

À PROPOS DE L'AUTEUR

D^{re} Bahar Bahrani, MD, FRCPC

La D^{re} Bahrani est dermatologue, membre du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, et certifiée à titre de diplomate par l'American Board of Dermatology. Elle a terminé ses études de médecine à l'université de Saskatchewan et accompli sa résidence en dermatologie à l'université de Toronto. La D^{re} Bahrani exerce sa profession de dermatologue dans une clinique communautaire à Vancouver, en Colombie-Britannique. Elle est également enseignante clinique au département de dermatologie et des sciences de la peau de l'Université de la Colombie-Britannique.



PEMPHIGOÏDE BULLEUSE : TRAITEMENTS ACTUELS ET ÉMERGENTS

La pemphigoïde bulleuse (PB) est l'affection bulleuse auto-immune la plus courante. Elle touche surtout les personnes âgées de 60 à 80 ans. Des cas de pemphigoïde bulleuse induite par des médicaments et, rarement, de pemphigoïde bulleuse infantile peuvent également être observés dans les populations plus jeunes. Depuis peu, l'incidence de la PB est en augmentation, partiellement en raison de l'espérance de vie globale plus longue.

La physiopathologie de la PB est liée à la production d'autoanticorps circulants de type IgG dirigés contre deux composants des hémidesmosomes de la membrane basale, les antigènes BP230 (BPAG1) et BP180 (BPAG2, ou collagène de type XVII). Sur le plan clinique, la PB est caractérisée par un prurit généralisé suivi par la formation de vésiculobulles tendues généralement présentes sur un fond érythémateux ou urticarien (**Figure 1**). La phase non bulleuse de la PB se présente sous forme de plaques eczémateuses et de papules urticariennes. Le contenu des vésicules et des bulles peut être de nature hémorragique ou séreuse. Une atteinte de la muqueuse buccale est observée chez 10 à 30 % des patients.



Figure 1: patient atteint de pemphigoïde bulleuse caractérisée par des bulles tendues sur un fond urticarien ainsi que des croûtes séreuses et hémorragiques; photos avec l'aimable autorisation de Bahar Bahrani, MD

Le traitement de la PB vise à arrêter le développement de la maladie, cicatriser les vésicules existantes et diminuer le prurit. Un traitement rapide et efficace est essentiel en cas d'atteinte généralisée de la maladie. La prise en charge de la PB doit être adaptée à chaque patient en fonction de la gravité de la maladie ainsi que de l'âge, des comorbidités et des préférences de la personne. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter plusieurs affections concomitantes pour lesquelles une polypharmacie peut être problématique. Lors du traitement de cette population, il convient de porter une attention

particulière aux interactions médicamenteuses et aux effets secondaires des médicaments qui pourraient leur causer inutilement du tort.

La prise en charge dépend généralement du classement de la PB en maladie légère/localisée ou grave/étendue d'après le nombre de nouvelles bulles apparaissant par jour, mais elle peut également reposer sur la surface corporelle atteinte. La gravité de la maladie peut en outre être évaluée en fonction du score subjectif et objectif mesurant l'activité de la pemphigoïde bulleuse (BPDAI – Bullous Pemphigoid Disease Area

Index)¹. Une approche échelonnée du traitement en fonction de la gravité est préconisée (**Figure 2**), mais les recommandations de traitement varient largement entre les diverses directives de consensus (**Tableau 1**). Malgré les diverses options thérapeutiques disponibles pour le traitement de la PB, trop peu de vastes essais cliniques randomisés (ECR) ont été menés pour les étayer par des preuves solides (**Figure 3**). La faible prévalence de la maladie et des études de trop faible puissance en sont probablement l'explication. Les options thérapeutiques actuelles et émergentes de la PB sont présentées ci-dessous,

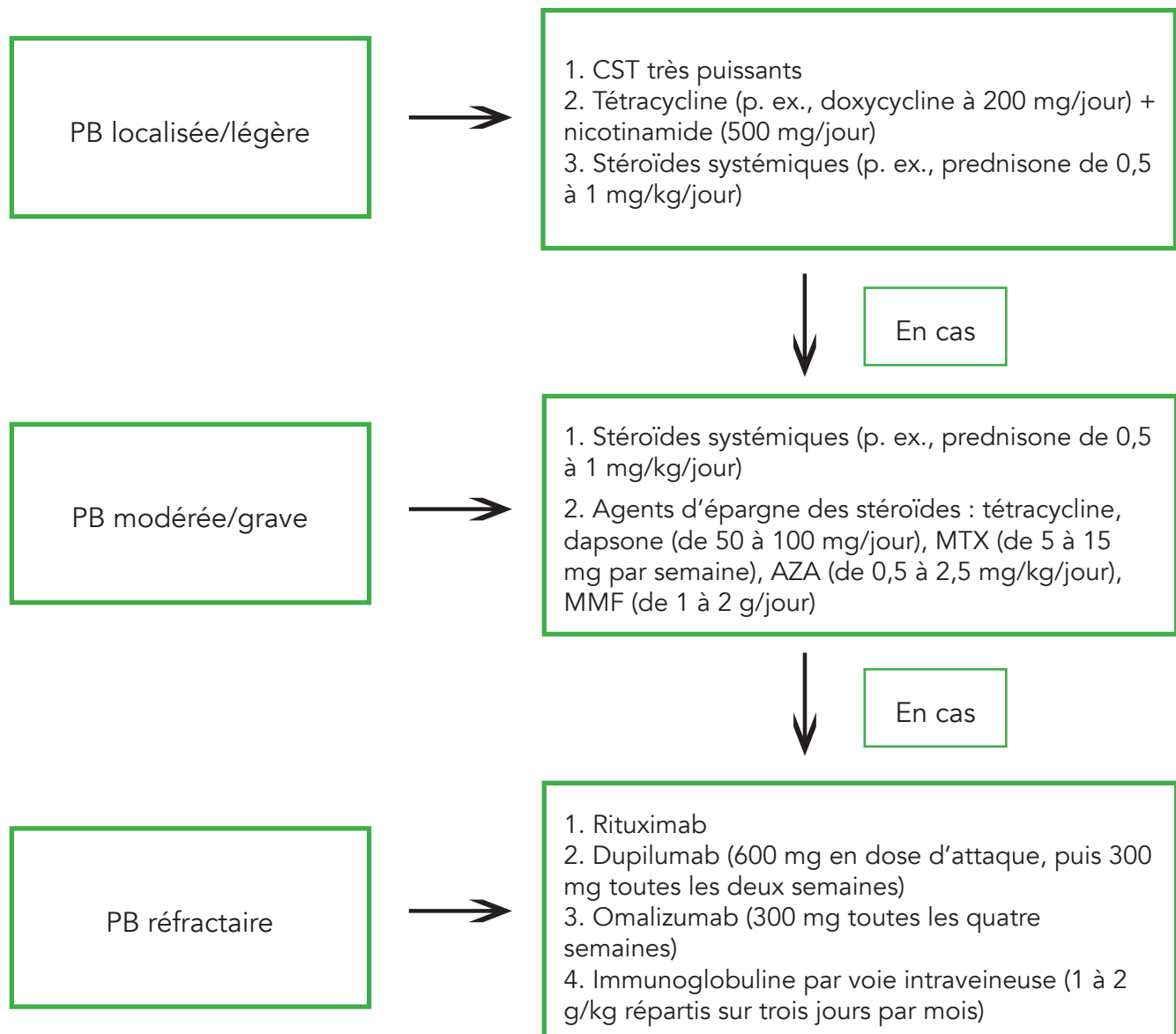


Figure 2. Algorithme de traitement de la pemphigoïde bulleuse; d'après Pratasava et al.²

	Première intention	Deuxième intention	Appoint	Réfractaire
Association des sociétés médicales scientifiques en Allemagne	Légère : CST Modérée : CST + stéroïdes systémiques Grave : CST + stéroïdes systémiques +/- agents d'appoint énumérés; doxycycline en monothérapie +/- nicotinamide, dapsone, MTX	Les mêmes agents énumérés dans la liste des traitements d'appoint et contre la PB réfractaire	AZA, dapsone, MMF, MTX, doxycycline +/- nicotinamide	IgIV, immunoadsorption, échange de plasma, rituximab, cyclophosphamide, anticorps monoclonal anti-IgE
Société brésilienne de dermatologie	Localisée : CST Étendue : stéroïdes systémiques + CST	Étendue : mêmes agents énumérés dans la liste des agents d'appoint Muqueuse : dapsone	Oxytétracycline, doxycycline +/- nicotinamide, AZA, MMF, MTX, dapsone, chlorambucil	Rituximab, anticorps monoclonal anti-IgE, IgIV, échange de plasma, cyclophosphamide
Association britannique des dermatologues	Légère : CST, stéroïdes systémiques +/- CST, antibiotiques anti-inflammatoires +/- nicotinamide Modérée à grave : stéroïdes systémiques + CST, CST, antibiotiques anti-inflammatoires +/- nicotinamide	Changement ou ajout d'agents d'appoint	Stéroïdes systémiques +/- CST, antibiotiques anti-inflammatoires +/- nicotinamide, AZA, MTX, dapsone, chlorambucil, MMF	IgIV, cyclophosphamide, échange de plasma
Groupe d'immunologie cutanée de la société italienne de dermatologie médicale	Légère : CST Généralisée : stéroïdes systémiques +/- CST	Légère : stéroïdes systémiques +/- tétracycline + nicotinamide, dapsone Généralisée : association ou introduction d'agents d'appoint	AZA, MMF, tétracycline + nicotinamide, MTX, chlorambucil	IgIV, immunoadsorption, rituximab, anticorps monoclonal anti-IgE, cyclophosphamide, échange de plasma
Forum européen de dermatologie et Académie européenne de dermatologie et de vénéréologie	Légère : CST Généralisée : stéroïdes systémiques +/- CST	Légère : stéroïdes systémiques, mais il est possible d'envisager le traitement par tétracycline + nicotinamide Généralisée : association ou introduction d'agents d'appoint	AZA, MMF, tétracycline + nicotinamide, MTX, chlorambucil	Rituximab, anticorps monoclonal anti-IgE, IgIV, immunoadsorption, cyclophosphamide, échange de plasma
Société française de dermatologie	Tous degrés de gravité confondus : CST	Localisée : MTX Légère : MTX +/- tétracycline Étendue : stéroïdes systémiques +/- AZA, ou MMF, MTX	AZA, MMF, MTX, tétracycline	Les mêmes agents énumérés dans la liste des traitements d'appoint
Association japonaise de dermatologie	Légère : CST + adjuvants Modérée à grave : stéroïdes systémiques + CST +/- tétracycline/minocycline + nicotinamide, dapsone	Légère : prise en charge comme s'il s'agissait de grave Modérée à grave : en association avec des adjuvants	Légère : CST/ minocycline + nicotinamide, stéroïdes systémiques Modérée à grave : AZA, CsA, mizoribine, cyclophosphamide, dapsone, MMF, MTX, stéroïdes pulse par voie intraveineuse, IVIG	Cyclophosphamide IV pulse, échange de plasma, rituximab

Tableau 1: recommandations de traitement pour la pemphigoïde bulleuse; d'après Patel et al.²

AZA azathioprine, CsA cyclosporine, IgIV immunoglobuline par voie intraveineuse, MMF mycophénolate mofétil, MTX méthotrexate, CST corticostéroïde topique

ainsi que le niveau de preuve à l'appui de leur utilisation dans cette maladie.

Stéroïdes topiques

En cas de maladie légère, le traitement de première intention est une pommade ou une crème à base de propionate de clobétasol⁵. Une étude française marquante a comparé l'utilisation de stéroïdes topiques (propionate de clobétasol à 40 g/jour) à la prednisone orale (0,5 mg par kilogramme de poids corporel par jour chez les patients atteints d'une maladie modérée, et 1 mg par kilogramme par jour chez les patients atteints d'une maladie étendue)⁶. Selon les chercheurs, les stéroïdes topiques étaient associés à une meilleure survie globale à 1 an (76 % p/r à 58 %, respectivement) et entraînaient moins de complications graves (29 % p/r à 54 %, respectivement) chez les patients atteints d'une maladie étendue. Dans la cohorte de patients atteints de pemphigoïde bulleuse modérée, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe sous corticostéroïdes topiques et le groupe sous prednisone orale en termes de survie globale, de taux de contrôle à trois semaines ou d'incidence de complications graves. Une autre étude a comparé une crème à base de propionate de clobétasol à 20 g 2 f.p.j. (schéma standard) avec une crème de 10 à 30 g/jour (schéma doux) en fonction de la gravité⁷. La dose cumulée moyenne de crème à base de stéroïdes était 70 % moins élevée dans le groupe traité par le schéma doux, tandis que le délai de régression et le taux de rechute étaient comparables dans les deux groupes. Dans le groupe traité par le schéma standard,

le nombre d'effets secondaires signalés était plus important, notamment diabète, troubles cardiovasculaires, infections graves, atrophie cutanée, stries et purpura. Il existe également certaines limites pratiques à l'utilisation de stéroïdes topiques, car les patients âgés ont vraisemblablement besoin d'aide pour appliquer les produits topiques sur de grandes surfaces corporelles.

Tacrolimus topique

Il a été établi que les immunomodulateurs topiques sont efficaces dans la PB localisée et légèrement généralisée; toutefois, les données sont limitées à des rapports de cas. Trois à cinq grammes de tacrolimus à 0,1 % par jour peuvent contribuer à réduire les stéroïdes oraux et à atténuer la maladie dès la 2^e semaine⁸. Les effets secondaires sont notamment une sensation de brûlure et une irritation locale. Le coût peut aussi limiter l'utilisation de cet agent topique. Néanmoins, il peut être utilisé comme une alternative en cas de maladie localisée sans le désavantage de causer une atrophie induite par les stéroïdes.

Stéroïdes systémiques

Les stéroïdes systémiques sont considérés comme le principal traitement de la maladie grave généralisée. Une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour de prednisone doit être instaurée en cas de maladie systémique grave, une dose de 0,5 mg/kg étant généralement suffisante si la maladie est légère³. Une dose supérieure à 1 mg/kg/jour de stéroïdes systémiques est rarement nécessaire. Selon une étude multicentrique randomisée ayant comparé une dose de prednisone de 0,75 mg/kg/jour avec une dose

Maladie légère et/ou localisée
Corticostéroïdes topiques très puissants
Corticostéroïdes oraux
Minocycline, doxycycline ou tétracycline +/- nicotinamide
Immunomodulateurs topiques
Dapsone et sulfamides
Érythromycine
Pénicilline
Maladie étendue/persistante
Corticostéroïdes topiques très puissants
Corticostéroïdes oraux
Azathioprine
Mycophénolate mofétil
Méthotrexate
Immunoglobuline par voie intraveineuse
Rituximab
Omalizumab
Dupilumab
Échange de plasma
Immunoabsorption
Cyclophosphamide
Chlorambucil
Légende
Essai contrôlé prospectif
Étude rétrospective ou grandes séries de cas
Petites séries de cas/rapports de cas individuels

Figure 3. Traitements de la pemphigoïde bulleuse légère et étendue avec niveaux de preuve correspondants⁴

de 1,25 mg/kg/jour, les résultats obtenus par ces groupes n'étaient pas statistiquement significatifs⁹. Les stéroïdes systémiques en intraveineuse n'apportent aucun avantage par rapport aux stéroïdes systémiques oraux¹⁰.

Tétracycline et nicotinamide

Dans la pemphigoïde bulleuse, la tétracycline agit par inhibition de la chimiotaxie des neutrophiles et des éosinophiles. Le nicotinamide diminue la voie inflammatoire par inhibition de la phosphodiesterase, inhibition de la libération d'histamine et inhibition de la chimiotaxie. Une étude prospective randomisée évaluant l'efficacité de la doxycycline p/r à la prednisolone utilisée comme traitement initial a démontré que la doxycycline n'était pas inférieure à la prednisolone dans le contrôle de la maladie¹². Les patients traités par doxycycline présentaient également moins d'effets indésirables graves. Ces résultats semblent indiquer que la tétracycline est plus appropriée chez les patients présentant des comorbidités et des contre-indications aux stéroïdes systémiques. Selon une étude rétrospective ayant comparé la tétracycline et le nicotinamide associés à une crème à base de clobétasol avec la prednisone à 0,5 mg/kg, le premier traitement était plus efficace et était lié à de meilleurs taux de survie¹³. Une méta-analyse a montré de meilleurs résultats avec la tétracycline associée au nicotinamide qu'avec la tétracycline seule ou les stéroïdes systémiques¹⁴. Il est important de noter que la doxycycline est éliminée par les reins et que la minocycline doit être utilisée en remplacement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Azathioprine

L'azathioprine est un agent permettant de limiter les doses de

stéroïdes (agent d'épargne des stéroïdes) qui est couramment utilisé dans la PB. Ce médicament est administré comme traitement d'appoint à des doses allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour. Malgré tout, les données probantes à l'appui de l'utilisation de l'azathioprine sont limitées et contradictoires. Un petit ECR a montré que l'utilisation de l'azathioprine permettait une réduction de 45 % de la dose cumulée de prednisolone sur une période de 3 ans, appuyant ainsi son utilisation dans la prise en charge de la PB¹⁵. Selon une autre étude, la prednisolone comparée à l'association prednisolone-azathioprine n'entraînait aucune différence dans les taux de rémission¹⁶. Dans cette même étude, un nombre accru d'effets indésirables a également été observé dans le groupe sous azathioprine, ce qui pouvait être lié à l'absence d'ajustement de la dose d'azathioprine en fonction des taux de thiopurine méthyltransférase (TPMT). Il est également important de noter qu'un taux normal de TPMT n'exclut pas la possibilité d'une myélotoxicité, et un suivi régulier de l'hémogramme est donc essentiel.

Méthotrexate

Aucun essai contrôlé n'a été mené sur l'utilisation du méthotrexate dans la PB. Plusieurs séries de cas ont révélé que le méthotrexate à faible dose, en monothérapie ou en association avec des stéroïdes topiques ou systémiques, peut contribuer au contrôle de la PB¹⁷⁻²⁰. Des doses de méthotrexate allant de 5 à 15 mg/semaine se sont avérées efficaces¹¹. Cependant, le méthotrexate est excrété par les reins et ceci doit être pris en considération, en particulier chez les patients âgés pour qui une insuffisance ou un dysfonctionnement rénal est

un sujet de préoccupation. Ce résultat peut expliquer pourquoi de faibles doses de méthotrexate sont souvent suffisantes chez les patients atteints de PB. Il est recommandé de prendre de l'acide folique à une dose de 5 mg les jours de traitement sans méthotrexate afin de réduire les effets indésirables, mais les études sont insuffisantes pour le confirmer.

Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil est un promédicament de l'acide mycophénolique et est un inhibiteur de la voie de synthèse des purines dans les lymphocytes T et B. Plusieurs études ont démontré l'efficacité du mycophénolate mofétil, administré seul ou en association avec des stéroïdes, pour le traitement de la PB²¹⁻²³. Selon une étude ayant comparé le mycophénolate mofétil à une dose de 1 g 2 f.p.j. avec l'azathioprine à 2 mg/kg par jour, les deux médicaments permettent une rémission complète lorsqu'ils sont associés à des stéroïdes systémiques²⁴. Un nombre similaire de rechutes et d'effets indésirables a été observé dans les deux groupes, mais la durée moyenne de rémission complète était plus courte dans le groupe traité par azathioprine.

Dapsone

La dapsone est un antibiotique antimicrobien qui appartient à la classe des sulfones et possède des propriétés anti-inflammatoires. Des doses de 50 à 200 mg par jour sont couramment administrées pour traiter la PB. Le temps de réponse des patients recevant de la dapsone est plus lent que les patients traités par stéroïdes. Trois séries de cas rétrospectives sur l'utilisation de la dapsone ont démontré un taux de réponse d'environ 45 %²⁵⁻²⁷. Il n'existe aucune forte corrélation entre l'infiltration neutrophilique

dense observée dans la maladie et la réponse à la dapsoné²⁵. La dapsoné doit être utilisée avec prudence chez les patients âgés et ne doit l'être que si les autres traitements sont contre-indiqués ou inefficaces dans cette population. La dapsoné doit être commencée à une dose de 50 mg par jour et augmentée de 50 mg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 150 à 200 mg par jour. Une surveillance fréquente des analyses sanguines est nécessaire au cours des premiers mois de traitement.

Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes B matures CD20+ qui entraîne une déplétion de ces cellules et une réduction de la production d'anticorps. Récemment, le rituximab a été utilisé pour le traitement de la PB réfractaire. La dose de rituximab pour la PB n'a pas été établie, mais la plupart des pathologies

cliniques sont traitées selon la posologie utilisée dans le lymphome non hodgkinien ou la polyarthrite rhumatoïde, soit une perfusion intraveineuse de 375 mg/m²/semaine pendant quatre semaines ou une perfusion intraveineuse de 1000 mg/semaine pendant deux semaines consécutives, respectivement. Le rituximab peut n'obtenir qu'une rémission temporaire de la PB et, de ce fait, un traitement d'entretien peut être nécessaire. Une atténuation de la PB est généralement observée après 4 semaines de traitement par rituximab et la rémission complète a été estimée entre 65 et 70 % des cas dans des études récentes²⁸.

Dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui inhibe la sous-unité IL-4 α commune aux récepteurs IL-4 et IL-13. La pathogenèse de la PB fait intervenir des autoanticorps IgG circulants dirigés contre

les antigènes BP180 et BP230, mais des autoanticorps IgE contribuant à la régulation Th2 ont également été identifiés. Les taux de lymphocytes Th2 qui produisent IL-4 et IL-13 sont accrus chez les patients atteints de PB. Étant donné ce mécanisme, le dupilumab a été considéré comme une option de traitement de la PB²⁹. Une petite série de cas a évalué l'utilisation du dupilumab chez 13 patients âgés atteints de PB réfractaires aux immunosuppresseurs classiques. Selon les résultats, 12 patients sur 13 (92 %) ont présenté une rémission complète ou une réponse satisfaisante, 7 patients sur 13 (54 %) ont obtenu une rémission définie par l'absence de bulles ou de prurit, et 5 patients sur 13 (38 %) ont obtenu une rémission grâce à l'ajout d'un immunosuppresseur³⁰. Une grande partie des patients ayant présenté une rémission avaient reçu le dupilumab plus souvent que toutes les deux semaines.

Biologique	Cible	Mécanisme	Essais cliniques en cours
Omalizumab	Anticorps	Anticorps monoclonal humanisé ciblant les IgE libres et inhibant leur liaison avec les mastocytes et les basophiles	Phase 3
Dupilumab	Axe Th2	Anticorps monoclonal inhibant la sous-unité IL-4 α commune aux récepteurs IL-4 et IL-13	Phase 3
Sutimlimab	Complément	Anticorps monoclonal IgG4 humanisé inhibant le composant C1s dans la voie classique du complément	Phase 1
Avdoralimab	Complément	Anticorps dirigé contre C5aR1, inhibant la pathogénicité induite par les IgG anti-BP180	Phase 2
Bertilimumab	Éosinophiles	Anticorps monoclonal humain ciblant l'éotaxine-1 (CCL-11) qui intervient dans le recrutement des éosinophiles de la circulation périphérique vers la peau	Phase 2
Benralizumab	Éosinophiles	Anticorps monoclonal IgG1 κ humanisé contre la sous-unité α de l'IL-5R bloquant l'IL-5 en aval, entraînant ainsi une diminution des éosinophiles et des basophiles	Phase 3
Ustekinumab	Axe Th17	Anticorps monoclonal humanisé ciblant la sous-unité p40 commune à IL-12 et IL-23	Phase 2
Tildrakizumab	Axe Th17	Anticorps monoclonal humanisé ciblant la sous-unité p19 spécifique de l'IL-23	Phase 1

Tableau 2 : nouvelles thérapies biologiques émergentes faisant l'objet d'essais cliniques pour le traitement de la BP³⁴

Omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à l'immunoglobuline E (IgE) sérique libre et en prévient la liaison avec le récepteur des mastocytes et des basophiles. Dans la PB, il agit en inhibant l'interaction des IgE avec les récepteurs FcεRI présents à la surface des mastocytes et autres cellules effectrices, permettant ainsi de réduire la libération de médiateurs inflammatoires. L'omalizumab a été utilisé pour traiter les cas réfractaires de PB. La dose d'omalizumab repose sur son utilisation dans l'urticaire chronique et l'asthme, et la plupart des patients tirent avantage d'une injection sous-cutanée de 300 mg toutes les 4 semaines. Dans le cas de la PB, l'omalizumab a permis de réduire les démangeaisons, la formation de bulles et les taux d'éosinophiles dès les premières semaines après le début du traitement. Les taux d'éosinophiles périphériques ont été liés à une réponse positive à l'omalizumab³¹.

IgIV

La réponse clinique à l'utilisation des IgIV dans la PB est souvent rapide, mais de courte durée, ce qui nécessite des perfusions répétées ou l'ajout d'un traitement d'appoint. Le schéma thérapeutique de la PB est généralement de 2 g/kg administrés en doses égales sur 3 jours. Le traitement est répété toutes les 4 semaines jusqu'à l'obtention d'une rémission, après quoi les intervalles sont augmentés progressivement. Au cours d'une petite étude rétrospective portant sur 15 patients, des IgIV ont été administrées à des patients présentant une dépendance aux stéroïdes et des effets secondaires liés au traitement³². L'utilisation des IgIV a permis une réduction progressive de la prednisonne chez tous les patients en l'espace de 1 à 5 mois, ainsi que le maintien de

la rémission pendant 17 à 27 mois par la suite. Le nombre moyen de cycles d'IgIV administrés dans cette étude rétrospective était de 15. Les IgIV peuvent être efficaces pour le traitement de la PB, mais les obstacles liés au coût les réservent aux patients réfractaires, aux cas nécessitant un contrôle rapide de la maladie, et aux cas présentant des contre-indications aux autres traitements.

Autres

Les autres options thérapeutiques de la PB sont le cyclophosphamide, le chlorambucil, l'échange de plasma et l'aphérese. En raison des effets secondaires graves liés à la toxicité, le cyclophosphamide et le chlorambucil ne doivent être utilisés que dans les cas extrêmement réfractaires aux immunosuppresseurs classiques. Le rôle de l'échange de plasma dans la prise en charge de la PB n'est pas clair en raison des résultats mitigés de deux essais contrôlés randomisés (ECR), l'un des essais ayant observé un effet d'épargne des stéroïdes et l'autre n'ayant montré aucun bienfait^{33,16}. La cyclosporine ne dispose pas de données probantes solides à l'appui de son usage dans la PB et son utilisation comme traitement de routine n'est pas recommandée¹⁰.

Nouvelles options de traitement

Actuellement, les stéroïdes et les immunosuppresseurs classiques sont à la base du traitement de la PB. À ce jour, aucun agent biologique n'a été approuvé pour la PB, mais une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie ouvre la voie à l'identification de divers biomarqueurs cibles susceptibles d'être utilisés pour le traitement. Plusieurs traitements émergents font actuellement l'objet d'essais cliniques (**Tableau 2**).

Prise en charge pratique

En cas de PB légère, les stéroïdes topiques puissants doivent demeurer le traitement de première intention. Dans les cas sévères ou généralisés, il convient d'envisager l'administration de stéroïdes systémiques associés à un traitement d'appoint. Le choix du traitement d'appoint doit reposer sur la gravité de la maladie, les comorbidités sous-jacentes et les préférences du patient. Dans les cas graves, le traitement d'appoint doit être instauré en même temps que les stéroïdes systémiques ou peu de temps après, sachant la lenteur du début d'action de ce traitement, puis les stéroïdes doivent être diminués progressivement après le maintien de la réponse clinique. Le traitement d'appoint de première intention peut être commencé avec des antibiotiques anti-inflammatoires appartenant à la famille des tétracyclines, avec ou sans niacinamide. Chez les patients chez qui ce schéma ne réussit pas, il est possible d'utiliser du méthotrexate à faible dose. Les schémas thérapeutiques ultérieurs peuvent inclure l'utilisation de mycophénolate mofétil ou d'azathioprine. Il convient d'accorder une attention particulière au méthotrexate et à la doxycycline chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il est important de noter que le mycophénolate mofétil provoque une augmentation des infections, tandis que l'azathioprine est plus susceptible de causer une hépatotoxicité. Les cas réfractaires peuvent être traités par le rituximab et les IgIV, mais l'accès à ces médicaments peut être limité en raison du coût.

Conclusion

Les stéroïdes topiques puissants devraient être le principal traitement de la maladie localisée, et les stéroïdes oraux doivent

être utilisés avec prudence chez les patients âgés atteints de PB. Les traitements d'appoint peuvent diminuer la dose cumulée de stéroïdes nécessaire pour maintenir la maladie en phase de quiescence. Toutefois, les immunosuppresseurs permettant l'épargne des stéroïdes peuvent également entraîner une augmentation de la morbidité et de la mortalité en raison de leurs effets secondaires défavorables. Il est nécessaire de mener des essais cliniques randomisés de plus grande envergure pour étudier l'efficacité des agents de traitement de la PB.

Références

- Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, Caux F, Marinovic B, Sinha AA, Hertl M, Bernard P, Sirois D, Cianchini G, Fairley JA, Jonkman MF, Pandya AG, Rubenstein D, Zillikens D, Payne AS, Woodley D, Zambruno G, Aoki V, Pincelli C, Diaz L, Hall RP, Meurer M, Mascaro JM Jr, Schmidt E, Shimizu H, Zone J, Swerlick R, Mimouni D, Culton D, Lipozencic J, Bince B, Grando SA, Bystryjn JC, Werth VP. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(3):479-85.
- Pratasava V, Sahni VN, Suresh A, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparthy K. Bullous pemphigoid and other pemphigoid dermatoses. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(10):1061.
- Patel PM, Jones VA, Murray TN. A review comparing international guidelines for the management of bullous pemphigoid, pemphigoid gestationis, mucous membrane pemphigoid, and epidermolysis bullosa acquisita. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21:557-565.
- Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th edition, pp 518 Elsevier; 2018.
- 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. *Br J Dermatol* 2015; 172(4):867-77.
- 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(5):321-7.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1681-7.
- Chu J, Bradley M, Marinkovich MP. Topical tacrolimus is a useful adjunctive therapy for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2003; 139:813-15.
- Morel P, Guillaume JC. Treatment of bullous pemphigoid with prednisolone only: 0.75 mg/kg/day versus 1.25 mg/kg/day. A multicenter randomized study. *Ann Dermatol Venereol* 1984; 111(10):925-8 [in French].
- Dreno B, Sassolas B, Lacour P, et al. Methylprednisolone versus prednisolone methylsulfozobenzoate in pemphigoid: a comparative multicenter study. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120(8):518-21.
- Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Hight AS, Kirtschig G. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol* 2012; 116(6):1200-14.
- Williams, H.C.; Wojnarowska, F.; Kirtschig, G.; Mason, J.; Godec, T.R.; Schmidt, E.; Chalmers, J.R.; Childs, M.; Walton, S.; Harman, K.; 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.
- 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* 2019; 58(2):172-177.
- Salman S, Awad M, Sarsik S, Ibrahim AM, Fathi M, Agha NY, Anis R, El Ashal G, Salem ML. Treatment options for autoimmune bullous dermatoses other than systemic steroids: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther* 2020; 33(6):e13861. 15. Burton JL, Harman RR, Peachey RD et al. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br Med J* 1978; 2:1190-1.
- Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993; 129(1):49-53.
- Heilborn JD, Stahle-Backdahl M, Albertioni F et al. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:741-9.
- Bara C, Maillard H, Briand N et al. Methotrexate for bullous pemphigoid: preliminary study. *Arch Dermatol* 2003; 139:1506-7.
- Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H 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; 165:1337-43.
- Kjellman P, Eriksson H, Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol* 2008; 144:612-16.
- Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, et al. Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:957-60.
- Bohm M, Beissert S, Schwarz T, et al. Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997; 349:541.
- Nousari HC, Griffin WA, Anhalt GJ. Successful therapy for bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:497-8.
- Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2007; 143:1536-42.
- Venning VA, Millard PR, Wojnarowska F. Dapsone as first line therapy for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1989; 120:83-92.
- Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:683-4.
- Phiamphongsongant T. Dapsone for the treatment of bullous pemphigoid. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 1983; 1:19-21.
- Izumi K, Bieber K, Ludwig RJ. Current Clinical Trials in Pemphigus and Pemphigoid. *Front Immunol* 2019; 10:978.
- Seyed Jafari SM, Feldmeyer L, Bossart S, Simon D, Schlapbach C, Borradori L. Case Report: Combination of Omalizumab and Dupilumab for Recalcitrant Bullous Pemphigoid. *Front Immunol* 2020; 11:611549.
- 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(1):46-52.
- Sinha S, Agrawal D, Sardana K, Kulhari A, Malhotra P. Complete Remission in a Patient With Treatment Refractory Bullous Pemphigoid After a Single Dose of Omalizumab. *Indian Dermatol Online J* 2020; 11:607-11.
- Gaitanis G, Alexis I, Pelidou SH et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of adult patients with bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2012; 22:363-9.
- Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet* 1984; 2(8401):486-8.
- Zhou T, Peng B, Geng S. Emerging Biomarkers and Therapeutic Strategies for Refractory Bullous Pemphigoid. *Front Immunol* 2021; 4 (12):718073. *Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):398-406.