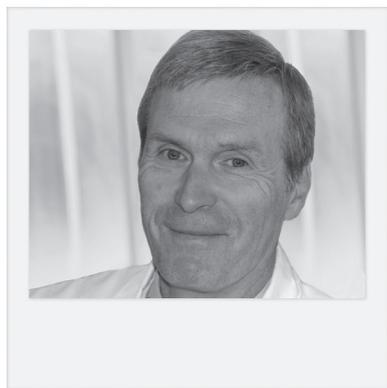


## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Dermatoses bulleuses auto-immunes : actualités



→ P. BERNARD  
Service de Dermatologie,  
CHU, Université, REIMS.

## Incidence des dermatoses bulleuses auto-immunes

Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) sont des maladies rares, ce qui a justifié la labellisation de deux centres de référence multisites en France à partir de 2006 dans le cadre du plan "Maladies Rares". L'incidence annuelle des différentes DBAI est cependant très variable selon la maladie et la zone géographique considérée : entre 2,6 et 42,8/10<sup>6</sup> hb pour la pemphigoïde bulleuse et entre 0,5 et 16,1/10<sup>6</sup> hb pour le pemphigus [1].

## Facteurs de risque de la pemphigoïde bulleuse

Les maladies neurologiques sont la principale association pathologique et constituent un véritable facteur de risque de survenue de pemphigoïde bulleuse dans la récente étude française

[2]. Environ un tiers des malades avec pemphigoïde bulleuse ont une maladie d'Alzheimer, des séquelles d'accident vasculaire cérébral, une maladie de Parkinson ou une autre maladie neurodégénérative, ce qui est associé à un score de Karnofsky bas [3]. Deux études épidémiologiques ont suggéré le rôle inducteur potentiel de la spironolactone et des neuroleptiques [2].

## Tests ELISA et pemphigoïde bulleuse

Les techniques ELISA ont désormais remplacé les techniques d'immuno-transfert pour la détection spécifique d'anticorps sériques anti-PB180 et anti-PB230. Avec ELISA commercial détectant les anticorps réagissant avec le domaine NC16A de l'Ag PB180, les anticorps anti-PB180 sont détectables dans 80 % à 90 % des cas de pemphigoïde bulleuse avec des titres corrélés à l'activité clinique de la maladie [4] et une spécificité de plus de 90 % par rapport à des témoins sains (donneurs de sang). De façon intéressante, un titre élevé d'anticorps par ELISA PB180/NC16A à l'arrêt du traitement est prédictif de rechute de pemphigoïde dans l'année qui suit [5]. Les anticorps anti-PB230 sont détectables par ELISA commercial dans 58 % à 60 % des sérums de malades atteints de pemphigoïde bulleuse, presque toujours en association à des anticorps anti-PB180. Ce test ELISA PB230 est très spécifique (plus de 98 % par rapport à des témoins normaux), mais ses titres sont mal corrélés à l'activité clinique et il n'apporte qu'une faible valeur ajoutée (de 5 % à 8 %) en termes de positivité par rapport à l'ELISA PB180, ce qui

limite son intérêt en pratique clinique [4]. A côté de ces tests ELISA récents, on rappellera l'excellente valeur diagnostique des critères cliniques (âge > 70 ans, absence d'atteinte muqueuse, de cicatrice atrophique ou de prédominance cervico-céphalique), utilisables aussi bien en pratique de routine qu'en recherche clinique [6].

## Traitement de la pemphigoïde bulleuse

Le traitement de première ligne de la pemphigoïde bulleuse est désormais la dermocorticothérapie forte (DCF : propionate de clobétasol : 20 à 30 g/jour), aussi bien dans les formes étendues que pauci-bulleuses. Selon les recommandations actuelles (PNDS 2011), la DCF est appliquée tous les jours le 1<sup>er</sup> mois, un jour sur deux le 2<sup>e</sup> mois, deux jours par semaine le 3<sup>e</sup> mois, puis un jour par semaine ensuite pendant 6 à 9 mois [7].

Dans les formes localisées, les doses sont plus faibles (10 g/jour de propionate de clobétasol) avec un schéma de décroissance similaire. Cette DCF est équivalente à la corticothérapie générale en termes d'efficacité et est associée à une meilleure survie pour les formes étendues, en diminuant la fréquence et la gravité des effets secondaires [8].

Un schéma "allégé" de DCF sur quatre mois est aussi efficace qu'un schéma classique, mais les récurrences sont plus nombreuses à l'arrêt du traitement [9].

La corticothérapie générale est efficace, mais les doses dépassant 0,5 mg/kg/j sont associées à des effets indésirables

## MISES AU POINT INTERACTIVES

graves (mortalité incluse). L'efficacité d'une adjonction d'immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil) à une corticothérapie générale n'est pas établie et celle de l'association tétracycline-nicotinamide nécessite encore confirmation [8]. Le méthotrexate à faible dose (10 à 12,5 mg/semaine pendant au moins 9 mois) a fait l'objet d'études rétrospectives qui suggèrent son efficacité en association à une DCF de courte durée [10]. Ce schéma est en cours d'évaluation *versus* DCF seule sur une période de 9 mois (PHRC national PB3). Le rituximab peut s'avérer efficace dans des formes sévères et corticorésistantes de pemphigoïde [11].

### Place des tests ELISA dans le diagnostic du pemphigus

Comme rappelé dans les toute récentes recommandations françaises (PNDS 2011) sur cette maladie, le diagnostic de pemphigus vulgaire (PV) ou foliacé (PF) est établi par l'association de plusieurs éléments : l'aspect clinique, l'histologie et les examens immunologiques. La positivité de l'IFD demeure indispensable pour porter le diagnostic de pemphigus [12]. Des tests ELISA commerciaux permettent de détecter des anticorps anti-desmogléine 1 (dans le PF et dans le PV avec atteinte cutanée) et anti-desmogléine 3 (dans le PV). Le profil immunologique des auto-anticorps est corrélé au phénotype clinique : les patients avec PV ayant une atteinte muqueuse isolée n'ont que des anticorps anti-desmogléine 3 alors que les patients ayant à la fois une atteinte muqueuse et une atteinte cutanée ont à la fois des anticorps anti-desmogléine 1 et anti-desmogléine 3 [12].

De plus, il existe un parallèle entre le taux d'auto-anticorps anti-desmogléines 1 et 3 et la sévérité du pemphigus : plus les taux sont élevés, plus l'atteinte clinique est sévère. Ce taux a également une valeur prédictive concernant les rechutes [13].

Aujourd'hui encore, les tests ELISA ne constituent que des examens de confirmation du diagnostic du pemphigus, leur principal intérêt résidant probablement dans le monitoring des patients sous traitement, par exemple au moment de la décision d'arrêt du traitement. L'immunoblot sur extraits d'épiderme ne sera demandé qu'en cas de suspicion de pemphigus paranéoplasique ou de tableau discordant entre la présentation clinique et les tests ELISA [12].

### Actualité thérapeutique du pemphigus vulgaire

Afin de mieux évaluer la sévérité et l'évolution sous traitement du pemphigus, de nouveaux outils cliniques sont apparus [14, 15]. Un consensus pour les définitions des termes traduisant le statut clinique (rémission, rechute, traitement minimum, contrôle de la maladie...) n'a été que très récemment établi par un comité d'experts [14]. Deux scores d'activité clinique du pemphigus (PDAI : *pemphigus disease area index*; ABSIS : *autoimmune bullous skin disorder intensity score*) ont été décrits séparément, puis comparés en référence à un score global [15]. Les résultats montraient que le PDAI était plus reproductible et mieux corrélé avec l'impression globale du clinicien (PGA).

Basée sur la médecine factuelle, la seule recommandation clairement établie est l'utilisation de la corticothérapie générale à forte dose initialement pour contrôler la maladie, alors que la posologie optimale ou le schéma de décroissance de la corticothérapie et l'indication d'une association à un traitement adjuvant restent débattus [16]. Concernant les immunosuppresseurs classiques en tant qu'adjuvants, deux essais assez récents ont évalué l'azathioprine (AZA) et le mycophénolate mofétil (MMF). Dans une étude contrôlée randomisée incluant 120 patients, quatre schémas thérapeutiques étaient com-

parés et montraient un effet d'épargne cortisonique inférieur du MMF par rapport à l'AZA et au cyclophosphamide [17]. En revanche, le MMF avait une meilleure tolérance clinique (toxicité rénale ou hépatique) par rapport aux deux autres immunosuppresseurs. Une autre étude contrôlée, randomisée, multicentrique non aveugle incluant 40 malades a comparé un traitement adjuvant par AZA *versus* MMF associés à la méthylprednisolone orale. Les résultats montraient une supériorité du MMF pour le contrôle de la maladie, mais une infériorité pour l'effet d'épargne cortisonique par rapport à l'AZA [18].

Les recommandations françaises (PNDS 2011) sur la prise en charge thérapeutique du PV et du PF ont été publiées récemment [12]. Elles hiérarchisent les indications thérapeutiques en fonction de la sévérité et du type de pemphigus. Ainsi, les PF de sévérité modérée peuvent être traités par dapsone, dermocorticothérapie ou association prednisone + AZA selon le protocole de Lever [12]. Les PV de sévérité modérée peuvent être traités association prednisone + AZA selon le protocole de Lever ou prednisone seule (1 mg/kg/jour). Les pemphigus sévères ou étendus (PV ou PF) sont traités par corticothérapie générale seule (prednisone 1 à 1,5 mg/kg/jour) ou d'emblée associée à un immunosuppresseur (AZA, MMF, méthotrexate), notamment en cas de risque accru de complications de la corticothérapie.

La place du rituximab dans la prise en charge du pemphigus est encore à déterminer en l'absence d'études contrôlées. D'assez nombreuses études ouvertes ont montré son efficacité à court et moyen termes dans des pemphigus cortico-dépendants ou corticorésistants [19], généralement en deuxième ou troisième ligne et en association à la corticothérapie générale, voire à des immunoglobulines IV dont l'effet adjuvant semble cependant marginal dans ce contexte.

Un essai multicentrique français (PHRC national) est en cours pour évaluer le rituximab en première ligne, en association à une corticothérapie générale à des doses variables selon la sévérité du pemphigus.

### Perspectives thérapeutiques dans la pemphigoïde des muqueuses

La médecine factuelle ne permet pas de dégager des indications thérapeutiques indiscutables, vu la rareté des essais thérapeutiques dans une maladie de présentation clinique et de sévérité très variables [20].

Les recommandations françaises de prise en charge sont ainsi surtout basées sur des études ouvertes ou sur la pratique [21]. La dapsone ou la sulfasalazine sont des traitements de première ligne dans les formes peu évolutives ou débutantes alors que la corticothérapie générale est peu efficace et ne doit pas être utilisée en monothérapie. Le cyclophosphamide (50 à 150 mg/jour ou bolus mensuels) est l'immunosuppresseur de référence dans les formes avec atteinte oculaire préocupante. Le mycophénolate mofétile est utile dans les formes plurimuqueuses ou dans les atteintes buccales réfractaires à la dapsone. L'efficacité des immunoglobulines IV a été rapportée, mais demande encore confirmation. L'étanercept serait surtout utile dans les atteintes oculaires évolutives. Le rituximab est à réserver aux formes oculaires ou ORL sévères

réfractaires aux autres traitements, après évaluation précise du rapport bénéfice-risque [22].

### Bibliographie

- MARAZZA G *et al.* Incidence of BP and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol*, 2009; 161: 861-868.
- BASTUJI-GARIN S *et al.* Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a Prospective Case-Control Study. *J Invest Dermatol*, 2011; 131: 637-643.
- CORDEL N *et al.* Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology*, 2007; 215: 187-91.
- CHARNEUX J *et al.* Usefulness of BP230 and BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assays in the initial diagnosis and course in patients with bullous pemphigoid: a retrospective study of 138 patients. *Arch Dermatol*, 2011; 147: 286-291.
- BERNARD P *et al.* Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicentre, prospective, cohort study. *Arch Dermatol*, 2009; 145: 537-542.
- VAILLANT L *et al.* Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 1998; 134: 1075-1108.
- BERNARD P *et al.* Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol*, 2011; 138: 252-258.
- KIRTSCHIG G *et al.* Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 10: CD002292.
- JOLY P *et al.* A Comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol*, 2009; 129: 1681-1687.
- DU-THANH A *et al.* Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicenter, retrospective study. *Br J Dermatol*, 2011 (in press).
- REGUIAI Z *et al.* Efficacité du rituximab dans une pemphigoïde bulleuse en échec thérapeutique. *Ann Dermatol Venereol*, 2009; 136: 431-434.
- JOLY P *et al.* Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge du pemphigus. *Ann Dermatol Venereol*, 2011; 138: 252-258.
- ABASQ C *et al.* ELISA testing of anti-desmoglein antibodies in the management of pemphigus patients. *Arch Dermatol*, 2009; 145: 529-535.
- MURRELL DF *et al.* Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 1043-1046.
- ROSENBACH M *et al.* Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. *J Invest Dermatol*, 2009; 129: 2404-2410.
- MARTIN LK *et al.* Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; (1): CD006263.
- CHAMS-DAVATCHI C *et al.* Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2007; 57: 622-628.
- BEISSERT S *et al.* A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol*, 2006; 142: 1447-1454.
- JOLY P *et al.* The effect of an anti-CD20 monoclonal antibody: rituximab on severe types of pemphigus. *N Eng J Med*, 2007; 357: 545-552.
- KIRTSCHIG G *et al.* Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; (1): CD004056.
- BEDANE C *et al.* Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la pemphigoïde cicatricielle. *Ann Dermatol Venereol*, 2011; 138: 259-263.
- LE ROUX-VILLET C *et al.* Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol*, 2011; 147: 843-849.

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