

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2008

THESE N° 3121/4

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU LEFLUNOMIDE DANS  
LE TRAITEMENT DE LA PEMPHIGOIDE BULLEUSE EN  
ASSOCIATION AUX DERMOCORTICOIDES**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 27 Juin 2008

PAR

Valérie DOFFOEL-HANTZ

Née le 21 Juin 1978 à Strasbourg

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 184345 3

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mr le Professeur Bédane

Président

Mr le Professeur Bonnetblanc

Juge

Mr le Professeur Labrousse

Juge

Mme le Professeur Vidal

Juge

Mme le Docteur Vergne-Salle

Membre invité

Mme le Docteur Sparsa

Membre invité

**MATHONNET** Muriel  
**MAUBON** Antoine (C.S)  
**MELLONI** Boris  
**MERLE** Louis  
**MONTEIL** Jacques  
**MOREAU** Jean-Jacques (C.S)  
**MOULIES** Dominique (C.S)  
**NATHAN-DENIZOT** Nathalie  
**PARAF** François  
**PILLEGAND** Bernard (Surnombre 31/08/2008)  
**PIVA** Claude (Surnombre 31/08/2008)  
**PLOY** Marie-Cécile  
**PREUX** Pierre-Marie  
**RIGAUD** Michel (Surnombre 31/08/2010)  
**SALLE** Jean-Yves  
**SAUTEREAU** Denis (C.S)  
**SAUVAGE** Jean-Pierre (C.S)  
**STURTZ** Franck  
**TEISSIER-CLEMENT** Marie-Pierre  
**TREVES** Richard (C.S)  
**TUBIANA-MATHIEU** Nicole (C.S)  
**VALLAT** Jean-Michel (C.S)  
**VALLEIX** Denis  
**VANDROUX** Jean-Claude (C.S)  
**VERGNENEGRE** Alain (C.S)  
**VIDAL** Elisabeth (C.S)  
**VIGNON** Philippe  
**VIROT** Patrice (C.S)  
**WEINBRECK** Pierre (C.S)  
**YARDIN** Catherine (C.S)

CHIRURGIE DIGESTIVE  
 RADIOLOGIE  
 PNEUMOLOGIE  
 PHARMACOLOGIE  
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE  
 NEUROCHIRURGIE  
 CHIRURGIE INFANTILE  
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 MEDECINE LEGALE  
 BACTERIOLOGIE VIROLOGIE  
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES  
 RHUMATOLOGIE  
 CANCEROLOGIE  
 NEUROLOGIE  
 ANATOMIE  
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION  
 MEDECINE INTERNE  
 REANIMATION MEDICALE  
 CARDIOLOGIE  
 MALADIES INFECTIEUSES  
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

#### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>AJZENBERG</b> Daniel	Parasitologie et Mycologie
<b>ANTONINI</b> Marie-Thérèse	Explorations Fonctionnelles Physiologiques
<b>BOUTEILLE</b> Bernard	Parasitologie - mycologie
<b>CHABLE</b> Hélène	Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	Médecine physique et réadaptation
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	Anatomie
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	Biologie cellulaire
<b>JULIA</b> Annie	laboratoire d'hématologie
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
<b>MOUNIER</b> Marcelle	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
<b>PETIT</b> Barbara	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>PICARD</b> Nicolas	Pharmacologie Fondamentale
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
<b>RONDELAUD</b> Daniel	Cytologie et Histologie
<b>TERRO</b> Faraj	Biologie Cellulaire
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	Rhumatologie
<b>VINCENT</b> François	Physiologie

#### **P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	Anglais
-----------------------	---------

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

<b>BUCHON</b> Daniel	Médecine Générale
<b>BUISSON</b> Jean-Gabriel	Médecine Générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

<b>DUMOITIER</b> Nathalie	Médecine Générale
<b>PREVOST</b> Martine	Médecine Générale

## REMERCIEMENTS

### A nos maîtres, membres du jury,

Monsieur le **Professeur Christophe Bédane**, Professeur des Universités de Dermatologie, Praticien Hospitalier, Chef de Service.

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Pour ce sujet passionnant que vous nous avez proposé, pour la confiance que vous nous avez témoignée, pour l'autonomie dont nous avons disposé en travaillant à vos côtés, nous vous remercions vivement. Nous vous sommes très reconnaissants de nous avoir associés à vos projets de recherche sur les dermatoses bulleuses auto-immunes, tant à travers cette thèse, que lors de notre master de recherche.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre respect.

Monsieur le **Professeur Jean-Marie Bonnetblanc**, Professeur des Universités de Dermatologie, Praticien Hospitalier.

Eu égard à votre renommée scientifique, fruit d'un admirable sens clinique et de qualités humaines rares, votre présence est pour nous un grand honneur. Vos connaissances, votre grande disponibilité, et votre confiance nous auront guidé tout au long de notre internat.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre respect.

Monsieur le **Professeur François Labrousse**, Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique, Praticien Hospitalier, Chef de Service.

Nous vous remercions pour votre accueil dans votre service à l'occasion de notre master de recherche et pour avoir accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre respect.

Madame le **Professeur Elisabeth Vidal**, Professeur des Universités de Médecine Interne, Praticien Hospitalier, Chef de Service.

Vous nous avez transmis votre passion pour l'immunologie clinique et les maladies systémiques. Vos connaissances médicales étendues et votre humanisme sont pour nous un exemple. Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre respect.

Madame le **Docteur Vergne-Salle**, Maître de Conférences des Universités de Thérapeutique, Praticien Hospitalier.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail et pour les connaissances essentielles de thérapeutique transmises au cours de notre semestre dans le service de Rhumatologie.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre respect.

Mademoiselle le **Docteur Agnès Sparsa**, Praticien Hospitalier de Dermatologie.

Tu as su m'insuffler ta passion de la dermatologie et de la recherche clinique. Pour m'avoir toujours encouragée dans cette discipline, pour tous les travaux et projets auxquels tu m'as associée, pour les connaissances médicales étendues que tu aimes transmettre, pour ta rigueur exemplaire dans le travail, je tiens à te témoigner toute ma gratitude et mon admiration.

Sois assurée de ma reconnaissance, de mon respect et de mon amitié.

## **A ceux qui ont collaboré à ce travail,**

A Amélie Couraud, Attachée de Recherche Clinique dans le service de Dermatologie, pour son aide précieuse dans la rédaction du projet prospectif ARABUL, et pour sa patience.

A Benoît Marin, Assistant hospitalo-universitaire à l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et Biostatistique, pour son aide considérable dans l'analyse des résultats de ce travail et pour son implication dans le projet ARABUL.

A tous les médecins libéraux qui nous ont fait confiance et qui ont permis l'inclusion de patients dans notre protocole.

A mes cointernes, Hélène, Emilie, Elly-Marie, Claire sans oublier Julie, Sorilla et Itzia maintenant Chefs de Clinique, pour le suivi attentif des patients inclus pendant mon année de disponibilité.

A Nicole et Brigitte, qui ont largement contribué au suivi rigoureux des patients en hôpital de jour de Dermatologie. Merci pour votre implication dans l'éducation des patients et des infirmières libérales pour parfaire leur compliance à l'application des dermocorticoïdes...

A tout le personnel du secrétariat du service de Dermatologie, pour m'avoir toujours mis rapidement à disposition les dossiers médicaux nécessaires aux différents recueils de données.

A la Société Française de Dermatologie et à la Direction de la Recherche Clinique du Limousin, nous adressons nos plus vifs remerciements, pour l'indispensable soutien financier, nécessaire à notre étude prospective.

**A ceux qui ont contribué à ma formation et ceux avec qui j'ai travaillé tout au long de ces années,**

Au Docteur Cyril Roux, pour ses précieux conseils, sa disponibilité, et pour savoir partager ses grandes compétences notamment en dermatologie chirurgicale. Je te remercie également pour m'avoir initiée à la dermatologie libérale.

Aux Docteurs Holy Bezanahary, Véronique Loustaud-Ratti, Kim Ly, Damien Coyral qui m'ont profondément marquée lors de mon internat. J'ai beaucoup appris à vos côtés, grâce à vos connaissances médicales étendues et à votre raisonnement clinique exemplaire. Sachez combien mon admiration est sincère.

Au Docteur Anne-Laure Fauchais, qui fait si bien le trait d'union entre la médecine interne et la dermatologie. C'est un vrai plaisir de travailler avec toi. Je te remercie pour tous les projets auxquels tu m'associes.

Au Professeur Michel Cogné, pour votre accueil chaleureux au sein de l'UMR CNRS 6101, pour nous avoir guidé dans nos travaux de recherche, pour nous accorder votre confiance en nous associant à vos projets futurs, nous vous exprimons notre gratitude.

Aux Docteurs Nicole Souyri, Karine Bernardeau et Philippe Négrier qui m'ont fait confiance, et qui ont grandement contribué à ma formation en m'offrant l'opportunité de les remplacer.

A toute l'équipe si chaleureuse de Dermatologie, pour son accueil, sa bonne humeur et sa gentillesse.

Aux équipes de Médecine Interne A et de Rhumatologie, qui m'ont accueillie en début d'internat et avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler.

A tous ceux qui m'ont aidée.

*A ma famille, avec toute mon affection*

*A mon père, dont les qualités de travail, de cœur et d'esprit  
dans l'exercice de la Médecine sont pour moi un exemple*

*A Sébastien et Julie, avec tout mon amour*

## SOMMAIRE

I. Introduction.....	10
A. La pemphigoïde bulleuse .....	12
B. Le léflunomide (ARAVA®).....	47
II. Etude clinique préambule.....	52
III. Etude clinique Patients et méthode .....	54
A. Etude rétrospective de l'efficacité du léflunomide dans la prise en charge de la PB en association aux dermocorticoïdes forts .....	55
B. Etude épidémiologique de la pemphigoïde bulleuse en Limousin entre 2002 et 2004 .....	62
C. Etude prospective ouverte de l'efficacité du léflunomide dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse en association aux dermocorticoïdes. ....	63
IV. Etude clinique Résultats.....	66
A. Etude rétrospective de l'efficacité du léflunomide dans la prise en charge de la PB en association aux dermocorticoïdes forts .....	67
B. Etude épidémiologique de la pemphigoïde bulleuse en Limousin entre 2002 et 2004 .....	80
C. Etude prospective ouverte de l'efficacité du léflunomide dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse en association aux dermocorticoïdes. ....	82
V. Discussion .....	83
VI. Conclusion .....	93
VII. Bibliographie .....	95
VIII. Annexes.....	110

## ABREVIATIONS

ACR : American College of Rheumatology

AZT : azathioprine

DBAI : dermatose bulleuse auto-immune

DC : dermocorticoïdes

ELISA : enzyme linked immunosorbent assay

HAQ : Health Assessment Questionnaire

PB : pemphigoïde bulleuse

BP230 : antigène 1 ou majeur de la pemphigoïde bulleuse (de poids moléculaire 230 kDa)

BP180 : antigène 2 ou mineur de la pemphigoïde bulleuse (de poids moléculaire 180 kDa)

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

IFD : immunofluorescence directe

IFI : immunofluorescence indirecte

IFN : interféron

IK : indice de Karnofsky

IL : interleukine

IgIV : immunoglobulines intraveineuses

JDE : jonction dermo-épidermique

MMF : mycophénolate mofétil

MMP : métalloprotéinases matricielles

MMS : Mini Mental Status

MTX : méthotrexate

PASI : Psoriasis Area Score Index

PHRC : protocole hospitalier de recherche clinique

PNE : polynucléaires éosinophiles

TNF $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

TPMT : thiopurine méthyltransférase

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

# I. INTRODUCTION

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la dermatose bulleuse auto-immune (DBAI) sous-épidermique la plus commune avec une incidence de 400 nouveaux cas par an en France. Elle touche surtout les sujets âgés sans prédominance de sexe, de race, ni de prédisposition génétique. La moyenne d'âge se situe entre 75 et 80 ans bien que cette pathologie puisse aussi affecter des sujets plus jeunes. Le Limousin, où la population âgée est en proportion la plus importante en France, est logiquement associé à une forte prévalence de cette maladie. Si la corticothérapie générale a été le traitement systémique de référence jusqu'en 2002, les dermocorticoïdes (DC) s'imposent désormais en première intention du fait de leur efficacité comparable et de leur meilleure tolérance. Cependant, ce traitement n'est pas toujours approprié à des patients âgés. Il nécessite une compliance prolongée, qui même lorsqu'elle est possible ne prévient pas du risque de rechute ou de résistance. Les complications locales à type de surinfections ou d'atrophie cutanée ne sont pas négligeables. Les connaissances sur la physiopathologie de cette affection ont beaucoup progressé au cours des deux dernières décennies. Alors que les autoantigènes cibles de la PB sont parfaitement identifiés et que le rôle pathogène des autoanticorps correspondant ne fait aucun doute, le rôle de la réponse immune à médiation cellulaire est de plus en plus étudié. Au-delà de l'intérêt scientifique porté aux populations de lymphocytes T autoréactifs retrouvés dans la PB, ces connaissances physiopathologiques laissent entrevoir de nouvelles thérapeutiques dans cette maladie. Dans ce contexte, le léflunomide (ARAVA®) nous semble une alternative intéressante dans le traitement de la PB en association aux DC. Il s'agit d'un dérivé isoxazole, dont les propriétés anti-métabolites bloquent le cycle cellulaire des lymphocytes T autoréactifs. L'objectif de notre travail est d'évaluer l'efficacité thérapeutique du léflunomide dans la prise en charge de la PB.

## **A. La pemphigoïde bulleuse**

### 1. Epidémiologie

La PB est une maladie bulleuse fréquente puisqu'elle représente 70% des dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques. Son incidence avait été évaluée en 1995 à 7 cas par millions d'habitants et par an dans 3 régions françaises [1]. Ces données étaient alors concordantes avec celles de la littérature internationale [2, 3]. Une réévaluation de la PB en Haute-Normandie et en Limousin entre 2000 et 2005 a souligné son augmentation de 400 % en dix ans, son incidence dans les départements étudiés étant de 28,6 cas par million d'habitants et par an [4]. Cette augmentation pourrait être liée au vieillissement de la population, au diagnostic précoce des formes atypiques ou pauci-lésionnelles et peut-être à une augmentation intrinsèque de la maladie. Elle touche surtout l'adulte de plus de 70 ans sans prédominance de sexe ni d'appartenance ethnique. Le risque de développer une PB est directement corrélé au grand âge ; ainsi le risque est 300 fois plus important pour un patient de plus de 90 ans que pour un patient de 60 ans ou moins [2]. Si la PB est surtout l'apanage du sujet âgé, elle peut également affecter des sujets plus jeunes [5, 6].

Si aucune prédisposition génétique n'a été prouvée, certains variants cliniques de PB, correspondant à la présence de clones lymphocytaires T autoréactifs, semblent associés au groupe HLA de classe II DQB1\*0301 [7].

### 2. Clinique

Les manifestations cutanées de la PB sont extrêmement polymorphes. On distinguera la forme bulleuse typique, des variants cliniques dont le diagnostic est parfois délicat.

#### *a) Forme bulleuse*

Les lésions cutanées caractéristiques sont des bulles d'apparition spontanée, bien tendues, à contenu clair, survenant sur une peau volontiers érythémateuse mais parfois aussi sur peau saine [8]. Elles sont de grande taille (de 0,5 à plusieurs centimètres) et peuvent persister plusieurs jours évoluant ensuite vers des érosions post-bulleuses et des croûtes. Le signe de Nikolsky n'est pas retrouvé, le clivage étant sous-épidermique. Les bulles peuvent s'associer à d'autres

lésions cutanées urticariennes ou à type de plaques infiltrées. Les lésions sont plus ou moins nombreuses et distribuées de façon assez symétrique sur le tégument avec une prédilection pour les faces de flexion des membres, la face antéro-interne des cuisses et l'abdomen. On distingue en pratique les formes paucibulleuses et localisées (< 5-10 nouvelles bulles quotidiennes) et les formes généralisées (> 10 nouvelles bulles quotidiennes). Le prurit est généralement très marqué et peut précéder de quelques semaines voire de quelques années l'apparition des bulles. Au cours de la phase pré-bulleuse de la maladie, de durée variable, des lésions aspécifiques à type d'eczématisation, ou de lésions pseudo-urticariennes égarent facilement le diagnostic. La guérison se fait en général sans séquelle en dehors de troubles pigmentaires transitoires ou de l'apparition, plus rare, de grains de milium. L'atteinte de la muqueuse buccale peut s'observer dans 10 à 30 % des cas, rarement de façon inaugurale. L'atteinte des autres muqueuses doit inciter à remettre en cause le diagnostic pour discuter une pemphigoïde cicatricielle.

#### *b) Variants cliniques*

Les variants cliniques de PB sont nombreux (fig1). Certains sont désormais bien reconnus, d'autres sont plus anecdotiques et sont le fait de cas rapportés isolés dans la littérature. Ils sont caractérisés par une topographie inhabituelle et/ou des manifestations cutanées atypiques.

##### ❖ Formes localisées

Dans certains cas de PB, les lésions bulleuses sont très limitées sur le plan topographique. Ainsi des formes restreintes à un membre paralysé, à un champ d'irradiation, ou à la région pré-tibiale ont été rapportées[9-11]. Le rôle des traumatismes répétés est mis en avant pour expliquer les formes localisées de PB notamment péri-stomiales [12]. Un phénomène de Koebner pourrait expliquer l'existence de PB révélées par des lésions sur cicatrice [13].

L'apparition de lésions vésiculo-bulleuses limitées à la région palmaire fait évoquer en première intention un eczéma dysidrosique mais peut correspondre à une authentique PB, dans une variante dysidrosiforme [14, 15].

##### ❖ PB eczématiforme ou à type de prurigo

La symptomatologie clinique est dominée par le prurit. En l'absence de bulles, les lésions sont aspécifiques et directement liées au grattage. On observe ainsi des PB eczématiformes avec dans certaines circonstances une évolution vers des lésions de prurigo.

#### ❖ Pemphigoïde vésiculeuse

Les lésions sont vésiculeuses, regroupées en rosettes sur les faces d'extension des membres, de façon symétrique, posant le problème du diagnostic différentiel avec la dermatite herpétiforme [16, 17]. Seule l'immunofluorescence permet alors d'affiner le diagnostic.

#### ❖ Pemphigoïde végétante

Les manifestations cutanées à type de plaques végétantes font discuter un possible pemphigus végétant [18].

#### ❖ Pemphigoïde nodulaire

La plupart des cas rapportés concernent des femmes présentant des nodules et des papules excoriées, distribués sur les membres et les épaules. Les bulles sont susceptibles d'apparaître tant au niveau des nodules qu'en peau saine après un délai variable [19, 20]. En l'absence de lésions bulleuses, le diagnostic différentiel le plus fréquent est celui de pityriasis lichénoïde chronique.

#### ❖ Pemphigoïde urticarienne et figurée

Le prurit s'associe à des papules infiltrées de plus ou moins grande taille, confluentes en plaques mais sans lésion bulleuse. La disposition arciforme de ces lésions peut faire évoquer une dermatose figurée et notamment un érythème annulaire.

#### ❖ PB extensive et érosive

Les patients présentent de larges érosions cutanées spontanées sans bulle ni prurit. Cette forme de PB a été décrite en association à d'autres dermatoses telles que le psoriasis. Une érythrodermie est souvent associée [21].

**Figure 1** : aspects cliniques polymorphes de la PB

A : pemphigoïde vésiculeuse

B : PB classique

C : PB eczématiforme [22]

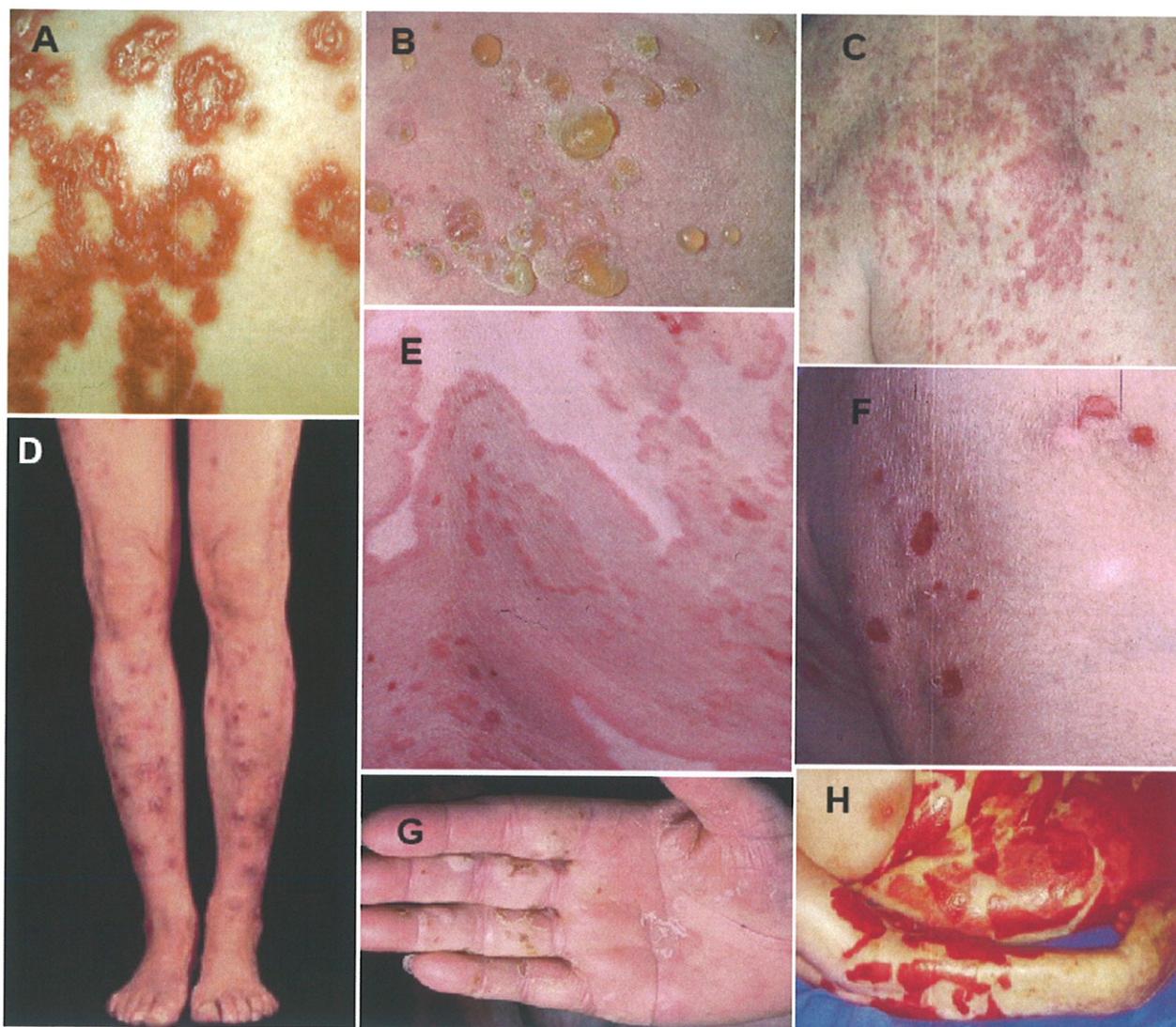
D : pemphigoïde nodulaire [23]

E : pemphigoïde figurée

F : pemphigoïde à type de prurigo

G : pemphigoïde dyshidrosiforme [22]

H : pemphigoïde érosive extensive [21]



### 3. Critères diagnostiques de la PB

La valeur diagnostique de quatre critères cliniques a été démontrée pour le diagnostic positif de PB devant toute DBAI sous-épidermique avec dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 en immunofluorescence directe (IFD) [24].

- Age supérieur à 75 ans
- Absence de lésion muqueuse
- Absence de cicatrice atrophique ou déprimée
- Absence de lésions bulleuses au niveau de l'extrémité cervico-céphalique

La présence de trois des quatre critères permet de poser le diagnostic de PB avec une valeur prédictive positive de 95 % (Annexe 1).

### 4. Facteurs de risque connus ou suspectés de PB

#### *a) Rôle des médicaments*

La forte consommation médicamenteuse des personnes âgées en France a fait suspecter l'éventuel rôle inducteur des médicaments, à l'instar de ce qui est déjà connu pour d'autres maladies auto-immunes. L'imputabilité médicamenteuse est difficile à prouver lorsqu'il s'agit de cas rapportés dans la littérature. Une seule étude cas-témoin multicentrique a déjà été réalisée, comparant les prises médicamenteuses au long cours de 116 patients atteints de PB avec celles de 216 témoins (patients du même âge souffrant de carcinomes cutanés) [25]. Cette étude a montré que seule la prise d'antagonistes de l'aldostérone était un facteur de risque significatif (RR = 3,1;  $p < 0,001$ ). La prise d'amiodarone et de neuroleptiques était également plus fréquente chez les malades atteints de PB, mais sans lien statistique avec un surrisque de développer la maladie. Cette étude ne prenait pas en compte les pathologies qui avaient justifiées la prise de ces médicaments.

#### *b) Association PB et maladies auto-immunes*

L'association de la PB à des maladies auto-immunes a été décrite à plusieurs reprises, en particulier avec les thyroïdites, le lupus érythémateux systémique, la cirrhose biliaire primitive, le vitiligo, et la recto-colique hémorragique [26-30]. La pemphigoïde survient alors à des âges plus jeunes, évoquant une étiologie commune. Humbert et Dupond ont proposé de regrouper ces

associations au sein du syndrome des maladies auto-immunes multiples, dont le mécanisme sous-jacent reste malgré tout inconnu [31]. L'hypothèse physiopathologique suggérée repose sur une réaction croisée entre les antigènes de l'organe atteint (colon, voies biliaires...) et les antigènes cutanés, ou l'existence d'un épitope commun entre une protéine colique, biliaire et cutanée. Cependant, la fréquence de ces associations restant assez faible, et s'agissant de pathologies non rares, la réalité du lien reste douteuse. La seule étude cas-témoin réalisée n'a pas montré de surrisque de maladie auto-immune en cas de PB [32].

*c) La PB : un syndrome paranéoplasique ?*

Plusieurs études ont recherché une association entre PB et d'éventuelles néoplasies. L'incidence des cancers augmentant avec l'âge, aucune étude n'a pu mettre en évidence de lien statistique entre PB et cancer [33, 34].

*d) Association PB et dermatoses inflammatoires*

Il s'agit essentiellement du psoriasis et du lichen plan [35, 36]. Ces associations pathologiques privilégiées entre PB et d'autres dermatoses inflammatoires de la jonction demeurent de mécanisme inconnu. Une inflammation chronique à la jonction dermo-épidermique (JDE) pourrait exposer certains antigènes aux lymphocytes autoréactifs, conduisant à une réponse immune spécifique dirigée contre BP 180 et /ou 230 [37].

D'autres anomalies du revêtement cutané ont été rapportées, associées à une PB localisée, suggérant bien un mécanisme commun lésionnel sous-jacent, notamment en regard de brûlure ou de zones de radiothérapie [38].

*e) Association PB et troubles neurologiques*

Au cours des dernières années, de nombreux cas de PB ont été rapportés chez des patients souffrant de sclérose en plaque [39]. Plus récemment ont également été rapportées des observations de PB chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique [40, 41], ou du syndrome de Shy-Drager [42], ainsi que des formes localisées chez des patients souffrant d'hémiplégie ou de quadriplégie [43, 44]. Par ailleurs, une étude rétrospective multicentrique récente montre une fréquence élevée de maladies neurologiques et de démences chez des patients présentant les anticorps de PB, sans signe clinique de la maladie [45]. La signification de ces associations demeure incertaine. Il faut néanmoins souligner l'existence d'un variant neuronal de BP 230, BPAG1a pour antigène 1a de la PB, exprimé au niveau du système nerveux

central et périphérique [46]. Une étude épidémiologique cas-témoins de recrutement prospectif a récemment montré que les maladies neurologiques dégénératives, associées à une perte d'autonomie importante et à une grabatisation représentaient des facteurs de risque élevés de PB [47].

## 5. Physiopathologie de la PB

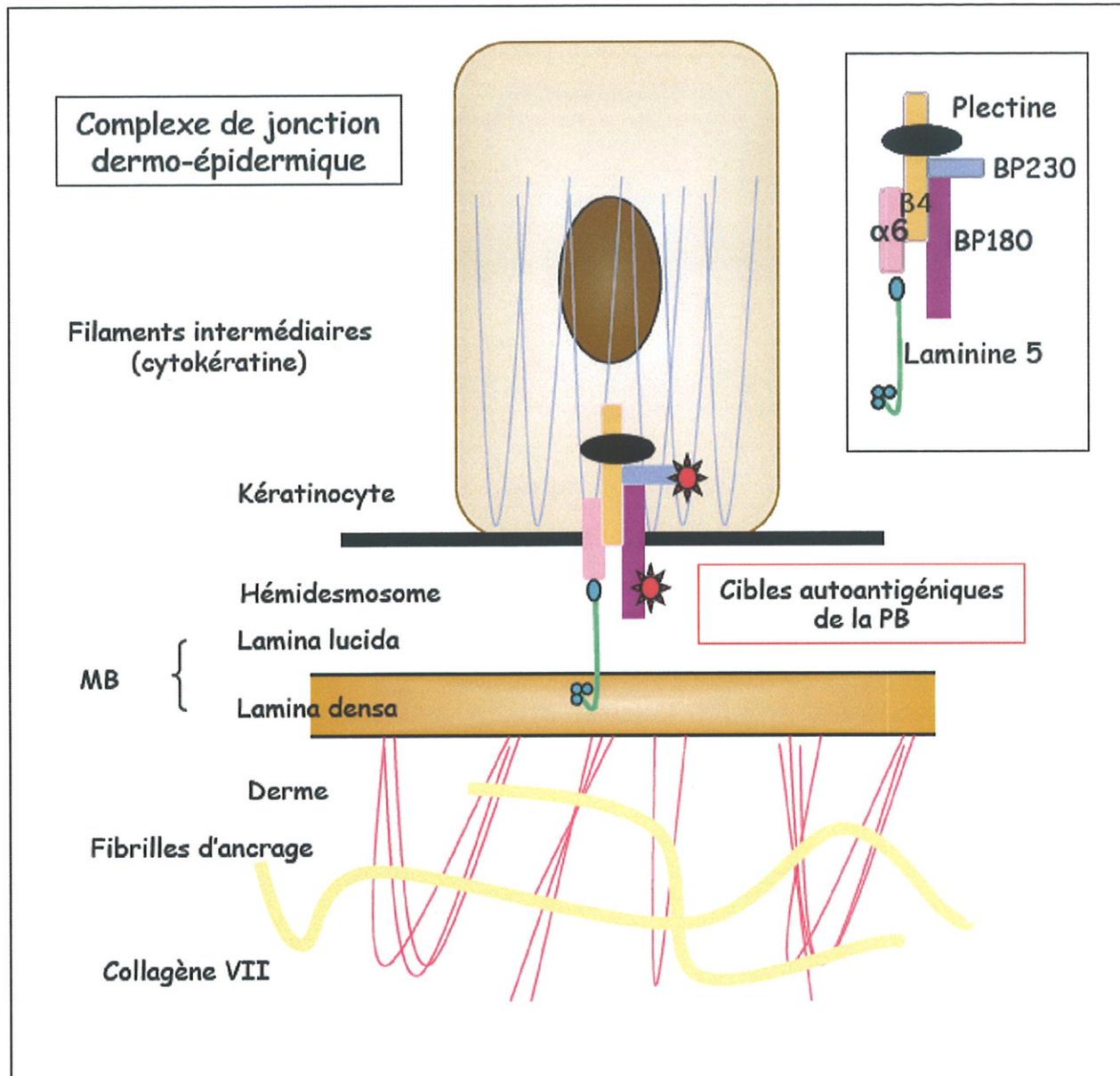
De nombreux arguments médicaux et scientifiques permettent d'affirmer que la PB est une maladie auto-immune spécifique d'organe.

- Les patients atteints de PB ont en effet des anticorps et des lymphocytes autoréactifs dirigés contre des composants spécifiques de la JDE : les protéines BP 180 et BP 230.
- Différents modèles de PB *in vitro* et *in vivo* ont permis de confirmer le rôle pathogène de ces autoanticorps [48].
- Le taux d'anticorps dirigés contre la partie la plus immunogène de BP180 est directement corrélé à l'activité de la maladie [49].
- Dans la pemphigoïde gravidique, le passage transplacentaire d'anticorps anti-BP180 peut occasionner une éruption périnatale mimant une authentique PB, suggérant leur rôle pathogène [50].
- La maladie évolue favorablement sous traitement immunosuppresseur.

### *a) Cibles antigéniques des autoanticorps*

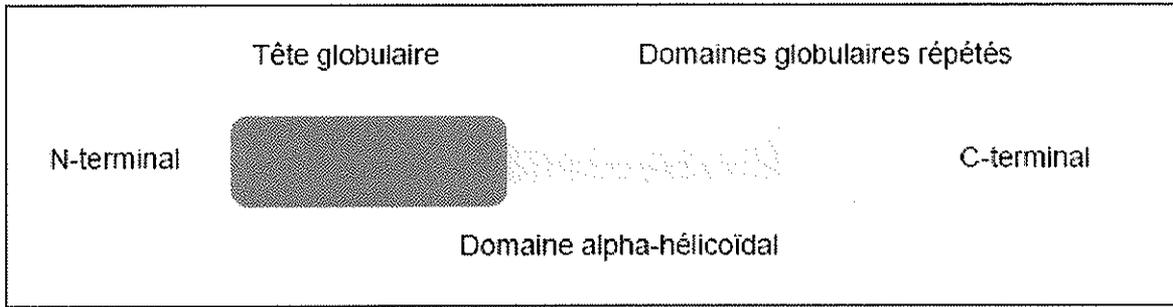
La JDE est composée de différentes structures dont l'altération entraîne un décollement sous-épidermique. Sur le plan architectural, la JDE est centrée par les hémidesmosomes, répartis sur la membrane plasmique des kératinocytes de l'assise basale. Ils sont constitués d'une plaque dense intracytoplasmique, où s'attachent les filaments intermédiaires de cytokératine, et d'une autre plaque dense sous-basale extracellulaire. Ils sont étroitement associés aux filaments d'ancrage, amarrés dans la lamina densa [51]. Sur le plan moléculaire, deux de ses composants ont été reconnus comme les antigènes cibles de la PB : les antigènes BP180 et 230 (fig2).

Figure 2 : Principaux composants des hémidesmosomes et de la JDE

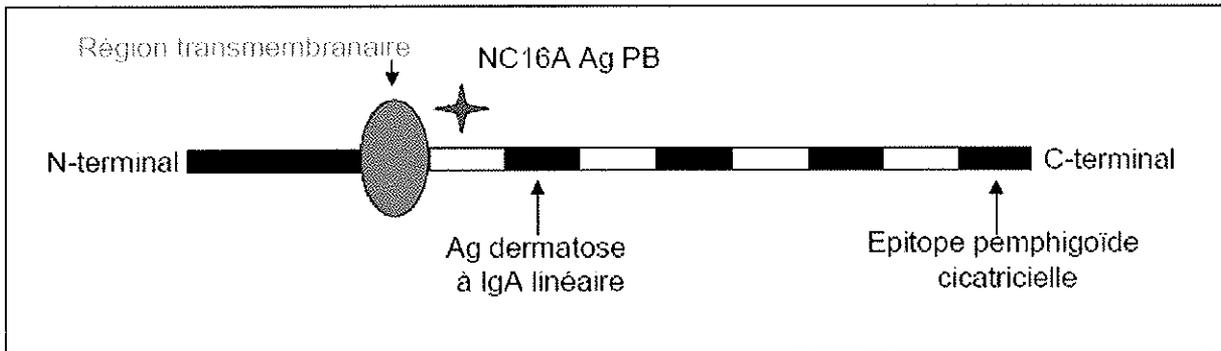


- ❖ L'antigène BP230 ou BPAg1 est reconnu par la majorité des sérums de malades atteints de PB [52]. Il est localisé à la partie interne de l'hémidesmosome, au niveau de la plaque d'ancrage des filaments intermédiaires. La molécule est formée de 2 domaines globulaires séparés par un domaine alpha-hélicoïdal (fig 3). Cette protéine est strictement intracellulaire.
- ❖ L'antigène BP180 ou BPAg2 est reconnu par les sérums de malades atteints de PB, de pemphigoïde cicatricielle et de pemphigoïde gravidique. C'est une protéine transmembranaire avec une succession de domaines collagéniques et non collagéniques. Son extrémité N-terminale se situe dans l'hémidesmosome, alors que l'extrémité C-terminale se situe dans la partie inférieure de la lamina lucida, et participe à la formation des filaments d'ancrage qui relient les hémidesmosomes à la lamina densa. Le domaine immunogénique dominant reconnu par les sérums des malades atteints de PB est adjacent à la membrane plasmique des hémidesmosomes et est appelé NC16A (fig 4). Il est constitué de 16 acides aminés. Une protéine recombinante n'exprimant pas ce domaine ne peut s'associer avec la sous-unité  $\alpha 6$  de l'intégrine  $\alpha 6\beta 4$ , ce qui explique la perte d'adhésion au cours de la PB avec anticorps anti-BP180 [53].

**Figure 3** : organisation structurale de BP230



**Figure 4** : organisation structurale de BP180



Ces deux antigènes contribuent à l'assemblage et à la stabilisation de l'hémidesmosome [54, 55]. La plectine et BP 230 interviennent dans la connexion des filaments intermédiaires de cytot kératine à la membrane basale, alors que BP180 et l'intégrine  $\alpha 6\beta 4$  sont reliées à la matrice extra-cellulaire via la laminine 5. Du fait de cette interactivité structurale et fonctionnelle, une anomalie sur n'importe quel composant hémidesmosomal peut aboutir à un phénotype clinique similaire.

#### *b) La réponse immune à médiation humorale*

Elle passe par la sélection et la prolifération d'un clone plasmocytaire, qui sécrète des anticorps anti-membrane basale de l'épiderme, de sous-classes IgG1 et IgG4 surtout [56, 57]. Les mécanismes qui sous-tendent la sélection de ce clone restent mal connus. Ils résultent probablement d'une rupture de tolérance par modification des protéines de structure de la membrane basale épidermique.

Pour la plupart des patients, ces IgG sont dirigées contre le domaine le plus immunogène de BP180 : le domaine NC16A [58, 59]. D'autres sites antigéniques ont été identifiés sur BP180 comme la cible d'anticorps de la PB, mais leur implication reste anecdotique [60].

Au-delà du clone plasmocytaire, il semble exister des lymphocytes B mémoire circulants spécifiques du domaine NC16A au cours de la PB. Ces lymphocytes ont d'ailleurs pu être induits *in vitro* pour la synthèse d'anticorps spécifiques [61].

La plupart des patients ont également une immunité spécifique contre BP230. Il s'agit dans près de 60% des cas d'une réactivité IgG contre la partie carboxy-terminale de cette molécule [62].

Enfin, il faut souligner qu'il est habituel de trouver des anticorps de type IgA et/ou IgE en plus des isotopes IgG au cours de la PB. Leurs cibles antigéniques restent les mêmes tandis que leur pouvoir pathogène est indépendant [63, 64]. L'administration d'IgE totales purifiées de patients atteints de PB à des souris *nude* greffées en peau humaine provoque le clivage dermo-épidermique caractéristique de la maladie [65]. Au-delà d'un rôle pathogène propre et spécifique, les IgE dirigés contre BP180 pourraient être corrélés à la sévérité et à l'indice d'activité de la maladie. L'étude d'une série de 37 PB a montré que des IgE anti-BP180 et/ou anti-BP230 étaient retrouvés chez près de 8% des patients et que leur présence était corrélée à un profil de résistance aux thérapeutiques immunosuppressives [66].

Comme pour beaucoup de maladies auto-immunes, la réponse lymphocytaire B (et T) spécifique n'est pas restreinte à un épitope antigénique unique au cours de la PB. Les phénomènes de diffusion d'auto-réactivité (« epitope spreading ») expliquent qu'un même patient puisse avoir une immunogénicité à la fois contre BP180 et BP230, et que différents domaines immunogéniques différents puissent être incriminés pour chacune des deux protéines [60, 67]. Ces phénomènes de diffusion d'auto-réactivité expliquent également que des anticorps dirigés contre d'autres composants de la JDE, comme la plectine ou la laminine 5 aient pu être retrouvés de façon occasionnelle dans le sérum de certains patients atteints de PB, en plus des autoanticorps classiques anti BP180 ou 230 [68, 69].

### *c) La pathogénicité des anticorps*

Même si le titre d'anticorps sériques détectés en immunofluorescence indirecte (IFI) n'est pas corrélé à l'activité clinique de la PB, plusieurs expériences suggèrent leur rôle pathogène direct au cours de cette DBAI [8].

#### ❖ Pathogénicité des anticorps anti-BP180 (fig 5)

Le premier modèle *in vitro* réalisé par Gammon a permis de reproduire un clivage dermo-épidermique en incubant de la peau normale avec du sérum de malades atteints de PB, contenant des anticorps anti-membrane basale fixant le complément, des polynucléaires et du sérum frais. Cette expérience a démontré le rôle primordial du complément dans les mécanismes effecteurs de la réponse humorale au cours de la PB [70].

Plus récemment, un nouveau modèle *in vitro* a été mis au point en incubant des cryosections de peau humaine normale avec du sérum de patients atteints de PB, des leucocytes et du complément de volontaires sains. Le clivage dermo-épidermique a été reproduit, confirmant le rôle pathogène des anticorps dirigés contre le domaine NC16A de BP180 [48].

Les modèles *in vivo* sont encore plus éloquentes. Liu a fabriqué des anticorps de lapin dirigés contre la partie homologue chez la souris de l'épitope immunodominant NC16A de BP180. En transférant passivement ces anticorps à des souris BALB/c, il a reproduit les lésions cliniques, histologiques et immunologiques de la PB [71]. Puis il a mis au point une souris transgénique exprimant l'antigène BP180 humain avec son épitope immunodominant. L'administration d'anticorps purifiés de patients porteurs de PB ou de pemphigoïde gravidique a provoqué l'apparition de bulles sous-épidermiques chez ces souris [72].

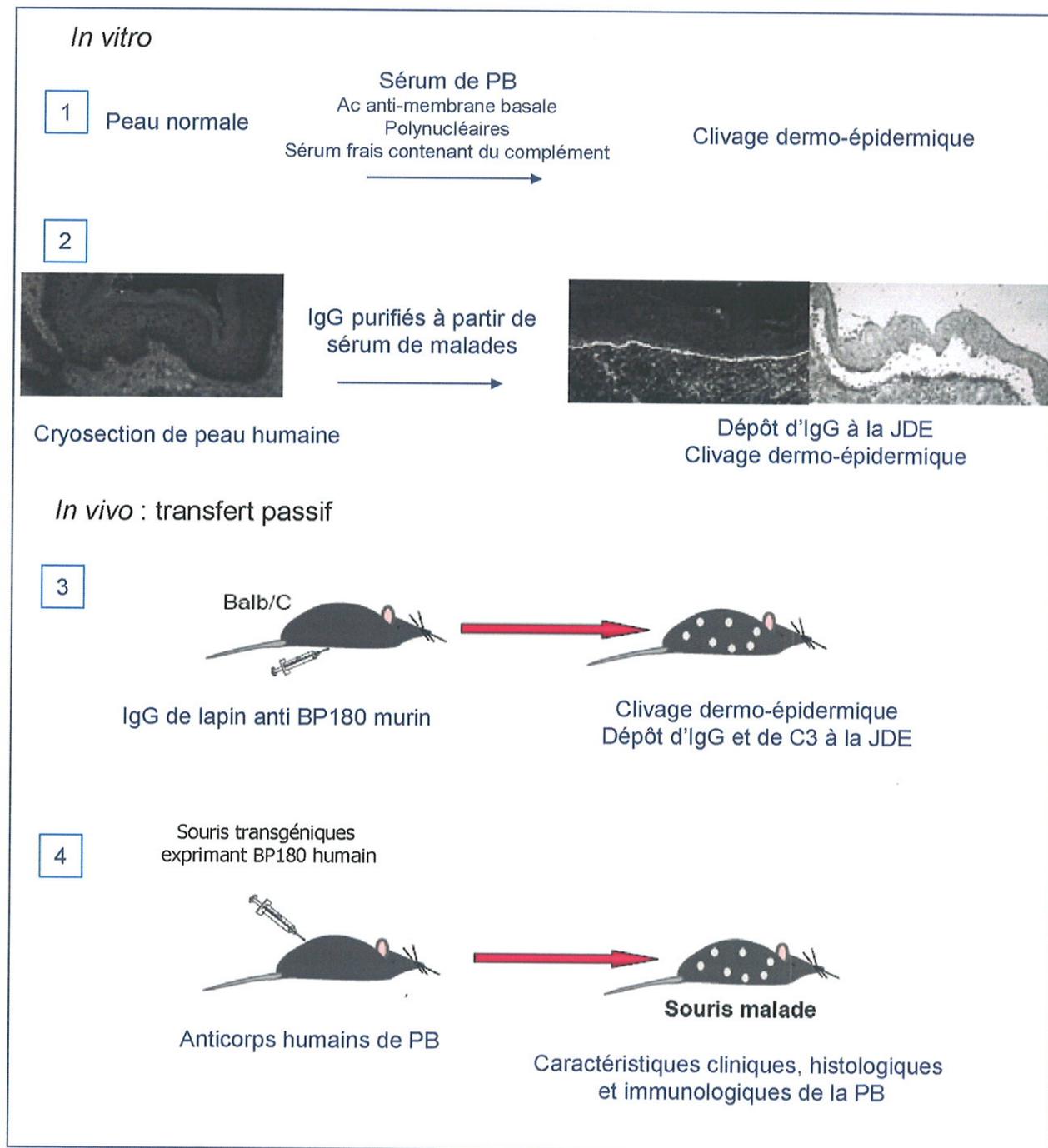
### ❖ Pathogénicité des anticorps anti BP230

La pathogénicité des anticorps anti-BP230 a longtemps été considérée comme peu significative dans la PB. Plusieurs observations suggèrent néanmoins un rôle pathogène propre de ces anticorps.

- L'immunisation de lapins avec des peptides dérivés de BP230 augmente la réaction inflammatoire locale qui fait suite aux dommages épidermiques [73].
- Le transfert passif d'anticorps anti-BP230 à des souris suffit à induire une réaction inflammatoire dans le derme, associée à des micro-clivages à la JDE [74].
- Les anticorps spécifiques de BP230 sont présents dans le sérum de la majorité des patients atteints de PB, y compris à la phase précoce de la maladie [75].

**Figure 5** : Modèles de pathogénicité des anticorps anti-BP180

1. Modèle de Gammon [70]
2. Modèle de Sitaru sur cryosections de peau humaine normale [48]
3. Transfert passif d'anticorps anti-BP180 de lapins à des souris sauvages [71]
4. Transfert passif d'autoanticorps humains [72]

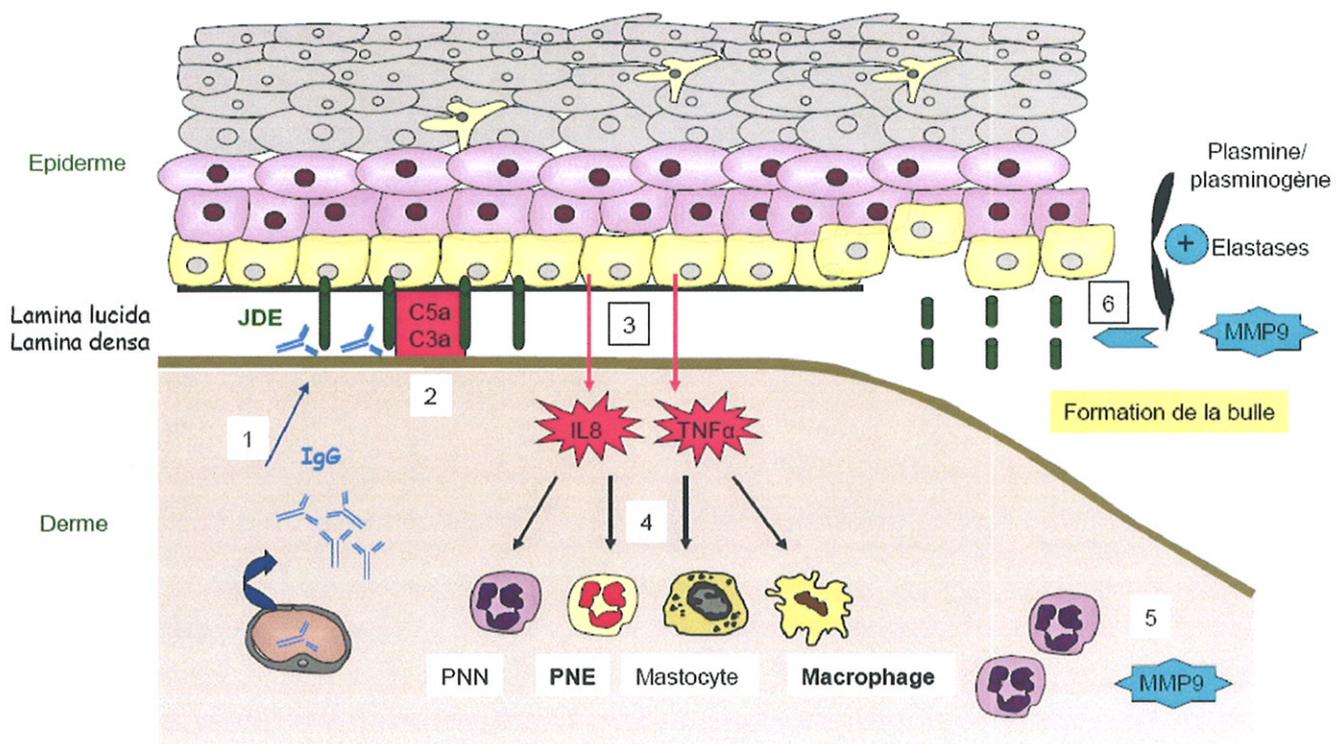


*d) La pathogénie des lésions bulleuses (fig 6)*

Les autoanticorps de la PB vont se lier spécifiquement à leur antigène cible dans l'hémidesmosome, avec comme conséquence une activation du complément. Cette activation peut se faire aussi bien par la voie classique que par la voie alterne et met en jeu le complexe d'attaque membranaire C5-C9 [76, 77]. Cette étape est primordiale. Des souris déficientes en fraction C5 du complément sont incapables de former des lésions bulleuses lorsque des anticorps anti-BP180 leur sont injectés [78]. Des médiateurs de l'inflammation sont alors produits, notamment les anaphylatoxines C3a et C5a, qui vont recruter les cellules inflammatoires. Les kératinocytes participent eux-mêmes à ce recrutement inflammatoire, par le biais de la synthèse d'interleukine-5 (IL-5), d'IL-6, d'IL-8 et de TNF $\alpha$  [79, 22]. Ils interviennent aussi sur l'augmentation de la perméabilité vasculaire par la synthèse du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) [80]. Les cellules inflammatoires recrutées sont les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, les mastocytes et les macrophages. Leur activation va permettre la libération de protéases, responsables du clivage dermo-épidermique. Parmi elle, la gélatinase A, encore appelée métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9), joue un rôle fondamental dans le clivage de la JDE puisqu'elle est capable de cliver le domaine extracellulaire collagénique de BP180 [81]. Elle agit de concert avec les élastases secrétées par les polynucléaires neutrophiles ainsi qu'avec le système plasmine/ plasminogène [82, 83].

**Figure 6** : Mécanismes de formation des bulles [22]

1. Sécrétion des autoanticorps spécifiques de l'hémidesmosome
2. Activation du complément
3. Activation des kératinocytes basaux
4. Recrutement des cellules inflammatoires : polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, mastocytes et macrophages
5. Sécrétion de la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9)
6. Clivage du domaine extracellulaire collagénique de BP180, clivage dermo-épidermique et formation d'une bulle



### e) *La réponse immune à médiation cellulaire*

L'existence et l'importance de la réponse immunitaire à médiation cellulaire ont été peu étudiées dans la PB. La présence d'un infiltrat cellulaire composé majoritairement de lymphocytes T, de type auxiliaire ou cytotoxique a été démontré dans la peau périlésionnelle des PB il y a une vingtaine d'années [84]. Plus récemment des lymphocytes T autoréactifs, spécifiques du domaine immunodominant NC16A, ont été mis en évidence dans la PB [85]. Ils ne semblent cependant pas spécifiques de la maladie puisqu'ils ont été également retrouvés chez des patientes porteuses de pemphigoïdes gravidiques et mêmes chez des volontaires sains, [86, 87].

Néanmoins, il faut souligner que les domaines de BP180 et BP230 reconnus par ces lymphocytes T autoréactifs correspondent à ceux reconnus par les anticorps spécifiques de la PB [88]. Cette reconnaissance épitopique spécifique est corrélée à certains groupes HLA de classe II, notamment l'allèle HLA DQB1\*0301[7].

Ces lymphocytes T autoréactifs ont un effet pathogène direct sur l'hémidesmosome en étant responsables de la libération de diverses cytokines, en particulier IL-2, interféron- $\gamma$ , IL-6 et IL-10 [49, 89]. Ces données suggèrent que les deux voies TH1 et TH2 sont impliquées au cours de la PB et que les LT autoréactifs régulent la réponse immunitaire humorale. Les cytokines TH1, notamment l'IL-2 et l'IFN- $\gamma$ , sont susceptibles d'induire la sécrétion d'anticorps de type IgG1 et IgG2. Les cytokines TH2 avec surtout l'IL-4 et l'IL-10 interviennent dans la synthèse des IgG4 et des IgE [90]. Ces récentes données concernant le rôle régulateur des lymphocytes T autoréactifs ouvrent de nouvelles perspectives pour la prise en charge de la PB.

## 6. Variants cliniques liés à l'âge

### a) *Pemphigoïde de la grossesse*

Anciennement appelée *herpès gestationis* ou *pemphigoïde gestationis*, cette DBAI de la JDE est induite par la grossesse. Son incidence est faible de l'ordre de 1 pour 2000 à 7000 grossesses [1, 91]. Dans près de 60 % des cas, elle débute au troisième trimestre de la grossesse après une phase pré-bulleuse de quelques semaines, où prédomine un prurit intense et insomniant. L'éruption débute à l'abdomen, en région péri-ombilicale puis s'étend au reste du tégument (fig 7). La lésion élémentaire est une papule oedémateuse qui s'étend progressivement pour former

une plaque annulaire, polycyclique. Se développent ensuite des vésicules et des bulles tendues à contenu clair [92].

L'autoantigène cible de cette DBAI correspond à BP 180, c'est-à-dire l'antigène 2 de la PB. Une prédisposition génétique est certaine, tant chez le père que chez la mère. La pemphigoïde gravidique est provoquée par l'expression aberrante des antigènes placentaires de classe II de l'haplotype paternel. L'atteinte cutanée est probablement due à une réaction croisée entre un antigène placentaire d'origine paternelle et un antigène épidermique. La prédominance des lésions autour de l'ombilic s'expliquerait par la communauté d'expression antigénique entre l'épithélium amniotique et l'épiderme, puisque le cordon ombilical est en continuité avec l'épiderme du côté fœtal, et avec l'épithélium amniotique du côté maternel [93].

#### *b) Pemphigoïde de l'enfant*

La PB est rare chez l'enfant et difficile à distinguer cliniquement des autres DBAI, notamment de la dermatose à IgA linéaire ou des épidermolyses bulleuses congénitales. Le diagnostic, lorsqu'il est évoqué, doit être confirmé par IFD et par immunotransfert de façon à préciser les cibles autoantigéniques des anticorps. Une revue récente de la littérature permet d'en définir les caractéristiques cliniques et immunologiques [5]. Le tableau clinique est le plus souvent très proche de celui de l'adulte, avec une efflorescence bulleuse qui suit l'apparition de plaques érythémateuses diffuses. L'atteinte initiale palmo-plantaire semble être une particularité de la forme pédiatrique qui a une bonne valeur d'orientation. L'atteinte muqueuse est exceptionnelle. L'âge d'apparition des cas rapportés est très variable, de quelques mois à 14 ans, mais la plupart du temps avant 8 ans (80 % des cas). Une étude très récente souligne que la moitié des cas survienne au cours de la première année de la vie [94]. L'atteinte acrale semble constante chez les nourrissons atteints. Dans certains cas, la PB est apparue après la vaccination tétravalente contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche [95]. Mais au regard du nombre de vaccinations, le lien de cause à effet semble difficile à établir. Les cibles autoantigéniques sont les mêmes que dans la PB de l'adulte. Les stratégies thérapeutiques sont souvent moins agressives, du fait d'une bonne réponse aux DC, et d'une moindre tendance à la récurrence.

**Figure 7** : Formes cliniques particulières de PB

1) Pemphigoïde gravidique



2) Pemphigoïde de l'enfant [94]



## 7. Immunopathologie

### *a) Histopathologie*

L'examen histopathologique d'une bulle cutanée montre un clivage dermoépidermique sous un épiderme normal (fig 8). L'infiltrat inflammatoire dermique est composé de polynucléaires notamment éosinophiles, de lymphocytes, d'histiocytes et de rares mastocytes, dans le derme papillaire et autour des vaisseaux. Des microabcès papillaires à PNE peuvent être observés.

### *b) Immunofluorescence directe (IFD)*

L'examen en IFD, sur coupe en congélation, d'une biopsie de peau périlésionnelle de patients atteints de PB montre systématiquement des dépôts linéaires, continus d'IgG le long de la zone de la membrane basale de l'épiderme, parfois associés à des dépôts de C3 (fig 8). Parfois des dépôts d'IgA ou d'IgM sont observés de même que d'autres éléments de la voie classique ou de la voie alterne du complément. Ce critère immunopathologique est indispensable au diagnostic même s'il ne permet pas de différencier la PB, de la pemphigoïde gravidique ou de l'épidermolyse bulleuse acquise.

### *c) Immunofluorescence indirecte (IFI)*

Des anticorps sériques anti-zone de la membrane basale, de type IgG, sont retrouvés chez 70 à 90 % des patients atteints de PB par IFI sur un substrat épithélial intact (peau humaine normale, œsophage de singe ou de lapin notamment). Dans la PB, ces anticorps se fixent presque toujours au toit de la zone de clivage, lorsque la technique d'IFI est faite sur peau humaine normale séparée par le NaCl 1M qui réalise un clivage dermo-épidermique situé dans la lamina lucida de la JDE [96]. Cette technique de référence est utile pour le diagnostic positif de PB [97]. Elle permet d'éliminer le diagnostic d'épidermolyse bulleuse acquise, de pemphigoïde cicatricielle où les anticorps sériques anti-zone de la membrane basale, inconstamment présents, se fixent uniquement sur le versant dermique du clivage [98, 99].

#### *d) Immunotransfert*

Les études en immunotransfert, réalisées à partir d'extrait de protéines épidermiques ou d'extraits kératinocytaires confirment la présence dans le sérum des patients atteints de PB, d'IgG se liant spécifiquement à des protéines de poids moléculaires respectifs de 180 et 230 kD, correspondant à BP180 et BP230 (fig 8) [97, 100]. Cette technique n'est pas réalisée en routine mais est plutôt réservée à des situations difficiles afin de ne pas méconnaître une autre DBAI. En outre l'essor considérable des techniques de détection en ELISA tend à remplacer l'immunotransfert.

#### *e) ELISA*

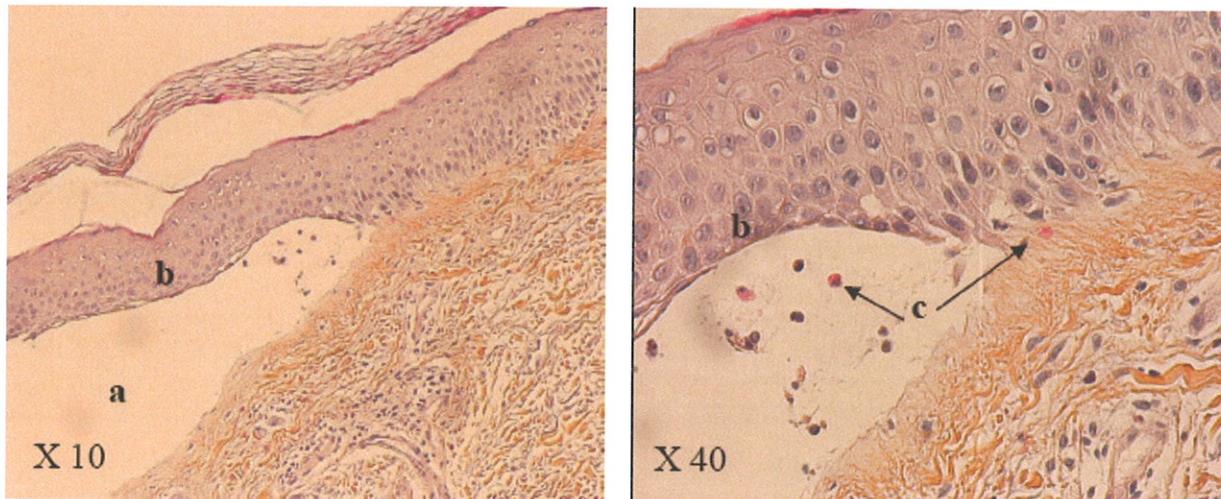
Différentes protéines recombinantes de BP180 et BP230 ont été utilisées de façon à mettre au point ces techniques de dépistage. Un kit commercial japonais développé à partir du domaine immunocompétent NC16A de BP180 est disponible, avec une haute spécificité (97,9 %) et une grande sensibilité (89 %) [101]. Malgré leur moindre sensibilité et spécificité, les tests développés à partir de protéines recombinantes de BP230 ont tout de même une bonne valeur diagnostique [102, 103]. Même si ces techniques ont l'avantage d'être rapides, reproductibles, faciles à réaliser et à standardiser, elles n'ont pas encore détrôné l'IFI qui reste l'examen de référence pour le diagnostic de PB. Pour atteindre une sensibilité de 100 % en Elisa, et dépasser ainsi les performances de l'IFI, il faut en effet combiner les tests afin de recouper les résultats sur plusieurs domaines de BP180 et BP230. Aucune étude contrôlée n'étant disponible, ces techniques ne sont pas encore de pratique courante et peuvent être proposées dans certains centres notamment en cas de refus de biopsie cutanée.

#### *f) Immunomicroscopie électronique*

En peau péribulleuse, les dépôts immuns apparaissent relativement fins et continus à faible grossissement, et siègent dans la partie haute de la lamina lucida, avec un renforcement en regard des hémidesmosomes des kératinocytes (fig 8)[104]. Elle a un intérêt limité pour le diagnostic de PB, ce d'autant qu'elle est particulièrement longue et coûteuse.

**Figure 8** : Diagnostic immunologique de la PB

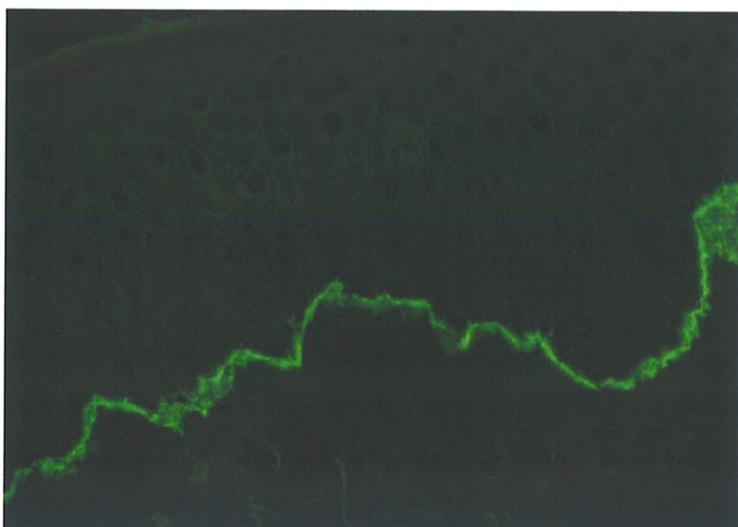
Histologie standard



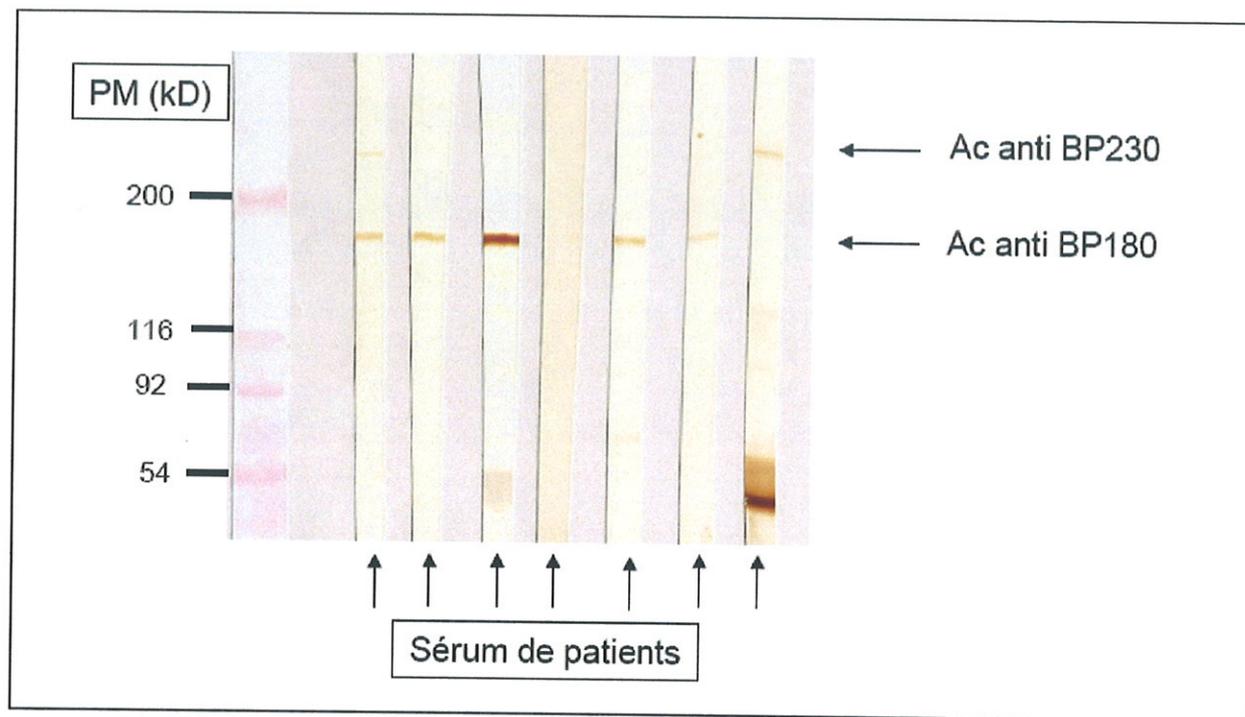
- a. Bulle sous épidermique
- b. Intégrité de la couche basale épidermique
- c. PNE

Immunofluorescence directe

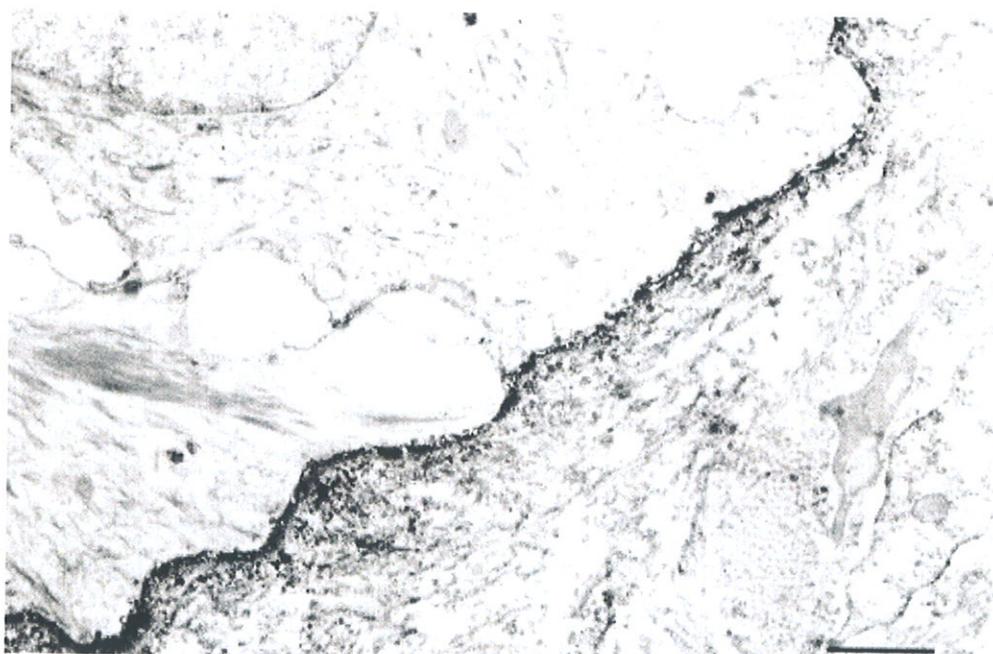
Marquage linéaire de la JDE avec un anticorps anti-IgG couplé FITC



## Immunotransfert



## Immunomicroscopie électronique (collection Pr Bédane)



## 8. Traitement

Le but du traitement est idéalement de bloquer la production d'anticorps, tout en inhibant la production des cytokines pro-inflammatoires. Les lymphocytes T autoréactifs, médiateurs de la réponse immune TH1, sont une nouvelle cible thérapeutique dans cette maladie.

La prise en charge de la PB a beaucoup évolué ces 5 dernières années. Les choix thérapeutiques sont conditionnés par l'intensité de la maladie, l'état général du patient âgé, souvent poly pathologique et polymédicamenté, et le profil de tolérance du médicament immunomodulateur pressenti.

### *a) Mesures générales*

L'hospitalisation du patient est le plus souvent justifiée dans les formes généralisées de PB, afin de faciliter la réalisation des soins locaux par des infirmières expérimentées.

#### ❖ Soins locaux quotidiens

Ils consistent à compter et à percer quotidiennement les nouvelles bulles puis à s'assurer de l'antisepsie soigneuse des érosions post-bulleuses. On utilise des bains antiseptiques à base de chlorhexidine et des applications de sulfadiazine d'argent ou de topiques huileux, tels que l'huile goménolée stérile. Une antibiothérapie locale par acide fusidique n'est justifiée qu'en cas d'impétiginisation des lésions.

#### ❖ Mesures associées

Bien que la corticothérapie générale soit de plus en plus délaissée au profit des DC forts, les effets de leur passage systémique ne doivent pas être négligés. Au-delà de la prise en charge nutritionnelle, de la prévention des complications de décubitus, une supplémentation vitamino-calcique et un traitement par biphosphonates sont indiqués.

### *b) Corticoïdes*

Si les corticoïdes systémiques ont longtemps été le traitement de référence de la PB, avec une efficacité confortée par des études contrôlées, ils sont désormais remplacés par les DC forts en première intention [105]. En effet leur utilisation chez des patients âgés est délicate, avec des

effets secondaires graves et constants pour les posologies habituelles comprises entre 0,5 et 1 mg/kg/jour.

#### ❖ Corticothérapie générale

Différentes études randomisées ont permis de comparer l'efficacité de la méthylprednisolone et de la prednisolone, ou de comparer l'efficacité de différentes doses de prednisolone (0,75 versus 1,25 mg/kg/jour). En terme d'efficacité aucune différence n'a été observée entre les groupes, par contre les effets indésirables de la corticothérapie sont tout logiquement proportionnels à la dose administrée [106, 107]. L'utilisation de bolus de corticoïdes par voie intraveineuse dans les premiers jours du traitement (méthylprednisolone : 1g/jour pendant 5 jours consécutifs) ne présente aucun avantage supplémentaire formellement démontré en terme de rapport bénéfices/risques [108]. Les risques métaboliques cardio-vasculaires sont tels chez le sujet âgé qu'il convient actuellement de limiter le recours à la corticothérapie générale. Lorsqu'elle est indispensable, les mesures classiques de prévention doivent être entreprises, avec notamment la surveillance rigoureuse d'un diabète sous-jacent, de la tension artérielle, de l'ionogramme sanguin. Des protecteurs gastriques, un complément vitaminocalcique et des biphosphonates seront systématiquement préconisés afin de réduire les risques de gastrite et d'ostéoporose corticoinduites.

#### ❖ Corticothérapie locale

Les DC ont montré leur efficacité tant dans les formes limitées que dans les formes profuses de PB [105]. Le DERMOVAL<sup>®</sup>, ou propionate de clobetasol, initié à la posologie de 40 grammes par jour pendant un mois est ensuite réduit progressivement. Une fois le contrôle clinique obtenu, la cicatrisation des érosions post-bulleuses est habituellement rapide. Il existe en général une bonne corrélation entre le nombre initial de bulles quotidiennes et le temps nécessaire au contrôle de la maladie. La décroissance lente de la corticothérapie locale est guidée par des évaluations cliniques régulières, et s'effectue en général sur une période d'un an [105]. Les DC forts s'avèrent plus efficaces que la prednisone orale tant sur la survie des patients que sur leur rémission. Le profil de tolérance est bien meilleur, même si les effets secondaires restent importants. Afin de les minimiser, la dose de propionate de clobetasol nécessaire au contrôle de la maladie peut être adaptée selon le poids du patient et surtout le degré de sévérité de la maladie. Des doses comprises entre 10 et 30 grammes par jour peuvent être suffisantes pour contrôler la maladie. Dans certains cas, la décroissance de la corticothérapie locale peut être réalisée rapidement, afin de permettre un sevrage en moins de 4 mois [109]. Notons que

l'efficacité de ce traitement, notamment dans les formes étendues de PB, est largement conditionnée par la qualité de la prise en charge infirmière que ce soit à domicile ou en institution.

### *c) Thérapeutiques immunosuppressives*

Elles sont généralement introduites dans deux circonstances distinctes. Elles peuvent être indiquées d'emblée, à visée d'épargne cortisonique, lorsque le terrain semble peu propice à une prescription prolongée de corticoïdes. Elles peuvent également être prescrites dans un deuxième temps, lorsqu'il existe une corticodépendance et/ou une corticorésistance.

Parmi les thérapeutiques les plus souvent utilisées, il faut évoquer l'azathioprine, le méthotrexate, le chlorambucil, le cyclophosphamide, la ciclosporine et le mycophénolate mofetil.

#### ❖ Azathioprine, AZT (IMUREL<sup>®</sup>)

Il a été longtemps l'immunosuppresseur le plus utilisé dans la PB. Aux doses habituelles entre 2 et 3 mg/kg/jour, il n'atteint sa pleine efficacité qu'après 2 à 3 semaines de traitement. Les complications hématologiques précoces et graves à type de leucopénie voire de pancytopenie ou une mauvaise efficacité de l'AZT sont principalement observées chez les patients présentant une mutation du gène de la thiopurinéméthyltransférase (TPMT). Celle-ci devrait être théoriquement recherchée systématiquement avant de débiter le traitement, par souci d'efficacité mais également de tolérance du traitement [110]. Certaines études anciennes avaient suggéré l'efficacité de l'AZT dans la prise en charge de la PB [111, 112]. Plus récemment, un essai contrôlé multicentrique n'a montré aucun bénéfice de l'adjonction thérapeutique d'azathioprine à la prednisolone, tant dans le traitement d'attaque que dans le traitement d'entretien de la PB. Cette étude ne comportait pas de recherche systématique de la mutation du gène de la TPMT qui aurait permis d'éviter des effets toxiques graves et des sorties d'étude [113]. Dernièrement une étude randomisée a confirmé qu'en dépit de son efficacité, le recours à l'AZT ne doit plus être en première intention, notamment en raison de son profil de tolérance moins satisfaisant que le mycophénolate mofetil [114].

#### ❖ Méthotrexate, MTX (NOVATREX<sup>®</sup>)

Bien qu'aucune étude contrôlée ne soit disponible à ce jour, le recours au méthotrexate en traitement adjuvant de la PB est de plus en plus fréquent et tend à remplacer peu à peu l'AZT (tableau 1). Une première étude rétrospective avait montré une épargne cortisonique

significative le premier mois de traitement pour des doses comprises entre 5 et 10 mg/semaine en association à la prednisone orale [115]. Dans une étude prospective ouverte, le méthotrexate a ensuite été proposé à des patients en échec de la corticothérapie locale à la posologie initiale de 5 mg/semaine, augmentée par palier de 2,5 mg/semaine jusqu'à 12,5 mg/semaine au maximum en cas de réponse insuffisante. La PB était rapidement contrôlée et le suivi à 2 ans des 11 patients concernés objectivait une rémission complète pour 7 d'entre eux, sans aucun traitement adjuvant [116]. Deux études prospectives ouvertes plus récentes confirment l'intérêt d'associer le méthotrexate d'emblée aux DC forts afin de limiter le risque de rechute [117, 118]. Les résultats de ces études réalisées sur de faibles effectifs nécessitent d'être confirmés, de façon à définir la durée optimale de la bithérapie et à établir le profil de tolérance du méthotrexate chez le sujet âgé. En effet, le rationnel de son utilisation dans la PB tient à ses propriétés anti-inflammatoires et cytotoxiques sur les lymphocytes T, limitant la réponse immunitaire à médiation cellulaire spécifique. Il ne faut pas méconnaître cependant son effet antiprolifératif puisque le méthotrexate est également un analogue de l'acide folique avec en conséquence un effet cytotoxique. Outre les risques hépatiques et pulmonaires connus du méthotrexate, sa principale limite d'utilisation chez le sujet âgé repose sur le risque hématologique du fait de sa toxicité médullaire, majorée incontestablement par l'insuffisance rénale, l'hypoalbuminémie et la polymédication [119].

#### Synthèse des études concernant le traitement de la PB par MTX

<b>Auteur</b>	<b>Année</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Effectif de PB</b>	<b>Schéma thérapeutique</b>	<b>Durée de suivi</b>	<b>Conclusion</b>
<b>Paul</b>	1994	rétrospective	8	MTX 5 à 10 mg/sem + prednisone	1 mois	Epargne cortisonique
<b>Heilborn</b>	1999	prospective	11 (échec DC)	MTX 5 à 12,5 mg/sem	2 ans	7/11 rémissions complètes sans ttt
<b>Dereure</b>	2002	prospective	18	DC forts 3 sem puis MTX 7,5 à 15 mg/sem	8 à 12 mois	Efficacité MTX Epargne cortisonique
<b>Bara</b>	2003	prospective	16	DC forts + MTX	1 à 9 mois	4/16 rémission sous MTX seul

#### ❖ Cyclophosphamide (ENDOXAN®)

Il est de moins en moins utilisé dans la PB en raison de sa toxicité hématologique encore plus importante que pour l'azathioprine. Dans des études non contrôlées portant sur un petit nombre de cas, il permettait une diminution de la corticothérapie chez des patients corticorésistants. Il ne

reste indiqué à l'heure actuelle que dans des formes très sévères de PB, en échec des autres thérapeutiques immunosuppressives [120-122].

❖ Ciclosporine (NEORAL®)

Comme dans le pemphigus, la ciclosporine orale n'est plus utilisée en traitement adjuvant de la PB ce d'autant qu'elle présente une importante toxicité rénale chez le sujet âgé [123].

❖ Chlorambucil

Dans une première étude prospective et non comparative de 26 patients, Milligan avait montré que le chlorambucil permettait une épargne cortisonique dans la PB, mais aussi un raccourcissement significatif de la durée du traitement immunosuppresseur. Du fait de sa toxicité hématologique, ce traitement pouvait être utilisé en adjuvant de la corticothérapie orale, surtout en cas d'échec des autres traitements immunosuppresseurs de référence [124]. Ces données ont été confortées par une deuxième étude, rétrospective mais comparative, qui a permis de valider l'effet d'épargne cortisonique de ce traitement. Aucune étude en association avec les DC forts n'étant à ce jour disponible, il est difficile de définir la place du chlorambucil dans la stratégie de prise en charge actuelle de la PB [125].

❖ Mycophénolate mofétil (MMF, CELLCEPT®)

Cet immunosuppresseur, largement prescrit chez les transplantés rénaux, a fait la preuve récente de son efficacité non seulement dans la PB mais dans d'autres DBAI [126, 127]. Une étude récente prospective, multicentrique et randomisée est venue confirmer l'efficacité de ce traitement dans la PB. Ainsi 73 patients ont été randomisés en deux groupes afin de comparer l'efficacité du MMF à l'azathioprine en association à la corticothérapie orale. Les résultats sont présentés avec un recul de 2 ans de suivi. Si les deux traitements semblent doués de la même efficacité, l'association MMF/ corticothérapie orale présente l'avantage d'une moindre toxicité hépatique. Les propriétés antitumorales du MMF lui confèrent également un intérêt certain, eu égard à la population âgée ciblée [114]. Restent à définir sa place et son efficacité en monothérapie et/ou en association aux DC forts.

❖ Dapsone (DISULONE®)

Ce traitement adjuvant reste controversé dans la PB. Si certains cas rapportés plaident pour une réelle efficacité, une première étude rétrospective montre une efficacité à un mois de traitement de moins de 50 % en association aux DC, et d'à peine 20 % en monothérapie [128]. Une seconde étude rétrospective comparant l'efficacité de la dapsone en association aux DC forts ou

à la méthylprednisolone orale montre une rémission complète de plus de 50 % des patients dans chaque groupe, avec un recul d'une année [129]. Néanmoins la toxicité hématologique de la dapsonne lui confère un profil de tolérance difficile à concilier avec des patients âgés. Elle est actuellement préférée dans d'autres DBAI qui touchent des patients plus jeunes, comme la dermatite herpétiforme ou la dermatose à IgA linéaire. En cas de PB, il convient de vérifier au cours du bilan pré-thérapeutique l'absence de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Par la suite la surveillance régulière de la méthémoglobine s'impose afin de prévenir la survenue d'une éventuelle anémie hémolytique.

#### ❖ Nicotinamide et tétracyclines

Quelques cas rapportés et petites études prospectives, ouvertes ont étudié l'intérêt de l'association nicotinamide et cyclines dans la PB. Les effectifs sont cependant insuffisants pour conclure à une réelle efficacité de cette association [130]. Dans les cas rapportés, la rémission complète est obtenue en moins de 2 mois, et perdue à 6 mois de suivi. Le rationnel de l'utilisation de cette association demeure incompris mais pourrait faire intervenir l'effet antichimiotactique des cyclines sur les polynucléaires neutrophiles [131].

#### ❖ Tacrolimus topique

Son action immunomodulatrice locale a été mise à profit dans des formes localisées de PB, mais aucune étude prospective comparative n'est disponible à ce jour [132, 133].

#### ❖ Léflunomide (ARAVA®)

Il s'agit d'un dérivé isoxazole, dont la propriété anti-métabolite inhibe la synthèse des pyrimidines. Cela a pour conséquence la réduction de la synthèse de l'ADN en ARN. L'inhibition de la synthèse des pyrimidines entraîne un arrêt du cycle cellulaire des lymphocytes T auto réactifs impliqués dans la pathogénie de l'affection. Son utilisation répond donc à un rationnel physiopathologique analogue à celui du méthotrexate qui est un immunosuppresseur anti-folinique. Aucune étude à ce jour n'a évalué l'efficacité dans la PB du léflunomide en association aux dermocorticoïdes. Seul Nousari et al rapportent en 2000 l'efficacité de ce traitement chez 2 patients pourtant corticorésistants [134].

#### *d) Thérapeutiques immunomodulatrices et biothérapies*

##### ❖ Place des immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

La revue de la littérature montre que la majorité des patients traités par IgIV (12/17), à raison de 2g/kg/cycle pendant 3 mois ont connu une évolution satisfaisante avec une rémission prolongée [135-137]. Un cycle unique ou des cycles répétés avec des doses moindres semblent moins efficaces. S'agissant de PB sévères et/ou récidivantes, cette alternative thérapeutique semble d'autant plus intéressante qu'elle permet une rémission prolongée jusqu'à 3 ans. La faible incidence des effets secondaires et l'efficacité rémanente du traitement, corrélée à une amélioration significative de la qualité de vie rendent pertinente l'utilisation des IgIV dans la PB. Leur principale limite d'utilisation reste liée à leur coût.

##### ❖ Echanges plasmatiques

Ils ne sont plus d'actualité dans la PB, leur tolérance étant très limitée dans la population âgée. Ils permettraient néanmoins une épargne cortisonique significative [138].

##### ❖ Anti-TNF $\alpha$ , etanercept (ENBREL<sup>®</sup>)

Il s'agit d'une protéine de fusion constituée du récepteur soluble p75 du TNF $\alpha$  associée à la fraction Fc d'une immunoglobuline IgG1 humaine. Il inhibe de façon compétitive le TNF $\alpha$  en l'empêchant de se fixer sur sa cellule cible. Le TNF $\alpha$  présent à des concentrations importantes tant dans le sérum des patients atteints de PB que dans le liquide des bulles, joue vraisemblablement un rôle important dans la physiopathologie de cette DBAI [139, 140]. Ses taux sériques seraient même corrélés à l'activité de la maladie [141]. L'efficacité de l'etanercept dans la PB n'a fait l'objet que d'une unique publication, sous la forme du cas rapporté d'un seul patient atteint de psoriasis sévère et de PB. Cette molécule a néanmoins déjà été utilisée avec succès dans d'autres DBAI telles que la pemphigoïde cicatricielle [142].

##### ❖ Anticorps monoclonal anti-CD20 : rituximab (MABTHERA<sup>®</sup>)

Il n'a été utilisé que de façon très ponctuelle dans la PB. Il semble intéressant dans d'autres DBAI, notamment dans le pemphigus vulgaire mais aussi dans l'épidermolyse bulleuse acquise. Le rationnel de son utilisation repose sur sa cible puisqu'il bloque les lymphocytes B mémoire et les plasmocytes synthétisant les autoanticorps de ces DBAI. Son efficacité est d'autant plus importante que le taux sérique d'anticorps pathogènes est élevé [143]. Les cas rapportés sont difficiles à interpréter dans le cas de la PB et les effets secondaires sont loin d'être anodins, avec

des complications infectieuses fatales [144]. Le premier cas a concerné un patient atteint d'une hémopathie B et d'une réaction de greffon contre l'hôte, traité par l'association rituximab/ anticorps monoclonal anti-CD25 (daclizumab). Sa pemphigoïde a connu une rémission prolongée un an après la dernière perfusion de rituximab, alors qu'il était toujours sous MMF et daclizumab. Il est donc difficile d'imputer la rémission clinique à la seule efficacité du rituximab [145]. Le deuxième cas a concerné une PB corticorésistante ayant évolué vers une épidermolyse bulleuse acquise. La rémission a pu être obtenue en quelques semaines, permettant une épargne cortisonique significative [146].

#### *e) Stratégie thérapeutique dans la PB*

On peut distinguer les formes sévères, étendues, évolutives, caractérisées par l'apparition d'au moins 10 nouvelles bulles, quotidiennes et disséminées sur plusieurs sites et les formes localisées ou pauci-bulleuses (fig 9).

##### ❖ Formes étendues

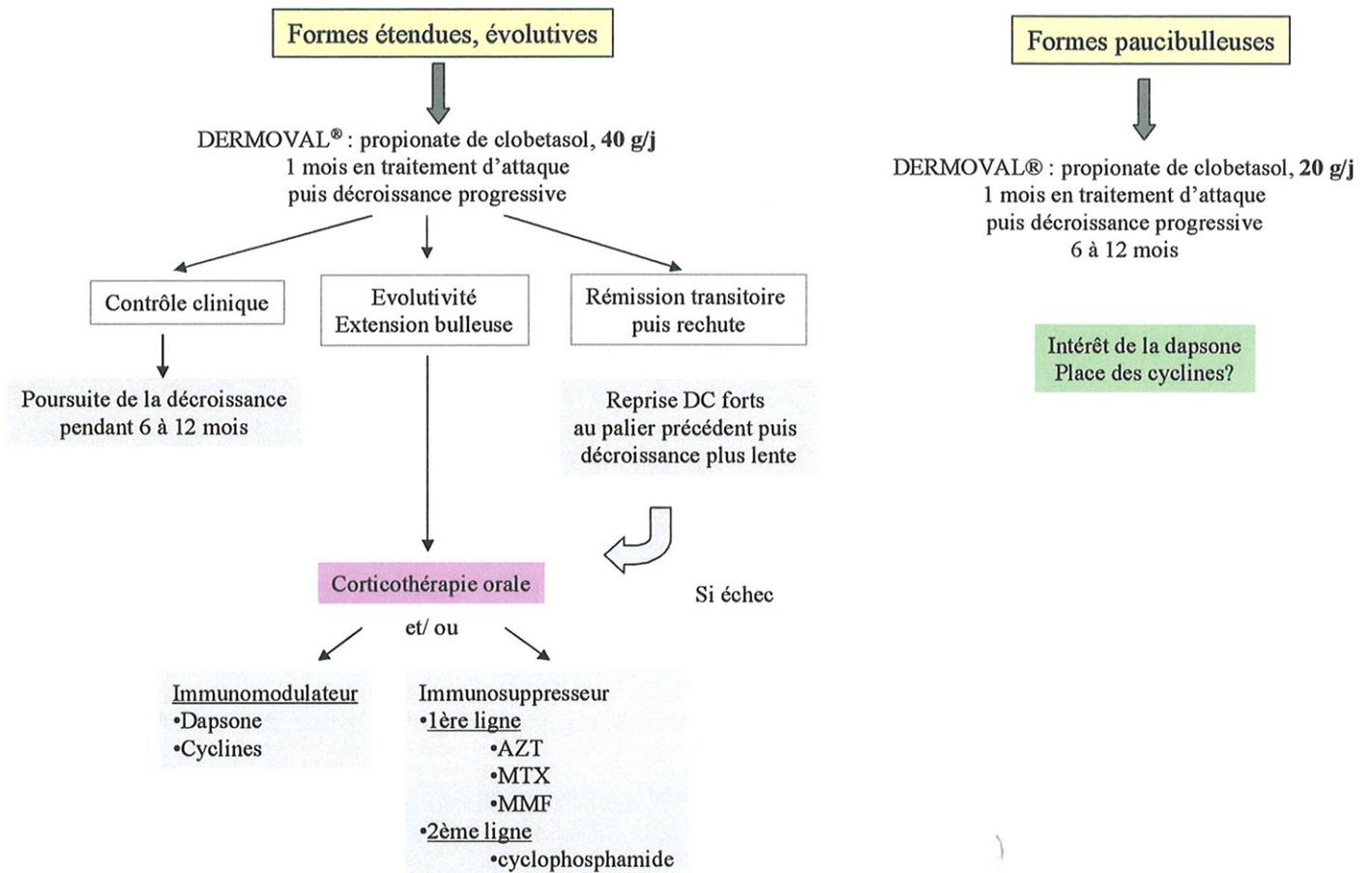
Le traitement de première intention repose sur la corticothérapie locale forte à base de propionate de clobétasol (DERMOVAL<sup>®</sup>), à raison de 30 à 40 grammes par jour à la phase d'attaque. L'efficacité de ce traitement est évaluée de façon hebdomadaire sur le nombre de nouvelles bulles quotidiennes. Le contrôle de la maladie est défini par l'absence d'apparition de nouvelles bulles et la disparition des plaques érythémateuses. Il justifie alors une décroissance lente de la corticothérapie sur une période variable de 6 à 12 mois. En cas d'échec de ce traitement au terme du premier mois, le recours à la corticothérapie générale ou à un immunosuppresseur en traitement adjuvant peut être discuté. L'histoire de la maladie est émaillée par des rechutes fréquentes, définies par l'apparition de nouvelles bulles après une phase de rémission clinique complète. La corticothérapie locale est alors reprise à la posologie du palier précédent pour être ensuite diminuée de manière plus lente. En cas d'échec, le recours à la corticothérapie orale ou aux immunosuppresseurs peut aussi être discuté. Les immunosuppresseurs utilisés en première intention sont l'AZT, dont la posologie doit être adaptée en théorie au taux de la TPMT, le MTX et le MMF.

En cas de corticorésistance initiale chez un malade présentant une PB très sévère avec plusieurs dizaines voire centaines de bulles quotidiennes, la réalisation de bolus intraveineux de corticoïdes ou d'échanges plasmatiques a pu être discutée mais n'est plus pratiquée actuellement.

#### ❖ Formes localisées ou pauci-bulleuses

Les DC forts trouvent ici leur indication de choix à des posologies de 20 grammes par jour de propionate de clobétasol en traitement d'attaque. Après obtention de la rémission clinique, le traitement sera progressivement espacé puis arrêté au bout de 6 à 12 mois. La corticothérapie générale n'a aucune indication dans ces formes pauci-bulleuses. En revanche, l'utilisation des cyclines ou de la dapsonsone avec une augmentation progressive des doses peut être discutée.

**Figure 9** : Schématisation des stratégies thérapeutiques au cours de la PB



## 9. Evolution et pronostic

### *a) Pronostic*

Le pronostic de la pemphigoïde bulleuse est extrêmement sévère avec des chiffres de mortalité de l'ordre de 19 à 41% la première année de traitement. Il faut souligner que la plupart des décès surviennent dans les trois premiers mois de traitement, le mauvais pronostic vital de la PB semblant surtout lié aux effets secondaires des traitements [147, 148]. Cette mortalité au cours de la première année de traitement est très supérieure à la mortalité attendue dans la population du même âge dans les études françaises (7 à 10% à 1 an) [147]. Par contre, le taux de mortalité évalué aux Etats-Unis dans l'année suivant le diagnostic de pemphigoïde bulleuse, serait bien inférieur à celui évalué par les différentes études réalisées en Europe (6-12% aux Etats-Unis contre 19-41% en Europe) [149, 150]. La principale hypothèse évoquée pour expliquer ces disparités est celle d'une stratégie thérapeutique différente, avec une l'hospitalisation quasi systématique en Europe alors qu'elle est très rare aux Etats-Unis. Elle serait responsable de la surmortalité, notamment du fait des complications infectieuses qu'elle occasionne. Les différences d'effectifs, les biais de sélection évidents des études américaines font cependant discuter la pertinence de cet argument [151].

Si un rôle péjoratif des anticorps anti-AgBP180 a été suggéré [152], le mauvais pronostic vital de la pemphigoïde bulleuse est de toute évidence lié aux effets secondaires des traitements, fréquents et graves chez les patients âgés. L'importance de l'hyperéosinophilie serait également corrélée à la sévérité de la maladie [153]. Une étude récente a montré que l'âge et l'état général du patient, mesuré par l'indice de Karnofsky (IK), sont les deux facteurs pronostiques essentiels au cours de la PB [154]. L'analyse d'une cohorte française de 170 PB, montre que le taux prévisible de survie est de 90 % pour les patients de moins de 83 ans avec IK supérieur à 40, de 79 % pour les patients de plus de 83 ans avec le même IK, de 65 % pour les patients de moins de 83 ans avec IK inférieur à 40 et enfin de 38 % pour les patients de plus de 83 ans avec le même IK. L'état général du patient est un facteur prédictif de survie essentiel dans la PB, bien plus que l'étendue initiale des lésions qui a très peu d'influence sur l'évolution de la maladie [154, 155].

Il faut rappeler que la gravité et l'évolution clinique de la PB ne sont pas strictement corrélées au titre d'anticorps anti-membrane basale de l'épiderme lorsque ceux-ci sont détectés en IFI standard. Dans certaines études, le titre d'anticorps anti-BP180 détectés en ELISA constituerait un élément de surveillance paraclinique des patients, avant leur éventuel sevrage en DC [49,

156]. Les données à ce sujet ne sont cependant pas unanimes. Une autre étude admet que le taux d'anticorps anti-BP180 détectés en Elisa est corrélé avec l'étendue initiale des lésions, mais n'est pas un facteur pronostique de survie ni un facteur prédictif de rechute dans la PB [157, 158].

#### *b) Score d'activité et facteurs prédictifs de rechute*

Aucun outil n'a été validé à ce jour pour apprécier l'indice d'activité de la PB. La difficulté à établir un tel score tient aux nombreuses variables susceptibles de l'influencer au cours de la PB. Si certains éléments sont simples à quantifier, comme la surface corporelle atteinte, le type de lésions, l'existence d'une atteinte muqueuse, d'autres sont plus subjectifs, notamment l'intensité du prurit et son retentissement sur la qualité de vie des patients. Une étude récente a montré qu'il existe une corrélation entre la surface corporelle atteinte et la probabilité de réponse aux DC forts. Au-delà de 40 % de surface corporelle atteinte, l'efficacité des DC forts en monothérapie pourrait être insuffisante. Ces données méritent cependant d'être confirmées sur une plus grande série de patients [159]. Un score d'activité a été récemment proposé pour le pemphigus mais mérite encore d'être validé [160]. Des données récentes montrent que la détection d'anticorps anti-membrane basale en immunofluorescence directe (IFD) et en ELISA chez un patient en rémission, est un facteur prédictif de rechute dans les 12 mois suivant l'arrêt du traitement [156]. Enfin la présence d'IgE anti BP180 ou anti BP230 pourrait être corrélée à un profil de résistance aux thérapeutiques immunosuppressives [66].

### 10. Suivi évolutif et surveillance

#### *a) Surveillance clinique et biologique standard*

Lors de la décroissance de la corticothérapie locale, la durée de chaque palier est au moins mensuelle. Il convient donc de suivre les patients en consultation à cette même fréquence, de façon à suivre l'efficacité, la compliance et la tolérance du traitement. Si l'hyperéosinophilie a été corrélée à la sévérité de la PB, aucune étude n'a montré si sa recrudescence au cours du suivi évolutif d'une PB était liée à un risque de rechute [153]. Lors de l'utilisation adjuvante d'immunosuppresseurs, tous potentiellement cytopénisants, la numération formule sanguine (NFS) doit être surveillée régulièrement.

## *b) Surveillance des paramètres immunologiques*

La détection d'anticorps anti-membrane basale en IFD pouvant être un facteur prédictif de rechute chez un patient en rémission, cet examen semble pertinent pour le suivi évolutif de la PB.

L'examen en IFI est plus discutable dans la mesure où les anticorps détectés ne sont le reflet ni de la gravité, ni de l'évolutivité de la PB. Les données concernant les anticorps anti-BP180 étant contradictoires, leur recherche n'est pas encore systématique en routine.

### **B. Le léflunomide (ARAVA®)**

#### I. Classe pharmacothérapeutique et mécanisme d'action

Le léflunomide est un immunosuppresseur sélectif, dont la prescription actuelle est réservée aux spécialistes en rhumatologie et en médecine interne. Il s'agit d'un dérivé isoxazole, dont les propriétés anti-métabolites inhibent la synthèse *de novo* des pyrimidines. Cette molécule agit en bloquant le cycle cellulaire des cibles du traitement que sont les lymphocytes B et T auto-réactifs. L'effet immunosuppresseur est plus efficace sur les lymphocytes T auto-réactifs que sur les autoanticorps sécrétés par les plasmocytes.

Son métabolite actif joue sur deux voies de signalisation distinctes. L'inhibition de la tyrosine kinase lymphocytaire, qui agit en amont du cycle mitotique, bloque les divisions cellulaires [161]. L'inhibition du  $TNF\alpha$  en amont de la voie  $NF\kappa B$  bloque en parallèle l'expression d'un grand nombre de gènes, nécessaire à la prolifération lymphocytaire [162]. Cette action sur la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires explique les effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs du léflunomide.

Ce médicament a l'AMM dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique, l'objectif étant un ralentissement du processus de destruction articulaire. Une revue de la littérature récente montre que le léflunomide limite l'inflammation articulaire aussi efficacement que la sulfasalazine et le MTX, tant sur des critères cliniques que radiologiques [163].

## 2. Pharmacodynamie

### *a) Pharmacologie animale*

Le léflunomide est efficace dans les modèles animaux d'arthrite, ainsi que dans des maladies auto-immunes et en transplantation, principalement s'il est administré en phase de sensibilisation. Il présente des caractéristiques immunomodulatrices/ immunosuppressives, se comporte comme un agent antiprolifératif et possède des propriétés anti-inflammatoires. Dans les modèles animaux, le léflunomide a montré les meilleurs effets protecteurs vis-à-vis des maladies auto-immunes quand il était administré à la phase précoce de progression de la maladie. *In vivo*, le léflunomide est rapidement transformé en un métabolite actif, l'A 77 1726, par un métabolisme de premier passage au niveau de la paroi intestinale et du foie.

En outre ses effets mutagènes et tératogènes sont bien moindres que ceux des agents alkylants ou encore de certains immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou l'AZT.

### *b) Mode d'action*

Le métabolite actif du léflunomide, le A 77 1726, inhibe l'enzyme humaine dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH) et a une action antiproliférative.

### *c) Résultats des études cliniques*

Le léflunomide à la dose d'au moins 10 mg par jour est significativement supérieur au placebo dans la réduction des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde dans plusieurs études contrôlées versus placebo. Les critères étudiés à 6 et 12 mois de traitement montrent une amélioration nette de l'ACR20 comme de l'ACR50, du score HAQ ainsi que du score radiologique de Sharp.

L'effet du traitement par le léflunomide est significatif à 1 mois, stabilisé entre 3 et 6 mois et se poursuit tout au long du traitement.

### *d) Pharmacocinétique*

Du fait de la demi-vie très longue du métabolite actif A 77 1726 (environ 2 semaines), une dose de charge de 100 mg pendant 3 jours a longtemps été préconisée pour atteindre plus rapidement les taux plasmatiques d'équilibre. En l'absence de dose de charge, on estime qu'une période

d'environ 2 mois de traitement pourrait être nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre. Dans le plasma humain, le métabolite A 77 1726 est lié de façon importante aux protéines plasmatiques et en particulier à l'albumine, d'où un risque significatif d'interactions médicamenteuses. La demi-vie d'élimination est longue d'environ 2 semaines. Le métabolite est éliminé par le métabolisme hépatique et par sécrétion biliaire. Ces processus sont susceptibles d'être affectés par un dysfonctionnement hépatique.

#### *e) Elimination accélérée du léflunomide*

En cas de survenue d'un effet indésirable grave du léflunomide, ou s'il s'avère nécessaire, pour toute autre raison, d'éliminer rapidement l'A 77 1726 de l'organisme, il conviendra de procéder au « wash out » du traitement. Cela consiste en l'administration de 8 g de cholestyramine (QUESTRAN<sup>®</sup>), 3 fois par jour, ou en l'administration de 50 g de charbon activé en poudre, 4 fois par jour. La durée d'une procédure de « wash out » complète est habituellement de 11 jours. Cette durée peut être modifiée en fonction des éléments cliniques ou des paramètres biologiques. La procédure peut être répétée autant de fois que nécessaire.

### 3. Effets indésirables

Nous ne mentionnerons ici que les événements indésirables cliniques ou biologiques dont la fréquence et/ou la gravité justifient une attention particulière. La liste plus exhaustive, telle qu'elle apparaît dans le dictionnaire Vidal est disponible en annexe 2.

#### *a) Effets indésirables cliniques fréquents et/ou graves :*

- Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie et amaigrissement fréquents, le plus souvent non significatifs
- Troubles cardiaques : augmentation modérée de la pression artérielle
- Symptômes pulmonaires à type de toux ou de dyspnée, pouvant évoquer une atteinte pulmonaire interstitielle. Même si cette manifestation est rare, elle justifie une surveillance de la fonction respiratoire, l'atteinte interstitielle pouvant engager le pronostic vital [164].
- Réactions cutanées le plus souvent à type de dermatite exfoliante, mais possibles toxidermies graves telles le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique. Quelques cas de nécroses cutanées ont également été rapportées et seraient dues

au rôle inhibiteur du léflunomide sur le récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor) [165].

- Troubles gastro-intestinaux : diarrhées fréquentes

Par conséquent, il convient de mesurer le poids et la tension du patient à chaque visite et le questionner sur son transit intestinal [166].

*b) Effets indésirables biologiques fréquents et/ou graves:*

- Réactions hématologiques sévères à type d'anémie sévère et/ou fébrile, de pancytopénie
- Cytolyse hépatique. Une étude récente montre que moins de 10 % des patients développent une cytolysé hépatique sous léflunomide. Celle-ci apparaît en général au cours des 6 premiers mois de traitement. Les manifestations cliniques d'hépatotoxicité sont exceptionnelles [167].

Par conséquent, une NFS, une créatininémie et un bilan hépatique seront effectués tous les 15 jours pendant les 6 premiers mois, puis mensuellement jusqu'à la fin du traitement [166].

#### 4. Utilisation du léflunomide chez le sujet âgé : conséquences pratiques

Aucune donnée spécifique concernant la tolérance du léflunomide chez le sujet âgé n'est disponible. Les études de tolérance ont en effet été réalisées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique, avec une moyenne d'âge inférieure à 65 ans. Bien absorbé par voie orale, le léflunomide peut poser des problèmes d'interaction médicamenteuse gênante dans la population âgée, souvent polymédiquée. L'éviction d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques et de toute addiction est logiquement préconisée. Les enzymes impliquées dans le métabolisme du léflunomide et de ses métabolites n'étant pas connues de manière précise, une attention particulière est nécessaire en cas d'association à certains médicaments comme la warfarine et la phénytoïne.

L'effet indésirable le plus fréquent est la diarrhée, qui apparaît souvent au début du traitement et qui s'atténue après quelques semaines. Chez des sujets âgés au transit souvent ralenti, on peut émettre l'hypothèse que cet effet est modéré. Comme tout autre produit immunosuppresseur, le léflunomide peut augmenter la sensibilité aux infections (notamment les rhinites, bronchites et pneumonies) y compris aux infections opportunistes [168]. L'accentuation de la chute naturelle des cheveux a été rapportée ainsi qu'une hypertension artérielle chez certains patients. Des troubles généraux associant asthénie, anorexie et amaigrissement, le plus souvent non

significatifs, ont été mentionnés de même que certaines plaintes fonctionnelles à type de céphalées et de paresthésies. Les incidents hématologiques sont rarissimes le plus souvent à type de leucopénie ou d'anémie.

Les recommandations en cas d'effets indésirables graves ont fait l'objet d'un consensus en janvier 2005. Le léflunomide justifie un contrôle des transaminases, de l'hémogramme et du bilan rénal tous les quinze jours. La survenue de symptômes pulmonaires, tels que toux et dyspnée, peut être un motif d'arrêt du traitement et de mise en œuvre d'investigations appropriées à la recherche d'une surinfection ou d'une pneumopathie interstitielle.

### 5. Expérience du léflunomide en dermatologie

De par son action anti-inflammatoire et son effet anti-prolifératif sur la voie lymphocytaire, le léflunomide est une alternative immunomodulatrice intéressante dans les maladies auto-immunes comme dans les dermatoses inflammatoires. Son efficacité articulaire dans le rhumatisme psoriasique est corrélée à une régression de la plaque psoriasique, évaluée par l'amélioration du PASI 50 chez les patients traités [169]. Son profil de tolérance est très intéressant dans cette indication. Les études portant sur de larges cohortes dans le psoriasis ne soulignent que des effets indésirables mineurs à type de cytolyse hépatique réversible et de diarrhées [170].

Le bon profil de tolérance et la rémanence de l'immunomodulation du léflunomide ont justifié son utilisation dans d'autres dermatoses auto-immunes ou inflammatoires, telles que le lupus cutané subaigu, la dermatomyosite ou encore la dermatite atopique de l'adulte [171-173]. Mais aucune étude sur de grands effectifs n'a été menée dans ces indications. En ce qui concerne les DBAI, deux cas de PB, réfractaires aux autres thérapeutiques immunosuppressives ont été traitées avec succès par le léflunomide [134]. Ses capacités d'immunomodulation sur les lymphocytes T comme les plasmocytes sécréteurs des anticorps pathogènes ont également permis de traiter avec succès une forme oculaire sévère de pemphigoïde cicatricielle [174]. Cette efficacité est d'autant plus significative qu'il s'agissait d'une forme de pemphigoïde cicatricielle au stade d'ankyloblépharon bilatéral, réfractaire aux immunoglobulines intraveineuses pourtant préconisées en dernière intention dans l'algorithme thérapeutique de cette affection.

## II. ETUDE CLINIQUE

### PREAMBULE

La PB est la DBAI la plus fréquente en France. Elle touche surtout les sujets âgés sans prédominance de sexe ni de race, avec une moyenne d'âge comprise entre 75 et 80 ans. Le Limousin, où la population âgée est en proportion la plus importante en France, est logiquement associé à une forte prévalence de cette maladie. Ainsi, le service de Dermatologie de Limoges a une longue expérience de la PB comme en témoignent les nombreuses publications de recherche sur ce sujet ainsi qu'un recrutement annuel pour ces études, évalué à 20 nouveaux cas par an environ. Si la corticothérapie générale en a été jusqu'en 2002 le traitement systémique de référence, les DC s'imposent désormais en première intention du fait de leur efficacité comparable et de leur meilleure tolérance. Cependant ce traitement n'est pas toujours approprié à des patients âgés. Il nécessite une compliance prolongée, qui même lorsqu'elle est possible ne prévient pas du risque de rechute ou de résistance. Les complications locales à type de surinfections, d'atrophie cutanée ne sont pas négligeables. A fortes doses, les effets systémiques des DC doivent être mesurés. Les immunomodulateurs ou immunosuppresseurs utilisés dans les formes sévères de PB ne s'avèrent pas toujours suffisamment efficaces, au prix d'une toxicité non négligeable dans une population de patients âgés.

Il apparaît donc licite d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques dans cette affection. Le léflunomide nous semble une alternative intéressante dans le traitement de la PB en association aux DC. Il s'agit d'un dérivé isoxazole, avec une action immunomodulatrice double, tant sur les lymphocytes T auto réactifs que sur les autoanticorps impliqués dans la pathogénie de l'affection.

Différentes questions méritent néanmoins d'être soulevées. Le léflunomide a-t-il une action immunomodulatrice dans la PB telle qu'il puisse permettre d'envisager un traitement local par DC de courte durée ? Permet-il une réelle épargne cortisonique ? Quel taux de rémission clinique et immunologique permet-il d'envisager à court et moyen terme ? Quel est son profil de tolérance dans une population de patients âgés, volontiers polypathologiques ? L'utilisation du léflunomide modifie t-elle la survie des patients traités ?

III. ETUDE CLINIQUE  
PATIENTS ET METHODE

**A. Etude rétrospective de l'efficacité du léflunomide dans la prise en charge de la PB en association aux dermocorticoïdes forts**

1. Objectifs de l'étude

*a) Objectif principal*

Déterminer le taux de patients en rémission complète clinique à M6 sous léflunomide.

*b) Objectifs secondaires*

- Déterminer le taux de patients « bons et non répondeurs » à M12 sous léflunomide
- Estimer le taux de patients en rémission immunologique à M6 et M12
- Estimer le taux de patients ayant répondu au léflunomide selon le schéma de décroissance rapide des DC prévu théoriquement par l'étude
- Evaluer le taux de survie de la population étudiée
- Evaluer le taux de rechute(s) observée(s), et leur délai moyen d'apparition
- Evaluer la tolérance du léflunomide dans une population de patients âgés
- Evaluer la compliance aux traitements étudiés
- Réaliser une comparaison du pourcentage d'efficacité au traitement en fonction du groupe HLA DQB1\*0301.

2. Critères de jugement et d'évaluation

*a) Critère principal*

Nombre de patients en rémission complète à M6 sous léflunomide

*b) Critères secondaires*

- Nombre de patients « bons et non répondeurs » à M12 sous léflunomide

Les patients « **bons répondeurs** » correspondent aux patients en rémission à M12 :

- ayant répondu à une décroissance des DC en 5 mois, sans aucune rechute
- ou ayant nécessité une décroissance plus lente des DC ( $\leq 9$  mois), sans rechute, et avec un véritable effet d'épargne cortisonique

Les patients « **non répondeurs** » correspondent aux patients ayant rechuté ou n'ayant jamais été en rémission clinique au cours de l'année de suivi.

- Nombre de patients en rémission immunologique à M6 et M12
- Nombre de décès et leur délai de survenue
- Nombre de rechutes observées et leur délai de survenue
- Nombre d'évènements cliniques et/ou biologiques indésirables survenus sous léflunomide, nombre d'évènements majeurs ayant justifié l'arrêt du traitement à M6 et M12
- Nombre de patients « bons répondeurs », porteurs du groupe HLA DQB1\*0301

### 3. Population étudiée

#### *a) Critères d'inclusion*

- Patients âgés de plus de 65 ans
- Pemphigoïde bulleuse :
  - de diagnostic récent ou antérieurement non connue : patient non traité au préalable ou traité par DC depuis moins d'un mois
  - connue, résistante aux DC en monothérapie, en rechute et/ou réfractaire à d'autres immunosuppresseurs

#### *b) Critères de non inclusion*

- Démence modérée (MMS < 24), en l'absence d'entourage familial pouvant être averti de l'introduction du léflunomide (**Annexe 3**)
- Contre-indications à l'utilisation du léflunomide, notamment :
  - Hypersensibilité au léflunomide
  - Insuffisance hépatique sévère
  - Immunodéficiência sévère
  - Dysfonction médullaire grave
  - Infections graves
  - Insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min
- Patient présentant une hypertension artérielle non contrôlée
- Patient recevant un traitement chronique hépatotoxique ou hématotoxique

- Alcoolisme avéré

#### 4. Traitements étudiés

##### *a) Traitement à l'étude*

##### ARAVA® - Léflunomide

- Mode d'administration : voie d'administration orale.
- Durée totale du traitement : 12 mois (ou jusqu'à négativation de l'IFD et/ou IFI).
- Posologie : 10 mg / jour pendant les 2 premières semaines de traitement.  
20 mg / jour jusqu'à la fin du traitement.
- Justification de la dose choisie pour l'étude

Etant donné l'âge de la population ciblée par cette étude, nous avons fait le choix de ne pas administrer la dose de charge du léflunomide de 100 mg pendant 3 jours, préconisée dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires afin d'obtenir plus rapidement la concentration d'équilibre. En l'absence de dose de charge, il faut rappeler que la concentration d'équilibre est supposée être atteinte après 2 mois de traitement. Nous avons donc utilisé la dose de référence fixée par l'AMM à visée immunomodulatrice, qui est de 20 mg par jour.

##### *b) Traitement associé dans l'étude*

##### DERMOVAL® Crème – Propionate de clobétasol

- Classe pharmacothérapeutique : Dermocorticoïdes
- Galénique : Tube de 10g de crème à 0,05%.
- Voie d'administration : topique (application cutanée)
- Durée totale du traitement : 5 mois (selon un schéma thérapeutique décroissant)

Les dermocorticoïdes seront appliqués systématiquement par une infirmière à domicile, sur tout le corps sauf le visage.

Posologie : 40 g / jour pendant 1 mois → 2 tubes / j le matin et 2 tubes / j le soir, puis  
20 g / jour pendant 1 mois → 2 tubes / j le matin, puis  
20 g 1jour sur 2 pendant 1 mois → 2 tubes, 1 jour sur 2 le matin, puis  
20 g x 2 fois / semaine pendant 1 mois → 2 tubes 2 fois / sem. le matin, puis  
20 g x 1 fois / semaine pendant 1 mois → 2 tubes 1 fois / sem. le matin.

- Rechute sous traitement par DC

En cas de rechute sous DC, la posologie des DC a été majorée de 2 paliers comme détaillé dans l'**annexe 4**.

- Arrêt du traitement

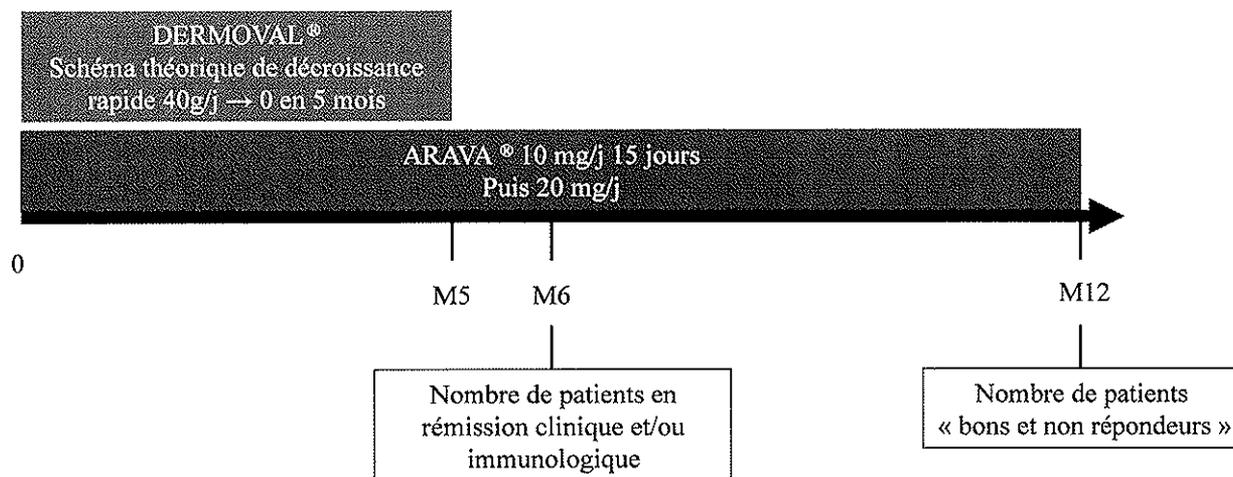
L'arrêt brutal des DC expose le patient à un "effet rebond" : pour les traitements de plus d'une semaine, une décroissance progressive des doses est indispensable pour éviter une rechute voire même une aggravation des lésions initiales.

- Justification de la dose choisie pour l'étude

La posologie ci-dessous est instaurée d'après le schéma thérapeutique décroissant de la corticothérapie locale forte étudiée lors du PHRC 2000, « Pemphigoïde Bulleuse 2 », dont l'investigateur principal est le Professeur P. Joly du CHU de Rouen [109].

- Effets indésirables attendus
  - Atrophie cutanée
  - Purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie
  - Fragilité cutanée
  - Infections à point de départ cutané

### c) Schéma posologique de l'étude



### 5. Recueil rétrospectif des données

Les données de l'examen clinique et de l'histoire de la maladie ont été reprises rétrospectivement et colligées dans un cahier d'observation, comprenant une fiche de suivi mensuel (**annexe 5**).

Les données recueillies systématiquement étaient les suivantes :

#### ❖ Les caractéristiques épidémiologiques des patients

Il s'agit de l'âge au diagnostic, du sexe, de la date du diagnostic, du mode de vie des patients inclus dans l'étude.

#### ❖ L'évaluation globale du patient (**annexes 3, 6 et 7**)

Il s'agit de l'évaluation de l'état général du patient estimé par le score de Karnofsky, de son autonomie, estimée par l'échelle IADL (Instrumental Activities of Daily Living) et de son état cognitif évalué par le MMS (Mini Mental State Examination).

#### ❖ Les critères de diagnostic (**annexe 1**)

Une éruption bulleuse, chez un patient de plus de 70 ans, sans atteinte muqueuse exclusive, avec une corrélation histologique (clivage sous épidermique) et immunologique (dépôt d'IgG et/ou de C3 au toit de la bulle à la JDE).

#### ❖ Les données au moment du diagnostic

- Caractéristiques cliniques : nombre de nouvelles bulles quotidiennes (correspondant à la moyenne du nombre de bulles sur 3 jours), intensité du prurit, atteinte associée des muqueuses
- Antécédents médicaux, chirurgicaux et médicamenteux pertinents
- Maladie dysimmunitaire associée
- Mesure de la taille, du poids, de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle
- Caractéristiques biologiques : biochimiques (urée, créatinine, TGO, TGP), hématologiques (globules blancs, hémoglobine, polynucléaires éosinophiles), immunologiques (IFI, IFD, typage HLA) et anatomopathologiques (histologie standard)
- Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion
- Circonstances d'introduction du léflunomide
- Délai d'introduction du léflunomide par rapport aux DC forts

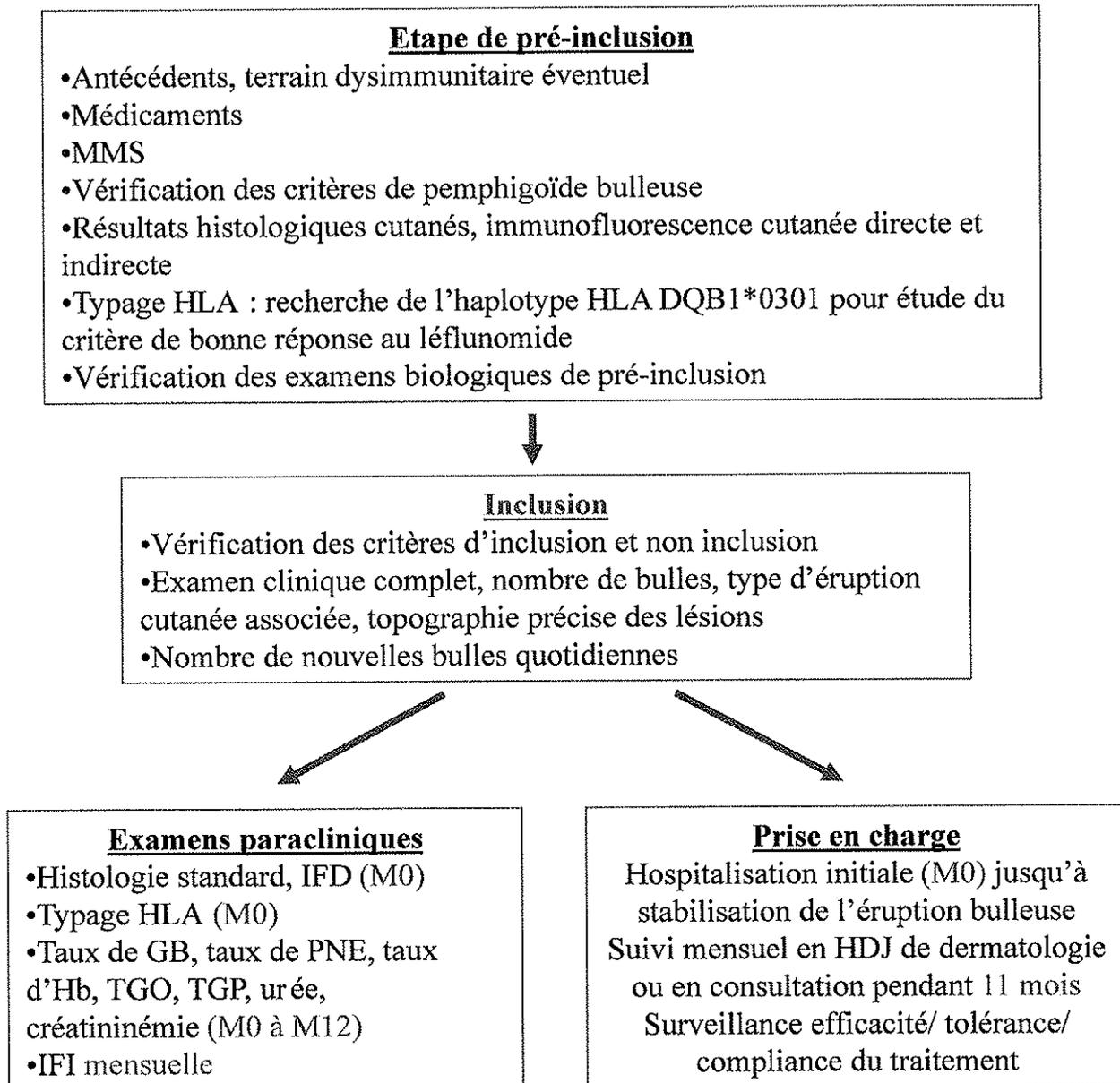
#### ❖ Les données évolutives

- La durée effective du suivi pour chaque patient
- La durée effective du traitement par DC
- Le délai de survenue des complications cutanées : surinfections, atrophie, rechute, résistance
- Le délai de survenue du décès éventuel

- Les données qualitatives et quantitatives biologiques et immunologiques :
  - taux et évolution des PNE
  - taux et évolution des anticorps anti-membrane basale
  - apparition d'une cytopénie, d'une perturbation du bilan hépatique à type de cytolyse ou de cholestase, majoration d'une insuffisance rénale
- Vérification de la compliance au traitement grâce au carnet de surveillance de la corticothérapie locale renseigné par l'infirmière libérale responsable du patient

Ces données ont été analysées à partir du dossier médical et des fiches mensuelles de suivi des patients inclus. La plupart d'entre eux ont été suivis mensuellement, au moins les 6 premiers mois suivant l'introduction du léflunomide. Ce suivi avait lieu en hôpital de jour le plus souvent, et en consultation dans les autres cas.

## 6. Schéma de l'étude



## 7. Analyse statistique

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive :

- Des variables quantitatives : calcul des effectifs, des médianes et des écarts types avec intervalles interquartiles
- Des variables qualitatives : calcul des fréquences

## **B. Etude épidémiologique de la pemphigoïde bulleuse en Limousin entre 2002 et 2004**

### **1. Objectif de l'étude**

Compte tenu du caractère rétrospectif et non comparatif de l'étude précédemment décrite, nous avons cherché à analyser les données épidémiologiques de la PB en Limousin entre 2002 et 2004, période à laquelle la plupart des patients ont été traités par DC forts, au moins en première intention.

L'objectif était de disposer d'une base de données, construite sur l'expérience propre du service de Dermatologie de Limoges, avec des statistiques locales de survie, de rémission, de corticorésistance ou encore de rechute.

### **2. Matériel et méthodes**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique des PB diagnostiquées au CHU de Limoges entre 2002 et 2004. Les critères étudiés ont été l'âge, le sexe, le nombre de PB paucibulleuses, accessibles aux dermocorticoïdes locaux, le nombre de traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs introduits en complément de la corticothérapie locale forte pour des PB plus sévères, et l'évolution des patients à 6 et 12 mois de traitement. A chaque étape de suivi, ont été évalués le nombre de décès, le nombre de perdus de vue, le nombre de rechutes, le nombre de patients en rémission complète sans traitement, le nombre de patients en rémission sous traitement en distinguant le maintien de la corticothérapie locale et/ou des éventuels immunomodulateurs et immunosuppresseurs associés. Le suivi de ces patients n'ayant pas toujours été réalisé dans le service de dermatologie du CHU de Limoges, nous avons contacté par téléphone les dermatologues libéraux ayant assuré le suivi de ces patients après leur hospitalisation initiale.

**C. Etude prospective ouverte de l'efficacité du léflunomide dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse en association aux dermocorticoïdes.**

Afin d'affiner les résultats de l'étude rétrospective, une étude prospective ouverte a été débutée en octobre 2007, dans le cadre d'un PHRC. Les inclusions étant actuellement en cours, aucun résultat n'est encore disponible, mais la méthodologie de l'étude est résumée dans le tableau synoptique ci-dessous.

Titre du protocole	<b>Etude prospective ouverte de l'efficacité du Léflunomide dans le traitement de la Pemphigoïde Bulleuse en association aux dermocorticoïdes</b>
Titre abrégé	<b>ARABUL</b>
Promoteur	CHU DUPUYTREN <b>2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges CEDEX</b>
Investigateur principal	Professeur Christophe BEDANE <b>Service de Dermatologie-Vénéréologie Centre de référence maladies bulleuses Hôpital Dupuytren 2, avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex Tél : 05 55 05 64 30 Fax : 05 55 05 64 47</b>
Justification de l'étude	La pemphigoïde bulleuse (PB) est une maladie bulleuse fréquente puisqu'elle représente 70% des dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques avec une incidence de 400 nouveaux cas par an en France. Elle touche surtout les sujets âgés sans prédominance de sexe ni de race, ni prédisposition génétique. La moyenne d'âge se situe entre 75 et 80 ans bien que cette pathologie puisse aussi affecter des sujets plus jeunes. Le Limousin, où la population âgée est en proportion la plus importante en France, est logiquement associé à une forte prévalence de cette maladie. Ainsi, le service de Dermatologie de Limoges a une longue expérience de la PB comme en témoignent les nombreuses publications de recherche sur ce sujet ainsi qu'un recrutement annuel pour ces études, évalué à 30 nouveaux cas par an environ. Si la corticothérapie générale en a été jusqu'en 2002 le traitement systémique de référence, les dermocorticoïdes s'imposent désormais en première intention du fait de leur efficacité comparable et de leur meilleure tolérance. Cependant ce traitement n'est pas toujours approprié à des patients âgés. Il nécessite une compliance prolongée, qui même lorsqu'elle est possible ne prévient pas du risque de rechute ou de résistance. Les complications locales à type de surinfections, d'atrophie cutanée ne sont pas négligeables.
Type et	Etude de phase II b, prospective, non comparative, ouverte, en deux étapes

domaine de l'étude	d'inclusion. Essai multicentrique interrégional, dans le cadre d'un PHIRRC (le comité scientifique de la DIRRC aura valeur de Comité de surveillance indépendant).
Objectifs	<u>Objectif principal :</u> Etape 1 : Rémission complète clinique d'au moins 9 patients (sur 15 sujets évaluables) à 6 mois de traitement Etape 2 : Rémission complète clinique d'au moins 27 patients (sur 43 sujets évaluables) à 6 mois de traitement. <u>Objectifs secondaires :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déterminer le taux de patients en rémission complète clinique à M9 et M12</li> <li>• Estimer le nombre de patients en rémission immunologique à M6, M9 et M12</li> <li>• Evaluer mensuellement la tolérance du léflunomide</li> <li>• Réaliser la comparaison du pourcentage d'efficacité au traitement en fonction du groupe HLA DQDB*0301.</li> </ul>
Méthodologie de l'essai	Après recueil des critères cliniques, biologiques, histopathologiques et immunologiques de PB, les patients sont inclus dans le protocole thérapeutique. Chaque patient recevra la dose initiale de 40 g par jour de dermocorticoïde et de 10 mg puis 20 mg par jour de léflunomide. La décroissance progressive des dermocorticoïdes est prévue sur une période de 5 mois. Les dermocorticoïdes seront appliqués systématiquement par une IDE à domicile. Les patients seront suivis mensuellement en hôpital de jour pendant 12 mois avec une évaluation clinique, biologique et histologique. Le traitement par léflunomide sera poursuivi pendant ces 12 mois et au-delà, jusqu'à négativation de l'IFD et/ou IFI. L'évaluation clinique de la dermatose sera effectuée par comptage des bulles résiduelles (comptage quotidien et tenu par IDE d'un carnet de suivi des soins locaux) et par l'analyse des autres lésions cutanées associées. Les éosinophiles et l'IFI seront aussi contrôlés mensuellement. Les patients rempliront un questionnaire de qualité de vie à l'inclusion, M6, M9 et M12. Les complications locales de la corticothérapie seront mensuellement recherchées et photographiées.
Durée du protocole	Période inclusion : 24 mois Durée participation de chaque sujet : 12 mois Durée totale : 3 ans 1/2
Schéma de l'étude	<u>Etape de pré-inclusion</u> Antécédents, examens clinique et biologique, vérification des critères de PB. <u>Visite d'inclusion</u> Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, examen clinique, évolution de la PB, recueil du consentement éclairé. <u>Examens paracliniques, hospitalisation</u> <u>Traitement et suivi des patients</u> Application DermoVal® Crème et introduction de l'Arava®. Hospitalisation de jour pour le suivi des patients, une fois par mois.
Nombre estimé de sujets	Etape 1 : 15 patients évaluables Etape 2 : 28 patients évaluables 43 patients évaluables au total.
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion</u> Patients âgés de plus de 65 ans Les hommes sexuellement actifs doivent accepter d'utiliser une méthode de

	<p>contraception médicalement acceptable au cours de l'étude.</p> <p>Pemphigoïde bulleuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ de diagnostic récent ou antérieurement non connue :</li> </ul> <p>Patient non traité au préalable OU Traité par dermocorticoïde depuis moins d'un mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ connue :</li> </ul> <p>Patient résistant aux dermocorticoïdes en monothérapie OU en rechute, après guérison, plus de 6 mois après le diagnostic initial.</p> <p>Disponibilité pour l'ensemble du suivi, prévu en HDJ pendant 12 mois</p> <p>Consentement éclairé signé</p> <p><u>Critères de non inclusion</u></p> <p>Démence modérée (MMS&lt;24), en l'absence d'un représentant légal ou d'une personne de confiance, pouvant décider de l'inclusion dans le protocole</p> <p>Contre-indications à l'utilisation du léflunomide</p> <p>Rechute de pemphigoïde bulleuse guérie sans traitement, moins de 6 mois suivant le diagnostic initial.</p> <p>Patient traité par corticothérapie locale et/ou générale depuis plus d'un mois.</p> <p>Patient présentant une hypertension artérielle non contrôlée ou :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>une insuffisance cardiaque de stade III-IV de la classification NYHA</li> <li>un antécédent (de moins de 6 mois) de syndrome coronaire aigu ou d'accident vasculaire cérébral</li> <li>une hypoprotéïnémie sévère</li> <li>une insuffisance hépatique quel qu'en soit le stade</li> <li>une anémie, une leucopénie et/ou une thrombopénie.</li> </ul> <p>Patient recevant un traitement chronique hépatotoxique ou hématotoxique.</p> <p>Alcoolisme avéré.</p>
Description des produits	<p><u>Dermoval<sup>®</sup> crème</u>: propionate de clobétasol (5 mg par tube de 10 g)</p> <p>Liste I</p> <p>AMM 320 432.9 (1976/95)</p> <p><u>Arava<sup>®</sup></u> : léflunomide</p> <p>Liste I</p> <p>AMM EU/1/99/118/003 ; CIP 354 164.7 (rév 09.01.2006) 10 mg</p> <p>EU/1/99/118/007 ; CIP 354 169.9 (rév 09.01.2006) 20 mg</p>
Critères de jugement et d'évaluation	<p><u>Critère principal</u> :</p> <p>Nombre de patients en rémission clinique complète à M6.</p> <p><u>Critères secondaires</u> :</p> <p>Nombre de patients en rémission clinique complète à M9 et M12.</p> <p>Nombre de patients en rémission immunologique par négativation de l'IFD et l'IFI à M6, M9 et M12.</p> <p>Qualité de vie des patients sous Arava<sup>®</sup> (questionnaire VQ-Dermato)</p> <p>Nombre d'évènements indésirables.</p> <p>Nombre de patients porteurs du groupe HLA en rémission complète.</p>

# IV. ETUDE CLINIQUE

## RESULTATS

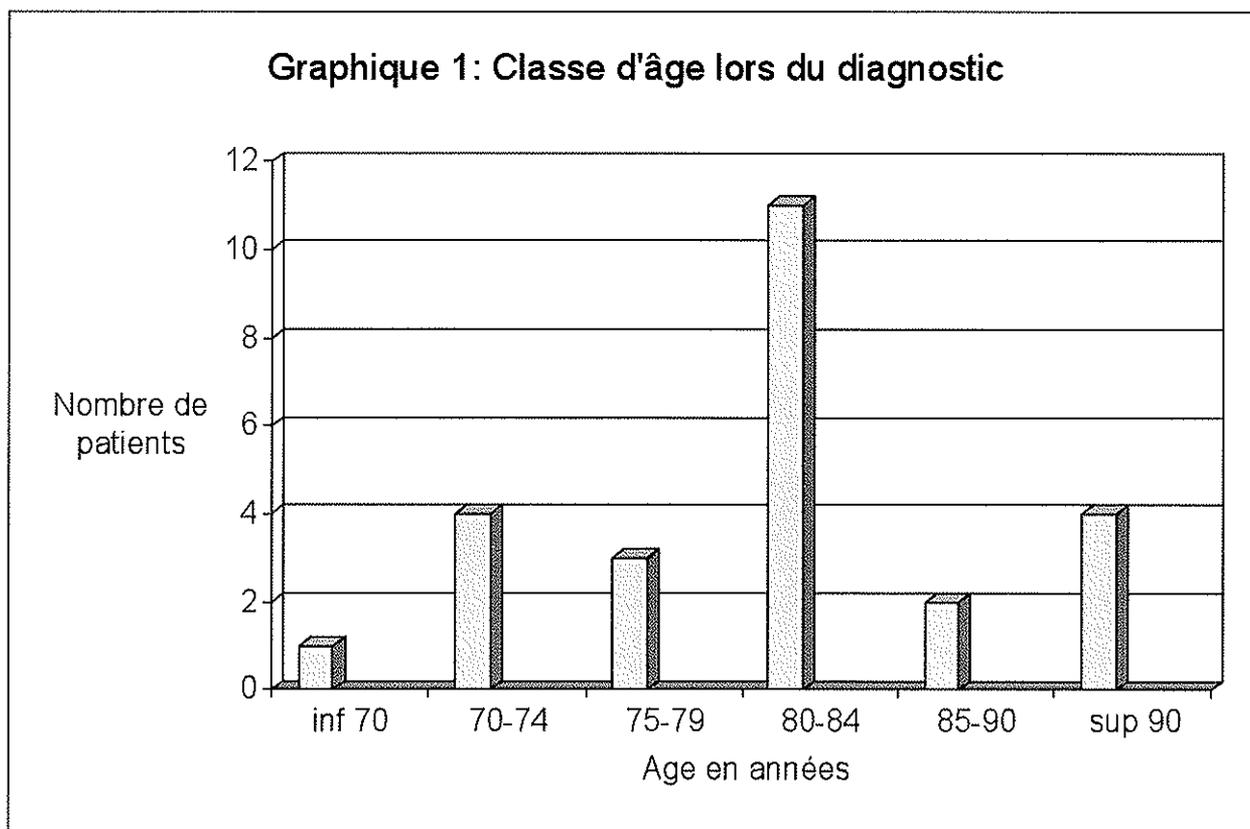
## A. Etude rétrospective de l'efficacité du léflunomide dans la prise en charge de la PB en association aux dermocorticoïdes forts

### 1. Description de la population de patients à l'inclusion (M0)

#### *a) Données épidémiologiques*

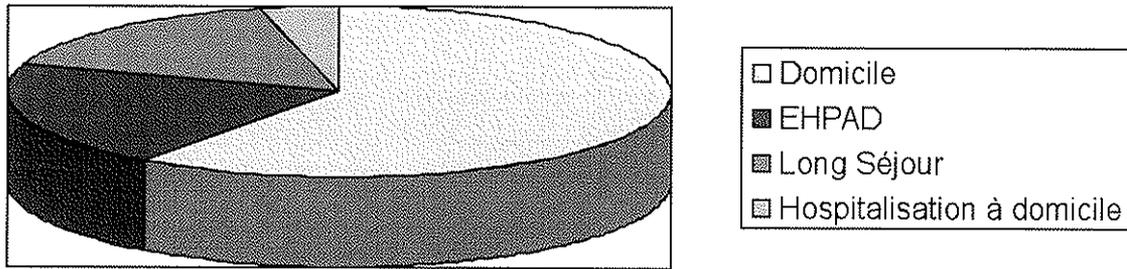
L'étude a porté sur 25 patients présentant une PB répondant aux critères diagnostiques de Vaillant et coll [24], diagnostiquées entre juin 2004 et juin 2006. Il s'agit de 14 femmes et de 11 hommes.

L'âge médian au diagnostic était de 83 ans (intervalle interquartile 76-88) avec des extrêmes allant de 69 à 93 ans. Le pic de fréquence était retrouvé entre 80 et 85 ans.



Sur le plan social, la majorité des patients vivaient à domicile (15/25), les autres étant institutionnalisés en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ou en unité d'hospitalisation de long séjour.

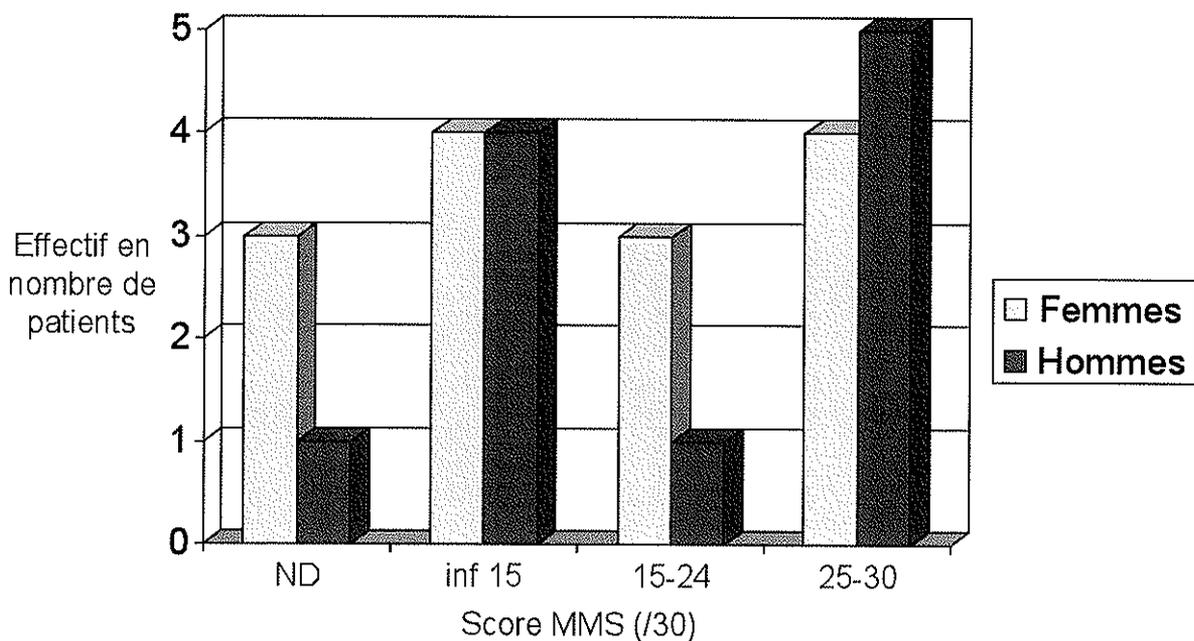
Graphique 2 : répartition selon l'habitus social



*b) Evaluation gériatrique des patients*

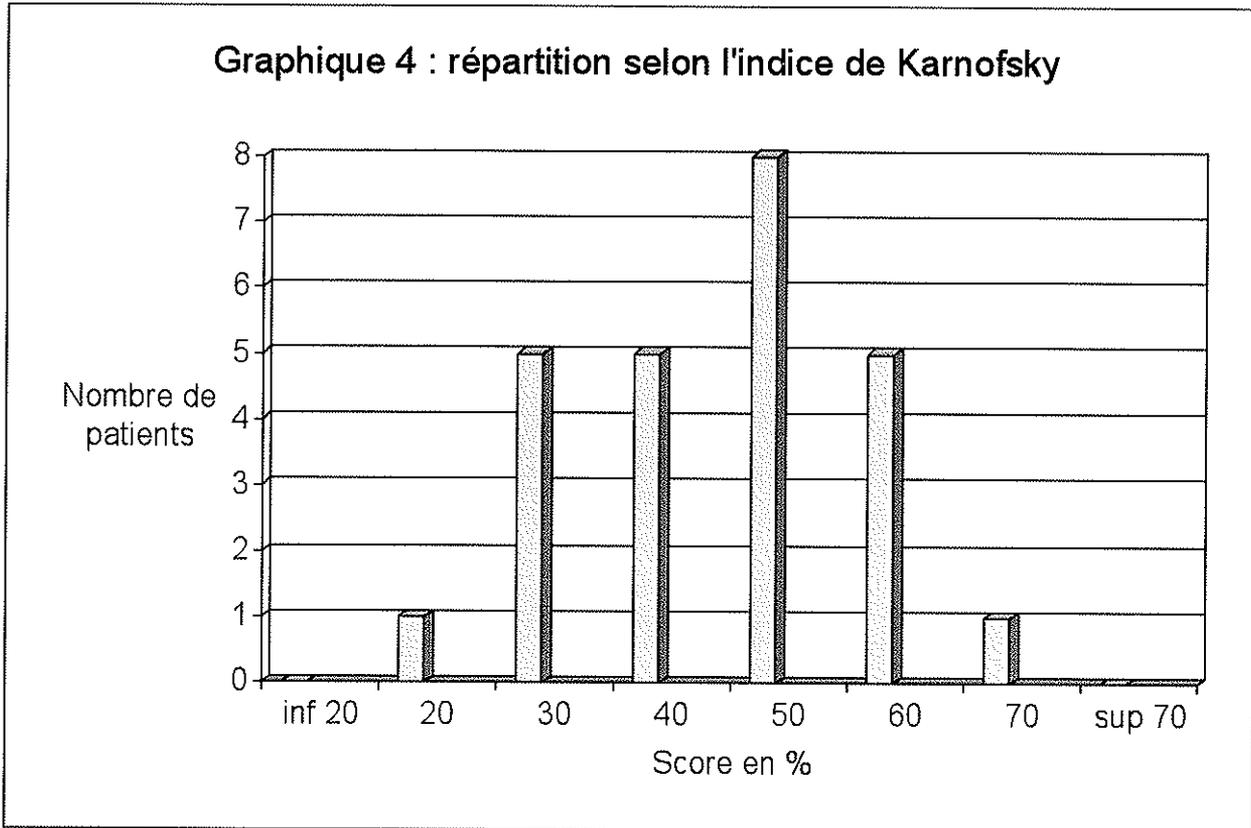
Le MMS, évaluant les fonctions cognitives des patients, était en moyenne de 19 (médiane 23, intervalle interquartile 11- 26), avec des extrêmes comprises entre 5 et 28. Cette évaluation était irréalisable pour 4 patients, le MMS devant être considéré comme nul. En pratique 16/25 patients présentaient des troubles cognitifs significatifs avec un MMS < 24.

Graphique 3 : Répartition suivant le MMS



L'autonomie des patients évaluée par le test IADL-4 (score de 0 à 4, score = 0 correspondant à une autonomie complète) montrait un score moyen dans cette population de 2,56. Aucun patient n'avait un score correspondant à une autonomie complète. La dépendance était donc partielle ou totale chez tous les patients inclus.

L'état général des patients mesurés par l'indice de Karnofsky (IK) était en moyenne de 45%. Onze patients avaient un IK < 40%.



### *c) Présentation clinique à l'inclusion*

Tous les patients ont été inclus sur la base des critères récents de PB, définis par l'association d'une éruption bulleuse, sans atteinte muqueuse exclusive, avec sur le plan histologique un clivage sous épidermique et en IFD des dépôts d'IgG et/ou de C3 au toit de la bulle à la JDE.

Le prurit était présent au diagnostic pour l'ensemble des 25 patients, il était même le motif de la consultation dans près de la moitié des cas (12/25), l'intervalle libre avant l'apparition des bulles n'ayant pu être déterminé rétrospectivement.

Il s'agissait de formes généralisées de PB pour la presque totalité des patients (24/25), un seul patient ayant été inclus avec une forme localisée au membre inférieur droit. Aucune forme

paucibulleuse n'a été incluse dans cette étude, le nombre moyen de nouvelles bulles comptabilisé à l'admission dans le service de Dermatologie étant de 43 bulles.

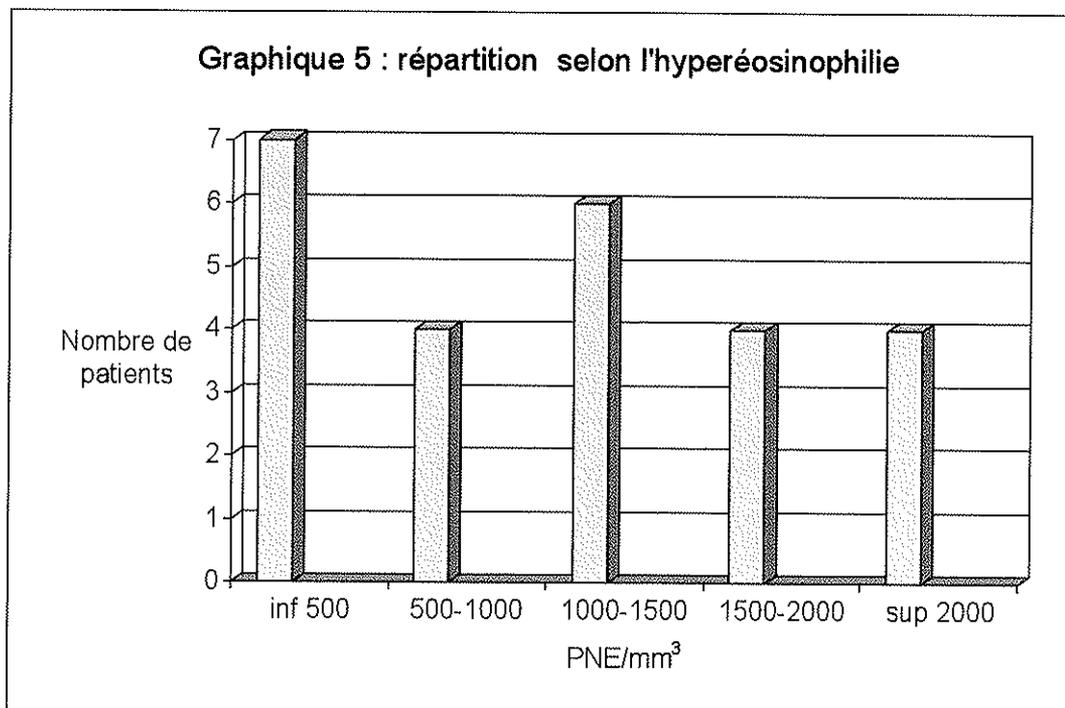
Seuls 2 patients présentaient en plus de l'atteinte cutanée classique, une atteinte des muqueuses et en particulier de la muqueuse buccale.

*Tableau 1* : caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion

	Nombre de patients	Effectif
Eruption cutanée bulleuse, prurigineuse	25	25
Critères histologiques et IFD positive	25	25
Prurit, motif de consultation	12	25
Atteinte cutanée généralisée	24	25
Atteinte localisée	1	25
Atteinte des muqueuses	2	25
Nombre moyen de nouvelles bulles quotidiennes	43	-

*d) Données biologiques et immunologiques à l'inclusion*

Une hyperéosinophilie était retrouvée à l'inclusion pour 18 des 25 patients. Elle était supérieure à 2000 PNE/mm<sup>3</sup> pour 4 d'entre eux.



Les anticorps anti-membrane basale de l'épiderme détectés en IFI étaient positifs pour 18 patients, avec une dilution du sérum au 1/40<sup>ème</sup>. Pour les 7 autres patients, l'IFI initiale était négative.

L'allèle HLA DQB1 0301\* était détecté chez 9 patients (9/21) ; dans 4 cas il n'a pas été recherché.

*e) Motif d'introduction du léflunomide dans la population étudiée*

Pour 20 patients, le léflunomide était introduit à visée immunomodulatrice afin de permettre une épargne cortisonique. Dans 19/20 cas il était associé d'emblée aux DC ou dans un intervalle de temps n'excédant pas 15 jours. Pour 1 patient, l'intervalle libre était de 3 mois.

Dans les autres cas, le léflunomide était introduit en deuxième intention en raison d'une corticorésistance (n = 2), de l'échappement à la dapsone (n = 2) ou d'un défaut d'observance aux DC (n = 1). Le délai moyen d'introduction de l'immunomodulateur était alors de 13,6 mois.

Tableau 2 : motif et délai d'introduction du léflunomide

	Effectif	Délai introduction
Epargne cortisonique et synergie d'action	19	< 15 jours
	1	3 mois
Corticorésistance	2	13,6 mois
Echappement thérapeutique à la dapsone	2	
Défaut d'observance aux DC	1	

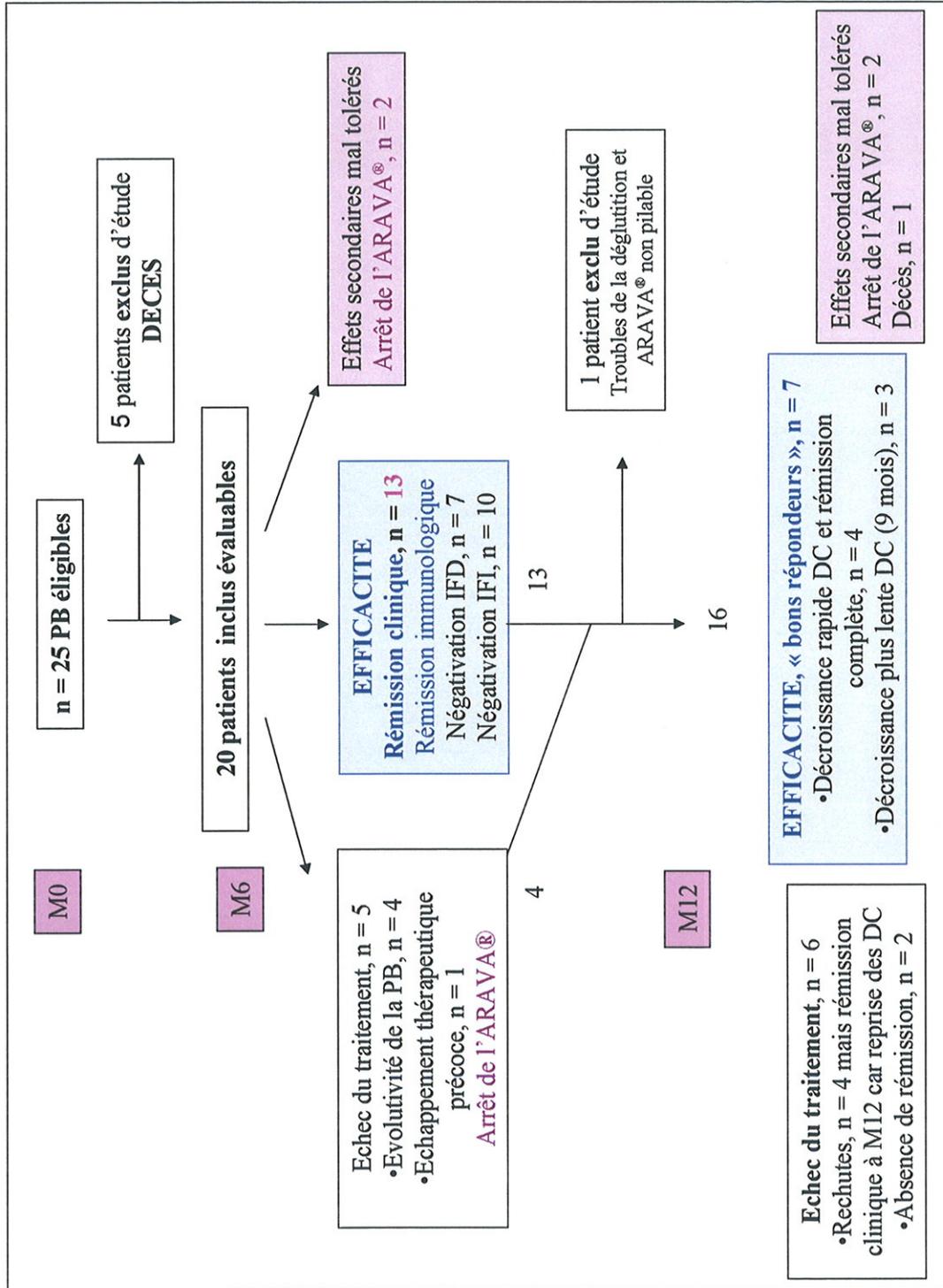
*f) Profil de tolérance préalable à l'introduction du léflunomide*

Le léflunomide a été introduit dans notre cohorte après vérification des critères de non inclusion. Aucun des patients ne présentait d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère, ni de cytopénie profonde.

Sur le plan clinique, 14 patients avaient une hypertension artérielle préalable à l'étude et contrôlée par un traitement adapté.

Sur le plan biologique, on relevait pour 2 patients une anémie > 10g/dL d'origine carencielle et chez 1 patient une cholestase anictérique (avec des  $\gamma$ GT évaluées à 2 fois la valeur normale), sans autre perturbation du bilan hépatique ni anomalie notable à l'échographie hépatique.

**Figure 10** : représentation du suivi des patients par un diagramme de flux



## 2. Suivi de la cohorte de patients

L'évolution des 25 patients éligibles pour l'étude peut être représentée par un diagramme de flux (fig 9). A chaque étape stratégique de suivi (M6 et M12), il définit le nombre de patients en rémission clinique, en échec de traitement, les effets indésirables imputables au léflunomide ainsi que le nombre de décès.

## 3. Evaluation de la cohorte à M6

A M6, seuls 20 patients pouvaient être considérés inclus évaluables, 5 patients étant décédés au cours des six premiers mois, avec un délai moyen de survenue du décès de 2,8 mois.

### *a) Rémission clinique*

Le taux de rémission clinique à M6, qui définit l'objectif principal de notre étude était de 65%, correspondant à 13/20 patients ne présentant plus aucun signe d'évolutivité de leur PB sous léflunomide et sevrés en DC selon le schéma de décroissance rapide en 5 mois.

Parmi les autres patients, cinq étaient en échec thérapeutique, avec pour l'un d'entre eux un échappement sévère nécessitant l'arrêt du léflunomide.

Pour les 2 derniers patients, les effets secondaires du léflunomide ont conduit à son arrêt avant M6.

Tableau 3 : évaluation clinique à M6

	n patients	Effectif
Rémission clinique	13	20
Echec thérapeutique	5	
Effets secondaires avec arrêt du léflunomide	2	

### *b) Critères secondaires de jugement*

❖ Rémission immunologique

L'IFD contrôlée à M5 était négative pour 7/13 patients en rémission clinique. Pour 3 patients en rémission, elle montrait la persistance de dépôts d'IgG et/ou de C3 à la JDE. Dans 3 cas, elle n'a pas été réalisée. Pour 1 patient, l'IFD était négative alors qu'il persistait cliniquement des signes d'évolutivité de la maladie.

L'IFI réalisée mensuellement dans notre étude, était négative pour 10/13 des patients en rémission clinique. Elle était positive pour 1 patient et non documentée pour les 2 autres patients en rémission.

Tableau 4 : évaluation immunologique à M6

		Poursuite du léflunomide		Arrêt du léflunomide		Effectif
		Efficacité	Echec		Effets secondaires	
Clinique		<b>13</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>20</b>
IFD	négative	7	1	-	-	8
	positive	3	3	1	-	7
	ND	3	-	-	2	5
IFI	négative	10	2	-	-	12
	positive	1	2	1	-	4
	ND	2	-	-	2	4

#### ❖ Echec du traitement

A M6, 5/20 patients présentaient des signes d'évolutivité de leur PB. Parmi eux, 4 recevaient toujours le léflunomide et n'avaient pu être sevrés en DC après 5 mois de traitement. Le cinquième patient s'étant aggravé dès le premier mois après l'introduction du léflunomide, une corticothérapie orale à forte dose avait été débutée et le traitement immunomodulateur interrompu.

#### ❖ Effets secondaires du traitement

Sur le plan clinique, un effet indésirable a été rapporté par 6 patients au cours des 3 premiers mois. Il s'agissait de troubles gastro-intestinaux à type de douleurs abdominales et/ou de diarrhées (n = 2), et d'une altération de l'état général avec asthénie et/ou anorexie (n = 4). Pour 2 patients, l'inconfort occasionné par l'asthénie rendait la compliance au traitement impossible,

d'où un arrêt du léflunomide. Aucun trouble tensionnel, ni aucune complication infectieuse n'était rapporté au cours des six premiers mois.

Sur le plan biologique, un effet indésirable a été noté pour 7 patients au cours des 6 premiers mois. Il s'agissait de thrombopénie modérée (n = 1), de perturbation du bilan hépatique à type de cholestase anictérique (n = 3) ou de cytolyse (n = 3). La numération plaquettaire n'est jamais descendue en dessous de 100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>, et les anomalies hépatiques relevées restaient en deçà de 3 fois la valeur normale des paramètres perturbés. Ces anomalies s'amendaient spontanément et rapidement, sans conséquence sur la poursuite du traitement.

#### ❖ Compliance aux traitements étudiés

L'évaluation à M6 est pertinente pour le suivi de la compliance et de l'observance aux traitements étudiés, les DC forts étant appliqués pendant 5 mois puis théoriquement interrompus pour laisser le léflunomide en monothérapie. Les résultats suivants sont issus de l'analyse du cahier infirmier de suivi de traitement remis à chaque patient et renseigné à chaque consultation ou hospitalisation de contrôle. On a considéré qu'il existait un défaut de compliance si l'évènement était noté au moins une fois pour un patient donné au cours de l'une des 6 hospitalisations de suivi après l'inclusion.

Le défaut de compliance à l'application des DC était le plus fréquemment noté. Il consistait en un défaut complet (n = 1) ou partiel (n = 2) d'application de la dose prévue de DC pour le mois, ou en une application restreinte au tégument atteint (n = 2).

Un défaut d'observance pour la prise du léflunomide a été observé pour 2 patients, avec une corrélation aux effets indésirables du traitement (n = 2).

Tableau 5 : évaluation de la non compliance aux traitements à M6

Défaut de compliance aux traitements		n	Corrélation avec l'évaluation clinique M6
DC	Défaut complet d'application des DC	1	Echec
	Défaut partiel par diminution de la dose et/ou des fréquences d'application	2	Echec
	Application restreinte au tégument atteint	2	Rémission retardée
Léflunomide	Arrêt de prise orale	2	Rémission (1), échec (1)

#### 4. Evaluation de la cohorte à M12

##### a) *Evaluation des patients « bons et non répondeurs »*

Entre M6 et M12, un patient a été exclu de l'étude en raison de troubles sévères de la déglutition dans les suites d'un accident vasculaire cérébral. Le léflunomide étant gastrotoxique, il ne peut être pilé et a donc été interrompu chez ce patient à M7. Ainsi 16 patients sont évaluables à M12.

##### ❖ Patients « bons répondeurs »

Les « bons répondeurs » de l'étude sont au nombre de 7/16 patients (44%). Il s'agit de patients en rémission clinique à M12, sans aucune rechute, après un sevrage rapide des DC en 5 mois (n = 4) ou après un sevrage plus lent en DC, de 9 mois en moyenne mais avec une réelle épargne cortisonique malgré tout (n = 3).

Concernant le mode de vie de ces patients, 6 ont pu être maintenus et traités à domicile. Les soins n'ont eu lieu en institution (EHPAD) que pour un patient.

Tableau 6 : évaluation clinique à M12

	n patients	Traité(s) à domicile	Institutionnalisés(s)	Effectif
« Bons répondeurs »	7	6	1	16
« Non répondeurs »	6	2	4	
Effets secondaires avec arrêt du léflunomide	3	1	2	

##### ❖ Patients non répondeurs

On dénombre 6/16 patients « non répondeurs » à M12 c'est-à-dire en échec du traitement étudié. Il s'agit de patients ayant présenté une rechute au cours de leur année de suivi (n = 4), ou de patients n'ayant jamais été en rémission avec des manifestations cliniques évoquant une persistance évolutive de la PB (n = 2).

##### ❖ Rémission clinique

Elle concerne 11/16 patients à M12 (69%). La rémission clinique est observée par définition chez les patients « bons répondeurs » (n = 7) mais également chez des patients ayant présenté une rechute entre M6 et M12 et améliorés à M12 du fait de la réintroduction des DC (n = 4).

*b) Rémission immunologique à M12*

Sur les 11 patients en rémission clinique à M12, l'IFI de contrôle était négative pour 7 d'entre eux, positive au 1/40<sup>ème</sup> dans un cas et non documentée pour les 3 derniers patients.

Pour les patients « bons répondeurs », l'IFI à M12 était négative chez tous les patients chez qui le prélèvement avait été effectué (n = 5).

Tableau 7 : évaluation immunologique à M12

<b>IFI</b>	Positive	Négative	Non documentée	Effectif
« Bons répondeurs »	0	5	2	7
« Non répondeurs »	1	4	1	6

*c) Corrélation entre le réponse au traitement et la présence du groupe*

*HLA DQB1\*0301*

La présence de l'allèle HLA DQDB\*0301 a été retrouvée chez 3 patients « bons répondeurs ».

A contrario, ce groupe HLA n'a jamais été mis en évidence chez les patients non répondeurs.

Tableau 8 : présence du groupe HLA DQB1\*0301

<b>HLA DQB1*0301</b>	Présence	Absence	Non documenté	Effectif
« Bons répondeurs »	3	3	1	7
« Non répondeurs »	0	5	1	6

*d) Effets secondaires du traitement*

Sur le plan clinique, aucun trouble gastro-intestinal à type de douleurs abdominales et/ou de diarrhées ni d'altération de l'état général n'a été signalé entre M6 et M12. Une majoration des chiffres tensionnels chez un hypertendu connu a été observée dans un cas, avec une réversibilité rapide et complète sous traitement adapté. Un événement indésirable infectieux majeur à type de coqueluche a été observé chez un patient, imposant un arrêt immédiat du léflunomide à M7.

Malgré une antibiothérapie adaptée, le patient est décédé dans les semaines suivantes, d'un accident vasculaire hémorragique.

Sur le plan biologique, un effet indésirable a été noté pour 3 patients entre M6 et M12. Il s'agissait d'anémie modérée entre 9 et 10 g/dL (n = 2), ou de neutropénie peu sévère (PNN = 1300/mm<sup>3</sup>), non fébrile (n = 1). La tolérance hématologique du léflunomide étant mal connue chez le sujet âgé, ces cytopénies ont motivé un arrêt du traitement dans 2 cas, non pas du fait de la sévérité des troubles observés mais par principe de précaution.

*Tableau 9* : synthèse des effets secondaires imputables au léflunomide

	M0 → M6	Conséquence	M6 → M12	Conséquence
<b>Clinique</b>				
Troubles gastrointestinaux	2	aucune		
AEG	4	2 arrêts Arava <sup>®</sup>		
Accès tensionnels	0	-	1	antihypertenseur
Infection sévère	0	-	1	Arrêt Arava <sup>®</sup>
<b>Biologique</b>				
Cytolyse et/ou cholestase	6	aucune	0	
Anémie	0	-	2	1 arrêt Arava <sup>®</sup>
Neutropénie	0	-	1	1 arrêt Arava <sup>®</sup>
Thrombopénie	1	aucune	0	

*e) Rechutes sous traitement*

Parmi les patients « non répondeurs », 4/6 ont présenté une rechute, définie par la réapparition des symptômes de PB après une période de guérison clinique. Sur l'ensemble des patients évaluable, après une année de traitement, cela correspond à un taux de 25%. Le délai de survenue de ces rechutes était de 7,5 mois.

*f) Taux de décès et survie de la cohorte*

Sur les 25 patients éligibles pour l'étude, nous avons observé 6 décès au cours de l'année de suivi, soit un taux de 24%, le délai moyen de survenue des décès étant de 3,5 mois (extrêmes de

1 à 7 mois). Il faut considérer que 20% des patients éligibles (n = 5) sont décédés avant l'évaluation de M6, avec un délai moyen de survenue de 2,8 mois.

Le taux de survie dans la population étudiée est donc de 76% à un an (19/25).

*g) Suivi à M12 des patients chez lesquels le léflunomide a été arrêté*

Le traitement par léflunomide a été interrompu chez 6 patients au cours de notre étude. Les caractéristiques cliniques ou biologiques ayant motivé l'interruption du traitement, ainsi que les données évolutives des patients sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 10 : évaluation à M12 des patients chez qui le léflunomide a été arrêté prématurément

	Motif arrêt léflunomide	Délai	Rechute	Délai	IFI	Evaluation M12
Patient 1	AEG	M3	oui	M11		Corticodépendance
Patient 2	AEG et inobservance	M3	oui	M5, M11	+	Corticodépendance
Patient 3	Echappement thérapeutique	M1	oui	M6		Corticorésistance dès M3 Corticothérapie orale puis MTX
Patient 4	Coqueluche	M7	Décès M7			Rémission M6
Patient 5	Anémie	M7	non	-	-	Rémission
Patient 6	Neutropénie	M7	oui	M9	+	Corticodépendance PB évolutive sous Dapsone

Parmi les patients évaluables à M12 (n = 5), 4 ont présenté une ou plusieurs rechutes au cours de leur suivi, avec une corticorésistance ou une corticodépendance justifiant l'introduction d'un autre immunomodulateur dans 2 cas.

**B. Etude épidémiologique de la pemphigoïde bulleuse en Limousin entre 2002 et 2004**

1. Données épidémiologiques et cliniques au diagnostic

Cinquante quatre nouvelles PB (33 femmes et 21 hommes) ont été prises en charge au CHU de Limoges entre 2002 et 2004. La médiane de l'âge était de 83,5 ans (intervalle interquartile 75-

90). Ces PB se répartissaient en 38 formes modérées, accessibles au traitement local et 16 formes plus sévères et/ou résistantes aux DC. Le traitement adjuvant de ces dernières était une corticothérapie orale (n = 6) ou un traitement immunomodulateur (n = 10), à savoir le méthotrexate, la dapsone, ou le mycophénolate mofétil en association aux DC.

Tableau 11 : répartition des PB entre 2002 et 2004 en Limousin

Effectif PB Limousin 2002-04	PB modérées	PB sévères et/ou résistantes d'emblée aux DC
n = 54	38	16

## 2. Données évolutives à 6 et 12 mois

A 6 mois de suivi, seuls 29 patients étaient évaluables ; les 25 autres étant perdus de vue (n = 11) ou décédés (n = 14), portant le taux de mortalité à 6 mois à plus de 25%. Cette mortalité était essentiellement observée dans les 2 mois suivant le diagnostic. Parmi les patients évaluables, on comptait 7 patients en rémission complète sans traitement, 12 patients en rémission sous dermocorticoïdes seuls (n = 9) ou associés à un traitement adjuvant (n = 3) et 10 patients ayant déjà rechuté. Le taux de rémission clinique à 6 mois était donc de 65%, mais un traitement était encore nécessaire pour la majorité des patients.

A 1 an de suivi, 22 patients restaient évaluables, les autres étant perdus de vue (n = 5) ou décédés (n = 2). Le taux de mortalité à un an dans cette étude est de 29%. Parmi les patients évaluables, 7 patients étaient en rémission complète sans (n = 5) ou avec (n = 2) traitement local, et 3 patients étaient en rémission sous immunomodulateur. Entre M6 et M12 on observait 12 nouvelles rechutes, la plupart des patients rechutant pour la deuxième fois. En pratique, un an après le diagnostic, 15 patients avaient présenté au moins une rechute (taux de rechute 68%). Le taux de rémission à 12 mois était de 45% (10/22). Seuls 22% des patients étaient en rémission, sevrés de tout traitement (5/22).

Tableau 12 : évolution à M6 et M12

	Patients évaluables	Perdus de vue	Décès	Rémission sans ttt	Rémission sous DC	Rémission DC + IM	Rechute
<b>M6</b>	<b>29</b>	11	14	7	9	3	10
<b>M12</b>	<b>22</b>	5	2	5	2	3	12

**C. Etude prospective ouverte de l'efficacité du léflunomide dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse en association aux dermocorticoïdes.**

Ce projet prospectif a été soumis et successivement validé par la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Limoges, le Comité éthique de Protection des Personnes et par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. L'étude est officiellement ouverte depuis le mois de novembre 2007 d'où l'absence de données même intermédiaires à l'heure actuelle. Depuis le début de l'année 2008, six patients ont été randomisés dans cette étude.

## V. DISCUSSION

Le léflunomide apparaît comme une alternative thérapeutique intéressante pour la prise en charge de la PB dans la mesure où il permet un sevrage rapide des DC, une véritable épargne cortisonique et une rémission sans rechute chez près de la moitié des patients.

Si la pertinence de cette étude est logiquement limitée par son caractère rétrospectif, non comparatif et par le faible effectif de patients, plus de la moitié d'entre eux sont en rémission clinique après 6 mois de traitement, avec un sevrage rapide des DC en 5 mois. L'effet d'épargne cortisonique est confirmé après un an de suivi chez les « bons répondeurs ». Ces données sont confortées par les résultats de l'étude observationnelle de la PB en Limousin entre 2002 et 2004. Ces bons résultats, nuancés par la faible puissance statistique de notre étude, justifient la mise en place de l'étude prospective ARABUL.

Notre étude montre également que les paramètres utilisés pour le suivi de la guérison immunologique de nos patients sont certainement à réévaluer au regard de publications scientifiques récentes.

Le profil de tolérance du léflunomide dans notre population de patients âgés et volontiers polyopathologiques semble acceptable en comparaison aux autres immunomodulateurs actuellement disponibles et validés dans la PB. Si cet immunomodulateur n'entraîne pas de surmortalité dans la population étudiée, le taux de survie des patients atteints de PB reste néanmoins comparable aux données de la littérature et aux statistiques locales.

Malgré son caractère rétrospectif et non comparatif, les données concernant le suivi des patients pendant une année complète sont assez exhaustives et contribuent à la pertinence de l'étude. Notre population de patients a pu être précisément définie à l'inclusion tant sur le plan épidémiologique, que gériatrique, avec une médiane d'âge et une répartition des patients habituelles pour la région Limousin. Cette précision est indispensable afin d'attester l'objectivité de nos résultats et de limiter les critiques concernant un éventuel biais de recrutement. En effet, toutes les PB entre juin 2004 et juin 2006 ont été éligibles pour cette étude, quel que soit leur profil. Certaines PB ont été incluses d'emblée avec un objectif d'épargne cortisonique et de synergie d'efficacité, alors que d'autres correspondaient à des formes sévères, résistantes à un ou plusieurs traitements antérieurs. Seuls les patients ayant une contre-indication à l'introduction du léflunomide ont été exclus. Pour la période considérée, nous avons exclu 14 patients (10 femmes, 4 hommes), en raison d'antécédents infectieux graves, de cardiopathie ischémique évoluée, de troubles de la déglutition sévères ou d'insuffisance rénale terminale. La médiane d'âge de 83 ans, le score élevé de dépendance et la médiane de l'indice de Karnofsky

de 50% soulignent le profil vulnérable des patients inclus, et l'absence de biais de sélection. Ces données correspondent en effet aux bornes définies par Joly pour appréhender le pronostic de toute PB, notamment en terme de survie [154]. Toutes les PB incluses étaient des PB généralisées (à une exception près). Aucune forme paucibulleuse, accessible à un traitement local en monothérapie n'a été incluse.

L'habitus social a été précisé afin de discuter une éventuelle corrélation entre le profil « bon répondeur » et le mode de vie des patients. Le profil cognitif de la cohorte ainsi que le score de dépendance témoignent de l'autonomie très limitée des patients suivis. Jusqu'à l'avènement récent des DC dans la prise en charge de la PB, le problème de la compliance aux traitements ne se posait guère, les immunomodulateurs étudiés étant associés aux corticoïdes oraux. Aucune étude comparative concernant l'association DC et immunomodulateurs dans la PB n'a été publiée depuis 2002. Or la faisabilité d'une telle étude et l'appréciation de ses résultats dépendent en grande partie de l'observance aux traitements locaux. Dans le cas de la PB, cette observance ne dépend pas du patient lui-même mais de l'infirmière assurant les soins locaux. Il apparaît clairement que le mode de vie à domicile ou en institution influence de façon très significative cette prise en charge et la réponse au traitement.

Eu égard à la rareté de la PB, l'éligibilité de 25 patients pour cette étude rétrospective nous paraît acceptable. La puissance statistique reste bien entendu limitée par ce faible effectif, surtout si l'on considère de taux de décès et le nombre « d'interruptions prématurées » de traitement en raison d'un échec ou d'une tolérance trop mauvaise. Soulignons le fait que malgré la durée de suivi fixée à un an pour cette étude, nous n'avons observé aucun perdu de vue.

Cette limite majeure à l'interprétation des résultats justifie l'ouverture de l'étude prospective, ouverte, non comparative ARABUL. Cette étude fait l'objet d'un plan à deux étapes de Simon pour rejeter au plus tôt une stratégie thérapeutique testée en cas d'efficacité insuffisante. Dans ce travail, les hypothèses statistiques de départ sont les suivantes : la stratégie doit être rejetée à la première étape pour un taux de réponse  $\leq 50\%$  et pour l'ensemble de l'essai pour un taux de réponse  $\leq 50\%$  avec un risque alpha de 5%. Avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%, le nombre de sujets nécessaire à la première étape est de 15 et à la deuxième étape de 28 (soit n au total : 43) par un plan optimal de Simon [175]. Pour la première étape, le recrutement des malades est réalisé au sein du Service de Dermatologie du CHU de Limoges. Pour parvenir à recruter le nombre de malades objectif lors de l'étape 2, il est nécessaire que l'essai soit ouvert en multicentrique interrégional (Limoges, Toulouse, Bordeaux), dans le cadre d'un PHRC interrégional. La décision d'arrêt d'étude sera prise à la fin de la première étape, si le nombre de réponses est de moins de 9 (inférieur strict) sur les 15 patients évaluables. La

décision finale de rejet de l'association médicamenteuse sera prise si le nombre de réponses est de moins de 28 (inférieur strict) sur les 43 patients évaluables. Les patients évaluables constitueront environ 75% de l'effectif inclus ; en effet, la proportion de sujets non évaluables (patients décédés avant le sixième mois de traitement et patients perdus de vue en cours d'étude) est estimée à 25% selon les résultats de l'étude rétrospective. Les chiffres de patients à inclure au minimum deviennent donc à la première étape 19 sujets, et 54 sujets au total.

Pour l'analyse rétrospective de l'efficacité du léflunomide dans la PB, comme pour l'étude épidémiologique rétrospective, nous avons choisi d'analyser les résultats en terme d'efficacité et de tolérance à 6 et 12 mois de suivi.

Le premier point d'évaluation M6 nous permet d'appréhender la rémission après un schéma de décroissance rapide des DC sur 5 mois. Selon les données pharmacocinétiques, le taux d'équilibre du léflunomide sans dose de charge n'est atteint qu'après 2 mois de traitement. La rémission à 3 mois n'est donc pas le reflet de l'efficacité de l'immunomodulateur, mais traduit la réponse plus ou moins complète du patient aux DC à forte dose. De la même façon, les décès survenus avant le troisième mois semblent difficilement imputables à un médicament dont les concentrations n'ont pas atteint le seuil d'efficacité. A partir du troisième mois, les doses de DC sont déjà considérablement diminuées et le léflunomide est efficace ce qui nous permet d'appréhender son efficacité et sa tolérance à 6 mois.

Le second point d'évaluation M12 nous permet d'apprécier l'efficacité et la tolérance du léflunomide à plus long terme, en monothérapie et d'appréhender le taux de rechutes sous traitement. Compte tenu de la morbidité de la PB, peu d'études observationnelles concernant le suivi à un an ont été publiées jusqu'à présent dans la littérature française comme internationale. Malgré son caractère rétrospectif, cette étude corrélée aux données de l'étude épidémiologique apporte en ce sens des éléments de réflexion intéressants.

Le nombre de patients en rémission clinique à M6 a été le critère de jugement de l'objectif principal de notre travail. Le taux de rémission clinique de 65% à M6 souligne l'intérêt du léflunomide à visée d'épargne cortisonique, ces patients ayant pu être effectivement sevrés des DC forts selon le schéma de décroissance rapide sur 5 mois. Cette efficacité est d'autant plus significative que nous n'avons traité au cours de cette étude que des PB généralisées, avec des critères biologiques et immunologiques d'activité importante. Rappelons que la durée moyenne de traitement de la PB par DC depuis 2002 est d'environ une année, avec tous les effets secondaires en terme de surinfection, d'atrophie et de passage systémique non

négligeable. L'épargne observée chez ces patients est donc corrélée à une réduction de toutes ces complications des DC.

Nous avons cherché à corréler la rémission clinique à la guérison immunologique à M6. L'IFD de contrôle était réalisée après 5 mois de traitement, plus précisément après le sevrage en DC. En général, aucune IFD de contrôle n'est réalisée à titre systématique au cours du traitement d'une PB. Cet examen est généralement pratiqué en cas de rechute chez un patient sevré de tout traitement. Il apparaît que plus de la moitié des patients en rémission dans notre étude avaient une IFD de contrôle négative (7/13). Il est difficile de juger de la pertinence de cet examen sur des effectifs aussi faibles ce d'autant que des IFD négatives ont également été contrôlées chez des patients en échec de traitement (2/4). Le délai de contrôle de cet examen est peut-être un peu prématuré, au regard des 3 mois effectifs de traitement par léflunomide à cette échéance. L'absence de recommandation à ce jour concernant le suivi immunologique de la PB témoigne du fait que les facteurs prédictifs de rechute ne sont pas clairement déterminés. Des données récentes montrent que la détection d'anticorps anti-membrane basale en IFD chez un patient en rémission serait un facteur prédictif de rechute en cas de nouvelle positivité dans les 12 mois suivant l'arrêt du traitement [156].

La corrélation à l'IFI est encore plus délicate à interpréter bien que le taux de négativation de cet examen chez les patients en rémission à M6 semble très élevé (10/13). Même si nous avons utilisé pour cette étude la technique d'IFI de référence, la détection des anticorps circulants semble très fluctuante lorsqu'elle est réalisée de façon mensuelle. Cet examen, reconnu pour ses performances en terme de sensibilité et de spécificité pour le diagnostic initial de PB, n'est pas un facteur prédictif de rechute. En effet, les anticorps anti-membrane basale peuvent être retrouvées en dehors de toute poussée de la maladie, et leur absence n'élimine ni le diagnostic, ni la possibilité d'une reprise évolutive ou d'une rechute chez un patient suivi pour une PB.

Parmi les 20 patients interprétables à M6, il convient d'apporter quelques précisions au sujet des 7 patients n'ayant pas un profil de bonne réponse au léflunomide.

L'analyse des résultats montre que 25% (5/20) sont en échec de traitement. Pour l'un des 5 patients, le léflunomide a été interrompu après un mois seulement de traitement, en raison d'une évolutivité rapide et sévère de la symptomatologie clinique. Plutôt que relayer l'immunomodulateur par une corticothérapie orale à fortes doses, il aurait été intéressant de discuter des doses de charges de léflunomide afin d'en accélérer l'efficacité. Le léflunomide est considéré dans ce cas comme un échec alors qu'il a été interrompu avant même d'avoir atteint son seuil d'efficacité. C'est là sans doute l'une des limites de l'étude rétrospective, aucune conduite à tenir n'ayant été consensuelle.

Pour les 4 autres patients en échec de traitement (soit 20% de l'effectif analysable), ils présentent à M6 des signes d'évolutivité de la PB à savoir un prurit persistant, l'apparition de bulles et/ou une hyperéosinophilie. Il est intéressant de souligner que deux d'entre eux sont des patients pour lesquels un défaut de compliance à l'application des DC a été d'emblée observé. Le léflunomide ayant une latence d'efficacité de 2 mois, il semble logique que ces patients aient présenté un retard de rémission clinique.

Enfin pour les 2 derniers patients, le léflunomide n'a pu être poursuivi en raison d'une altération de l'état général. Même si les données cliniques et paracliniques de ces patients étaient rassurantes, la réticence de l'entourage familial et du médecin traitant a justifié une interruption du traitement.

Au total, sur les 7 patients n'ayant pas un profil de bonne réponse au léflunomide à M6, seuls 4 présentent en effet des signes d'évolutivité de leur PB et parmi eux, la moitié n'a pas suivi rigoureusement le schéma posologique des DC. Notre taux de rémission clinique à M6 est donc sans doute sous-évalué dans cette étude.

Concernant la tolérance, un événement indésirable a été rapporté chez plus de la moitié des patients à M6 (13/20), l'effet survenant dans la majeure partie des cas avant le troisième mois. L'altération de l'état général, appréciée subjectivement par le patient ou son entourage familial proche a justifié l'arrêt prématuré du léflunomide dans 2 cas, alors que l'évaluation médicale de ces mêmes patients était tout à fait rassurante. Leur évolution ultérieure n'a d'ailleurs pas été péjorative. Ainsi aucun événement indésirable « grave » n'a été observé dans cette étude au cours des 6 premiers mois de traitement. Les effets cliniques digestifs, les cytopénies modérées et les anomalies spontanément réversibles du bilan hépatique ont été les plus fréquents, ne justifiant d'aucune modification thérapeutique. Alors que la prévalence de l'hypertension artérielle dans la population étudiée était de plus de 50% (14/25 patients) avant l'introduction du léflunomide, aucun trouble tensionnel n'a été observé au cours des 6 premiers mois. En comparaison au méthotrexate ou à l'azathioprine, le rapport bénéfice risque du léflunomide semble tout à fait acceptable.

Le taux de mortalité avant M6 apparaît très élevé, bien supérieur au taux attendu pour la population du même âge. Dans l'étude rétrospective sur l'efficacité du léflunomide dans la PB, ce taux est de 20% (5/25 patients), d'où la question de la responsabilité de l'immunomodulateur dans la survenue des décès. L'analyse détaillée de ces décès montre qu'ils surviennent avec un délai moyen de 2,8 mois, et pour trois patients dans les 2 premier mois de traitement. Or le léflunomide n'atteint son seuil d'efficacité qu'après 2 mois de prise en l'absence de dose de charge. Ces décès précoces semblent donc difficilement imputables au léflunomide. En outre ce

taux de mortalité à M6, bien qu'élevé, est comparable aux données épidémiologiques de la PB en Limousin (25% de mortalité à M6) et aux données de la littérature [147], [148]. Rappelons que les médianes de l'âge et de l'indice de Karnofsky sont respectivement de 83 ans et de 50% dans notre série. Selon l'étude de Joly, le taux de survie à un an pour un tel profil de patients n'excède pas 79% [154].

Avant le point d'évaluation M12, le léflunomide a été interrompu chez 4 patients : dans 2 cas en raison d'effets indésirables à type d'altération de l'état général, dans 1 cas du fait de l'évolutivité rapide et défavorable de la PB et dans le dernier cas en raison de troubles de la déglutition après un accident vasculaire cérébral contre-indiquant la prise orale du médicament. Le léflunomide étant gastrotoxique, son enrobage est indispensable à son administration orale et il ne doit pas être pilé. Lorsqu'il n'est plus administrable *per os*, il doit être interrompu de principe. Ainsi les résultats à M12 sont interprétés à partir de l'effectif des 16 patients restant.

Les « bons répondeurs » de l'étude sont au nombre de 7/16 patients (44%). Il s'agit de patients en rémission clinique à M12, sans aucune rechute, après un sevrage rapide des DC en 5 mois (n = 4) ou après un sevrage plus lent en DC, de 9 mois en moyenne mais avec une réelle épargne cortisonique malgré tout (n = 3). Ces résultats en terme d'efficacité peuvent sembler mitigés mais sont à confronter aux données évolutives de la PB à un an d'évolution. En Limousin, notre étude épidémiologique rétrospective montre que le taux de rémission à M12 n'excède pas 45%, et que la moitié des patients guéris à un an ont présenté au cours de la première année un profil de résistance aux DC justifiant d'une thérapeutique immunomodulatrice adjuvante. L'intérêt des DC forts dans la PB a été parfaitement démontré en 2002 mais il faut rappeler que l'efficacité clinique dans cette étude était mesurée après un mois de traitement [105]. Aucune étude évaluant la rémission clinique à un an sous DC en monothérapie n'a été publiée jusqu'à présent.

Sur le plan immunologique, l'IFI de contrôle à M12 était négative dans tous les cas où elle a été réalisée (5/7). Ce résultat peut sembler significatif, néanmoins la fluctuation de l'IFI chez les « bons répondeurs » est trop importante pour conclure que cet examen permet d'appréhender l'évolution, voire le pronostic d'une PB. Pour un même patient, n'ayant présenté aucune rechute, le suivi mensuel de l'IFI a pu montrer des négativations suivies le mois suivant de positivations sans aucune conséquence clinique et ce à plusieurs reprises. Il aurait été sans doute plus pertinent de contrôler l'IFD des patients à M12, cet examen permettant d'apprécier directement la présence des anticorps à la JDE. Cette donnée sera intéressante à analyser dans l'étude prospective Arabul. En outre, une étude très récente a montré que la détection

d'anticorps anti-BP180 en Elisa était le meilleur moyen d'appréhender l'activité de la PB et de suivre l'efficacité des traitements entrepris [176]. L'accessibilité d'une telle technique en routine serait de toute évidence un outil pertinent pour le suivi de nos patients.

Le rationnel d'utilisation du léflunomide repose sur son action immunomodulatrice tant sur la réponse immune à médiation humorale que cellulaire. Cette efficacité sur les lymphocytes autoréactifs serait corrélée à certains groupes HLA de classe II, notamment l'allèle HLA DQDB\*0301 [7]. Notre étude ne permet pas de conclure à une quelconque corrélation entre le profil « bon répondeur » et la présence de ce groupe HLA, notre effectif étant trop faible, et le typage HLA n'ayant pu être réalisé chez tous nos patients. Il est malgré tout intéressant de souligner que parmi les 7 patients « bons répondeurs », 3 étaient porteurs de ce groupe HLA, alors qu'il n'a jamais été retrouvé chez les « non répondeurs ».

Soulignons enfin que parmi les 7 patients « bons répondeurs », 6 ont été traités à domicile. Les soins n'ont eu lieu en institution (EHPAD) que pour un patient. Avec un effectif aussi faible, il est bien entendu difficile de conclure mais notre intuition est que la rémission clinique des patients est conditionnée par leur habitus social. Le temps nécessaire aux soins locaux d'un patient institutionnalisé avec une PB est tel, que l'adhésion des infirmières au traitement ne peut qu'être imparfaite.

Les patients « non répondeurs » à M12 sont au nombre de 6. Parmi eux, 2 sont à considérer en échec complet du traitement, dans la mesure où ils ont présenté tout au long du suivi des signes d'évolutivité de leur PB. Les 4 autres correspondent à des patients ayant présenté une rechute au cours du suivi, justifiant d'une reprise des DC. Ils sont ainsi en rémission clinique à M12 mais sous DC et léflunomide. L'une des limites de notre étude rétrospective repose la définition de la rechute. Plusieurs patients ont été considérés en rechute alors qu'ils ne présentaient pas de nouvelle éruption bulleuse mais un prurit persistant, avec des lésions cutanées aspécifiques, le plus souvent secondaires au grattage. Le prurit a d'ailleurs persisté pour 2 de ces patients malgré la reprise des DC et leur suivi à long terme (plus de 36 mois de suivi) nous a amené à conclure à un prurit sénile. En vue de l'étude prospective Arabul, ces données nous ont incité à définir plus précisément la rechute comme la réapparition d'au moins 10 bulles après une période de guérison initiale.

Ce taux de « non répondeurs » de 37% à M12 est à comparer au taux de rechute observé en Limousin entre 2002 et 2004 et estimé à près de 70%. Le léflunomide, même s'il ne permet pas une rémission clinique chez tous les patients, pourrait ainsi limiter le risque de rechute au cours de la PB.

L'évaluation de la tolérance entre M6 et M12 nous montre des effets secondaires moins fréquents (n = 4) mais plus problématiques au regard des 3 interruptions de traitement qui en ont découlé. Là encore quelques éléments de précision doivent être apportés. Un patient uniquement a présenté un évènement indésirable sévère, infectieux, à type de coqueluche, motivant l'arrêt immédiat du léflunomide. Son évolution ultérieure n'a pu être appréciée, le décès étant survenu précocement dans un contexte d'accident vasculaire cérébral hémorragique. Les 2 autres interruptions de traitement ont été motivées respectivement par une anémie et une neutropénie non fébrile, ces deux cytopénies étant modérées et très rapidement résolutive. Aucune conduite à tenir n'ayant été définie pour cette étude rétrospective, ces interruptions de traitement ont répondu à un principe de précaution, pertinent pour un immunomodulateur dont les effets secondaires dans la population âgée sont méconnus. Au regard des recommandations actuelles de bonne utilisation du léflunomide, la décision d'interrompre le traitement aurait sans doute été moins immédiate. Ces recommandations nous ont servi à définir des bornes et à établir des conduites à tenir plus claires en cas de cytopénies sous léflunomide pour notre étude prospective Arabul [166].

Le taux de mortalité dans notre étude est de 24% à un an, le délai moyen de survenue des décès étant de 3,5 mois (extrêmes de 1 à 7 mois). Même si il est bien supérieur au taux de mortalité attendu pour cette tranche d'âge, il est superposable aux données épidémiologiques locales et à celles de la littérature. Le pronostic de la PB est en effet très sévère avec des chiffres de mortalité de l'ordre de 19 à 41% la première année de traitement. Il faut souligner que la plupart des décès surviennent dans les trois premiers mois de traitement [147, 148]. Ce constat a pu être confirmé dans nos deux études. Ainsi, même si le léflunomide permet une rémission clinique prolongée chez près de la moitié des patients, avec une réelle épargne cortisonique, il ne modifie pas la survie globale au cours de la PB.

Cette étude rétrospective est la première à avoir documenté l'efficacité du léflunomide dans la prise en charge de la PB en association initiale aux DC. Jusqu'à présent, seuls deux cas rapportés évoquaient l'intérêt de cette thérapeutique dans la PB [134]. Même si sa puissance statistique est limitée par le faible effectif de patients, et son caractère rétrospectif, nous nous sommes efforcés de définir au mieux le profil des patients traités, et d'établir un suivi mensuel rigoureux. Ainsi les données analysées à chaque point d'évaluation sont assez exhaustives. Rappelons que le léflunomide bloque le cycle cellulaire des lymphocytes B et T autoréactifs en agissant sur deux voies de signalisation distinctes. L'inhibition de la tyrosine kinase lymphocytaire, qui agit en amont du cycle mitotique, bloque les divisions cellulaires [161].

L'inhibition du TNF $\alpha$  en amont de la voie NF $\kappa$ B bloque en parallèle l'expression d'un grand nombre de gènes, nécessaire à la prolifération lymphocytaire [162]. On peut faire l'analogie entre ce mécanisme d'action et celui du MTX, dont l'efficacité dans la PB a déjà été rapportée dans plusieurs études [116, 117]. Parmi elles, l'étude la plus comparable à la nôtre a concerné 18 patients, inclus dans une étude prospective ouverte, non comparative selon un schéma associant DC forts sur une durée très courte et MTX à des posologies croissantes. Après avoir maintenu le MTX en monothérapie pendant 8 mois, les auteurs ont défini la durée de la rémission sans rechute à l'arrêt du traitement. Les résultats étaient concluants puisque 2/3 des patients étaient en rémission, en moyenne 6 mois après l'arrêt du traitement. On peut néanmoins s'interroger sur d'éventuels biais de recrutement pour cette étude, la moyenne d'âge étant plutôt jeune (77 ans), et le profil évolutif des patients excellent, à en juger par la très faible morbidité observée sous traitement [117].

L'impression qui se dégage de ce travail concernant l'efficacité du léflunomide à visée d'épargne cortisonique, la réduction du nombre de rechute et sa relative bonne tolérance chez le sujet âgé mérite d'être confirmée ou infirmée par l'étude prospective actuellement en cours.

L'analyse des résultats rétrospectifs nous a permis d'affiner le schéma de l'étude, ainsi que le nombre de patients à inclure selon un protocole en deux étapes [175]. En cas d'inefficacité initiale, une dose de charge de léflunomide pourra être discutée plutôt qu'une interruption de protocole ou un relais par corticoïdes oraux.

L'existence de recommandations consensuelles concernant les effets secondaires du léflunomide nous a permis de définir des conduites à tenir afin de ne pas interrompre systématiquement le traitement en cas d'effet secondaire modéré [166].

Le suivi immunologique des patients sera surtout basé sur le contrôle de l'IFD à M6 et à M12. L'arrêt du léflunomide sera discuté à M12 selon le profil évolutif du patient, un contrôle de l'absence de rechute à M18 sera envisagé. Dans le cadre du Centre de Référence des Maladies Bulleuses, il serait intéressant de corrélérer l'évolution de l'IFI à celle de l'Elisa anti BP180 [49, 176].

# VI. CONCLUSION

La PB est une DBAI rare mais grave, qui touche une population de patients âgés, polypathologiques et souvent dépendants. Elle est toujours associée à une morbidité lourde malgré le recours aux DC forts en première intention. Ces derniers posent le double problème de la compliance toujours difficile lorsqu'il s'agit de soins locaux dermatologiques, et des effets secondaires locaux et systémiques. Il en résulte que ce traitement s'avère insuffisant pour bon nombre de patients, du fait d'une corticorésistance. D'autres thérapeutiques immunomodulatrices doivent être développées dans cette pathologie, à visée d'épargne cortisonique.

Notre étude rétrospective est la première à avoir analysé l'efficacité du léflunomide dans la PB, en association aux DC forts. Cet immunomodulateur apparaît comme une alternative thérapeutique intéressante pour la prise en charge de la PB dans la mesure où il permet un sevrage rapide des DC, une véritable épargne cortisonique et une rémission sans rechute chez près de la moitié des patients traités. Le profil de tolérance du léflunomide dans notre population de patients âgés et volontiers polypathologiques semble acceptable en comparaison aux autres immunomodulateurs actuellement disponibles et validés dans la PB. Plus de la moitié des patients sont en rémission clinique après 6 mois de traitement, avec un sevrage rapide des DC en 5 mois. L'effet d'épargne cortisonique est confirmé après un an de suivi chez les « bons répondeurs ». Ces données sont confortées par les résultats de l'étude observationnelle de la PB en Limousin entre 2002 et 2004. Ces résultats, nuancés par la faible puissance statistique inhérente à toute étude rétrospective, justifient la mise en place de l'étude prospective ARABUL.

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 1995;131:48-52.
2. Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D, Rzany B. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:266-8.
3. Zillikens D, Wever S, Roth A, Weidenthaler-Barth B, Hashimoto T, Brocker EB. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol* 1995;131:957-8.
4. Baricault S, Sparsa A, Courville P, Bravard P, Bédane C, Joly P. Incidence de la pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:4S1.
5. Fisler RE, Saeb M, Liang MG, Howard RM, McKee PH. Childhood bullous pemphigoid: a clinicopathologic study and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2003;25:183-9.
6. Bourdon-Lanoy E, Roujeau JC, Joly P, Guillaume JC, Bernard P, Prost C, et al. Pemphigoïde du sujet jeune : Etude rétrospective de 74 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:115-22.
7. Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, Yunis JJ, Morton ED, Bhol K, et al. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1\* 0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:8569-71.
8. Ahmed AR, Maize JC, Provost TT. Bullous pemphigoid. Clinical and immunologic follow-up after successful therapy. *Arch Dermatol* 1977;113:1043-6.
9. Callens A, Vaillant L, Machet MC, Arbeille B, Machet L, De Muret A, et al. Localized atypical pemphigoid on lymphoedema following radiotherapy. *Acta Derm Venereol* 1993;73:461-4.
10. Cliff S, Harland CC, Fallowfield ME, Mortimer PS. Localised bullous pemphigoid following radiotherapy. *Acta Derm Venereol* 1996;76:330-1.
11. Borradori L, Prost C, Wolkenstein P, Bernard P, Baccard M, Morel P. Localized pretibial pemphigoid and pemphigoid nodularis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:863-7.
12. Guillot B, Doassans S, Degrave B, Crozet I, Basset-Seguin N, Dandurand M. Peristomal subepidermal autoimmune blistering disease. *Eur J Dermatol* 1999;9:385-6.
13. Bonnetblanc JM, Souyri N, Roux J. Pemphigoid manifesting as a cicatricial lesion. *Ann Dermatol Venereol* 1980;107:951.
14. Nunzi E, Rongioletti F, Parodi A, Rebora A. Dyshidrosiform pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:568-9.

15. Descamps V, Flageul B, Vignon-Pennamen D, Prigent F, Martinet C, Cottenot F, et al. Dyshidrosiform pemphigoid: report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:651-2.
16. Ohnishi Y, Tajima S, Ishibashi A, Fujiwara S. A vesicular bullous pemphigoid with an autoantibody against plectin. *Br J Dermatol* 2000;142:813-5.
17. Komine M, Nashiro K, Asahina A, Matsuyama T, Furue M, Tsuchida T, et al. Vesicular pemphigoid. *Int J Dermatol* 1992;31:868-70.
18. Ueda Y, Nashiro K, Seki Y, Otsuka F, Tamaki K, Ishibashi Y. Pemphigoid vegetans. *Br J Dermatol* 1989;120:449-53.
19. Borradori L, Rybojad M, Verola O, Flageul B, Puissant A, Morel P. Pemphigoid nodularis. *Arch Dermatol* 1990;126:1522-3.
20. Cliff S, Holden CA. Pemphigoid nodularis: a report of three cases and review of the literature. *Br J Dermatol* 1997;136:398-401.
21. Cordel N, Courville P, Martel P, Musette P, Joly P. Extensive erosive bullous pemphigoid: an atypical and serious clinical variant. *Br J Dermatol* 2002;146:537-9.
22. Di Zenzo G, Marazza G, Borradori L. Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol* 2007;23:257-88.
23. Powell AM, Albert S, Gratian MJ, Bittencourt R, Bhogal BS, Black MM. Pemphigoid nodularis (non-bullous): a clinicopathological study of five cases. *Br J Dermatol* 2002;147:343-9.
24. Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C, Labeille B, Bedane C, et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol* 1998;134:1075-80.
25. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol* 1996;132:272-6.
26. Callen JP, McCall MW. Bullous pemphigoid and Hashimoto's thyroiditis. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:558-60.
27. Selby L, De Castro F, De Villiers WJ. The association of bullous pemphigoid and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2004;49:1768-70.
28. Marcet B, Sibaud V, Geniaux M, Taieb A. Pemphigoïde bulleuse, cirrhose biliaire primitive et vitiligo : un syndrome auto-immun multiple? *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153:349-50.
29. Tirado-Sanchez A, Montes-de-Oca G. Coexistence of bullous pemphigoid, vitiligo, and thyroid disease: a multiple autoimmune syndrome? *Dermatol Online J* 2005;11:20.

30. Fiorucci MC, Cozzani E, Casu M, Murialdo G, Parodi A, Rebora A. Bullous pemphigoid and Graves' disease: an association between skin and thyroid autoimmunity. *Acta Derm Venereol* 2005;85:560-1.
31. Humbert P, Dupond JL. The multiple autoimmune syndromes (MAS). *Br J Dermatol* 1997;136:468-9.
32. Taylor G, Venning V, Wojnarowska F, Welch K. Bullous pemphigoid and autoimmunity. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:181-4.
33. Venning VA, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid and malignant disease: a case control study. *Br J Dermatol* 1990;123:439-45.
34. Lindelof B, Islam N, Eklund G, Arfors L. Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol* 1990;126:66-8.
35. Grattan CE. Evidence of an association between bullous pemphigoid and psoriasis. *Br J Dermatol* 1985;113:281-3.
36. Prost C, Tesserand F, Laroche L, Dallot A, Verola O, Morel P, et al. Lichen planus pemphigoide: an immuno-electron microscopic study. *Br J Dermatol* 1985;113:31-6.
37. Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, Nishikawa T, Zone JJ, Black MM, et al. Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol* 1998;110:103-9.
38. Mul VE, van Geest AJ, Pijls-Johannesma MC, Theys J, Verschueren TA, Jager JJ, et al. Radiation-induced bullous pemphigoid: a systematic review of an unusual radiation side effect. *Radiother Oncol* 2007;82:5-9.
39. Kirtschig G, Walkden VM, Venning VA, Wojnarowska F. Bullous pemphigoid and multiple sclerosis: a report of three cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:449-53.
40. Chosidow O, Doppler V, Bensimon G, Joly P, Salachas F, Lacomblez L, et al. Bullous pemphigoid and amyotrophic lateral sclerosis: a new clue for understanding the bullous disease? *Arch Dermatol* 2000;136:521-4.
41. Kolde G, Bachus R, Ludolph AC. Skin involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1996;347:1226-7.
42. Okazaki A, Iida T, Muramatsu T, Shirai T, Murata K, Takayanagi T. Bullous pemphigoid associated with Shy-Drager syndrome. *J Dermatol* 1998;25:465-8.
43. Long CC, Lever LR, Marks R. Unilateral bullous pemphigoid in a hemiplegic patient. *Br J Dermatol* 1992;126:614-6.
44. Bunker CB, Brown E. Unilateral bullous pemphigoid in a hemiplegic patient. *Br J Dermatol* 1993;129:502.

45. Foureur N, Mignot S, Senet P, Verpillat P, Picard-Dahan C, Crickx B, et al. Corrélation entre la présence d'anticorps anti-antigène de type 2 de la pemphigoïde bulleuse et démence chez les sujets âgés sans manifestation clinique de pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:439-43.
46. Leung CL, Zheng M, Prater SM, Liem RK. The BPAG1 locus: Alternative splicing produces multiple isoforms with distinct cytoskeletal linker domains, including predominant isoforms in neurons and muscles. *J Cell Biol* 2001;154:691-7.
47. Bastuji-Garin S, Lemordant P, Bonnetblanc JM, Bédane C, Joly P, Delaporte E, et al. Etude épidémiologique prospective des facteurs de risque de la pemphigoïde. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:7S7.
48. Sitaru C, Schmidt E, Petermann S, Munteanu LS, Brocker EB, Zillikens D. Autoantibodies to bullous pemphigoid antigen 180 induce dermal-epidermal separation in cryosections of human skin. *J Invest Dermatol* 2002;118:664-71.
49. Schmidt E, Obe K, Brocker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2000;136:174-8.
50. Katz A, Minto JO, Toole JW, Medwidsky W. Immunopathologic study of herpes gestationis in mother and infant. *Arch Dermatol* 1977;113:1069-72.
51. Salmon-Ehr V, Bernard P. Physiopathologie des dermatoses bulleuses auto-immunes de la jonction dermo-épidermique. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:817-23.
52. Stanley JR, Woodley DT, Katz SI. Identification and partial characterization of pemphigoid antigen extracted from normal human skin. *J Invest Dermatol* 1984;82:108-11.
53. Hopkinson SB, Findlay K, deHart GW, Jones JC. Interaction of BP180 (type XVII collagen) and alpha6 integrin is necessary for stabilization of hemidesmosome structure. *J Invest Dermatol* 1998;111:1015-22.
54. Koster J, Geerts D, Favre B, Borradori L, Sonnenberg A. Analysis of the interactions between BP180, BP230, plectin and the integrin alpha6beta4 important for hemidesmosome assembly. *J Cell Sci* 2003;116:387-99.
55. Litjens SH, de Pereda JM, Sonnenberg A. Current insights into the formation and breakdown of hemidesmosomes. *Trends Cell Biol* 2006;16:376-83.
56. Laffitte E, Skaria M, Jaunin F, Tamm K, Saurat JH, Favre B, et al. Autoantibodies to the extracellular and intracellular domain of bullous pemphigoid 180, the putative key autoantigen in bullous pemphigoid, belong predominantly to the IgG1 and IgG4 subclasses. *Br J Dermatol* 2001;144:760-8.

57. Sitaru C, Mihai S, Zillikens D. The relevance of the IgG subclass of autoantibodies for blister induction in autoimmune bullous skin diseases. *Arch Dermatol Res* 2007;299:1-8.
58. Zillikens D, Mascaro JM, Rose PA, Liu Z, Ewing SM, Caux F, et al. A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997;109:679-83.
59. Nakatani C, Muramatsu T, Shirai T. Immunoreactivity of bullous pemphigoid (BP) autoantibodies against the NC16A and C-terminal domains of the 180 kDa BP antigen (BP180): immunoblot analysis and enzyme-linked immunosorbent assay using BP180 recombinant proteins. *Br J Dermatol* 1998;139:365-70.
60. Di Zenzo G, Grosso F, Terracina M, Mariotti F, De Pita O, Owaribe K, et al. Characterization of the anti-BP180 autoantibody reactivity profile and epitope mapping in bullous pemphigoid patients. *J Invest Dermatol* 2004;122:103-10.
61. Leyendeckers H, Tasanen K, Bruckner-Tuderman L, Zillikens D, Sitaru C, Schmitz J, et al. Memory B cells specific for the NC16A domain of the 180 kDa bullous pemphigoid autoantigen can be detected in peripheral blood of bullous pemphigoid patients and induced in vitro to synthesize autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2003;120:372-8.
62. Skaria M, Jaunin F, Hunziker T, Riou S, Schumann H, Bruckner-Tuderman L, et al. IgG autoantibodies from bullous pemphigoid patients recognize multiple antigenic reactive sites located predominantly within the B and C subdomains of the COOH-terminus of BP230. *J Invest Dermatol* 2000;114:998-1004.
63. Ghohestani RF, Cozzani E, Delaporte E, Nicolas JF, Parodi A, Claudy A. IgE antibodies in sera from patients with bullous pemphigoid are autoantibodies preferentially directed against the 230-kDa epidermal antigen (BP230). *J Clin Immunol* 1998;18:202-9.
64. Fairley JA, Fu CL, Giudice GJ. Mapping the binding sites of anti-BP180 immunoglobulin E autoantibodies in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2005;125:467-72.
65. Fairley JA, Burnett CT, Fu CL, Larson DL, Fleming MG, Giudice GJ. A pathogenic role for IgE in autoimmunity: bullous pemphigoid IgE reproduces the early phase of lesion development in human skin grafted to nu/nu mice. *J Invest Dermatol* 2007;127:2605-11.
66. Iwata Y, Komura K, Koder M, Usuda T, Yokoyama Y, Hara T, et al. Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2008;144:41-8.
67. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:85-95.

68. Kawahara Y, Amagai M, Ohata Y, Ishii K, Hasegawa Y, Hsu R, et al. A case of cicatricial pemphigoid with simultaneous IgG autoantibodies against the 180 kd bullous pemphigoid antigen and laminin 5. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:624-7.
69. Laffitte E, Favre B, Fontao L, Riou S, Jaunin F, Tamm K, et al. Plectin, an unusual target antigen in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2001;144:136-8.
70. Gammon WR, Merritt CC, Lewis DM, Sams WM, Jr., Carlo JR, Wheeler CE, Jr. An in vitro model of immune complex-mediated basement membrane zone separation caused by pemphigoid antibodies, leukocytes, and complement. *J Invest Dermatol* 1982;78:285-90.
71. Liu Z. Bullous pemphigoid: using animal models to study the immunopathology. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9:41-6.
72. Liu Z, Sui W, Zhao M. Induction of bullous pemphigoid and pemphigoid gestationis in humanized BP180NC16A mice by passive transfer of autoantibodies from patients. *J Invest Dermatol* 2006;126:s21.
73. Hall RP, 3rd, Murray JC, McCord MM, Rico MJ, Streilein RD. Rabbits immunized with a peptide encoded for by the 230-kD bullous pemphigoid antigen cDNA develop an enhanced inflammatory response to UVB irradiation: a potential animal model for bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1993;101:9-14.
74. Kiss M, Husz S, Janossy T, Marczinovits I, Molnar J, Korom I, et al. Experimental bullous pemphigoid generated in mice with an antigenic epitope of the human hemidesmosomal protein BP230. *J Autoimmun* 2005;24:1-10.
75. Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, Hofmann SC, Hunziker T, Bernard P, et al. BP230- and BP180-specific auto-antibodies in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2004;122:1413-22.
76. Dahl MV, Falk RJ, Carpenter R, Michael AF. Deposition of the membrane attack complex of complement in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1984;82:132-5.
77. Nelson KC, Zhao M, Schroeder PR, Li N, Wetsel RA, Diaz LA, et al. Role of different pathways of the complement cascade in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 2006;116:2892-900.
78. Liu Z, Giudice GJ, Swartz SJ, Fairley JA, Till GO, Troy JL, et al. The role of complement in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 1995;95:1539-44.
79. D'Auria L, Mussi A, Bonifati C, Mastroianni A, Giacalone B, Ameglio F. Increased serum IL-6, TNF-alpha and IL-10 levels in patients with bullous pemphigoid: relationships with disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12:11-5.

80. Brown LF, Harrist TJ, Yeo KT, Stahle-Backdahl M, Jackman RW, Berse B, et al. Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in bullous pemphigoid, dermatitis herpetiformis, and erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 1995;104:744-9.
81. Stahle-Backdahl M, Inoue M, Giudice GJ, Parks WC. 92-kD gelatinase is produced by eosinophils at the site of blister formation in bullous pemphigoid and cleaves the extracellular domain of recombinant 180-kD bullous pemphigoid autoantigen. *J Clin Invest* 1994;93:2022-30.
82. Liu Z, Shapiro SD, Zhou X, Twining SS, Senior RM, Giudice GJ, et al. A critical role for neutrophil elastase in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 2000;105:113-23.
83. Liu Z, Li N, Diaz LA, Shipley M, Senior RM, Werb Z. Synergy between a plasminogen cascade and MMP-9 in autoimmune disease. *J Clin Invest* 2005;115:879-87.
84. Nestor MS, Cochran AJ, Ahmed AR. Mononuclear cell infiltrates in bullous disease. *J Invest Dermatol* 1987;88:172-5.
85. Lin MS, Fu CL, Giudice GJ, Olague-Marchan M, Lazaro AM, Stastny P, et al. Epitopes targeted by bullous pemphigoid T lymphocytes and autoantibodies map to the same sites on the bullous pemphigoid 180 ectodomain. *J Invest Dermatol* 2000;115:955-61.
86. Lin MS, Gharia MA, Swartz SJ, Diaz LA, Giudice GJ. Identification and characterization of epitopes recognized by T lymphocytes and autoantibodies from patients with herpes gestationis. *J Immunol* 1999;162:4991-7.
87. Budinger L, Borradori L, Yee C, Eming R, Ferencik S, Grosse-Wilde H, et al. Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest* 1998;102:2082-9.
88. Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, Schuler G, Borradori L, Hertl M. Autoreactive T and B cells from bullous pemphigoid (BP) patients recognize epitopes clustered in distinct regions of BP180 and BP230. *J Immunol* 2006;176:2015-23.
89. Zillikens D, Ambach A, Schuessler M, Dummer R, Hartmann AA, Burg G. The interleukin-2 receptor in lesions and serum of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 1992;284:141-5.
90. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;98:279-85.
91. Roger D, Vaillant L, Fignon A, Pierre F, Bacq Y, Brechot JF, et al. Specific pruritic diseases of pregnancy. A prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol* 1994;130:734-9.
92. Mokni M, Fourati M, Karoui I, El Euch D, Cherif F, Ben Tekaya N, et al. Pemphigoïde gestationis : étude de 20 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:953-6.

93. Mizoguchi M, Ikeda S, Suga Y, Ogawa H. Expression of cytokeratins and cornified cell envelope-associated proteins in umbilical cord epithelium: a comparative study of the umbilical cord, amniotic epithelia and fetal skin. *J Invest Dermatol* 2000;115:133-4.
94. Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen AD, Feinmesser M, Mimouni D, Adir-Shani A, et al. Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:41-8.
95. Fournier B, Descamps V, Bouscarat F, Crickx B, Belaich S. Bullous pemphigoid induced by vaccination. *Br J Dermatol* 1996;135:153-4.
96. Kelly SE, Wojnarowska F. The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1988;118:31-40.
97. Ghohestani R, Kanitakis J, Nicolas JF, Cozzani E, Claudy A. Comparative sensitivity of indirect immunofluorescence to immunoblot assay for the detection of circulating antibodies to bullous pemphigoid antigens 1 and 2. *Br J Dermatol* 1996;135:74-9.
98. Gammon WR, Kowalewski C, Chorzelski TP, Kumar V, Briggaman RA, Beutner EH. Direct immunofluorescence studies of sodium chloride-separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:664-70.
99. Gammon WR, Fine JD, Forbes M, Briggaman RA. Immunofluorescence on split skin for the detection and differentiation of basement membrane zone autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:79-87.
100. Labib RS, Anhalt GJ, Patel HP, Mutasim DF, Diaz LA. Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol* 1986;136:1231-5.
101. Sakuma-Oyama Y, Powell AM, Oyama N, Albert S, Bhogal BS, Black MM. Evaluation of a BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the initial diagnosis of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2004;151:126-31.
102. Yoshida M, Hamada T, Amagai M, Hashimoto K, Uehara R, Yamaguchi K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 2006;41:21-30.
103. Kromminga A, Sitaru C, Hagel C, Herzog S, Zillikens D. Development of an ELISA for the detection of autoantibodies to BP230. *Clin Immunol* 2004;111:146-52.
104. Prost C, Labeille B, Chaussade V, Guillaume JC, Martin N, Dubertret L. Immunoelectron microscopy in subepidermal autoimmune bullous diseases: a prospective study of IgG and C3 bound in vivo in 32 patients. *J Invest Dermatol* 1987;89:567-73.

105. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346:321-7.
106. Dreno B, Sassolas B, Lacour P, Montpoint S, Lota I, Giordano F, et al. Methylprednisolone versus prednisolone methylsulfobenzoate dans le traitement de la pemphigoïde : étude comparative multicentrique. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120:518-21.
107. Morel P, Guillaume JC. Traitement de la pemphigoïde bulleuse par prednisolone en monothérapie : 0.75 mg/kg/jour versus 1.25 mg/kg/jour. Etude multicentrique randomisée. *Ann Dermatol Venereol* 1984;111:925-8.
108. Siegel J, Eaglstein WH. High-dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1984;120:1157-65.
109. Joly P, Roujeau JC, Delaporte E, Bedane C, Bernard P, Tancrede-Bohin E. Comparaison de deux stratégies thérapeutiques de corticothérapie locale dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:4S3.
110. Bézier M, Réguiaï Z, Vitry F, Broly F, Bernard P. Intérêt du dosage de la thiopurine S-méthyltransférase pour le traitement par azathioprine des dermatoses bulleuses auto-immunes. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:7S9.
111. Greaves MW, Burton JL, Marks J, Dawber RP. Azathioprine in treatment of bullous pemphigoid. *Br Med J* 1971;1:144-5.
112. Burton JL, Harman RR, Peachey RD, Warin RP. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br Med J* 1978;2:1190-1.
113. Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993;129:49-53.
114. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Bohm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2007;143:1536-42.
115. Paul MA, Jorizzo JL, Fleischer AB, Jr., White WL. Low-dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:620-5.
116. Heilborn JD, Stahle-Backdahl M, Albertioni F, Vassilaki I, Peterson C, Stephansson E. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:741-9.

117. Dereure O, Bessis D, Guillot B, Guilhou JJ. Treatment of bullous pemphigoid by low-dose methotrexate associated with short-term potent topical steroids: an open prospective study of 18 cases. *Arch Dermatol* 2002;138:1255-6.
118. Bara C, Maillard H, Briand N, Celerier P. Methotrexate for bullous pemphigoid: preliminary study. *Arch Dermatol* 2003;139:1506-7.
119. Seneschal J, Heliot-Hostein I, Taieb A. Pancytopenia induced by low-dose methotrexate in a haemodialysis patient treated for bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1135-6.
120. Itoh T, Hosokawa H, Shirai Y, Horio T. Successful treatment of bullous pemphigoid with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1996;134:931-3.
121. Dawe RS, Naidoo DK, Ferguson J. Severe bullous pemphigoid responsive to pulsed intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1997;137:826-7.
122. Ogawa Y, Adachi A, Okamoto M, Hashimoto T, Tomita Y. A case of refractory bullous pemphigoid with plasmapheresis-associated thrombopenia: efficacy of pulsed intravenous cyclophosphamide therapy. *J Dermatol* 2004;31:651-4.
123. Fine JD. Management of autoimmune bullous disease. *N Engl J Med* 1995;333:1475-84.
124. Milligan A, Hutchinson PE. The use of chlorambucil in the treatment of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:796-801.
125. Chave TA, Mortimer NJ, Shah DS, Hutchinson PE. Chlorambucil as a steroid-sparing agent in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2004;151:1107-8.
126. Bohm M, Beissert S, Schwarz T, Metz D, Luger T. Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997;349:541.
127. Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Kaskel P, Leiter U, Krahn G, et al. Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:957-60.
128. Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C, Sakiz V, Crickx B, Prost C, et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:683-4.
129. Schmidt E, Kraensel R, Goebeler M, Sinkgraven R, Brocker EB, Rzany B, et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone, methylprednisolone, and topical clobetasol propionate: a retrospective study of 62 cases. *Cutis* 2005;76:205-9.
130. Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, Hersh CS, Cardone S, Mutasim D. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1994;130:753-8.

131. Kolbach DN, Remme JJ, Bos WH, Jonkman MF, De Jong MC, Pas HH, et al. Bullous pemphigoid successfully controlled by tetracycline and nicotinamide. *Br J Dermatol* 1995;133:88-90.
132. Chu J, Bradley M, Marinkovich MP. Topical tacrolimus is a useful adjunctive therapy for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2003;139:813-5.
133. Ko MJ, Chu CY. Topical tacrolimus therapy for localized bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2003;149:1079-81.
134. Nousari HC, Anhalt GJ. Bullous pemphigoid treated with leflunomide: a novel immunomodulatory agent. *Arch Dermatol* 2000;136:1204-5.
135. Beckers RC, Brand A, Vermeer BJ, Boom BW. Adjuvant high-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of pemphigus and bullous pemphigoid: experience in six patients. *Br J Dermatol* 1995;133:289-93.
136. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:825-35.
137. Ahmed AR. Use of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune blistering diseases. *Int Immunopharmacol* 2006;6:557-78.
138. Guillot B, Donadio D, Guillhou JJ, Meynadier J. Long term plasma exchange therapy in bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 1986;66:73-5.
139. Rhodes LE, Hashim IA, McLaughlin PJ, Friedmann PS. Blister fluid cytokines in cutaneous inflammatory bullous disorders. *Acta Derm Venereol* 1999;79:288-90.
140. D'Auria L, Cordiali Fei P, Ameglio F. Cytokines and bullous pemphigoid. *Eur Cytokine Netw* 1999;10:123-34.
141. Ameglio F, D'Auria L, Bonifati C, Ferraro C, Mastroianni A, Giacalone B. Cytokine pattern in blister fluid and serum of patients with bullous pemphigoid: relationships with disease intensity. *Br J Dermatol* 1998;138:611-4.
142. Prey S, Robert PY, Drouet M, Sparsa A, Roux C, Bonnetblanc JM, et al. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with the tumour necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Acta Derm Venereol* 2007;87:74-5.
143. Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:503-8.
144. Schmidt E, Seitz CS, Benoit S, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol* 2007;156:352-6.

145. Szaboles P, Reese M, Yancey KB, Hall RP, Kurtzberg J. Combination treatment of bullous pemphigoid with anti-CD20 and anti-CD25 antibodies in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:327-9.
146. Wallet-Faber N, Franck N, Batteux F, Mateus C, Gilbert D, Carlotti A, et al. Epidermolysis bullosa acquisita following bullous pemphigoid, successfully treated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Dermatology* 2007;215:252-5.
147. Bernard P, Enginger V, Venot J, Bedane C, Bonnetblanc JM. Pronostic vital de la pemphigoïde bulleuse : analyse d'une cohorte de 78 malades. *Ann Dermatol Venereol* 1995;122:751-7.
148. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Enginger V, Bernard P. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998;134:465-9.
149. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol* 2004;122:1091-5.
150. Bystryjn JC, Rudolph JL. Why is the mortality of bullous pemphigoid greater in Europe than in the US? *J Invest Dermatol* 2005;124:xx-xxi.
151. Joly P, Benichou J, Saiag P, Bernard P, Roujeau JC. Response to: mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol* 2005;124:664-5.
152. Bernard P, Bedane C, Bonnetblanc JM. Anti-BP180 autoantibodies as a marker of poor prognosis in bullous pemphigoid: a cohort analysis of 94 elderly patients. *Br J Dermatol* 1997;136:694-8.
153. Bernard P, Venot J, Constant F, Bonnetblanc JM. Blood eosinophilia as a severity marker for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:879-81.
154. Joly P, Benichou J, Lok C, Hellot MF, Saiag P, Tancrede-Bohin E, et al. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005;141:691-8.
155. Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol* 2002;138:903-8.
156. Reguiaï Z, Tancrede-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C, Vaillant L. La positivité de l'immunofluorescence directe à l'arrêt de la corticothérapie est le principal facteur prédictif de rechute de pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:4S2.
157. Drenovska K, Hellot MF, Gilbert D, Tron F, Joly P. Valeur pronostique du taux des anticorps anti-BPAG2 chez les malades atteints de pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:9S7.

158. Drenovska K, Hellot MF, Gilbert D, Tron F, Joly P. Valeur prédictive du test ELISA-BPAG2 sur la survenue de rechutes chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:9S133.
159. Stockman A, Beele H, Vanderhaeghen Y, Naeyaert JM. Topical class I corticosteroids in 10 patients with bullous pemphigoid: correlation of the outcome with the severity degree of the disease and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:164-8.
160. Pfitze M, Niedermeier A, Hertl M, Eming R. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol* 2007;17:4-11.
161. Xu X, Williams J, Bremer E, Finnegan A, Chong A. Inhibition of protein tyrosine phosphorylation in T cells by a novel immunosuppressive agent, leflunomide. *J Biol Chem* 1995;270:12398-403.
162. Manna S, Aggarwal B. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A 77 1726) blocks TNF-dependant nuclear factor kappa B activation and gene expression. *J Immunol* 1999;162:2095-102.
163. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003;30:1182-90.
164. Ochi S, Harigai M, Mizoguchi F, Iwai H, Hagiwara H, Oka T, et al. Leflunomide-related acute interstitial pneumonia in two patients with rheumatoid arthritis: autopsy findings with a mosaic pattern of acute and organizing diffuse alveolar damage. *Mod Rheumatol* 2006;16:316-20.
165. Gros C, Delesalle F, Gautier S, Delaporte E. Nécroses cutanées induites par le léflunomide. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:205-8.
166. Maddison P, Kiely P, Kirkham B, Lawson T, Moots R, Proudfoot D, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:280-6.
167. van Roon EN, Jansen TL, Houtman NM, Spoelstra P, Brouwers JR. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: incidence and severity of hepatotoxicity. *Drug Saf* 2004;27:345-52.
168. Enzenauer RJ, Khan KJ. Pneumocystis carinii Pneumonia Associated with Leflunomide Therapy for Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol* 2002;8:64-5.
169. Nash P, Thaci D, Behrens F, Falk F, Kaltwasser JP. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology* 2006;212:238-49.

170. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939-50.
171. Suess A, Sticherling M. Leflunomide in subacute cutaneous lupus erythematosus - two sides of a coin. *Int J Dermatol* 2008;47:83-6.
172. Boswell JS, Costner MI. Leflunomide as adjuvant treatment of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:403-6.
173. Schmitt J, Wozel G, Pfeiffer C. Leflunomide as a novel treatment option in severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:1182-5.
174. Doffoel-Hantz V, Sparsa A, Robert P, Bonnetblanc JM, Bédane C. Efficacité du léflunomide (ARAVA) dans une forme sévère de pemphigoïde cicatricielle oculaire. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:9S132.
175. Simon R. Optimal Two-stage Designs For Phase II Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1989;10:1-10.
176. Feng S, Wu Q, Jin P, Lin L, Zhou W, Sang H, et al. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 2008;47:225-8.

## VIII. ANNEXES

## **Annexe 1**

### **LES CRITERES DIAGNOSTIQUES DE PEMPHIGOÏDE BULLEUSE**

#### **Trois éléments de présomption**

1. Clinique : bulles sur base érythémateuse prédominant sur les faces de flexion des membres
2. Histologie : clivage sous-épidermique
3. Immunofluorescence directe : dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme

#### **Critères validés**

1. âge supérieur à 70 ans
2. absence d'atteinte muqueuse
3. absence de cicatrices atrophiques
4. absence d'atteinte préférentielle de la tête, du cou, et de la moitié supérieure du tronc

La présence de 3 de ces 4 critères permet le diagnostic de pemphigoïde bulleuse avec une sensibilité de 90% en cas de dermatose bulleuse auto-immune avec dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 en immunofluorescence directe.

## Annexe 2

### EFFETS INDESIRABLES du LEFLUNOMIDE

(extrait VIDAL 2006)

- Infections : rares
- Troubles hématologiques : leucopénie fréquente ; anémie, thrombopénie plus rares ; pancytopénie, agranulocytose très rare
- Troubles du système immunitaire : réactions allergiques modérées
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie et amaigrissement le plus souvent non significatif fréquents
- Troubles du système nerveux : céphalées, étourdissements, paresthésies fréquents
- Troubles cardiaques : augmentation modérée de la pression artérielle
- Possible atteinte pulmonaire interstitielle (toux, dyspnée)
- Troubles gastro-intestinaux : diarrhées fréquentes, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale, douleurs abdominales
- Troubles hépato-biliaires : élévation fréquente des paramètres hépatiques (transaminases, en particulier ALAT)
- Troubles cutanés fréquents : accentuation de la chute naturelle des cheveux, eczéma, xérose, éruption, prurit, Syndromes de Stevens-Johnson, ou de Lyell, très rares
- Troubles musculo-squelettique : ténosynovites fréquentes
- Troubles généraux : asthénie fréquente

# Annexe 3

## Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

### Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les tâches sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? \_\_\_\_\_

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?


Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?\*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?\*\*
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?


### Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- |            |    |        |    |          |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   |


Répéter les 3 mots.

### Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?\*

- |     |    |                          |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?\*\*

### Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- |            |    |        |    |          |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   |


### Langage

/ 8

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?\*

Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?\*\*

24. Écoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »\*\*\*


Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux.

27. Et jetez-la par terre. »\*\*\*\*


Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

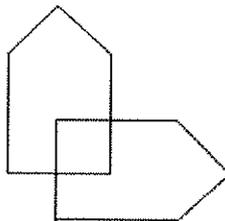
Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »\*\*\*\*\*

### Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »



## **Annexe 4**

### **Conduite à tenir en cas de rechute sous traitement**

#### **Conduite à tenir**

**Majorer la posologie des dermocorticoïdes en l'augmentant de 2 paliers**

**La décroissance ultérieure est mensuelle selon le schéma posologique initial**

*Exemple :*

- Rechute à la posologie de 2 tubes de Dermoval<sup>®</sup> 2 fois par semaine

CAT : majorer la posologie à 2 tubes de Dermoval<sup>®</sup> 1 fois par jour

- Rechute sous léflunomide en monothérapie

CAT : reprendre les dermocorticoïdes à la posologie de 2 tubes de Dermoval<sup>®</sup> 2 fois par semaine

## Annexe 5

Fiche mensuelle de suivi pour chaque patient inclus

### EVOLUTION CLINICO-BIOLOGIQUE

Surveillance clinique		Examens complémentaires	
Absence de bulles  Si carnet de surveillance des DC bien tenu, préciser délai d'absence de nouvelles bulles p/r au début du tt	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	Normalisation PNE  Taux PNE/mm <sup>3</sup> Taux d'anticorps circulant en IFI	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
Si bulles, nombre constaté en HDJ Lésions cutanées : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prurit</li> <li>○ Érythème</li> <li>○ Bulles tendues</li> <li>○ Plaques</li> <li>○ Autres lésions</li> </ul>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	Bilan hépatique - TGO - TGP Hémogramme - Hb - GB Fonction rénale - Urée - créatininémie	
Tolérance digestive léflunomide	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	Poids Tension artérielle	

### RECHUTE(S) SOUS LEFLUNOMIDE

Causes de non réponse au tt		Evolution	
Résistance*	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	Rechute	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
Défaut de compliance*	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	Reprise des DC Si oui quelle posologie	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
		Arrêt de l'ARAVA®	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>

### INCIDENT LIE AU LEFLUNOMIDE

Effet secondaire et/ou indésirable	Date (dd/mm/aa)	Traitement/Evolution

#### DEFINITIONS

- **Résistance** : persistance d'au moins 10 bulles quotidiennes après 3 mois de traitement bien mené
- **Défaut de compliance** : vérifier à l'aide du carnet de suivi des dermocorticoïdes l'application par IDE des DC sur tout le corps sauf le visage
- **Rechute** : réapparition de bulles sous traitement après une période de guérison

## Annexe 6

### Indice de KARNOFSKY

100 %	Normal, aucune plainte, aucun signe ou symptôme de maladie
90 %	Capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs de la maladie
80 %	Capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs
70 %	Capable de se prendre en charge, incapable de mener une activité normale ou de travailler
60 %	Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses soins personnels
50 %	Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents
40 %	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
30 %	Sévèrement handicapé, l'hospitalisation est indiquée, bien que la mort ne soit pas imminente
20 %	Hospitalisation nécessaire, très malade, nécessite un traitement de soutien actif
10 %	Moribond, processus fatal progressant rapidement

## Annexe 7

### Echelle IADL (Instrumental Activities of Daily Living)

Appréciation du fonctionnement quotidien du sujet et son éventuelle altération par un trouble cognitif.

#### Capacité à utiliser le téléphone

0	Utilise le téléphone de sa propre initiative, cherche et compose les numéros
1	Compose un petit nombre de numéros bien connus
1	Répond au téléphone mais n'appelle pas
1	Incapable d'utiliser le téléphone

#### Moyens de transport

0	Peut voyager seul(e) et de façon indépendante
1	Peut se déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus
1	Peut prendre les transports en commun si accompagné(e)
1	Transport limité au taxi ou à la voiture en étant accompagné(e)
1	Ne se déplace pas du tout

#### Responsabilité pour la prise des médicaments

0	S'occupe lui (elle) même de la prise : dosage et horaire
1	Peut prendre lui (elle) même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance
1	Incapable de les prendre lui (elle) même

#### Capacité à gérer son budget

0	Totalement autonome
1	Se débrouille au jour le jour, mais besoin d'aide pour la gestion à long terme
1	Incapable de gérer son budget

<b>Score = 0</b>	Autonomie complète
<b>Score <math>\geq</math> 1</b>	Dépendance partielle ou totale Plus le score est élevé plus le risque de démence est élevé

## TABLE DES MATIERES

<b>I. Introduction .....</b>	<b>10</b>
<b>A. La pemphigoïde bulleuse .....</b>	<b>12</b>
1. Epidémiologie .....	12
2. Clinique .....	12
a) Forme bulleuse .....	12
b) Variants cliniques .....	13
3. Critères diagnostiques de la PB .....	16
4. Facteurs de risque connus ou suspectés de PB .....	16
a) Rôle des médicaments .....	16
b) Association PB et maladies auto-immunes .....	16
c) La PB : un syndrome paranéoplasique ? .....	17
d) Association PB et dermatoses inflammatoires .....	17
e) Association PB et troubles neurologiques .....	17
5. Physiopathologie de la PB .....	18
a) Cibles antigéniques des autoanticorps .....	18
b) La réponse immune à médiation humorale .....	22
c) La pathogénicité des anticorps .....	23
d) La pathogénie des lésions bulleuses (fig 6) .....	26
e) La réponse immune à médiation cellulaire .....	28
6. Variants cliniques liés à l'âge .....	28
a) Pemphigoïde de la grossesse .....	28
b) Pemphigoïde de l'enfant .....	29
7. Immunopathologie .....	31
a) Histopathologie .....	31
b) Immunofluorescence directe (IFD) .....	31

c) Immunofluorescence indirecte (IFI) .....	31
d) Immunotransfert .....	32
e) ELISA .....	32
f) Immunomicroscopie électronique .....	32
8. Traitement .....	35
a) Mesures générales .....	35
b) Corticoïdes .....	35
c) Thérapeutiques immunosuppressives .....	37
d) Thérapeutiques immunomodulatrices et biothérapies .....	41
e) Stratégie thérapeutique dans la PB .....	42
9. Evolution et pronostic .....	45
a) Pronostic .....	45
b) Score d'activité et facteurs prédictifs de rechute .....	46
10. Suivi évolutif et surveillance.....	46
a) Surveillance clinique et biologique standard .....	46
b) Surveillance des paramètres immunologiques.....	47
<b>B. Le léflunomide (ARAVA®) .....</b>	<b>47</b>
1. Classe pharmacothérapeutique et mécanisme d'action.....	47
2. Pharmacodynamie .....	48
a) Pharmacologie animale .....	48
b) Mode d'action.....	48
c) Résultats des études cliniques.....	48
d) Pharmacocinétique.....	48
e) Elimination accélérée du léflunomide .....	49
3. Effets indésirables .....	49
a) Effets indésirables cliniques fréquents et/ou graves : .....	49

b) Effets indésirables biologiques fréquents et/ou graves:.....	50
4. Utilisation du léflunomide chez le sujet âgé : conséquences pratiques .....	50
5. Expérience du léflunomide en dermatologie .....	51
<b>II. Etude clinique préambule .....</b>	<b>52</b>
<b>III. Etude clinique Patients et méthode.....</b>	<b>54</b>
<b>A. Etude rétrospective de l'efficacité du léflunomide dans la prise en charge de la PB en association aux dermocorticoïdes forts .....</b>	<b>55</b>
1. Objectifs de l'étude .....	55
a) Objectif principal .....	55
b) Objectifs secondaires .....	55
2. Critères de jugement et d'évaluation .....	55
a) Critère principal .....	55
b) Critères secondaires .....	55
3. Population étudiée.....	56
a) Critères d'inclusion.....	56
b) Critères de non inclusion .....	56
4. Traitements étudiés .....	57
a) Traitement à l'étude .....	57
b) Traitement associé dans l'étude.....	57
c) Schéma posologique de l'étude .....	58
5. Recueil rétrospectif des données .....	58
6. Schéma de l'étude .....	61
7. Analyse statistique .....	61
<b>B. Etude épidémiologique de la pemphigoïde bulleuse en Limousin entre 2002 et 2004</b>	<b>62</b>
1. Objectif de l'étude.....	62
2. Matériel et méthodes.....	62

<b>C. Etude prospective ouverte de l'efficacité du léflunomide dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse en association aux dermocorticoïdes.</b> .....	<b>63</b>
<b>IV. Etude clinique Résultats</b> .....	<b>66</b>
<b>A. Etude rétrospective de l'efficacité du léflunomide dans la prise en charge de la PB en association aux dermocorticoïdes forts</b> .....	<b>67</b>
1. Description de la population de patients à l'inclusion (M0).....	67
a) Données épidémiologiques .....	67
b) Evaluation gériatrique des patients.....	68
c) Présentation clinique à l'inclusion.....	69
d) Données biologiques et immunologiques à l'inclusion.....	70
e) Motif d'introduction du léflunomide dans la population étudiée .....	71
f) Profil de tolérance préalable à l'introduction du léflunomide.....	71
2. Suivi de la cohorte de patients .....	74
3. Evaluation de la cohorte à M6 .....	74
a) Rémission clinique.....	74
b) Critères secondaires de jugement .....	74
4. Evaluation de la cohorte à M12 .....	77
a) Evaluation des patients « bons et non répondeurs » .....	77
b) Rémission immunologique à M12.....	78
c) Corrélation entre le réponse au traitement et la présence du groupe HLA DQB1*0301 .....	78
d) Effets secondaires du traitement.....	78
e) Rechutes sous traitement.....	79
f) Taux de décès et survie de la cohorte.....	79
g) Suivi à M12 des patients chez lesquels le léflunomide a été arrêté.....	80
<b>B. Etude épidémiologique de la pemphigoïde bulleuse en Limousin entre 2002 et 2004</b> .....	<b>80</b>
1. Données épidémiologiques et cliniques au diagnostic.....	80

2. Données évolutives à 6 et 12 mois.....	81
<b>C. Etude prospective ouverte de l'efficacité du léflunomide dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse en association aux dermocorticoïdes. ....</b>	<b>82</b>
<b>V. Discussion.....</b>	<b>83</b>
<b>VI. Conclusion .....</b>	<b>93</b>
<b>VII. Bibliographie .....</b>	<b>95</b>
<b>VIII. Annexes.....</b>	<b>110</b>

## LISTE des FIGURES

<i>Figure 1</i> : Aspects cliniques polymorphes de la PB	15
<i>Figure 2</i> : Principaux composants des hémidesmosomes et de la JDE	19
<i>Figure 3</i> : Organisation structurale de BP230	21
<i>Figure 4</i> : Organisation structurale de BP180	21
<i>Figure 5</i> : Modèles de pathogénicité des anticorps anti-BP180	25
<i>Figure 6</i> : Mécanismes de formation des bulles	27
<i>Figure 7</i> : Formes cliniques particulières de PB	30
<i>Figure 8</i> : Diagnostic immunologique de la PB	33-34
<i>Figure 9</i> : Schématisation des stratégies thérapeutiques au cours de la PB	44
<i>Figure 10</i> : Représentation des résultats par un diagramme de flux	73

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



BON A IMPRIMER N° 3121

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

**Vu, le Doyen de la Faculté**

**VU et PERMIS D'IMPRIMER**

**LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ**

---

## EVALUATION DE L'EFFICACITE DU LEFLUNOMIDE DANS LE TRAITEMENT DE LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE EN ASSOCIATION AUX DERMOCORTICOÏDES

**Objectifs :** Evaluer l'efficacité et la tolérance du léflunomide en association aux dermocorticoïdes (DC) forts dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse (PB).

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective, ouverte, monocentrique de 25 patients répondant aux critères diagnostiques de PB. Le critère principal d'étude était le taux de rémission clinique à 6 mois. Les taux de bons et de non répondeurs, de rémission immunologique à 12 mois et les effets indésirables du léflunomide dans cette population de patients âgés ont été analysés.

**Résultats :** entre mai 2004 et juin 2006, 25 patients atteints de PB (âge moyen 82 ans) ont été traités par léflunomide en association aux DC. Au cours des 6 premiers mois, on dénombrait 5 décès. Une rémission clinique était obtenue pour 65% des patients restant (13/20), avec une négativation de l'immunofluorescence indirecte pour 7 d'entre eux. Entre le 6<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois, le traitement était interrompu chez 4 patients (décès, n=1, défaut de tolérance et/ou compliance, n=3). A 12 mois, le taux de bons répondeurs était de 43% (7/16) et la corrélation à une rémission immunologique n'était pas significative. Un échec de traitement était observé chez 6 patients (rechute, n=4, réponse insuffisante, n=2). Le taux de décès dans cette étude était de 24%. Un effet indésirable mineur et transitoire du léflunomide était observé chez 13 patients (52%). Pour 3 patients l'effet était jugé sévère et le traitement interrompu, sans conséquence ultérieure.

**Conclusion :** Le léflunomide a été utilisé à visée d'épargne cortisonique dans cette étude, avec une bonne efficacité pour 43% des patients évaluables à 12 mois. Le taux de mortalité observé à un an n'excède pas les données de la littérature. Le profil de tolérance des patients pourtant âgé de cette étude a été satisfaisant. L'intérêt de ce traitement immunomodulateur repose dans son double mode d'action tant sur la lignée lymphocytaire B responsable de la synthèse des autoanticorps que sur les lymphocytes T autoréactifs incriminés dans la PB. Ces résultats méritent néanmoins d'être confirmés par une étude randomisée, prospective et multicentrique.

---

## EFFICACY OF LEFLUNOMIDE ASSOCIATED WITH SHORT-TERM POTENT TOPICAL CORTICOSTEROIDS FOR TREATMENT OF BULLOUS PEMPHIGOID

**Objective :** To investigate the safety and efficacy of leflunomide combined with short-term topical clobetasol propionate for the treatment of bullous pemphigoid (BP).

**Methods :** It was a retrospective, non comparative, monocentric study of 25 patients, fulfilling the newly diagnosis criteria for BP. The end point measure was the rate of clinical remission after 6 months. The secondary outcome measures were the rate of good and bad responders at month 12, the rates of immunological remission at months 6 and 12, the rate of relapses and survey and the side effects of leflunomide in this elderly population.

**Results :** Between May 2004 and June 2006, 25 patients with BP were assessed for eligibility, mean age 82 years. During the first 6 months, 5 patients died. Clinical remission was obtained for 13 of the 20 remaining patients (65%), with negativation of the direct immunofluorescence in 7 cases. Between the 6th and the 12th month, 4 more patients could not be analyzed (death, n = 1; lack of compliance or tolerance, n = 3). At month 12, seven of the remaining 16 patients were good responders (43%). The correlation with immunological remission was not significant. Therapeutic failure was observed for 6 patients (relapses, n = 4; insufficient response, n = 2). The rate of death has been 24% in this trial. Moderate and temporary effects of leflunomide have been observed in 13 cases (52%), with complete spontaneous resolution. For 3 patients (12%), side effects were more severe, lead to treatment interruption, without any further complication.

**Conclusion :** Leflunomide has been used like a corticosteroid-sparing agent for the treatment of BP, with a good response for 43% of patients. The rate of death observed, is not higher than expected in BP. Leflunomide is an immunomodulatory agent, which seems to have a favorable safety profile even for elderly patients. It may answer a pathophysiological rationale during BP, thanks to its double action both on the autoantibodies and on the autoreactive T cells. These results should be confirmed by a prospective, multicenter and randomized trial.

---

**Discipline :** Médecine

---

**Mots clés :** pemphigoïde bulleuse, léflunomide, dermocorticoïdes forts