seule manipulation (contre 3 auparavant) et avec une très bonne sensibilité de détecter les antigènes épidermiques et dermiques. Ce substrat est particulièrement intéressant pour le diagnostic des PB à P200 et des PM à Lam 332, en l'absence d'ELISA commercialisé [22].

Enfin, une analyse des crénelures de la jonction dermo-épidermique en IFD standard mais à très fort grossissement (*Serration pattern analysis*) a permis à quelques équipes de différencier les EBA/lupus bulleux (aspect en "u") de toutes les autres MBAI (aspect en "n"), PM à Lam 332 incluse. Cette technique prometteuse, mais qui demande des pathologistes entraînés, n'a pas encore été validée à large échelle.

Des avancées thérapeutiques de taille

1. La pemphigoïde bulleuse, vers des traitements adaptés aux comorbidités

L'âge élevé des malades et, par voie de conséquence, l'importance des associations pathologiques (neurologiques,

cardiovasculaires, néoplasiques, métaboliques, respiratoires...) rendent la prise en charge thérapeutique de la PB particulièrement délicate. La corticothérapie (CcT) locale intensive a montré sa moindre iatrogénicité par rapport à la CcT générale [23] mais elle reste une spécificité française. En cas de résistance à la CcT locale (rare, < 5 % des cas), un traitement immunosuppresseur (IS) peut être proposé (méthotrexate, mycophénolate mofétil ou azathioprine) [24]. En cas de dépendance à la CcT locale (fréquente), les mêmes IS peuvent être proposés ainsi que les tétracyclines [24]. Mais l'éventail des options thérapeutiques, de première et de seconde intention, pourrait être différent dans un avenir proche.

● La CcT générale à doses modérées (0,5 mg/kg/j de prednisone)

Si la iatrogénicité de la corticothérapie générale forte dose (1 mg/kg/j) est bien établie, les choses sont moins claires concernant la CcT générale à dose plus faible (0,5 mg/kg/j), volontiers utilisée par nos voisins européens arguant là qu'il s'agit d'une option simple, peu coûteuse, efficace et raisonnablement iatrogène. Le "groupe Bulle" français a tout récemment cherché à l'évaluer au cours d'une étude observationnelle menée sur 200 PB. Les résultats précis seront disponibles prochainement mais il apparaît en première analyse que si la CcT générale à 0,5 mg/kg/j semble une option acceptable dans la PB paucibulleuse, elle est insuffisante pour les PB ayant plus de 10 bulles/j avec moins de la moitié des patients contrôlés à la 4^e semaine, une mortalité à 1 an de plus de 30 % et plus de 2/3 des patients pour lesquels est finalement instauré un autre traitement en cours de suivi.

● Le méthotrexate en 1^{re} intention

On savait cette molécule utile en traitement de recours pour les PB corticorésistantes ou corticodépendantes, elle a maintenant été évaluée en 1^{re} intention

au cours d'un essai du "groupe Bulle" français dont les résultats ont été présentés aux JDP 2017. Cet essai comparait la CcT locale classique poursuivie 9 mois à une CcT locale courte de 4 à 6 semaines associée à du méthotrexate (MTX) à faible dose (10 à 12,5 mg/sem). Les inclusions ont été longues du fait de nombreux patients non éligibles à un traitement par MTX, ce qui d'emblée positionne le MTX comme une molécule qui ne pourra pas être utilisée chez tous les patients.

Néanmoins pour les patients éligibles, il ressort de cet essai que le MTX en 1^{re} intention dans la PB permet un contrôle similaire à celui de la CcT locale forte, un taux de rechutes diminué et donc plus de patients en rémission à M9. Il pose toutefois des problèmes de tolérance qui devront probablement le faire réserver à des patients en bon état général.

● Les tétracyclines en 1^{re} intention

En 2017 ont été publiés dans le *Lancet* les résultats d'un essai randomisé sans insu sur les tétracyclines en 1^{re} intention dans la PB, comparant chez 256 PB la CcT générale (0,5 mg/kg/j) à la doxycycline (200 mg/j) avec autorisation d'une CcT locale ponctuelle limitée aux lésions [25]. Le succès était évalué à 6 semaines, défini de manière peu stricte par la présence de moins de 3 bulles/j. Ainsi, il apparaît que l'efficacité de la doxycycline à S6 était de 74 % contre 91 % dans le groupe CcT générale. Surtout, à 1 an, il y avait 2 fois moins de mortalité dans le groupe doxycycline (18 %) que dans le groupe CcT générale (36 %), ce qui a permis aux auteurs de conclure à une non-infériorité de la doxycycline.

Malgré des problèmes méthodologiques dans cette étude, on peut néanmoins retenir que l'efficacité des tétracyclines est limitée mais avérée dans la PB et que, du fait de leur faible iatrogénicité, elles peuvent avoir une place chez les patients très fragiles.

Revue générale

● L'omalizumab dans les formes corticorésistantes

L'omalizumab (OMZ) est un anticorps monoclonal anti-IgE ayant l'AMM dans l'asthme et l'urticaire chronique. La pathogénicité des IgE au cours de la PB a été démontrée sur des modèles murins mais aussi chez des patients. Cette molécule a donc été essayée dans la PB. On retrouve une petite série de 6 cas dans la littérature [26] : 3 en 1^{re} intention, 3 chez des patients en échec de CcT + IS. Dans 5/6 cas, l'OMZ a été très efficace, permettant d'obtenir une rémission complète, avec de manière intéressante dans la moitié des cas une efficacité spectaculairement rapide et une excellente tolérance.

Des résultats encore meilleurs rapportant notre expérience sur 8 patients ont été présentés à l'*International Investigative Dermatology congress* d'Orlando 2018. Ainsi, l'OMZ pourrait avoir l'intérêt d'une efficacité rapide dans les PB en situation de corticorésistance, là où le délai d'action des IS est souvent trop long. Il présente par ailleurs un très bon profil de tolérance du fait de sa sélectivité anti-IgE qui n'induit pas d'immunodépression, particulièrement utile chez les patients fragiles. Son intérêt risque néanmoins d'être limité aux patients avec hyperéosinophilie et hyper-IgE importante, mais cela reste à étudier.

Ainsi l'arsenal thérapeutique au cours de la PB s'enrichit. L'avenir est à proposer des *guidelines* adaptées à différents profils de patients. On pourrait imaginer que la CcT locale forte reste le traitement de référence mais qu'il soit possible de proposer également : du MTX aux PB sans comorbidités en bon état général, une CcT générale faible dose aux PB pauci-bulleuses ou institutionnalisées, des tétracyclines aux PB particulièrement fragiles et de l'OMZ aux PB corticorésistantes. En revanche, la place du rituximab (RTX) reste encore à définir, les résultats disponibles étant décevants.

POINTS FORTS

- L'augmentation d'incidence de la PB est telle qu'elle est en passe de ne plus être une maladie rare.
- Les PM sont encore sous-diagnostiquées, certaines localisations muqueuses peuvent être méconnues, un interrogatoire et un examen clinique méthodique (parfois pluridisciplinaire) permettent de les dépister.
- De nouveaux médicaments inducteurs émergent, notamment les gliptines et les anti-PD1/PD-L1.
- De nombreux outils nouveaux de diagnostic et de suivi des MBI sont disponibles ou en passe de l'être. Il faut connaître leurs limites et savoir les interpréter mais ils sont souvent d'une aide précieuse dans la prise en charge des patients.
- L'arsenal thérapeutique au cours de la PB s'est enrichi, permettant des prises en charge adaptées au terrain.
- Le RTX est extrêmement prometteur dans les formes graves de PM et s'apprête à révolutionner la prise en charge des pemphigus.

2. Les PM, une amélioration dans le traitement des formes sévères

Le traitement des formes mineures repose toujours sur la dapsone ± la sulfasalazine. En revanche, les possibilités thérapeutiques pour les formes graves (ophtalmologiques sévères, laryngées et/ou œsophagiennes) se sont élargies.

Dans ces formes graves, l'IS de choix reste pour l'instant le **cyclophosphamide**. La nouveauté réside dans son administration *per os* (2 mg/kg/j) plutôt qu'en bolus intraveineux qui permet une efficacité beaucoup plus rapide au prix néanmoins de lymphopénies nécessitant parfois l'arrêt du traitement [27].

Par ailleurs, le **RTX** semble extrêmement prometteur. Ainsi, dans ce travail portant sur des PM graves en impasse thérapeutique, il est montré qu'un ou deux cycles précoces ou tardifs de RTX permettent un contrôle de la maladie chez 85 % des patients qui étaient jusqu'alors en échec thérapeutique [28]. L'arrêt de la corticothérapie générale et des IS est

souhaitable afin d'éviter les accidents infectieux sévères. Un essai contrôlé comparant le RTX au cyclophosphamide doit très prochainement voir le jour.

Les anti-TNF, intéressants par leur pouvoir antifibrosant, semblent avoir une efficacité modérée, inférieure à celle du RTX. Leur place pourrait se limiter aux formes cicatricielles oculaires.

3. Les pemphigus, la fin des fortes doses de corticoïdes : une révolution

Pour l'instant dans le traitement des pemphigus, le seul traitement ayant l'AMM est la CcT générale à forte dose, pourvoyeuse de nombreux effets indésirables (EI). L'utilisation des IS classiques à visée d'épargne cortisonique repose essentiellement sur des recommandations d'experts et des études à faible niveau de preuve. En revanche, l'intérêt du rituximab (RTX) a pu être démontré par des essais thérapeutiques contrôlés. D'abord essayé dans les formes sévères de pemphigus corticorésistants/corticodépendants, il a montré une efficacité



Fig. 5: Pemphigus vulgaire: bulle flasque à hypopion, érosions et croûtes.

spectaculaire puisque qu'après un cycle 86 % des patients étaient en rémission complète (RC) à 3 mois [29]. La littérature rapporte ainsi plus de 400 patients traités en 2^e ou 3^e ligne par RTX avec un taux de succès de l'ordre de 80 %, au prix d'EI essentiellement infectieux. Cela a permis au RTX d'obtenir une RTU dans l'indication "pemphigus corticorésistant ou corticodépendant" (fig. 5).

Très récemment, le RTX a été évalué non pas en recours mais précocement, en 1^{re} intention dans le traitement des pemphigus. Les résultats ont été publiés en 2017 dans le *Lancet* [30]. Cette étude randomisée sans insu a inclus 90 patients recevant soit une CcT générale standard (prednisone 1 à 1,5 mg/kg/jour suivie d'une décroissance sur 12 à 18 mois), soit du RTX à la dose initiale de 2 g suivie de 2 perfusions d'entretien de 500 mg à 12 et 18 mois, associé à une CcT à posologie initiale réduite (prednisone 0,5 à 1 mg/kg/jour) avec décroissance très rapide en 3 à 6 mois.

Le but de cette étude était d'évaluer si l'utilisation du RTX en 1^{re} intention pouvait améliorer l'efficacité du traitement, tout en permettant une épargne cortisonique. Les résultats ont confirmé pleinement ces hypothèses, montrant un gain majeur d'efficacité (taux de RC avec sevrage de tout traitement à 2 ans : 89 % dans le bras RTX contre 34 % dans le bras CcT standard). Et une épargne cortisonique conséquente (70 % des patients traités par RTX sevrés de la CcT à 6 mois ; durée de RC avec sevrage de tout

traitement corticoïde 7 fois plus longue dans le groupe RTX que dans le groupe CcT standard ; et dose totale cumulée de prednisone 3 fois moindre).

Il existait aussi un gain en termes de rechutes (2 fois moins dans le bras RTX que dans le bras CcT standard les 2 premières années, et une seule rechute durant la 3^e année de suivi parmi les 41 patients du groupe RTX suggérant une efficacité prolongée du traitement).

Enfin, le taux d'effets secondaires graves était 2 fois moindre chez les malades traités par RTX. Cela nous fait espérer une extension de l'AMM du RTX en 1^{re} intention dans les pemphigus.

Conclusion

Meilleure connaissance épidémiologique, meilleurs outils de diagnostic et de suivi, et surtout nouveaux traitements plus efficaces et moins iatrogènes : le paysage des MBAI est en constante évolution.

Face à ces nouveautés, il peut paraître difficile d'utiliser à bon escient les nouveautés diagnostiques comme thérapeutiques qui s'offrent au dermatologue. La publication par l'HAS, en collaboration avec les centres de référence de Protocoles Nationaux de Diagnostics et de Soins (PNDS) remis à jour récemment pour les MBAI, a pour but d'aider le clinicien dans ces différentes étapes [24].

BIBLIOGRAPHIE

- JOLY P, BARICAULT S, SPARSA A *et al.* Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol*, 2012;132:1998-2004.
- BASTUJI-GARIN S, JOLY P, LEMORDANT P *et al.* Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol*, 2011;131:637-643.
- VAILLANT L, BERNARD P, JOLY P *et al.* (1998) Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol*, 1998;134:1075-1080.
- SETA V, GAULT N, ALEXANDRE M *et al.* Morbidité et facteurs pronostiques dans la pemphigoïde cicatricielle?: étude rétrospective sur 121 patients. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:S448.
- BERNARD P, ANTONICELLI F, BEDANE C *et al.* Prevalence and clinical significance of anti-laminin 332 autoantibodies detected by a novel enzyme-linked immunosorbent assay in mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol*, 2013;149:533-540.
- AMBER KT, BLOOM R, HERTL M. A systematic review with pooled analysis of clinical presentation and immunodiagnostic testing in mucous membrane pemphigoid: association of anti-laminin-332 IgG with oropharyngeal involvement and the usefulness of ELISA. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:72-77.
- ZUMELZU C, LE ROUX-VILLET C, LOISEAU P *et al.* Black patients of African descent and HLA-DRB1*15:03 frequency overrepresented in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol*, 2011;131:2386-2393.
- BENZAQUEN M, BORRADORI L, BERBIS P *et al.* Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:1090-1096.
- PLAQUEVENT M, TÉTART F, FARDET L *et al.* French Investigators for Skin Adverse Reaction to Drugs (FISARD) and the French study group on autoimmune bullous skin diseases. Higher frequency of dipeptidyl peptidase IV inhibitor intake in bullous pemphigoid patients than in the French general population. *J Invest Dermatol*, 2018 Dec 10. pii: S0022-202X(18)32923-3. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.045
- GAUDIN O, SETA V, ALEXANDRE M *et al.* Gliptin Accountability in Mucous Membrane Pemphigoid Induction in 24 Out of 313 Patients. *Front Immunol*, 2018;9:1030.
- MURRELL DF, DANIEL BS, JOLY P *et al.* Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:479-485.
- MURRELL DF, MARINOVIC B, CAUX F *et al.* Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:168-174.

I Revues générales

13. MURRELL DF, DICK S, AHMED AR *et al.* Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*, 2008;58:1043-1046.
14. BOULARD C, DUVERT LEHEMBRE S, PICARD-DAHAN C *et al.* (2016) Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol*, 2016;175:142-149.
15. GOLETZ S, HASHIMOTO T, ZILLIKENS D *et al.* Anti-p200 pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:185-191.
16. ISHII K, AMAGAI M, HALL RP *et al.* Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol*, 1997;159:2010-2017.
17. DANESHPAZHOOH M, ZAFARMAND SEDIGH V, BALIGHI K *et al.* Immunologic prediction of relapse in patients with pemphigus vulgaris (PV) in clinical remission. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1160-1165.
18. POWELL JG, GROVER RK, PLUNKETT RW *et al.* Evaluation of a Newly Available ELISA for Envoplakin Autoantibodies for the Diagnosis of Paraneoplastic Pemphigus. *J Drugs Dermatol*, 2015; 14:1103-1106.
19. FICHEL F, BARBE C, JOLY P *et al.* Clinical and immunologic factors associated with bullous pemphigoid relapse during the first year of treatment: a multicenter, prospective study. *JAMA Dermatol*, 2014;150:25-33.
20. JONKMAN MF, MEIJER JM, DIERCKX GFH *et al.* Response to 'Serological diagnostics in the detection of IgG autoantibodies against human collagen VII in epidermolysis bullosa acquisita: a multicentre analysis.' *Br J Dermatol*, 2018;178:573.
21. SETA V, AUCOUTURIER F, BONNEFOY J *et al.* Comparison of 3 type VII collagen (C7) assays for serologic diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita (EBA). *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1166-1172.
22. GROOTENBOER-MIGNOT S, DESCAMPS V, PICARD-DAHAN C *et al.* Place of human amniotic membrane immunoblotting in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Br J Dermatol*, 2010; 162:743-750.
23. JOLY P, ROUJEAU JC, BENICHOU J *et al.* A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*, 2002;346:321-327.
24. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) 105 à 111. Haute Autorité de Santé (HAS).
25. WILLIAMS HC, WOJNAROWSKA F, KIRTSCHIG G *et al.* Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017;389:1630-1638.
26. YU KK, CREW AB, MESSINGHAM KAN *et al.* Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:468-474.
27. MUNYANGANGO EM, LE ROUX-VILLET C, DOAN S *et al.* Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*, 2013;168:381-390.
28. LE ROUX-VILLET C, PROST-SQUARCIONI C, ALEXANDRE M *et al.* Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol*, 2011;147:843-849.
29. JOLY P, MOUQUET H, ROUJEAU JC *et al.* A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*, 2007;357:545-552.
30. JOLY P, MAHO-VAILLANT M, PROST-SQUARCIONI C *et al.* First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*, 2017;389:2031-2040.

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