Revues générales

Actualités thérapeutiques dans la pemphigoïde bulleuse

RÉSUMÉ : La pemphigoïde bulleuse (PB) est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente en France. Son diagnostic repose sur l'IFD associée à des critères cliniques (critères de Vaillant). Son traitement doit faire face à une double exigence d'efficacité et de tolérance car les malades sont souvent âgés et atteints de comorbidités. Grâce au dynamisme de la recherche clinique, des stratégies alternatives au traitement de référence, constitué par la corticothérapie locale forte, peuvent maintenant être proposées. Ainsi, les recommandations françaises (PNDS) ont été récemment modifiées intégrant de nouvelles options de 1re intention : corticothérapie générale, cyclines, méthotrexate et de seconde intention, notamment l'omalizumab.

M. ALEXANDRE
CRMR Maladies Bulleuses Auto-Immunes (MALIBUL), Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

La pemphigoïde bulleuse (PB) est une maladie du sujet âgé (entre 75 et 81 ans). L'association à des maladies neurodégénératives est fréquente (démence, AVC, maladie de Parkinson).

C'est la moins rare des maladies bulleuses auto-immunes (MBAI), avec actuellement une incidence de 21 nouveaux cas/an/million d'habitants dans la population générale. Si l'on ne considère que la population des plus de 80 ans, ce n'est alors plus une maladie rare avec 150 à 180 nouveaux cas/an/million d'habitants. Son incidence a considérablement augmenté (multipliée par 3 en France) durant ces dix dernières années [1], vraisemblablement du fait du vieillissement de la population mais aussi de l'augmentation de fréquence des maladies neurologiques et de l'usage plus répandu de médicaments inducteurs (diurétiques, psychotropes, gliptines, anti-PD1 et PDL1).

Son diagnostic pose rarement problème : survenue, chez le sujet âgé (plus de 70 ans), de bulles spontanées de grande taille, tendues, se développant sur une base érythémateuse, associées à des lésions urticariennes ou eczématiformes, siégeant de façon bilatérale et symétrique

Fig. 1 : Aspect clinique typique de PB avec bulles tendues, érosions post bulleuses sur placards urticariens.

sur les faces de flexion des membres, les plis inguinaux et axillaires, la partie basse de l'abdomen (***fig. 1***).

L'histologie permet de confirmer le diagnostic de maladie bulleuse de la jonction en montrant une bulle sous-épidermique contenant des polynucléaires neutrophiles et/ou surtout éosinophiles. Elle permet, en outre, d'identifier un éventuel infiltrat inflammatoire associé et de le caractériser : le plus souvent infiltrat dermique inflammatoire riche en éosinophiles, ou margination des

Revues générales

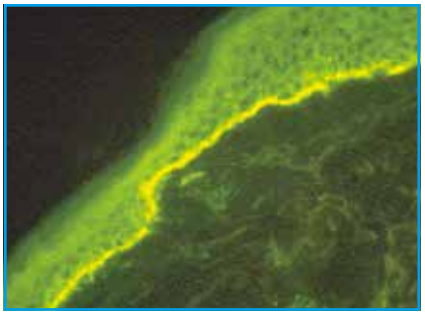

Fig. 2 : IFD au cours d'une PB montrant des dépôts immuns linéaires à la JDE.

polynucléaires éosinophiles le long de la jonction dermo-épidermique (JDE).

L'IFD permet d'affirmer son caractère auto-immun en montrant des dépôts immuns linéaires à la JDE d'IgG et/ou C3. **Cet examen est indispensable au diagnostic de PB** (***fig. 2***).

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 particulièrement délicate. La corticothérapie locale intensive a montré sa supériorité en termes de iatrogénicité par rapport à la corticothérapie générale [2] mais de nouvelles options ont récemment été évaluées ce qui a conduit à la mise à jour publiée en 2022 des recommandations françaises de prise en charge [3].

La corticothérapie locale forte reste le traitement recommandé en 1re intention mais il s'agit d'une spécificité très française. Ce traitement, ainsi que tous les autres figurant dans ces PNDS, sont hors AMM, à l'exception de la corticothérapie générale.

Traitement classique : la corticothérapie locale forte

1. Traitement d'attaque

Propionate de clobétasol crème : 20 à 40 g/j soit 2 à 4 tubes/j selon la corpulence du patient et le nombre de bulles, appliqué sur tout le corps y compris les érosions en épargnant que le visage, les organes génitaux et les plis. Les doses du traitement d'attaque peuvent être diminuées 15 jours après le contrôle de la maladie (i. e absence de nouvelle bulle), le traitement de consolidation peut alors être débuté et doit être poursuivi pendant 6 à 12 mois.

Aux DC doivent être associés :
– des soins locaux : toilette antiseptique si surinfection, perçage et assèchement des bulles avec du nitrate d'argent en solution aqueuse, pansements gras ou siliconés sur les érosions en s'abstenant d'utiliser des pansements adhésifs du fait de la grande fragilité cutanée ;
– des mesures générales : prévention des complications de décubitus, lutte contre la dénutrition, compensation des pertes hydro-électrolytiques, éradication des foyers infectieux, mise à jour vaccinale… Doivent s'y associer la surveillance et le dépistage d'effets secondaires éventuels de la corticothérapie locale ou générale au long cours (diabète, hypertension artérielle, insuffisance surrénale, ostéoporose…).

Par ailleurs, la qualité des soins locaux est indispensable à l'évolution favorable de la maladie. Une collaboration étroite entre le dermatologue, le médecin traitant et le personnel soignant est donc nécessaire (***fig. 3***). Des documents d'aide à la prise en charge (guide d'information sur la PB, aux soins locaux à l'usage des personnels soignants et un carnet de suivi permettant de suivre l'application et l'efficacité du traitement) ont été réalisés par les centres de référence et sont disponibles sur leur site internet [4].

2. Traitement de consolidation

Il débute 15 jours après le contrôle de la maladie. En cas de traitement par DC, le nombre de tubes de propionate de clobétasol défini au départ reste le même mais la fréquence des applications diminue progressivement. De quotidiennes elles passent à :
– 1 jour/2 pendant 1 mois ;
– puis 2 fois/semaine pendant 1 mois ;
– puis 1 fois/semaine pour une durée totale de 6 à 12 mois.

>>> Arrêt du traitement

Il peut être décidé à l'issu du traitement de consolidation. La négativation de l'ELISA BP180 NC-16A et de l'IFD en peau antérieurement lésée minimiserait le risque de rechute à l'arrêt [5]. Un test au synacthène est recommandé en fin de traitement.

IDE (à domicile si besoin) pour application de **clobétasol crème :**

- **1 application par jour** pendant **1 mois.**
- **Compter** quotidiennement les bulles (et noter sur le carnet de suivi).
- **Percer** et affaisser les bulles avec une aiguille stérile.
- Puis **tamponner au nitrate d'argent** (solution aqueuse) les nouvelles bulles.
- Appliquer la quantité de crème nécessaire à recouvrir tout le corps (sauf le visage, le fond des plis et les organes génitaux), c'est à dire **entre deux et quatre tubes selon l'ordonnance** *en réchauffant un peu auparavant la crème entre vos gants.*
- Les plaques rouges, les érosions post-bulleuses sont à traiter également. Si certaines érosions sont trop vastes pour rester à l'air libre, il faut les recouvrir d'une compresse grasse ou siliconée, préalablement enduite de crème cortisonée.
- Pour le pansement secondaire vous pouvez utiliser des compresses et une petite bande en prenant bien soin de ne pas mettre d'adhésif à même la peau (scotcher la bande sur elle-même).
- L'étalement de la crème doit être doux car la peau déjà affinée par l'âge est encore plus fragilisée par ce traitement.
- Un purpura ou des hématomes multiples sont fréquents mais la peau ne doit pas non plus être fragilisée au point de se détacher à la friction douce. Ne pas appliquer sur une peau infectée (nous appeler ou le médecin traitant).

Fig. 3 : Ordonnance type soins locaux de la pemphigoïde bulleuse (traitement d'attaque).

>>> Si insuffisant

En cas de corticorésistance (très rare) ou de rechutes itératives (fréquentes), il est possible de passer à une CcT générale, d'ajouter des immunosuppresseurs (méthotrexate, mycophénolate mofétil ou aziathioprine) et/ou des tétracyclines.

La corticothérapie 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. Une étude européenne [6] a donc évalué cette stratégie au cours d'une étude observationnelle menée sur 200 PB. L'efficacité de cette option apparaît très différente selon qu'il s'agit de PB multi-bulleuse (> 10 bulles/j) ou pauci-bulleuse (< de 10 bulles/j).

PB multi-bulleuse (> 10 bulles/j) : seuls 45 % des patients ayant une PB multi-bulleuse ont pu être contrôlés par la prednisone 0,5 mg/kg/jour et 71 % ont dû finalement être placés sous un autre traitement en cours de suivi, là où la corticothérapie locale forte permet un contrôle des lésions chez plus de 90 % des patients atteints de formes multi-bulleuses [2].

PB pauci-bulleuse (< 10 bulles/j) : contrairement aux formes multi-bulleuses, la corticothérapie générale à dose moyenne (prednisone 0,5 mg/kg/j) a montré une efficacité similaire à la corticothérapie locale forte dose en traitement d'attaque : 95 % et 75 % de contrôle à J 21 dans l'étude randomisée *vs* corticothérapie locale [2] et dans l'étude de l'EADV [6] respectivement. Ainsi, en l'absence de contre-indication, la corticothérapie orale à dose moyenne (prednisone 0,5 mg/kg/j) peut donc être une alternative à la corticothérapie locale chez les patients atteints de formes pauci-bulleuses. Son intérêt majeur est sa simplicité d'utilisation, notamment chez les patients institutionnalisés où l'observance de la corticothérapie locale forte est parfois problématique.

Le méthotrexate (MTX) en 1re intention

On savait cette molécule utile en traitement de recours pour les PB corticorésistantes ou corticodépendantes, elle a maintenant été évaluée en 1re intention au cours d'un essai du groupe bulles français dont les résultats devraient être prochainement publiés. Cet essai, ayant inclus 300 patient.es, 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. Néanmoins, pour les patients éligibles, il ressort de cet essai que le MTX en 1re intention dans la PB permet un contrôle similaire à celui de la CcT locale forte (98 % dans le bras MTX à S4 *vs* 91 % dans le bras CcT locale forte), un taux de rechutes diminué (25 % *vs* 42,5 %) et donc plus de patients en rémissions à M9 (75,4 % *vs* 57 %). Il pose néanmoins des problèmes de tolérance avec 35 % d'effets indésirables graves dans le bras MTX *vs* 23,7 % pour la CcT locale forte qui devront le faire réserver à des patients en bon état général, n'ayant pas de contre-indications au MTX et des facultés cognitives intactes.

Les tétracyclines en 1re intention

En 2017 ont été publiés dans le *Lancet* les résultats d'un essai randomisé sans insu sur les tétracyclines en 1re intention dans la PB, mené au Royaume Uni et en Allemagne, comparant chez 256 PB la CcT générale (0,5 mg/kg/j) à la doxycycline (200 mg/j) avec autorisation d'une CcT locale de classe III jusqu'à 30 g/semaine [7]. Le succès était évalué à 6 semaines, défini de manière peu stricte par la présence de moins de trois 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 deux fois moins de mortalité dans le groupe doxycycline (18 %) que dans le CcT générale (36 %), ce qui a permis aux auteurs de conclure à une non-infériorité de la doxycycline 200 mg/j en association avec une corticothérapie locale. Cependant, le design de l'étude autorisant le *switch* vers une corticothérapie générale, la discordance entre les résultats obtenus dans le bras prednisolone entre cette étude et l'étude européenne EADV [6] et enfin le taux faible de patients inclus (17 % des patients initialement éligibles) dont exclusion des patients atteints de troubles neurocognitifs, conduisent à ne recommander ce schéma qu'en cas de contre-indication au MTX et à la CcT générale, de corticodépendance ou bien en cas d'impossibilité de réaliser une corticothérapie locale au long cours (atrophie cutanée majeure, mauvaise compréhension de l'entourage, absence d'infirmière…). Ainsi, la place des tétracyclines est limitée mais du fait de leur faible iatrogénicité, elles peuvent probablement être utiles chez les patients très fragiles.

L'omalizumab dans les formes corticorésistantes

L'omalizumab (OMZ) est un Ac monoclonal anti-IgE ayant l'AMM dans l'asthme et l'urticaire chronique. La pathogénicité des IgE, notamment dirigée contre la partie NC-16A de la BP 180 au cours de la PB a été démontrée sur des modèles murins mais aussi chez des patients [8-10]. Cette molécule a donc été essayée, hors AMM, dans la PB. On retrouve désormais dans la littérature une quarantaine de cas rapportant une

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La PB est une maladie bulleuse auto-immune dont l'incidence augmente rapidement.
- Son pronostic souvent médiocre dépend essentiellement du terrain.
- Son traitement est un difficile exercice d'équilibriste entre efficacité et iatrogénicité.
- Si le traitement de référence reste la corticothérapie locale forte, il existe désormais d'autres options thérapeutiques, pas seulement en recours mais aussi en 1re intention.
- Les nouvelles recommandations de traitement, publiées en 2022, sont présentées de manière synthétique sur les ***fig. 4 et 5***.

bonne efficacité de l'OMZ sous forme de cases reports ou de petites séries [11, 12].

Une première grande série rétrospective de 100 patients traités par OMZ va prochainement être publiée par le groupe Bulles français. Dans tous les cas, l'OMZ a été utilisé en situation de corticorésistance, parfois après échec de plusieurs lignes thérapeutiques. Il a permis un contrôle rapide (absence de nouvelles bulles) chez 84 % des patients dans un délai moyen de 10 jours et une rémission clinique complète dans 77 % des cas, avec une bonne tolérance (un seul effet indésirable grave à type de paralysie d'un nerf oculomoteur régressive). Les rechutes ont été peu fréquentes (14 %) avec un recul moyen de 18 mois. La dose asthme (adaptée au poids et au taux d'IgE totales) permettait d'obtenir un contrôle plus rapide que la dose urticaire. Seul le taux d'IgE spécifique anti BP 180NC-16A semblait prédictif d'une bonne réponse à l'OMZ sans influence du phénotype urticarien, du taux d'IgE total ou de l'éosinophilie. Ainsi l'OMZ, à l'intérêt d'une efficacité rapide dans les PB en situation de corticorésistance, là où le délai d'action des IS rend parfois les choses difficilement tenables. Il présente, par ailleurs, un très bon profil de tolérance, y compris dans la population des plus de 65 ans, du fait de sa sélectivité anti-IgE qui n'induit pas d'immunodépression, particulièrement utile chez les patients fragiles. Il doit maintenant être étudié dans un essai contrôlé (à venir). Pour l'instant, les recommandations françaises le positionnent comme traitement de 2nde intention, en cas d'inefficacité ou de contre-indication à la CcT orale et/ou aux immunosupresseurs.

Le dupilumab, un traitement d'avenir ?

L'autre biologique d'avenir pour la PB est le dupilumab, AC monoclonal anti-IL4 et anti-IL13 ayant l'AMM dans l'asthme, la polypose nasale et la dermatite atopique. Son efficacité s'explique par son action ciblée sur les cytokines clés de la voie Th2 fortement impliquées dans la PB [13]. Une première série multicentrique (n = 13 dont 12 cas de corticorésistance et 1 de contre-indication aux immunosuppresseurs) rapporte une réponse complète chez sept patients et

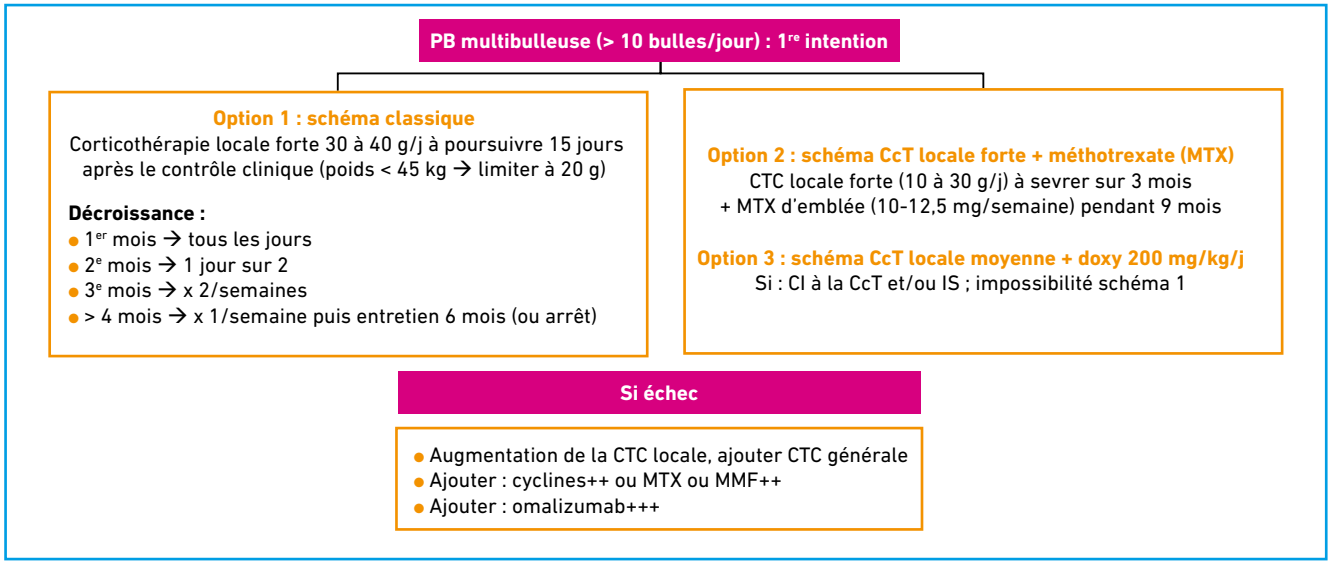

Fig. 4 : Résumé des PNDS actualisés pour les PB multibulleuses. D'après Castel M *et al. Ann Dermatol Venereol*, 2022;149:81-91.

Revues générales

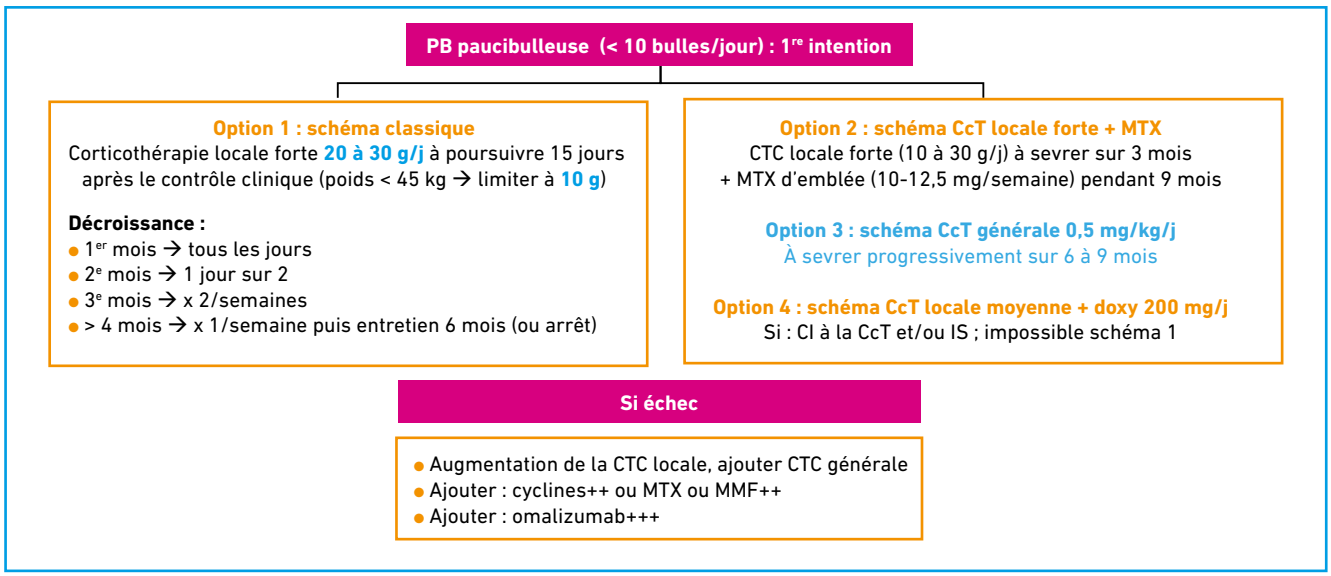

Fig. 5 : Résumé des PNDS actualisés pour les PB paucibulleuses. D'après Castel M *et al. Ann Dermatol Venereol*, 2022;149:81-91.

partielle pour cinq, avec une bonne tolérance. Le délai médian de succès était de 2 mois, le prurit était amélioré dans 85 % des cas et on constatait l'absence de nouvelle bulle dans 77 % des cas [14]. Une 2e étude rétrospective, monocentrique, a comparé seize patients traités par une stratégie dite "classique" CCT générale + azathioprine à huit patients traités par le même schéma + dupilumab, montrant un bénéfice du dupilumab sur le délai médian de contrôle de la maladie et le délai médian de rémission complète ainsi que sur l'épargne cortisonique [15]. Le groupe Bulle de la SFD vient par ailleurs de rapporter une série rétrospective de 36 patients atteints de PB en échec ou impasse thérapeutique traités par dupilumab en association avec d'autres traitements permettant d'obtenir une rémission complète ou partielle pour 88 % des patients à M6, sans effet indésirable grave, l'action était rapide avec 69 % des patients contrôlés [16] dans les 4 premières semaines. Un essai industriel de phase II-III multicentrique, randomisé, en double aveugle contre placebo, est en cours (LIBERTY-BP), testant l'option CcT générale + placebo *vs* CcT générale + dupilumab. De nombreux centres de référence et de compétence sont investigateurs en France. Les résultats devraient être disponibles en 2025.

Ces travaux devraient permettre de préciser la place de cette molécule qui semble très prometteuse dans l'arsenal thérapeutique de la PB, sa faible iatrogénicité la rendant particulièrement intéressante dans cette population âgée et fragile.

Le rituximab

L'état actuel des connaissances et de la littérature ne permet pas de recommander ce traitement (hors impasse thérapeutique) du fait de sa iatrogénicité dans la population particulière touchée par la PB.

Conclusion

L'arsenal thérapeutique au cours de la PB s'enrichit. Les PNDS ont été récemment révisés incluant de nouvelles options plus adaptées à différents profils de patients. La CcT locale forte reste le traitement de référence mais on peut désormais proposer :
– l'association d'emblée du MTX à une CcT locale forte, dispensée à posologie plus faible et moins longtemps, envisageable chez des patients en bon état général, sans comorbidités ;
– la CcT générale à 0,5 mg/kg/j dégressive pour les PB paucibulleuses, notamment pour des patients institutionnalisés ou lorsque la CcT locale ne peut être correctement réalisée ;
– la combinaison CcT locale moyenne et doxycycline, d'efficacité moindre mais utile pour les sujets très âgés aux comorbidités multiples et en mauvais état général ;
– l'OMZ pour les PB corticorésistantes.

Par ailleurs, le dupilumab pourrait bien ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Joly P, Baricault S, Sparsa A *et al.* Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol*, 2012;132:1998-2004.
2. 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.
3. Castel M, Alexandre M, Jelti L *et al.* Updated French guidelines for the

therapeutic management of bullous pemphigoid. *Ann Dermatol Venereol*, 2021;S0151-9638:00088-0.

4. Centre de référence national sur les maladies bulleuses auto-immunes. Outils pratiques pour la prise en charge des pemphigoïdes bulleuses [Internet], 2016 : http://www.chu-rouen.fr/crnmba/pemphigoide_bulleuse.html
5. Bernard P, Reguiai Z, Tancrede-Bohin E *et al.* Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol*, 2009;145:537-542.
6. Hébert V, Bastos S, Drenovska K *et al.* International multicentre observational study to assess the efficacy and safety of a 0·5 mg kg-1 per day starting dose of oral corticosteroids to treat bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*, 2021;185:1232-1239.
7. 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.
8. Amber Kt, Maglie R, Solimani F *et al.* Targeted therapies for autoimmune bullous diseases: current status. *Drugs*, 2018;78:1527-1548.
9. Saniklidou Ah, Tighe Pj, Fairclough LC *et al.* IgE autoantibodies and their association with the disease activity and phenotype in bullous pemphigoid: a systematic review. *Arch Dermatol Res*, 2018;310:11-28.
10. Messingham Kn, Crowe Tp, Fairley JA. The intersection of IgE autoantibodies and eosinophilia in the pathogenesis of bullous pemphigoid. *Front Immunol*, 2019;10:2331.
11. Lonowski S, Sachsman S, Patel N *et al.* Increasing evidence for omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid. *JAAD Case Rep*, 2020;6:228-233.
12. Alexandre M, Bohelay G, Gille T *et al.* Rapid disease control in first-line therapy-resistant mucous membrane pemphigoid and bullous pemphigoid with omalizumab as add-on therapy: a case series of 13 patients. *Front Immunol*, 2022;13:874108.
13. Teraki Y, Hotta T, Shiohara T. Skin-homing interleukin-4 and -13-producing cells contribute to bullous pemphigoid: remission of disease is associated with increased frequency of interleukin-10-producing cells. *J Invest Dermatol*, 2001;117:1097-1102.
14. Abdat R, Waldman Ra, De Bedout V *et al.* Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: a multicenter case series. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:46-52.
15. Zhang Y, Xu Q, Chen L *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in moderate-to-severe bullous pemphigoid. *Front Immunol*, 2021;12:738907.
16. Moghadam P, Tancrede E, Bouaziz JD *et al.* Efficacity and safety of dupilumab in bullous pemphigoid: a retrospective multicentric study of 36 patients. *Br J Dermal*, 2023;ljad136.

L'auteure a déclaré les intérêts suivant: investigatrice dans l'essai "Liberty PB" (Sanofi).