

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 octobre 2018

Par Stéphanie DELAUMÉНИЕ

Né(e) le 2 août 1990 à Limoges

Étude rétrospective : efficacité et tolérance du méthotrexate dans la pemphigoïde bulleuse.

Thèse dirigée par le Professeur Christophe BEDANE

Examineurs :

M. le Professeur Christophe Bédane

M. le Professeur Philippe Bertin

Mme. le Professeur Marie-Laure Laroche

Mr. le Professeur Kim Ly

Mme. le Docteur Safaë Assikar

Président et directeur

Juge

Juge

Juge

Membre invité

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 octobre 2018

Par Stéphanie DELAUMÉНИЕ

Né(e) le 2 août 1990 à Limoges

Étude rétrospective : efficacité et la tolérance du méthotrexate dans la pemphigoïde bulleuse.

Thèse dirigée par le Professeur Christophe BEDANE

Examineurs :

M. le Professeur Christophe Bédane

M. le Professeur Philippe Bertin

Mme. le Professeur Marie-Laure Laroche

M. le Professeur Kim Ly

Mme. le Docteur Safaë Assikar

Président et directeur

Juge

Juge

Juge

Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENERELOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES
MEDICALES**

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2017

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

A toi, Xavier

Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver
Pierre Dac

Remerciements

A mon Maître et Président de thèse

A Mr le Professeur Bédane :

Je vous remercie de la confiance que vous avez su m'accorder durant ces quatre années ainsi que de l'aide apportée pour ce travail. Je vous remercie également pour votre disponibilité.

Je vous prie de croire en l'expression de mon profond respect et de ma profonde reconnaissance.

A Mr le Professeur Bertin :

Je vous remercie pour votre accueil et votre encadrement dans le service de rhumatologie.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Je vous prie de croire en l'expression de mon profond respect et de ma profonde gratitude.

A Mme le Professeur Laroche :

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ma thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Mr le Professeur Ly :

Je te remercie de ton accueil dans le service de médecine interne, et surtout de toutes les connaissances que tu as su m'apporter durant ce semestre.

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Je te prie de croire en l'expression de mon profond respect et de ma profonde gratitude.

A Mme le Docteur Assikar :

Je te remercie pour tes conseils, ton aide et ta gentillesse.

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Je te prie de croire en l'expression de mon profond respect et de ma profonde gratitude.

Aux médecins du service de dermatologie, Dr Souyri, Dr Enescu, Dr Matei, Dr Dang-Darthout, Dr Négrier et Dr Fayol, pour tout ce qu'ils ont pu m'enseigner au fil de ces années.

A l'équipe paramédicale de dermatologie, pour votre aide et vos conseils. Merci pour votre gentillesse que vous avez toujours su m'apporter.

A l'équipe de l'UOTC, pour tous ces bons moments malgré des jours difficiles.

Aux médecins du service de rhumatologie, Pr Vergne-Salle, Dr Bonnet, Dr Dufauret-Lombard, Dr Deplas, et Dr Ardouin, pour m'avoir initiée à la rhumatologie.

A l'équipe médicale de MIRMIT à Brive, Dr Lambert de Cursay, Dr Abraham, Dr Belazzoug, Dr Vignaud et Dr Kamga, pour la qualité de leur accueil et formation. J'ai pris et j'espère prendrai plaisir à travailler au sein de votre équipe. Merci de m'accueillir une seconde fois.

Aux médecins du service de MIA, Pr Fauchais, Dr Liozon, Dr Bezanahary, Dr Palat, Dr Nadalon, Dr Gondran, Dr Le Coustumier et Dr Colombié, pour la transmission de tout leur savoir et leur accueil.

A l'équipe paramédicale de MIA, pour ce travail quotidien dans la bonne humeur, et à tous ces bons moments passés avec vous, je continuerai à passer vous voir en face.

A Pr Saïag, de m'avoir acceptée et accueillie au sein de son équipe pour me former à la dermatologie chirurgicale.

A toute l'équipe médicale d'Ambroise Paré, Dr Longvert, Dr Blom, Dr Funck Brentano, Dr Kassem, Dr Fort, Dr Aouidad et Dr Gonzalez, pour m'avoir intégrée dans votre équipe. Merci pour votre aide et formation dans l'oncodermatologie.

A Dr Tchakerian, Dr Serra, Dr Sei, Dr Chaussade, Dr Saada, Dr Bosset pour toute votre aide et vos conseils à l'apprentissage de la dermatologie chirurgicale.

A François Dalmay, pour l'aide à la réalisation des statistiques de ce travail.

A Xavier, que je remercie pour le bonheur et soutien quotidiens que tu m'apportes. Ce travail, est encore une fois la preuve que tu as toujours su être à mes côtés depuis, déjà ces nombreuses années. Merci de ton amour passé, et j'ai hâte de celui à venir.

A mes parents, à qui je dois ce que je suis aujourd'hui. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait et faites encore pour moi. Merci de votre présence et soutien inconditionnel.

A ma sœur, Magalie : que je remercie pour son rôle de grande sœur si bien accompli. Tu as toujours su m'écouter, et me protéger. Je suis très heureuse d'être encore aussi proche de toi aujourd'hui et j'espère que cela continuera.

A mes grands-parents : Je vous remercie pour tous ces moments partagés et inoubliés. J'aurais tant aimé partager ce moment avec vous.

A Jean-Luc, Dominique et Mathieu : Je vous remercie de votre gentillesse et de m'avoir accueillie dans la famille Orsoni. Dominique, merci pour tout ce que vous avez pu m'apprendre en plus dans la dermatologie.

A mes meilleures amies, Alexia, Flavie et Hélène : Les filles, merci pour toutes ces années d'externat, et d'internat passées à vos côtés, pour ces supers week-end et voyages entre copines. Vous avez toujours su être présentes dans les bons comme dans les mauvais moments et je sais que je pourrai toujours compter sur vous. Et puis malgré ou peut être grâce à la distance, je suis fan du groupe de discussion « les coquinettes », en espérant qu'il perdure encore longtemps.

A François, Pilou, Maud et Marion : A tous ces week-end et supers moments, toujours trop courts, passés en votre compagnie à La Palmyre.

A Pauline et Lucas : Pour ces vacances et week-end sportifs toujours pleines de surprises. C'est toujours avec plaisir.

A Marion, Marie et Émilie : **Marion**, notre semestre de co-internes était le début d'une belle histoire sportive (footings fréquents à l'appui) puis surtout une belle histoire d'amitié. Merci pour toutes les fois où tu as pris le temps de m'écouter, j'ai adoré travailler avec toi ces deux dernières années. Tu seras toujours la bienvenue à Limoges, mais j'espère bien venir dans ta future maison face à l'océan... **Marie**, je te remercie encore pour ta grande aide et tous tes conseils dans ce premier semestre de mon internat, malgré trop de passages au Relais H... **Émilie**, merci pour ta bonne humeur, ton aide, c'est toujours un plaisir de travailler avec toi.

A Romain, qui faut le dire, aura été mon interne lors de mon externat, et maintenant mon chef lors de mon internat. Je n'ai pas eu l'occasion de faire un semestre avec toi en tant que co-interne mais je tiens à te remercier pour tout ce que tu m'as appris tant en étant externe qu'interne et particulièrement de ton aide ces 6 derniers mois.

A mes co-internes de dermatologie : **Laurence**, avec qui j'ai pris et prendrai plaisir à travailler durant ces deux prochaines années, **Julien**, mille excuses pour toutes les fois où j'ai pu te faire répéter un mot ou une phrase, **Pierre Antoine**, mon co-interne de consult' pour passer un dernier semestre dans la joie et la bonne humeur, **Marion M**, ou l'interne qui a encore plus de paires de chaussures que moi, **Marion B**, pour tous ces papotages à l'heure du goûter, **Marouschka**, à qui j'ai dit qu'il fallait mieux faire dermato que neuro et qui je suis sûre ne le regrettera pas.

A Mathilde, ma co-interne de rhumatologie : Que j'ai hâte de travailler avec toi à Brive !

A Philippe-Olivier, Xavier, Adel et Guillaume, avec qui en un semestre briviste, j'ai su muscler mes abdominaux sans gainage grâce à tous ces fous rires quotidiens.

A mes co-internes de médecine interne : Camille, ou une co-interne géniale est devenue une super copine en 6 mois à Paris, merci pour tous ces moments partagés à Paris, j'espère bien qu'il y en aura d'autres, **Natella et Nina**, merci pour ce semestre, où j'ai pris plaisir à papoter, travailler et surtout rigoler avec vous.

A mes co-internes « de folie » d'Ambroise-Paré : Estelle, Margaux, et Louise, merci de m'avoir aussi bien accueillie. Sans vous, mon inter CHU aurait été différent. Dommage que Paris soit aussi loin. **Estelle**, merci pour toutes les soirées passées en ta compagnie durant ces 6 mois de solitude, **Margaux**, ou la fille aux 365 tenues différentes, j'ai hâte de rediscuter encore séries...Et **Louise**, mon duo de choc de chirurgie, je te remercie encore pour toute cette complicité durant ces 6 mois.

Et à tous ceux que j'ai pu oublier dans ces remerciements

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	25
I. La pemphigoïde bulleuse	26
I.1. Généralités, les dermatoses bulleuses auto-immunes.....	26
I.2. Classification des dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques	26
I.3. Historique	27
I.4. Épidémiologie.....	28
I.5. Facteurs de risque.....	28
I.6. Physiopathologie	29
I.6.1. Morphologie de la jonction dermo-épidermique.....	30
I.6.2. Constituants biochimiques de la <i>jonction dermo-épidermique</i>	30
I.6.3. Protéine BP 180 et protéine BP 230.....	31
I.6.4. Pathogénie de la pemphigoïde bulleuse.....	31
I.7. Présentation clinique	32
I.7.1. Les signes de début.....	32
I.7.2. L'éruption caractéristique	33
I.7.2.1. Lésions élémentaires.....	33
I.7.2.2. La topographie.....	34
I.7.2.3. Les critères cliniques diagnostiques	34
I.7.2.4. Les formes en fonction du nombre de bulles	34
I.7.3. Les éruptions atypiques	35
I.7.4. L'évolution clinique.....	35
I.8. Diagnostic paraclinique.....	37
I.8.1. NFS	37
I.8.2. Biopsies cutanées.....	37
I.8.2.1. L'histologie	37
I.8.2.2. L'immunofluorescence directe	38
I.8.3. Examens immunosérologiques	38
I.8.3.1. Immunofluorescence indirecte	38
I.8.3.2. Immunofluorescence indirecte sur peau séparée.....	39
I.8.3.3. Les ELISA, <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>	39
I.8.4. En pratique, les recommandations	39
I.9. Diagnostics différentiels.....	40
I.9.1. Maladies bulleuses auto-immunes	40
I.9.1.1. La pemphigoïde anti p200 ou anti-laminine gamma 1	40
I.9.1.2. L'épidermolyse bulleuse acquise,	40
I.9.1.3. La dermatite herpétiforme.....	40
I.9.1.4. La dermatose bulleuse à IgA linéaires	40
I.9.2. Autres diagnostics différentiels.....	40
I.10. Thérapeutiques.....	41
I.10.1. Les recommandations actuelles	41
I.10.2. Forme multi-bulleuse.....	41
I.10.2.1. Traitement d'attaque.....	41
I.10.2.2. Traitement d'entretien.....	42
I.10.2.3. Conduite à tenir en l'absence de contrôle à 15 jours.....	42
I.10.3. Forme pauci-bulleuse.....	42

I.10.3.1. Traitement d'attaque.....	42
I.10.3.2. Traitement d'entretien.....	42
I.10.3.3. Conduite à tenir en l'absence de contrôle à 15 jours.....	42
I.10.4. Forme localisée.....	43
I.10.4.1. Traitement d'attaque.....	43
I.10.4.2. Traitement d'entretien.....	43
I.10.4.3. Conduite à tenir en l'absence de contrôle à 15 jours.....	43
I.10.5. Arrêt du traitement.....	43
I.10.6. Pemphigoïde bulleuse récidivante.....	43
I.10.6.1. Les immunosuppresseurs.....	44
I.10.6.2. Les autres thérapeutiques.....	44
II. Méthotrexate.....	46
II.1. Mode d'action.....	46
II.1.1. Effets du méthotrexate sur la réponse inflammatoire.....	47
II.2. Pharmacocinétique.....	48
II.3. Interactions médicamenteuses.....	49
II.4. Place de l'acide folique.....	49
II.5. Indications du méthotrexate en dermatologie.....	50
II.5.1. AMM.....	50
II.5.2. Hors AMM.....	50
II.6. Indications du méthotrexate hors dermatologie.....	50
II.7. Contre-indications.....	51
II.8. Effets secondaires.....	51
II.8.1. Toxicité hématologique.....	51
II.8.2. Toxicité hépatique.....	52
II.8.3. Nausées.....	52
II.8.4. Toxicité pulmonaire.....	53
II.8.5. Autres toxicités.....	53
II.9. Bilan pré-thérapeutique.....	53
II.10. Suivi clinique et biologique sous méthotrexate.....	54
III. L'étude : analyse rétrospective sur l'efficacité et la tolérance du méthotrexate associé aux dermocorticoïdes dans la pemphigoïde bulleuse au CHU de Limoges.....	56
III.1. Matériels et méthodes.....	56
III.1.1. Objectif principal.....	56
III.1.2. Objectifs secondaires.....	56
III.1.3. Schéma de l'étude.....	56
III.1.4. Population étudiée.....	56
III.1.4.1. Critères d'inclusion.....	56
III.1.4.2. Critères d'exclusion.....	57
III.1.5. Schéma de l'étude.....	57
III.1.5.1. Sélection des patients.....	57
III.1.5.2. Procédure d'inclusion des patients.....	57
III.1.6. Recueil de données.....	57
III.1.6.1. Caractéristiques du patient.....	57
III.1.6.2. Caractéristiques de la pemphigoïde bulleuse.....	58
III.1.6.3. Caractéristiques du traitement.....	58
III.1.7. Critère de jugement principal.....	59

III.1.8. Critères de jugements secondaires	59
III.1.9. Analyse statistique	59
III.2. Résultats	59
III.2.1. Caractéristiques des patients	59
III.2.2. Caractéristiques des pemphigoïdes bulleuses	60
III.2.3. Taux de réponse à la consultation de 1 mois	62
III.2.4. Taux de réponse à la consultation de 3, 6 et 12 mois.....	62
III.2.5. Analyse en sous-groupes : taux de réponse en fonction de la sévérité de la pemphigoïde bulleuse.....	63
III.2.6. Analyse en sous-groupes : taux de réponse en fonction du profil antigénique....	63
III.2.7. Survie globale et survie sans récurrence	64
III.2.8. Méthotrexate	65
III.2.8.1. Dosage et galénique.....	65
III.2.8.2. Durée médiane d'utilisation du méthotrexate et des dermocorticoïdes.....	65
III.2.9. Tolérance et effets secondaires	65
III.2.10. Récurrence après l'arrêt du méthotrexate	67
IV. Discussion	68
IV.1. La méthode	68
IV.2. Les résultats.....	68
IV.2.1. Caractéristiques de notre population.....	68
IV.2.2. Caractéristiques de la maladie.....	69
IV.2.3. Critère de jugement principal - Taux de réponse complète à 1 mois de méthotrexate.....	70
IV.2.4. Taux de réponse complète à 3 mois, 6 mois et 12 mois.....	70
IV.2.5. Analyses en sous-groupes.....	71
IV.2.6. Mortalité et survie	71
IV.2.7. Le méthotrexate.....	72
IV.2.8. Récurrence après l'arrêt du méthotrexate.....	73
IV.2.9. Coût du traitement à moyen et long terme	74
Conclusion	75
Références bibliographiques.....	76
Serment d'Hippocrate	87

Table des illustrations

Figure 1 : Représentation schématique des étages de la peau atteints en fonction des DBAI	26
Figure 2 : Classification des Dermatoses Bulleuses Auto Immunes sous épidermiques (2) .	27
Figure 3 : Schéma de la jonction dermo-épidermique et ses constituants (37).....	31
Figure 4 : Éruption urticarienne débutante (collection service de dermatologie – Limoges)..	32
Figure 5 : Bulles tendues sur fond érythémateux (collection service de dermatologie - Limoges).....	33
Figure 6 : Éruption bulleuse avec plaques érythémateuses : pemphigoïde bulleuse (collection service de dermatologie – Limoges).....	33
Figure 7 : Érosions post-bulleuses (collection service de dermatologie – Limoges)	34
Figure 8 : Forme dyshidrosique (collection service de dermatologie-Limoges).....	35
Figure 9 : Score BPDAI (43)	36
Figure 10 : Histologie d'une bulle sous épidermique (Collection service de dermatologie – Limoges).....	37
Figure 11 : Examen en immunofluorescence directe d'une biopsie en peau péri-lésionnelle. Marquage linéaire de la JDE (47).....	38
Figure 12 : Structure chimique de l'acide folique (en haut) et de son analogue, le méthotrexate (en bas) (80).....	46
Figure 13 : Mécanisme d'action du méthotrexate (80).....	47
Figure 14 : Médicaments à risque d'interaction avec le méthotrexate utilisé à 20 mg/semaine (83)	49
Figure 15 : Survie globale au diagnostic	64
Figure 16 : Survie sans récurrence après introduction du méthotrexate.....	64
Figure 17 : Distribution des dosages de méthotrexate	65
Figure 18 : Répartition des effets secondaires	66
Figure 19 : Répartition des taux d'hémoglobine des patients avec anémie	66
Figure 20 : Répartition du taux d'effets secondaires en fonction du dosage du méthotrexate	67

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients	60
Tableau 2 : Caractéristiques des pemphigoïdes bulleuses.....	61
Tableau 3 : Tests immuno-sérologiques utilisés et leurs résultats	61
Tableau 4 : Profil antigénique des 41 pemphigoïdes bulleuses testées par ELISA.....	62
Tableau 5 : Taux de réponse complète à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois du début du méthotrexate	63
Tableau 6 : Taux de réponse complète en fonction du profil antigénique BP 180 +	63

Introduction

La pemphigoïde bulleuse, pathologie bulleuse auto-immune la plus fréquente, est une maladie grave affectant principalement les personnes âgées. Son taux de mortalité en France est très élevé. Cette mortalité s'explique, d'une part, du fait des pathologies et comorbidités qui lui sont associées, et d'autre part, du fait des effets secondaires liés aux traitements immunosuppresseurs utilisés. La corticothérapie générale est remplacée à l'heure actuelle par la corticothérapie locale à forte dose, qui peut se révéler responsable d'effets secondaires graves à long terme. Le méthotrexate, largement utilisé en dermatologie, semble être une alternative dans le traitement d'entretien de la pemphigoïde bulleuse. Seules quelques études ouvertes se sont penchées sur son utilisation dans la pemphigoïde bulleuse.

Au vu de l'emploi régulier du méthotrexate dans certaines pemphigoïdes bulleuses dans notre service, nous avons souhaité évaluer l'efficacité et la tolérance de celui-ci dans notre cohorte de patients.

I. La pemphigoïde bulleuse

I.1. Généralités, les dermatoses bulleuses auto-immunes

On distingue deux grands groupes de dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) :

- Les dermatoses bulleuses auto-immunes **intra-épidermiques**, où la perte de cohésion des kératinocytes définissant l'acantholyse est due à l'altération des desmosomes par des autoanticorps anti-substance intercellulaire : c'est le groupe des pemphigus.
- Les dermatoses bulleuses auto-immunes **sous-épidermiques** avec perte de l'adhérence dermo-épidermique due à l'altération d'un composant de la jonction dermo-épidermique par des autoanticorps anti-membrane basale : c'est le groupe des pemphigoïdes et autres maladies de la jonction dermo-épidermique.

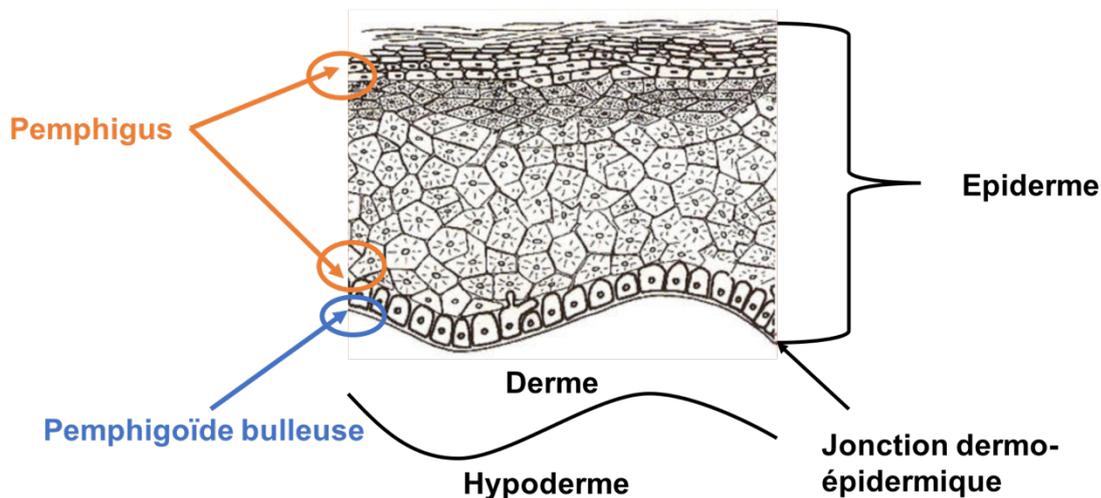


Figure 1 : Représentation schématique des étages de la peau atteints en fonction des DBAI

La pemphigoïde bulleuse est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente. Elle fait partie des dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques appelées aussi dermatoses de la jonction dermo-épidermique.

La pemphigoïde bulleuse représente 70% de celles-ci.

Les dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques représentent un groupe de maladies acquises, et non congénitales.

I.2. Classification des dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques

La pemphigoïde bulleuse appartient donc au groupe des maladies bulleuses acquises sous épidermiques, caractérisées par la production d'auto-anticorps. Ces auto-anticorps ciblent deux protéines des hémidesmosomes BPAG1 (BP 180) et BPAG2 (BP230) et sont donc

responsables d'un clivage au niveau de la jonction dermo-épidermique ayant pour conséquence clinique la formation d'une bulle cutanée. (1)

En fonction de l'aspect clinique, du terrain, et des antigènes cibles reconnus par les autoanticorps, on distingue à l'heure actuelle six maladies différentes. L'évolution et le traitement diffèrent en fonction de chaque maladie.

Ce groupe comprend donc : la pemphigoïde bulleuse, la pemphigoïde des muqueuses ou encore appelée pemphigoïde cicatricielle, la pemphigoïde gravidique, la dermatite herpétiforme, la dermatose à IgA linéaires et l'épidermolyse bulleuse acquise.

Maladie	Immunofluorescence		Immunoélectromicroscopie	Antigènes cibles ¹	Associations	Traitement
	Directe	Indirecte				
Pemphigoïde bulleuse	IgG ZMB ² linéaire	IgG ²	<i>Lamina lucida</i>	BP230 (BPAG1e), BP180 (BPAG2)	Médicaments Maladies neurologiques	Dermocorticoïdes Prednisone
Pemphigoïde des muqueuses	IgG ² ZMB linéaire	IgG ²	Filaments d'ancrage <i>Lamina lucida</i>	BP180, laminine-332 ³ , collagène type VII	Tumeurs solides ⁴	Dapsone Immunosuppresseurs
Pemphigoïde gravidique ⁵	C3 (IgG) ZMB linéaire	IgG, (FHG ⁶)	<i>Lamina lucida</i>	BP180 (BPAG2), BPAG1e/BP230	Grossesse	Dermocorticoïdes Prednisone
Dermatite herpétiforme	IgA papilles granulaires	Négative	Derme papillaire superficiel, dépôts périvasculaires	TG3, TG2	HLA B8, DRW3, DQW2 atrophie villositaire	Régime sans gluten Dapsone Sulfamides
Dermatose à IgA linéaires ⁷	IgA ² ZMB linéaire	IgA ² (ou négative)	<i>Lamina lucida</i> ou sous <i>Lamina densa</i>	LABD97, LAD-1, (BP180/BPAG2, BP230/BPAG1e, collagène type VII)	Médicaments Lymphomes (?)	Dapsone Sulfamides Prednisone
Épidermolyse bulleuse acquise	IgG ² ZMB linéaire	IgG ² ou négative	Sous <i>lamina densa</i>	Collagène type VII	Crohn, RCH, SLE, autres	Prednisone Immunosuppresseurs

1. Antigènes cibles principaux. Dans certains cas, autres réactivités également décrites.
2. ZMB : zone de la membrane basale, présence possible d'autres classes d'Ig.
3. Le plus fréquemment réactivité avec la chaîne $\alpha 3$ (200 et 165 kDa).
4. Risque probablement augmenté chez les malades ayant des autoanticorps antilaminine-332.
5. Anciennement appelée *herpes gestationis*.
6. FHG : facteur *herpes gestationis*.
7. Individualisation controversée.

Figure 2 : Classification des Dermatoses Bulleuses Auto Immunes sous épidermiques (2)

I.3. Historique

La naissance officielle de l'entité « pemphigoïde bulleuse » a lieu en février 1953 par *Lever* dans le journal intitulé *Medecine* (3).

Cependant, déjà, en 1943, *Achille Civatte* décrivait l'acantholyse¹ du pemphigus, et la distinguait des maladies bulleuses auto-immunes sous épidermiques.

Lever et *al* mettent en évidence en 1965 des anticorps IgG dirigés contre la membrane basale de l'épiderme sur la peau par immunofluorescence directe et dans le sang par immunofluorescence indirecte (4).

Mais ce n'est qu'en 1981 et 1986 que les antigènes BP 230 et BP 180 sont identifiés par *Stanley et al* et *Labib et al*.

¹ Acantholyse : perte de cohésion des kératinocytes, les cellules de l'épiderme. Elle provoque un décollement cutané formant des bulles dites *flashes*, comme dans le pemphigus.

I.4. Épidémiologie

Comme exposé précédemment, la pemphigoïde bulleuse est la dermatose bulleuse auto-immune acquise la plus fréquente. Son incidence annuelle a été multipliée par 3 en 10 ans, soit actuellement 25 à 30 nouveaux cas par an par million d'habitants (5–7).

En effet, en 2005, l'incidence globale de la pemphigoïde bulleuse était de 21,7 cas par an par millions d'habitants (6), contre 7 cas par an par million d'habitants en France en 1995 (5).

L'incidence de la pemphigoïde bulleuse a récemment été calculée en Allemagne à 59 cas par an par million d'habitants (8).

Elle touche principalement les personnes âgées, sans prédominance d'ethnie, avec un âge moyen au diagnostic de 83 ans (6). Elle touche très rarement l'enfant.

L'incidence de la pemphigoïde bulleuse croît avec l'âge de la population, plus l'âge de la population augmente, plus l'incidence augmente (6,9) . Dans l'étude française, le taux d'incidence de pemphigoïde bulleuse était respectivement de 162 cas par million d'habitants et par an pour la population des 70 ans, de 329 pour les populations de 80 ans et de 507 cas par million d'habitants par an pour les populations de 85 ans et plus (6).

L'augmentation de l'incidence de la pemphigoïde bulleuse peut être expliquée par plusieurs facteurs :

- Le vieillissement de la population
- L'augmentation de l'incidence des pathologies neurologiques et notamment les démences dans la population générale
- L'augmentation de la prescription de médicaments psychotropes inducteurs.

Le taux de mortalité des patients atteints de pemphigoïde bulleuse reste élevé, avec un taux de mortalité dans la première année suivant le diagnostic, variant de 19 à 41 % (10–16).

Une cohorte rétrospective de Kridin récente de 2015 retrouve un taux de mortalité à 1 an de 26,9%, soit un taux 3 fois plus élevé que celui de la population générale étudiée (17).

I.5. Facteurs de risque

- **Âge** : L'incidence de la pemphigoïde bulleuse augmente avec l'âge de la population étudiée (6,9). Le mauvais pronostic est lié à l'âge avancé des patients. L'âge et l'état général des patients sont les facteurs pronostiques majeurs. En effet, dans une étude française de 2005, la survie à un an était de plus de 90 % chez les patients âgés de moins de 83 ans et en bon état général, contre seulement 40 % chez les patients âgés de plus de 83 ans et en mauvais état général (14). Une méta-analyse de mars 2017 reprenant 14 études confirme que l'âge avancé est un facteur de mauvais pronostic (10).
- **Maladies neurologiques** : Plusieurs études ont montré que des maladies neurologiques dégénératives étaient des facteurs de risque de pemphigoïde bulleuse, notamment les accidents vasculaires cérébraux, les démences, la maladie de Parkinson, les troubles bipolaires et la sclérose en plaques (18,19). La prévalence des comorbidités neurologiques chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse varie entre 28 % et 56% (20–23). Une étude récente de 2017

confirme que la démence ou les AVC concomitants à la maladie ont une influence péjorative sur la survie du patient (10).

- **Médicaments** : Concernant les causes médicamenteuses, le nombre de médicaments inducteurs de pemphigoïde bulleuse augmente. Les plus fréquemment rencontrés sont les diurétiques (diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques, spironolactone), les psychotropes et les antidiabétiques oraux (gliptines encore appelées inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4) (24,25).
 - **Les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (IDPP-4)**, antidiabétiques oraux sont impliqués dans le développement de la pemphigoïde bulleuse (26–28). Et notamment, la vildagliptine augmenterait le risque de pemphigoïde bulleuse (26,27). En effet, auparavant, le rôle de cet antidiabétique oral dans le déclenchement de la pemphigoïde bulleuse reposait sur des cas rapportés (29,30), et sur des bases de données de cas signalés à la pharmacovigilance. Mais depuis 2016, plusieurs études observationnelles confirment le risque accru de pemphigoïde bulleuse sous IDPP-4. Dans l'étude de Benzaquen, le risque de développer une pemphigoïde bulleuse sous IDPP4 par rapport à la population générale est multipliée par 2,64 et par 3,57 avec notamment la vildagliptine (27). Le mécanisme pathologique sous-jacent entre la pemphigoïde bulleuse et l'IDPP4 reste mal élucidé à l'heure actuelle.
 - **Les psychotropes** : Les psychotropes et notamment les neuroleptiques, augmentent le risque de développer une pemphigoïde bulleuse (25,31).
 - **Les immunothérapies** : Les nouveaux traitements pour les cancers solides et notamment le mélanome métastatique sont de plus en plus prescrits. Plusieurs cas de pemphigoïdes bulleuses ont été rapportés sous immunothérapies (anti PD-1) (32,33).
 - **Les autres médicaments inducteurs** : De nombreux autres cas de pemphigoïdes induites sont rapportés. Une revue de la littérature récente réalise une liste de l'ensemble des médicaments décrits comme inducteurs de pemphigoïde bulleuse (34).
- **Cancers solides et hémopathies** : une méta analyse de 8 études ne montre pas d'association entre cancers et pemphigoïde bulleuse (35).

I.6. Physiopathologie

La formation d'une bulle sous épidermique peut résulter d'un défaut primaire (cause génétique) ou d'un défaut secondaire (cause immunologique, métabolique, enzymatique ou toxique) des systèmes de cohésion entre le derme et l'épiderme.

Dans la pemphigoïde bulleuse, il s'agit d'un défaut secondaire des systèmes de cohésion entre le derme et l'épiderme.

L'adhérence dermo-épidermique est sous la dépendance de la *jonction dermo-épidermique*, qui est une structure macromoléculaire hautement spécialisée à l'interface de l'épiderme et du derme. Cette *jonction dermo-épidermique* est composée de différents types de collagène, de protéoglycanes, de glycoprotéines et de protéines liant le calcium. Ces molécules sont produites en majorité par les kératinocytes. Elles forment des réseaux supramoléculaires très organisés, qui assurent le maintien de la cohésion entre le derme et l'épiderme.

I.6.1. Morphologie de la jonction dermo-épidermique

Elle est constituée par 3 compartiments allant de l'épiderme vers le derme (figure 3) :

- **La membrane cytoplasmique basale des kératinocytes de la couche basale.** Elle contient les hémidesmosomes, qui eux, comportent une plaque cytoplasmique en contact avec la membrane basale
- **La membrane basale ou lame basale**, divisée en la lamina lucida et la lamina densa.
- **Le derme papillaire superficiel** avec réseaux fibreux dermiques. Cette zone se confond avec le collagène du derme.

I.6.2. Constituants biochimiques de la jonction dermo-épidermique

- **Les hémidesmosomes** sont des complexes multi-protéiques formés de composants cytoplasmiques et transmembranaires (36).
 - o **Les protéines cytoplasmiques** comprennent l'antigène de la pemphigoïde bulleuse 230 (protéine BP 230) et la plectine. Elles sont toutes deux impliquées dans l'ancrage des filaments de cytokératines à la plaque cytoplasmique des hémidesmosomes.
 - o **Les deux composants transmembranaires**, comprennent l'antigène de la pemphigoïde bulleuse 180 (protéine BP 180) et l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ qui assurent l'interaction des kératinocytes basaux avec les protéines de la lame basale.
- **La lame basale** : son organisation supramoléculaire dépend de deux réseaux principaux, l'un formé de laminines (notamment de la laminine-332 et laminine-311), et l'autre formé autour du collagène de type IV.

Pour schématiser plus simplement, on peut dire que la *jonction dermo-épidermique* est composée de protéines qui pour certaines jouent le rôle de cordes et pour les autres le rôle de colle.

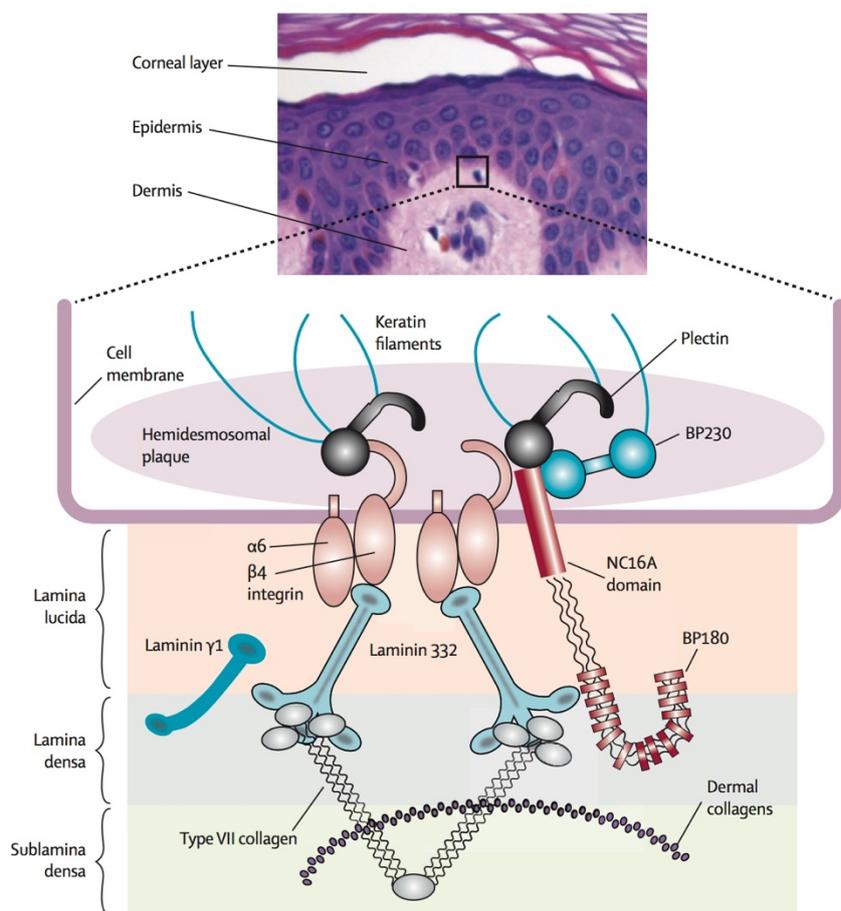


Figure 3 : Schéma de la jonction dermo-épidermique et ses constituants (37)

I.6.3. Protéine BP 180 et protéine BP 230

La protéine BP 180 appelée encore *BPAG2* ou *collagène de type XVII*, est une protéine transmembranaire de structure collagénique. Elle sert de molécule d'adhésion en se liant à la laminine 332 de la matrice extracellulaire. Le sous-domaine NC16A de BP180 (cf. figure 3) contient les épitopes immunodominants reconnus par les autoanticorps circulants. Le caractère pathogène des anticorps anti-NC16A de BP180 a bien été établi (38,39)

La protéine BP 230 appelée aussi *BPAG1-e*, *isoforme épithéliale de BPAG1*, est une molécule intracellulaire de la plaque hémidesmosomale. Elle est impliquée dans l'ancrage des filaments de kératine (37,38).

I.6.4. Pathogénie de la pemphigoïde bulleuse

La pemphigoïde bulleuse est donc liée à des autoanticorps dirigés contre ces deux protéines : la **protéine BP180** et la **protéine BP230**.

Des lymphocytes B apparaissent et sécrètent les autoanticorps anti-BP180. Ces autoanticorps se lient spécifiquement à leur antigène cible, la protéine BP 180.

Le complexe BP180 – anticorps anti-BP180 va entraîner l'activation du complément et le recrutement d'un infiltrat inflammatoire de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles en libérant des anaphylatoxines et des enzymes protéolytiques. Ces enzymes agissent sur la partie extracellulaire de BP180 et sur les autres protéines de la matrice extracellulaire. Elles provoquent donc un clivage dermo-épidermique. Les différentes cellules inflammatoires

(macrophages, neutrophiles, mastocytes et éosinophiles) participent aussi aux dégâts tissulaires en sécrétant de nombreuses cytokines, notamment l'IL-4, IL-5, IL-8, IL-17 (38,40).

Par rapport aux autoanticorps anti-BP180, les anticorps anti-BP230, ne semblent pas avoir un rôle primaire dans les premières étapes. Mais ils contribuent à l'amplification des dégâts tissulaires.

I.7. Présentation clinique

I.7.1. Les signes de début

Les premiers symptômes sont souvent aspécifiques et trompeurs. La pemphigoïde bulleuse débute par un prurit chronique, souvent insomniant, associé à des excoriations. La maladie peut également débiter par des lésions eczématiformes ou urticariennes récidivantes.

Ce tableau débutant, peu spécifique, sans bulle appelé pemphigoïde *incipiens* représente 20% des cas (6,7).



Figure 4 : Éruption urticarienne débutante (collection service de dermatologie – Limoges)

I.7.2. L'éruption caractéristique

I.7.2.1. Lésions élémentaires

A la phase d'état, l'éruption est faite de bulles tendues, à contenu clair, sans signe de Nikolsky². Les bulles sont souvent de grande taille (de 0,5 centimètre à plusieurs centimètres). Elles surviennent généralement en bordure de plaques érythémateuses mais peuvent aussi apparaître en peau saine. Les bulles sont accompagnées de plaques érythémateuses, pseudo-urticariennes, de croûtes et d'érosions post bulleuses. Le prurit est souvent important.



Figure 5 : Bulles tendues sur fond érythémateux (collection service de dermatologie - Limoges)



Figure 6 : Éruption bulleuse avec plaques érythémateuses : pemphigoïde bulleuse (collection service de dermatologie – Limoges)

² Décollement cutané provoqué par le frottement appuyé de la peau saine, il traduit un décollement intra-épidermique.



Figure 7 : Érosions post-bulleuses (collection service de dermatologie – Limoges)

I.7.2.2. La topographie

Les lésions sont souvent symétriques et atteignent préférentiellement les faces de flexion des membres, la face antéro-interne des cuisses et l'abdomen. En principe, la muqueuse buccale n'est pas atteinte.

I.7.2.3. Les critères cliniques diagnostiques

Les critères cliniques sont au nombre de quatre :

- Absence de cicatrice atrophique
- Respect de la tête et du cou
- Absence d'atteinte des muqueuses
- Age supérieur à 70 ans.

Si 3 sur 4 des critères sont présents, on peut poser le diagnostic de pemphigoïde bulleuse avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 83% (41).

I.7.2.4. Les formes en fonction du nombre de bulles

Plusieurs formes cliniques sont distinguées au moment du diagnostic, en fonction du nombre de bulles quotidiennes :

- **Forme localisée ou limitée** : moins de 10 nouvelles bulles par jour sur une seule zone anatomique.
- **Forme multi-bulleuse** : 10 nouvelles bulles ou plus par jour sur plusieurs sites anatomiques.
- **Forme pauci bulleuse** : moins de 10 bulles par jour sur plusieurs sites anatomiques.

I.7.3. Les éruptions atypiques

Les formes atypiques sont nombreuses. Les plus fréquentes sont les formes dyshydrosiformes, avec des bulles localisées sur les régions palmo-plantaires, les formes vésiculeuses, les formes prurigo-like, à type de prurigo nodulaire. Ces formes ne représentent pas des formes débutantes mais sont belle et bien des formes constituées.



Figure 8 : Forme dyshydrosique (collection service de dermatologie-Limoges)

I.7.4. L'évolution clinique

Les lésions guérissent sans cicatrice, les bulles peuvent parfois laisser des grains de milium³ ou des macules pigmentées.

Un score clinique d'activité de la maladie existe, le score **BPDAI (Bullous Pemphigoid Disease Area Index)**. Ce score est peu utilisé en pratique clinique pour le suivi de la maladie du fait du trop grand nombre de critères étudiés sur l'atteinte muqueuse. Cependant, une étude démontre une bonne fiabilité et une bonne validité de ce score (42)

³ Grains de milium : microkystes

BULLOUS PEMPHIGOID DISEASE AREA INDEX (BPDAI)					
SKIN	ACTIVITY		ACTIVITY		DAMAGE
Anatomical location	Erosions/Blisters	Number of lesions if<3	Urticaria/Erythema/other	Number of lesions if<3	Pigmentation/Other
	0 absent		0 absent		
	1 1-3 lesions, none >1cm diameter		1 1-3lesions, none > 6cm diameter		
	2 1-3 lesions, at least one > 1cm diameter		2 1-3 lesions, at least one lesion > 6cm diameter		
	3 >3 lesions, none > 2cm diameter		3 > 3 lesions, or at least one lesion >10cm		
	5 >3lesions,and at least one > 2cm		5 > 3lesions and at least one lesion > 25cm		
	10 > 3lesions, and at least one lesion >5cm diameter or entire area		10 3 lesions, and at least one lesion > 50 cm diameter or entire area		
Head					
Neck					
Chest					
Left arm					
Right arm					
Hands					
Abdomen					
Genitals					
Back/Buttocks					
Left leg					
Right leg					
Feet					
Total Skin	/120		/120		
MUCOSA	Erosions/Blisters				
	1 1 lesion				
	2 2-3 lesions				
	5 >3lesions, or 2 lesions > 2cm				
	10 Entire area				
Eyes					
Noses					
Buccal mucosa					
Hard palate					
Soft palate					
Upper gingiva					
Lower gingiva					
Tongue					
Floor of mouth					
Labial mucosa					
Posterior Pharynx					
Anogenital					
Total Mucosa	/120				

Figure 9 : Score BPDAI (43)

I.8. Diagnostic paraclinique

I.8.1. NFS

L'hémogramme montre fréquemment une hyperéosinophilie.

I.8.2. Biopsies cutanées

Deux biopsies cutanées sont réalisées pour le diagnostic de pemphigoïde bulleuse :

- L'une réalisée en pleine bulle cutanée pour analyse histologique.
- L'autre réalisée sur la peau péri-lésionnelle non bulleuse pour analyse par immunofluorescence directe.

I.8.2.1. L'histologie

L'examen histologique d'une bulle montre un décollement sous-épidermique sans nécrose de l'épiderme, et sans acantholyse⁴. Son contenu est fibrineux et cellulaire (riche en polynucléaires neutrophiles et éosinophiles). Il montre également un infiltrat dermique qui est inflammatoire, composé de polynucléaires éosinophiles, d'histiocytes et de lymphocytes. La présence de micro abcès papillaires à polynucléaires éosinophiles n'est pas constante. Dans les formes de pemphigoïdes bulleuses débutantes, seule une image de margination des polynucléaires éosinophiles le long de la jonction dermo-épidermique est évocatrice de la maladie.

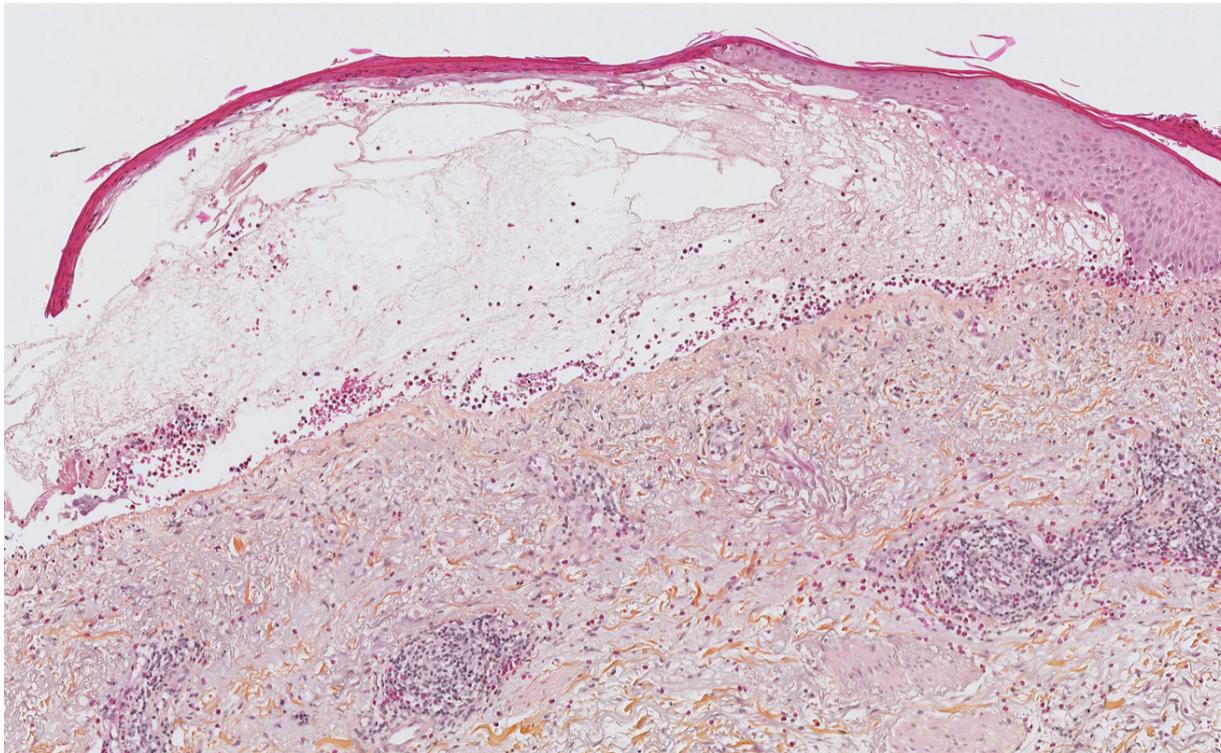


Figure 10 : Histologie d'une bulle sous épidermique (Collection service de dermatologie – Limoges)

⁴ Perte de la cohésion entre les cellules épidermiques.

I.8.2.2. L'immunofluorescence directe

L'immunofluorescence directe est une technique d'immunohistologie. Elle permet la détection d'antigènes en appliquant des anticorps couplés à des marqueurs fluorescents sur des coupes de prélèvements de peau péri-bulleuse.

L'immunofluorescence directe est réalisée en peau péri-lésionnelle. Deux moyens de conservation sont possibles. La biopsie cutanée est soit conservée dans du milieu de Michel, soit immédiatement congelée dans l'azote liquide.

Dans la pemphigoïde bulleuse, l'immunofluorescence directe met en évidence des dépôts linéaires d'IgG (IgG4 et 1) et/ou de C3 le long de la jonction dermo-épidermique (44,45).

L'immunofluorescence directe a une sensibilité de 90,8% et une spécificité de 98% dans le diagnostic de pemphigoïde bulleuse (46).

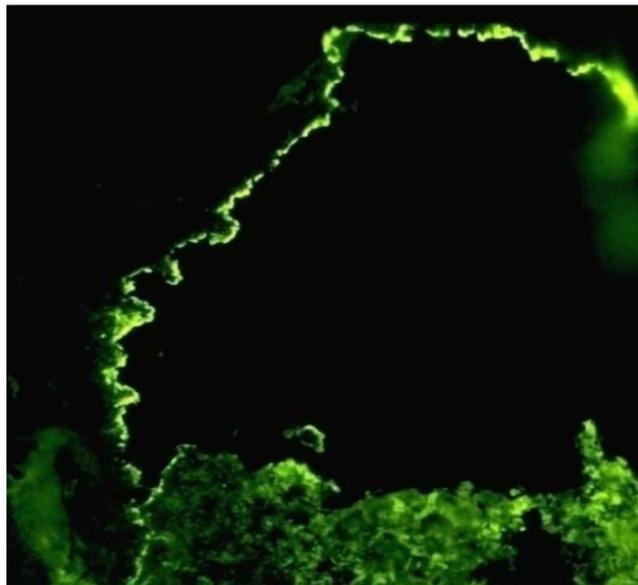


Figure 11 : Examen en immunofluorescence directe d'une biopsie en peau péri-lésionnelle. Marquage linéaire de la JDE (47)

I.8.3. Examens immunosérologiques

La recherche des auto-anticorps s'effectue dans le sérum. Deux techniques sont utilisées pour la recherche d'anticorps dirigés contre des protéines du derme ou de l'épiderme. Le dépistage sérologique se fait soit par immunofluorescence indirecte (IFI) (méthode sensible mais peu spécifique) soit par test ELISA, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (technique plus spécifique). La commercialisation de kits ELISA a facilité la détection d'auto-anticorps et, est aujourd'hui une technique de plus en plus utilisée au vu de sa sensibilité et de sa spécificité. Cependant, les kits ELISA restent onéreux et des centres utilisent encore l'IFI.

I.8.3.1. Immunofluorescence indirecte

L'objectif est de mettre en évidence *in vitro* la présence d'auto-anticorps circulants. Le sérum à tester est mis en contact avec des substrats exprimant les antigènes cibles. Le substrat utilisé est constitué de la peau humaine normale. Si le sérum à tester contient des auto-anticorps dirigés contre des protéines cutanées, les auto-anticorps vont se fixer au substrat. Une seconde incubation avec des anticorps fluorescents anti-immunoglobulines humaines permet d'identifier et de localiser la fixation.

L'immunofluorescence indirecte détecte des anticorps anti membrane-basale dans le sérum, sans analyse de leur spécificité. Elle est positive dans 70 à 80 % des cas de pemphigoïde bulleuse (46).

I.8.3.2. Immunofluorescence indirecte sur peau séparée

Il s'agit d'une modification de la technique d'immunofluorescence indirecte classique. Le derme et l'épiderme du substrat sont séparés artificiellement pour préciser si les autoanticorps se fixent sur le « toit » ou sur le « plancher » de la bulle formée.

En incubant au préalable la peau normale dans une solution concentrée de chlorure de sodium (NaCl), l'épiderme se sépare du derme au niveau de la zone de la *lamina lucida*. Les antigènes de la jonction dermo-épidermique sont donc plus accessibles, et donc permet d'augmenter la sensibilité de détection des anticorps (37,38).

I.8.3.3. Les ELISA, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

La technique ELISA est largement utilisée depuis la commercialisation de kits prêts à l'emploi. Elle permet de caractériser la cible antigénique des auto-anticorps.

On utilise des protéines recombinantes purifiées correspondant à un antigène cible ou à un fragment d'antigène cible.

Pour la pemphigoïde bulleuse, on utilise des fragments contenant les épitopes immunodominants des autoantigènes BP 180 et BP 230.

Le kit le plus utilisé pour la détection d'auto anticorps contre BP 180 n'utilise que le domaine NC16A de BP180 (37,38,48)

La sensibilité du test ELISA BP 180 dans le diagnostic de pemphigoïde bulleuse est de 80% et sa spécificité est de 90% (37,38)

La sensibilité du test ELISA BP 230 dans le diagnostic de pemphigoïde bulleuse est de 60% et sa spécificité de 100% (49)

L'utilisation combinée des tests ELISA-BP180 et ELISA-BP230 augmente peu la sensibilité du test. La réalisation du test ELISA-BP230 n'est recommandée que si le test ELISA-BP180 est négatif (48).

I.8.4. En pratique, les recommandations

Les prélèvements sérologiques recommandés sont :

- La recherche d'anticorps anti-PB180 (domaine NC16A) et d'anticorps anti-PB-230 par test ELISA.
- Si le test ELISA n'est pas disponible :
 - Soit IFI standard : recherche d'anticorps sériques anti-membrane basale de l'épiderme (peu spécifiques). Ces anticorps sont retrouvés dans 80% des cas.
 - Ou IFI sur peau humaine normale clivée par le NaCl molaire : recherche d'anticorps sériques anti-membrane basale se fixant au toit (versant épidermique) de la zone de clivage

I.9. Diagnostics différentiels

Le diagnostic de pemphigoïde bulleuse est facile dans les cas typiques, cependant, certaines maladies peuvent poser des problèmes diagnostics.

I.9.1. Maladies bulleuses auto-immunes

I.9.1.1. La pemphigoïde anti p200 ou anti-laminine gamma 1

Il s'agit d'une entité plus récente, elle ressemble cliniquement à une pemphigoïde bulleuse, mais survient chez des patients plus jeunes. Elle est souvent associée au psoriasis. Son diagnostic se fait grâce à l'immunotransfert qui montre une réactivité avec une protéine dermique de 200kDa correspondant à la chaîne gamma 1 de la laminine.

I.9.1.2. L'épidermolyse bulleuse acquise,

Il s'agit d'une maladie très rare, environ dix fois moins fréquente que la pemphigoïde bulleuse (5,50). C'est une maladie bulleuse auto-immune de la jonction dermo-épidermique caractérisée par la production d'autoanticorps dirigés contre le collagène VII, une protéine de 290 kDa formant les fibrilles d'ancrage du derme superficiel. La forme inflammatoire se traduit par des bulles sur peau érythémateuse ou urticarienne. Les bulles prédominent sur le tronc et les parties supérieures des membres. La distinction avec la pemphigoïde bulleuse repose donc sur l'analyse en immunofluorescence directe d'une biopsie cutanée de peau clivée par le NaCl, l'immunofluorescence indirecte sur peau humaine séparée, et l'ELISA. L'immunofluorescence directe à fort grossissement montre un patron spécifique à l'épidermolyse bulleuse acquise (dentelé « en u »), contrairement aux maladies du groupe des pemphigoïdes qui ont un patron dentelé « en n ») (51,52).

I.9.1.3. La dermatite herpétiforme

La dermatite herpétiforme est rare en Europe. Elle est caractérisée par une éruption papulo-vésiculeuse touchant avec prédilection les faces d'extension des membres. L'âge moyen au diagnostic est 40 ans. Elle est due à des anticorps anti-transglutaminase épidermique (TG3), molécule voisine de la transglutaminase tissulaire (TG2), autoantigène de la maladie cœliaque. Elle se différencie de la pemphigoïde bulleuse par l'image histologique de micro abcès à neutrophiles au sommet des papilles

I.9.1.4. La dermatose bulleuse à IgA linéaires

Il s'agit de la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente dans l'enfance. Quand elle touche les adultes, elle apparaît à partir de 50 ans. L'éruption est polymorphe avec des bulles de taille variable. La dermatose à IgA linéaires peut être induite par des médicaments notamment la vancomycine. Les dermatoses à IgA linéaires médicamenteuses représentent 40 % des dermatose à IgA linéaires chez l'adulte et sont souvent plus sévères (53). Les dépôts fins et linéaires d'IgA le long de la membrane basale de l'épiderme mis en évidence par l'immunofluorescence directe cutanée définissent la maladie.

I.9.2. Autres diagnostics différentiels

L'érythème polymorphe, la gale, les dermatoses prurigineuses du sujet âgé font partie des diagnostics différentiels mais seront facilement écartés par l'histologie et la négativité de l'immunofluorescence directe.

I.10. Thérapeutiques

I.10.1. Les recommandations actuelles

La prise en charge des pemphigoïdes bulleuses est bien établie, avec une actualisation de la conduite à tenir dans le Protocole National De Soins (PNDS) – Pemphigoïde Bulleuse d'avril 2016.

Le traitement a trois objectifs :

- Traiter l'éruption bulleuse et limiter l'apparition de récurrences
- Améliorer la qualité de vie des patients
- Limiter les effets secondaires des traitements.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique initiale des formes étendues nécessite une hospitalisation dans un service de dermatologie. Dans les formes pauci-lésionnelles ou localisées, le bilan paraclinique à visée diagnostique et le suivi clinique peuvent être réalisés en ambulatoire en fonction du degré d'autonomie du malade.

Le traitement varie en fonction de la sévérité de la maladie. Il se compose invariablement en deux temps avec tout d'abord un traitement d'attaque et ensuite un traitement d'entretien.

La base du traitement initial pour toutes les formes de pemphigoïdes bulleuses est la corticothérapie locale par propionate de clobétasol, associée à l'utilisation de bains contenant des antiseptiques et/ou de l'amidon de blé. Mais la corticothérapie locale au long cours est responsable d'effets indésirables non négligeables comme l'atrophie cutanée, responsable d'infection.

En cas de lésions érosives étendues, des pansements non adhérents types interfaces ou silicones doivent être utilisés, pour réduire la surinfection, et faciliter la cicatrisation des lésions érosives.

I.10.2. Forme multi-bulleuse

Pour rappel, la forme multi-bulleuse se définit par la présence de 10 bulles ou plus par jour survenant sur plusieurs sites anatomiques.

I.10.2.1. Traitement d'attaque

Le traitement d'attaque est basé sur l'application quotidienne de propionate de clobétasol (Dermoval®) : 30 grammes par jour en 1 ou 2 applications sur tout le corps, sauf le visage. La dose quotidienne peut être diminuée à 20 grammes par jour si le patient pèse moins de 45kgs.

Le traitement est à poursuivre durant 15 jours après le contrôle de la maladie (disparition des bulles et cicatrisation des érosions post bulleuses).

Après cette durée d'application quotidienne de propionate de clobétasol, une décroissance progressive est instaurée de la façon suivante :

- Traitement quotidien le premier mois
- Traitement tous les deux jours le deuxième mois
- Traitement 2 fois par semaine le troisième mois
- Traitement 1 fois par semaine le quatrième mois.

I.10.2.2. Traitement d'entretien

Deux options sont possibles après quatre mois de traitement :

- Soit poursuivre un traitement d'entretien une fois par semaine pendant 9 à 12 mois puis arrêter le traitement.
- Soit arrêter le traitement, mais avec un risque accru de rechute.

I.10.2.3. Conduite à tenir en l'absence de contrôle à 15 jours

Pour rappel, le contrôle des lésions est défini par la survenue quotidienne de 2 bulles ou moins et le début de cicatrisation des érosions.

La conduite à tenir en l'absence de réponse au traitement est soit :

- Augmenter la dose de propionate de clobétasol à 4 tubes /jour soit 40 grammes
- Soit, discuter le passage à un traitement systémique par corticothérapie générale (0,5 mg/kg/jr) et / ou l'administration d'un immunosuppresseur : méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil.

I.10.3. Forme pauci-bulleuse

Pour rappel, la forme pauci bulleuse se définit par la présence de moins de 10 bulles par jour survenant sur plusieurs sites anatomiques.

I.10.3.1. Traitement d'attaque

Le traitement d'attaque est basé sur l'application quotidienne de propionate de clobétasol à la dose de 20 grammes par jour en une application sur tout le corps sauf le visage. La dose peut être réduite à 10 grammes par jour chez les patients pesant moins de 45kgs.

Le traitement est à poursuivre durant 15 jours après le contrôle de la maladie (disparition des bulles et cicatrisation des érosions post bulleuses).

Le schéma de décroissance est identique à celui des formes multi-bulleuses.

I.10.3.2. Traitement d'entretien

Deux options sont possibles après 4 mois de traitement :

- Soit poursuivre un traitement d'entretien une fois par semaine pendant 9 mois puis arrêter le traitement,
- Soit arrêter le traitement, mais avec un risque accru de rechute.

I.10.3.3. Conduite à tenir en l'absence de contrôle à 15 jours

La conduite à tenir en l'absence d'efficacité du traitement d'attaque est :

- D'augmenter le nombre de tubes de Dermoval[®] à 3 voire 4 tubes/jour,
- Et de discuter l'association à du méthotrexate, ou aux cyclines (doxycycline 200 mg/jour).

I.10.4. Forme localisée

Pour rappel, la forme localisée se définit par la présence quotidienne de moins de 10 nouvelles bulles survenant sur un seul territoire anatomique.

I.10.4.1. Traitement d'attaque

Le traitement d'attaque est basé sur l'application quotidienne de propionate de clobétasol à la dose de 10 grammes par jour en une application sur la zone atteinte.

Le traitement est à poursuivre durant 15 jours après le contrôle de la maladie (disparition des bulles et cicatrisation des érosions post bulleuses).

Le schéma de décroissance est identique à celui des formes multi-bulleuses et des formes pauci-bulleuses.

I.10.4.2. Traitement d'entretien

Deux options sont possibles après 4 mois de traitement :

- Soit poursuivre un traitement d'entretien une fois par semaine pendant 9 mois puis arrêter le traitement,
- Soit arrêter le traitement, mais avec un risque accru de rechute.

I.10.4.3. Conduite à tenir en l'absence de contrôle à 15 jours

La conduite à tenir en l'absence d'efficacité du traitement d'attaque est :

- D'augmenter le nombre de tubes de DERMOVAL® à 2 voire 3/jour,
- Et de discuter l'association à du méthotrexate, ou aux cyclines (doxycycline 200 mg/jour).

I.10.5. Arrêt du traitement

La durée du traitement est en moyenne d'un an, sauf chez les pemphigoïdes bulleuses récidivantes ou cortico-résistantes. L'arrêt du traitement peut être proposé chez un patient en rémission clinique sous faibles doses de corticoïdes topiques (propionate de clobétasol 20 g/semaine) ou d'immunosuppresseurs.

Avant l'arrêt du traitement, il est proposé de vérifier la négativité de l'IFD cutanée et l'absence de titres élevés d'anticorps anti-PB180 par ELISA, qui sont des facteurs immunologiques prédictifs d'une rechute après arrêt du traitement.

I.10.6. Pemphigoïde bulleuse récidivante

Chez les patients rechutant à plusieurs reprises lors de la décroissance de la corticothérapie locale, la corticothérapie générale à faibles doses, les tétracyclines, le méthotrexate devront être discutés.

Chez les patients n'étant pas contrôlés malgré une corticothérapie locale forte d'au moins 1 mois, le méthotrexate et les autres immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil) devront être discutés.

Une étude rétrospective danoise récente rapporte les médicaments les plus utilisés pour éviter une corticothérapie au long cours dans la pemphigoïde bulleuse. Sur une période de 7 ans, et sur un effectif de 98 patients, l'azathioprine et le méthotrexate étaient les plus utilisés, avec 80 % des patients sous azathioprine, 11% sous méthotrexate. Moins de 2 % étaient traités par dapsone, rituximab ou cyclophosphamide (54).

I.10.6.1. Les immunosuppresseurs

- **Méthotrexate** : le méthotrexate est utilisé pour le traitement des pemphigoïdes bulleuses en traitement d'entretien. Il n'y a à ce jour, aucun essai contrôlé prouvant son efficacité. Seulement quelques études rétrospectives sont publiées (55–58).

- **Mycophénolate mofétil** : le mycophénolate mofétil peut également être utilisé en traitement d'entretien de la pemphigoïde bulleuse afin de limiter les effets secondaires d'une corticothérapie au long cours (59).

- **Azathioprine** : l'azathioprine est utilisée de longue date (60,61). Un essai montre que l'azathioprine est aussi efficace que le mycophénolate mofétil, mais elle est plus toxique sur le plan hépatique et médullaire (59).

- **Cyclophosphamide** : Le cyclophosphamide oral à faible dose (50mg/ jour) peut être une alternative thérapeutique dans les pemphigoïdes bulleuses modérées à sévères résistantes aux traitements de première intention en l'absence de contre-indication cardiologique (62).

- **Rituximab** : Des cas sur l'efficacité du rituximab dans les pemphigoïdes bulleuses récalcitrantes sont rapportés dans la littérature (63–66), mais aucune étude avec un nombre élevé de patients n'a été réalisée. Une étude a évalué l'efficacité du rituximab en première intention associée aux dermocorticoïdes, et montre des rémissions complètes mais associées à des taux élevés de décès secondaires à des infections (64). Une seconde étude récente évalue l'efficacité d'un traitement combiné par rituximab et immunoglobulines intraveineuses pour les pemphigoïdes bulleuses sévères et montre un taux élevé de bonne réponse sans effets secondaires (67).

I.10.6.2. Les autres thérapeutiques

- **Cyclines** : Un essai récent contrôlé, randomisé a confirmé la non infériorité de la doxycycline (200 mg/jr) en traitement initial dans la pemphigoïde bulleuse par rapport à la corticothérapie orale (prednisone à 0,5mg/kg) dans les pemphigoïdes modérées (68). Mais aucun autre essai n'a évalué la supériorité à long terme des cyclines dans la pemphigoïde bulleuse par rapport aux autres traitements immunosuppresseurs.

- **Immunoglobulines intraveineuses (IV)** : Les immunoglobulines IV peuvent être une alternative thérapeutique dans les pemphigoïdes bulleuses résistantes. Elles n'entraînent pas d'effet secondaire grave (69–72). Une étude compare le coût des immunoglobulines IV par rapport aux autres immunosuppresseurs et confirme qu'elles présentent un moindre coût global au vu du faible nombre d'effets secondaires par rapport aux autres thérapeutiques (73).

- **Léflunomide** : Plus utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, il a été efficace sur des cas de pemphigoïdes bulleuses comme traitement de fond, mais il s'agit que de rapports de cas (74,75) .

- **Omalizumab** : L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE) humaines. Il est utilisé dans l'urticaire chronique spontanée et l'asthme sévère atopique. Plusieurs séries de cas dans la littérature rapportent l'efficacité de l'omalizumab (300mg /mois) dans le traitement d'entretien de la pemphigoïde bulleuse (76–78). La tolérance de l'omalizumab est bonne sans effet secondaire (78). Mais son utilisation reste onéreuse.

II. Méthotrexate

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique qui appartient à la classe des agents cytotoxiques ou antimétabolites. Il agit par inhibition compétitive de l'acide folique sur l'enzyme dihydrofolate réductase intracellulaire nécessaire pour la synthèse des acides nucléiques. Il inhibe la synthèse des purines, des acides nucléiques et de divers acides aminés. Il inhibe également la thymidilate synthétase (79).

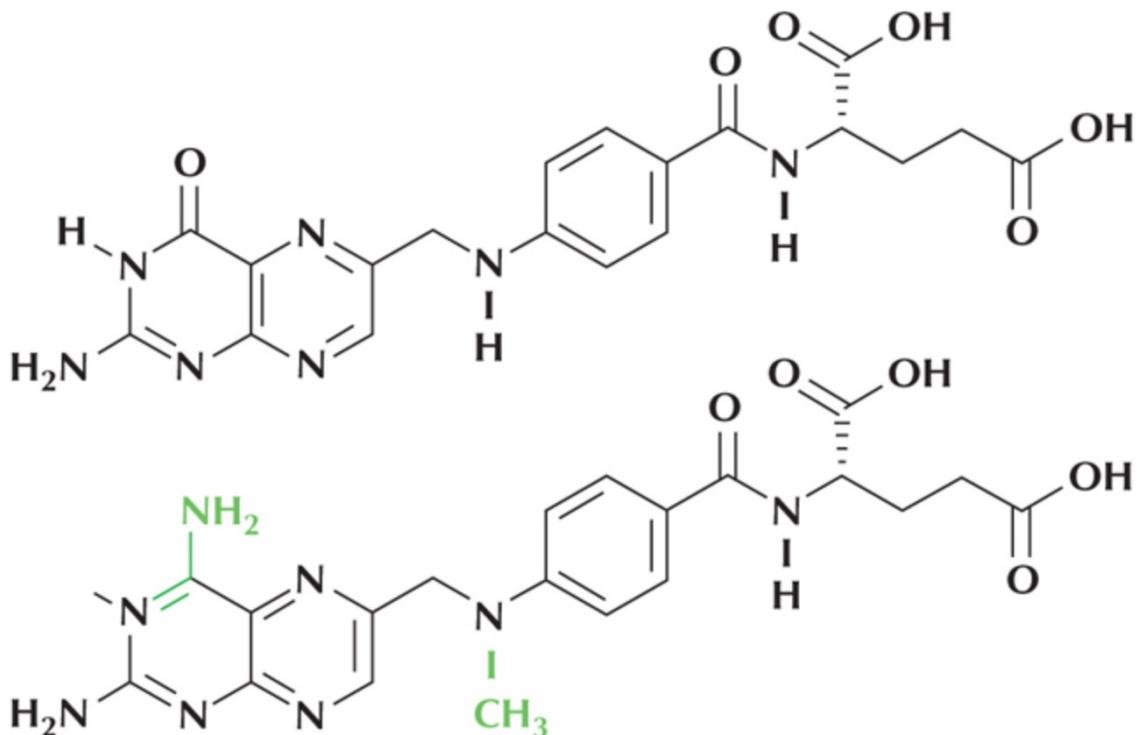


Figure 12 : Structure chimique de l'acide folique (en haut) et de son analogue, le méthotrexate (en bas) (80)

Le méthotrexate est initialement un antinéoplasique, mais il est largement utilisé en dermatologie et en rhumatologie pour son effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur. Et également dans la pemphigoïde bulleuse.

II.1. Mode d'action

Le méthotrexate (acide 4-amino-N-méthylpteroglutamique), agoniste de l'acide folique inhibe de façon non spécifique la dihydrofolate réductase (DHFR) et la thymidilate synthétase (TS). Cette inhibition empêche la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique et perturbe la synthèse des bases puriques (adénine et guanine) et d'une base pyrimidique, la thymidine, qui sont tous des constituants de l'ADN et de l'ARN cellulaire.

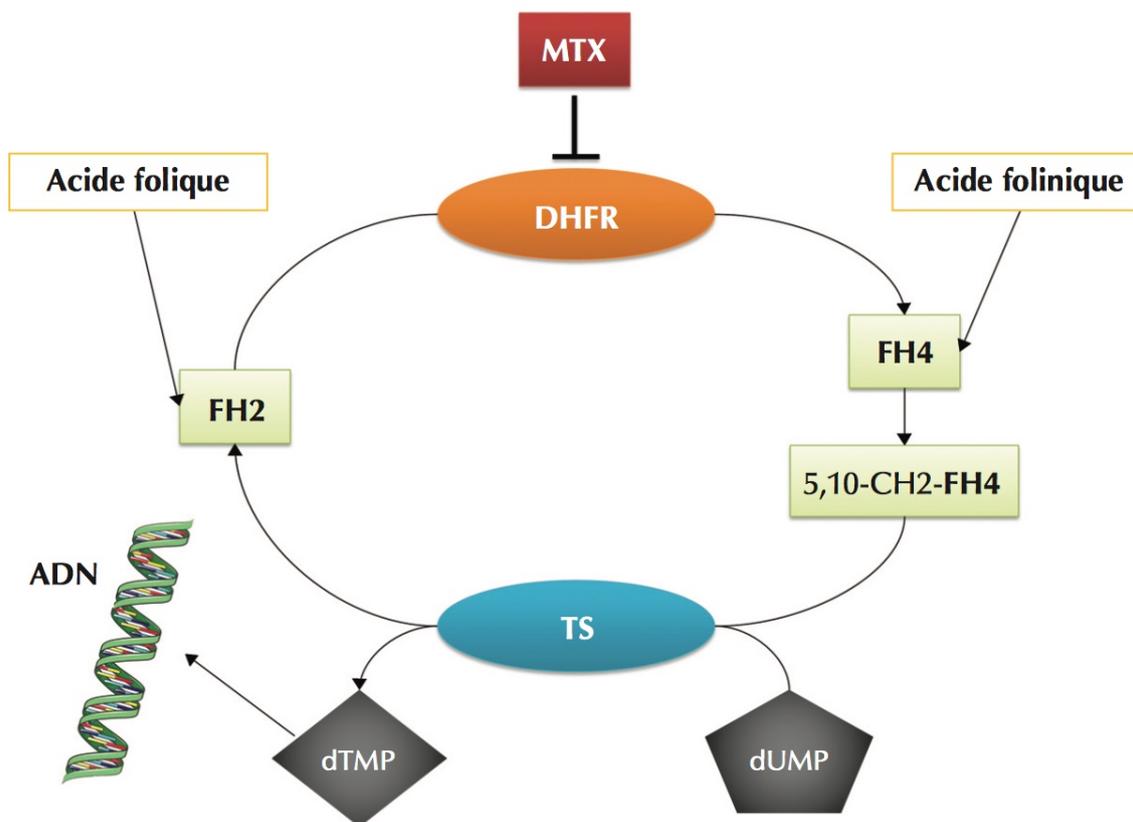


Figure 13 : Mécanisme d'action du méthotrexate (80).
 DHFR : dihydrofolate réductase, FH4 : tétrahydrofolate, FH2 : dihydrofolate, TS : thymidilate synthétase, dUMP : déoxyuridine monophosphate, dTMP : déoxythymidine monophosphate, ADN : acide désoxyribonucléique, MTX : méthotrexate.

Le méthotrexate pénètre dans la cellule par une voie de transport actif des folates réduits. Le méthotrexate est une substance phase-dépendante dont la principale action est dirigée sur la phase S du cycle cellulaire.

Le méthotrexate est très utilisé dans les affections inflammatoires chroniques du fait de sa triple action (81) :

- Action antiproliférative : analogue de l'acide folique,
- Action immunosuppressive : effets cytotoxiques sur les lymphocytes T et diminution de la densité intra-épidermique des cellules de Langerhans,
- Action anti-inflammatoire : inhibition du chimiotactisme des polynucléaires.

II.1.1. Effets du méthotrexate sur la réponse inflammatoire

Chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde ou un psoriasis, le méthotrexate à faible dose réduirait rapidement les réponses chimiotactiques in vitro des polynucléaires neutrophiles en inhibant l'accumulation intra-épidermique de ceux-ci induite par les

leucotriènes B4. Le méthotrexate inhiberait l'activité de l'interleukine-1 in vitro pour supprimer la prolifération des cellules endothéliales et pour supprimer la néo-vascularisation in vivo (79).

II.2. Pharmacocinétique

Par voie orale, l'absorption du méthotrexate est dose-dépendante.

Une saturation de l'absorption apparaît à partir de 30mg/m², ce qui réduit donc sa biodisponibilité.

La biodisponibilité moyenne de la forme orale varie de 60% à 80% (82).

La lésion aux protéines plasmatiques est en moyenne de 50%.

Le méthotrexate a une bonne diffusion tissulaire. Chez les patients qui présentent un 3^{ème} secteur (ascite ou épanchements pleuraux), le méthotrexate passe dans ces secteurs. Il va donc s'éliminer plus lentement avec un allongement de la demi-vie de l'élimination du méthotrexate et donc une augmentation du risque de toxicité (79).

Le méthotrexate utilise les transporteurs des folates pour entrer dans les cellules par transport actif. Quand la concentration est trop importante, ce transport actif est saturable et une partie du méthotrexate entre dans les cellules par diffusion passive (79).

Une fois introduit dans la cellule, le méthotrexate fixe de 2 à 5 résidus polyglutamates, (à noter que ce phénomène est plus important dans les cellules tumorales que dans les cellules saines). Les dérivés polyglutaminés du méthotrexate restent dans les cellules pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois selon les tissus (plusieurs semaines dans le rein et jusqu'à 4 mois dans le foie). Ils sont actifs sur la dihydrofolate réductase et la thymidylate synthétase (79).

La majeure partie du méthotrexate est transformée au niveau hépatique et intracellulaire en polyglutamate de méthotrexate. Une partie du méthotrexate (15%) est métabolisée au niveau hépatique en 17-OH MTX qui lui est faiblement actif sur la dihydrofolate réductase, mais peut se combiner aux résidus polyglutamates (83).

L'élimination du méthotrexate et du 17-OH MTX est en majorité urinaire (80%) par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Un petit pourcentage subit un cycle entéro-hépatique et est éliminé dans les selles

Après une administration unique, 90 % du méthotrexate est éliminé dans les urines en 48 heures. La majorité est éliminée dans les 8 à 12 premières heures. 80 % est éliminé sous forme inchangée (méthotrexate) et 20 % sous forme de 17-OH MTX.

La demi-vie plasmatique du méthotrexate varie de 8 à 15 heures. Mais il s'agit de la demi-vie plasmatique et non de la demi-vie d'élimination du méthotrexate de l'organisme qui elle est bien plus longue puisque le méthotrexate reste stocké dans les cellules.

La pharmacocinétique du méthotrexate est aussi âge-dépendant, avec une moins bonne tolérance chez le sujet âgé. En effet, la diminution de la clairance de la créatininémie retarde son élimination et majore sa toxicité.

II.3. Interactions médicamenteuses

- Certains médicaments vont induire une majoration de sa concentration plasmatique et ainsi augmenter son risque de toxicité. Il s'agit des médicaments diminuant le débit de filtration glomérulaire et entrant en compétition au niveau des transporteurs impliqués dans la sécrétion tubulaire.

Voici une liste non exhaustive des médicaments à risques d'interaction. Certains sont contre-indiqués et d'autres sont seulement classés comme des associations déconseillées avec le méthotrexate utilisé à 20 mg ou plus par semaine (83).

Médicaments	Mécanisme et conséquence
<i>Contre-indications</i>	
Aspirine à dose anti-inflammatoire, antalgique ou antipyrétique	Majoration de la toxicité du MTX par diminution de sa clairance rénale (altération du débit de filtration rénal)
Triméthoprim	Augmentation de la toxicité du MTX (diminution de l'excrétion rénale du MTX et inhibition de la DHFR)
Probénécide	Augmentation de la toxicité du MTX par diminution de sa sécrétion tubulaire
Phénylbutazone	Majoration de la toxicité du MTX par diminution de sa clairance rénale (altération du débit de filtration rénal)
<i>Associations déconseillées</i>	
AINS	Majoration de la toxicité du MTX par diminution de sa clairance rénale (altération du débit de filtration rénal) Respecter un intervalle de 12 h entre l'administration de MTX et de kétoprofène
IPP	Risque d'augmentation de la toxicité du MTX par diminution de son élimination par interaction avec ses transporteurs rénaux et diminution de sa sécrétion tubulaire
Pénicillines	Augmentation de la toxicité du MTX par diminution de sa sécrétion tubulaire
Ciprofloxacine	Augmentation de la toxicité du MTX par diminution de sa sécrétion tubulaire
Acitrétine	Risque de majoration de la toxicité hépatique
<i>Précautions d'emploi</i>	
Aspirine à dose antiagrégante	Majoration de la toxicité du MTX par diminution de sa clairance rénale (altération du débit de filtration rénal)
Ciclosporine	Augmentation de la toxicité des 2 médicaments Mécanisme mal connu Dosage des concentrations sanguines de MTX et de ciclosporine pendant et après le traitement par MTX
Sulfamides antibactériens	Augmentation de la toxicité hématologique du MTX Dosage des concentrations de MTX et adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt
<i>À prendre en compte pour le MTX à forte dose</i>	
Médicaments néphrotoxiques	Risque de majoration de la néphrotoxicité car le MTX à forte dose est néphrotoxique

Figure 14 : Médicaments à risque d'interaction avec le méthotrexate utilisé à 20 mg/semaine (83)

II.4. Place de l'acide folique

Lors des traitements par méthotrexate à fortes doses en oncologie, ou à petites doses hebdomadaires en dermatologie ou en rhumatologie, une supplémentation en acide folique est nécessaire. Elle a pour objectif de diminuer la toxicité du méthotrexate. En effet, certaines études montrent que l'acide folique ou l'acide folinique est efficace sur la diminution des effets

secondaires digestifs (84), et a un effet protecteur sur l'hépatotoxicité (85,86). Il est à noter qu'une méta-analyse n'a montré aucun avantage de la supplémentation en acide folinique par rapport à l'acide folique (84).

II.5. Indications du méthotrexate en dermatologie

II.5.1. AMM

- Psoriasis : le méthotrexate est indiqué comme traitement systémique de première intention dans le traitement du psoriasis modéré à sévère dans les recommandations américaines et européennes (87).

II.5.2. Hors AMM

Le méthotrexate a l'AMM seulement pour le psoriasis mais il est couramment utilisé à des faibles doses pour de nombreuses autres affections dermatologiques.

Voici la liste non exhaustive des pathologies dans lesquelles le méthotrexate peut être efficace :

- Dermate atopique (88–90),
- Sarcoïdose cutanée (91),
- Sclérodermie (92–94),
- Lupus érythémateux systémique (95) et lupus cutané subaigü et discoïde (96,97),
- Pemphigoïde bulleuse (98–100),
- Papulose lymphomatoïde,
- Pityriasis rubra pilaire,
- Pityriasis lichénoïde chronique.

II.6. Indications du méthotrexate hors dermatologie

Par voie orale, le méthotrexate a obtenu l'AMM dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, dans les formes sévères et actives de l'arthrite juvénile idiopathique, dans le rhumatisme psoriasique ne répondant pas aux thérapies conventionnelles.

Par voie injectable, le méthotrexate a obtenu l'AMM en rhumatologie pour la polyarthrite rhumatoïde sévère et active de l'adulte, et pour l'arthrite idiopathique juvénile.

A plus forte dose, le méthotrexate est largement utilisé dans le cadre de l'AMM en cancérologie pour diverses hémopathies et tumeurs solides.

Voici une liste non exhaustive des indications en oncologie :

- Lymphomes cutanés T épidermotropes ;
- Choriocarcinomes placentaires ;
- Adénocarcinomes mammaires et ovariens : traitement adjuvant ;
- Carcinomes des voies aérodigestives supérieures ;

- Carcinomes vésicaux ;
- Carcinomes bronchiques à petites cellules ;
- Prévention et traitement des localisations méningées tumorales ;
- Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien ;
- Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant ;
- Lymphomes malins non hodgkiniens ;
- Ostéosarcomes.

Depuis mars 2016, certaines spécialités injectables bénéficient également d'une recommandation temporaire d'utilisation pour le traitement médical des grossesses extra-utérines. (HAS 2016).

II.7. Contre-indications

Les contre-indications principales révélées par la littérature sont listées ci-dessous :

- Hypersensibilité au méthotrexate ;
- Grossesse et allaitement ;
- Infections évolutives sévères aiguës ou chroniques telles que la tuberculose ou le VIH ;
- Immunodépression ;
- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatininémie inférieure à 20mL/min ;
- Hépatite active et insuffisance hépatique ;
- Cirrhose ;
- Alcoolisme chronique ;
- Anomalies préexistantes de la crase sanguine, telle que la leucopénie, la thrombocytémie ou l'anémie importante ;
- Ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive avérée ;
- Vaccination concomitante par des vaccins vivants atténués.

II.8. Effets secondaires

II.8.1. Toxicité hématologique

Les toxicités hématologiques sont expliquées par deux mécanismes :

- Les risques hématologiques par toxicité médullaire directe, allant de la cytopénie isolée (leucopénie, anémie ou thrombopénie) à la pancytopénie.

- Les risques hématologiques par réaction immuno-allergique (réaction d'idiosyncrasie) survenant précocement et pouvant être mortelle.

Les toxicités hématologiques surviennent rarement. En effet, environ 5 % des patients recevant du méthotrexate à faibles doses depuis une durée moyenne de 3 ans ont une cytopénie isolée et moins de 2 % ont une pancytopenie (101,102).

Des facteurs de risque favorisent la toxicité hématologique, en particulier, l'insuffisance rénale, l'hypo-albuminémie, l'hypoplasie médullaire préalable, et la carence en acide folique.

Des incidents de prescription avec mauvaise compréhension du patient impliquant une prise quotidienne et non une prise hebdomadaire conduisent à des toxicités hématologiques, notamment des pancytopenies potentiellement fatale.

Une dose test initiale de 5 à 7,5 mg peut être réalisée pour évaluer ce risque hématologique, mais elle n'est pas recommandée et est très discutée aujourd'hui (103).

II.8.2. Toxicité hépatique

Les risques hépatiques comprennent d'une part les toxicités aiguës, et d'autre part, les toxicités chroniques.

Concernant les risques aigus, une élévation transitoire et temporaire des transaminases dans les jours qui suivent la prise ou l'injection est possible jusqu'à deux ou trois fois la limite supérieure de la normale avec une fréquence de 13 à 20%. En cas d'élévation persistante des enzymes hépatiques, il est nécessaire de réduire la dose ou arrêter le traitement.

Concernant les risques chroniques, la survenue d'une fibrose à long terme est moins importante que ce qui était initialement décrit.

Une étude française a étudié les facteurs associés à la fibrose hépatique chez des patients recevant du méthotrexate. Parmi les 518 patients inclus, 44 patients (8,5%) ont présenté des résultats de FibroScan et / ou de FibroTest suggérant une fibrose hépatique. Une analyse multivariée a quant à elle révélait que, les facteurs associés à des marqueurs anormaux de la fibrose hépatique étaient l'indice de masse corporelle supérieur à 28 kg/m² et la consommation excessive d'alcool. Ni la durée du traitement par méthotrexate, ni les doses cumulatives étaient associées à des résultats anormaux au FibroScan ou au FibroTest (104).

L'utilisation systématique de la biopsie du foie pour surveiller l'hépatotoxicité du méthotrexate n'est plus recommandée (103).

L'évaluation de la toxicité hépatique indiquée selon les recommandations britanniques comprend le dosage du peptide N-terminal du procollagène de type III (PIIINP sérique), ou les tests de fonction hépatique standards (LFT) et la prise en compte d'autres facteurs de risque de maladie du foie (alcool, stéatose hépatique).

II.8.3. Nausées

Les nausées sont l'un des effets secondaires les plus fréquents. Elles surviennent dans 25 % des cas et apparaissent dans les 12 à 24 heures suivant la prise de méthotrexate. Leur survenue dépendent essentiellement de la dose administrée (105). Il a été démontré qu'une supplémentation en acide folique allant jusqu'à 5 mg par jour réduit les nausées (106,107).

L'ondansétron, à la posologie de 8 mg pris 2h avant le méthotrexate diminue les nausées (108).

II.8.4. Toxicité pulmonaire

La pneumopathie interstitielle est rare chez les patients atteints de psoriasis (109). La toxicité pulmonaire n'est pas liée à la dose cumulée (110). Les symptômes sont non spécifiques et incluent une toux sèche et une dyspnée. Une maladie pulmonaire préexistante, le rhumatisme psoriasique et le tabagisme sont des facteurs de risque de pneumopathie interstitielle sous méthotrexate chez les patients atteints de psoriasis (111,112).

II.8.5. Autres toxicités

D'autres effets secondaires plus rares sont également décrits :

- Cutanéomuqueux : érosions cutanées, mucite, alopécie, érythème palmo-plantaire, photosensibilité,
- Infectieux : pneumocystose, herpès disséminé,
- Généraux : asthénie.

De plus, le méthotrexate est tératogène et mutagène. Il est donc contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, nous ne rentrerons pas dans les détails puisque notre population n'est en général plus en âge de procréer.

II.9. Bilan pré-thérapeutique

A l'interrogatoire, vérifier l'absence de :

- Antécédent d'insuffisance rénale ;
- Antécédent d'insuffisance hépatique, de maladie hépatique sévère, évolutive ou d'alcoolisme ;
- Antécédent d'infections sévères, chroniques, et/ou récidivantes ;
- Antécédent de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), et de tabagisme ;
- Antécédent d'ulcères de la cavité buccale et maladie gastro-intestinale évolutive ;
- Désir de grossesse ou de paternité.

A l'examen clinique, vérifier l'absence de :

- Fièvre ;
- Infection évolutive ;
- Hépatomégalie, splénomégalie ;
- Adénopathies ;
- Toux, dyspnée ;

- Ulcères buccaux.

Les examens complémentaires à demander systématiquement sont :

- Hémogramme ;
- Créatininémie et clairance de la créatininémie ;
- Transaminases, gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubinémie ;
- Albuminémie ;
- Électrophorèse des protéines sériques ;
- Radiographie du thorax ;
- Sérologies hépatites B et C et avec accord du patient, sérologie VIH.

Les examens complémentaires à conseiller au cas par cas :

- FibroScan pour une évaluation non invasive de la fibrose hépatique chez les patients à risque ;
- Épreuves Fonctionnelles Respiratoires et scanner thoracique si pathologie pulmonaire ;
- Toute autre exploration destinée à identifier un facteur de risque, notamment infectieux.

Concernant la recherche d'une infection tuberculeuse latente, elle se fera au cas par cas s'il existe un antécédent de contagio et le quantiféron n'est pas systématique (113).

Les vaccinations recommandées sont :

- Une vaccination contre le pneumocoque, idéalement par une injection de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent suivie d'une injection de vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent 2 mois après sera proposée.
- Une vaccination antigrippale sera également proposée.

II.10. Suivi clinique et biologique sous méthotrexate

Des recommandations ont été proposées par différentes sociétés savantes issues de différentes disciplines (dermatologie, rhumatologie et gastro-entérologie) pour le suivi biologique. Les plus récentes sont celles de la société britannique de dermatologie (114).

La surveillance biologique comporte :

- Bilan hépatique complet : dosage des transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines et bilirubinémie
- Hémogramme
- Créatininémie

La fréquence avec laquelle doit être réalisée la surveillance biologique ne fait l'objet d'aucun consensus. Les recommandations françaises de rhumatologie (115) recommandent une surveillance mensuelle pendant les 3 premiers mois puis toutes les 4 à 12 semaines.

Les recommandations britanniques de dermatologie (114) préconisent un contrôle de l'hémogramme, de la fonction hépatique et de la fonction rénale toutes les 1 à 2 semaines pendant le premier mois et jusqu'à ce qu'un schéma posologique régulier soit atteint. Une NFS doit être toujours réalisée avant la deuxième prise ou injection de méthotrexate. Puis un contrôle toutes les 4 à 12 semaines est recommandé. Les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une insuffisance rénale ou un âge avancé doivent avoir une surveillance plus rapprochée.

III. L'étude : analyse rétrospective sur l'efficacité et la tolérance du méthotrexate associé aux dermocorticoïdes dans la pemphigoïde bulleuse au CHU de Limoges

III.1. Matériels et méthodes

III.1.1. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité du méthotrexate au long cours, associée au traitement de référence (corticothérapie locale-Dermoval®) chez les patients atteints d'une pemphigoïde bulleuse.

III.1.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- D'évaluer la tolérance du méthotrexate chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse ;
- D'évaluer l'efficacité du méthotrexate dans la pemphigoïde bulleuse en fonction de la sévérité de la maladie et en fonction du profil antigénique (pemphigoïde bulleuse BP 180 positive ou négative).

III.1.3. Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective et monocentrique. Elle était menée sur les patients suivis et traités pour une pemphigoïde bulleuse dans le service de dermatologie du CHU de Limoges, centre de référence national des dermatoses bulleuses auto-immunes entre janvier 2004 et décembre 2017.

III.1.4. Population étudiée

III.1.4.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus devaient réunir :

- Les critères cliniques évoquant le diagnostic de pemphigoïde bulleuse :
 - o Présence de bulles ou d'érosions post bulleuses,
 - o Absence de cicatrice atrophique,
 - o Absence d'atteinte des muqueuses ;
- Une histologie compatible et/ou une immunofluorescence directe positive avec un dépôt d'IgG ou de C3 le long de la membrane basale,
- Une recherche d'anticorps anti membrane basale par immunofluorescence indirecte dans le sérum ou un dosage des anticorps anti BP 180 et BP 230 par test ELISA au diagnostic.

- Un traitement par méthotrexate **associé au traitement de référence qui est la corticothérapie locale par dermocorticoïdes (30 grammes de propionate de clobétasol par jour)**, ou à un autre immunosuppresseur mais auquel cas, celui-ci devait être arrêté au moins 1 mois avant l'introduction du méthotrexate.

III.1.4.2. Critères d'exclusion

Les patients exclus étaient :

- Les patients ayant une suspicion de pemphigoïde bulleuse mais avec un diagnostic incertain ;
- Les patients ayant une suspicion de pemphigoïde bulleuse sans IFI ou ELISA réalisées ;
- Les patients ayant reçu une injection unique de méthotrexate.

III.1.5. Schéma de l'étude

III.1.5.1. Sélection des patients

L'identification des patients présentant une pemphigoïde bulleuse a été réalisée à l'aide de la liste tenue à jour des IFI et ELISA positives réalisées dans le service de dermatologie pour la recherche des dermatoses bulleuses auto-immunes.

Toutes les IFI et ELISA positives en faveur d'une pemphigoïde bulleuse ont donc été sélectionnées à partir du logiciel EXCEL.

III.1.5.2. Procédure d'inclusion des patients

Une fois l'ensemble des pemphigoïdes bulleuses sélectionnées, l'inclusion des patients a été réalisée à partir du dossier médical papier et informatique, en vérifiant les critères d'inclusion et d'exclusion.

III.1.6. Recueil de données

Les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient à partir de leur dossier médical.

III.1.6.1. Caractéristiques du patient

Les caractéristiques des patients recueillies étaient :

- Age au diagnostic ;
- Sexe ;
- Antécédents d'AVC ;
- Antécédents de maladie de Parkinson ;

- Antécédents de démence ;
- Antécédents de psychose ;
- Décès et date du décès si le patient est décédé ;
- Dénutrition (albuminémie inférieure à 30 g/L, dosée en l'absence de syndrome inflammatoire biologique) ;
- Insuffisance rénale au diagnostic (clairance de la créatininémie inférieure à 60mL/min) ;
- Anémie au diagnostic.

III.1.6.2. Caractéristiques de la pemphigoïde bulleuse

Les caractéristiques recueillies concernant la pemphigoïde bulleuse étaient :

- Date du diagnostic de la pemphigoïde bulleuse ;
- Sévérité de la pemphigoïde bulleuse : modérée (moins de 10 bulles), sévère (10 bulles ou plus) ;
- Pemphigoïde bulleuse récidivante au moment de l'introduction du méthotrexate ;
- Résultats de l'histologie ;
- Résultats de l'immunofluorescence directe ;
- Résultats de l'immunofluorescence indirecte ;
- Résultats de l'ELISA (anticorps anti BP 180 et BP 230) ;
- Taux d'anticorps anti BP 180 et BP 230 au diagnostic ;
- Hyperéosinophilie (Taux de polynucléaires éosinophiles $> 500/\text{mm}^3$) ;
- Examen clinique à la consultation de 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois ;
- Récidive après arrêt du méthotrexate.

III.1.6.3. Caractéristiques du traitement

Les caractéristiques recueillies concernant les traitements étaient :

- Types de traitement antérieur ;
- Date d'introduction et de fin des dermocorticoïdes ;
- Date d'introduction et de fin du méthotrexate ;
- Galénique du méthotrexate ;
- Posologie du méthotrexate ;
- Augmentation du dosage du méthotrexate ;
- Effets secondaires : cytolyse hépatique, anémie, leucopénie, thrombopénie, pneumopathie interstitielle, sepsis, troubles digestifs.

III.1.7. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la réponse complète définie comme la présence de moins de 3 bulles ou érosions post bulleuses par jour sur les 3 derniers jours consécutifs (116) à la consultation de 1 mois après l'introduction du méthotrexate.

III.1.8. Critères de jugements secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La réponse complète à la consultation de 3 mois, 6 mois, et 12 mois ;
- La réponse complète à la consultation de 3 mois, 6 mois, 12 mois en fonction du profil antigénique ;
- La survie globale de l'ensemble de l'effectif ;
- La survie sans rechute de l'ensemble de notre effectif ;
- La durée moyenne d'utilisation des dermocorticoïdes ;
- La durée moyenne d'utilisation du méthotrexate ;
- Le taux d'effets secondaires non graves sous méthotrexate ;
- Le taux d'effets secondaires graves nécessitant l'arrêt du méthotrexate ;
- Le taux de récurrence après l'arrêt du méthotrexate ;
- Le délai moyen de récurrence après l'arrêt du méthotrexate.

III.1.9. Analyse statistique

Les résultats des variables quantitatives sont exprimés en moyenne, ou en médiane avec le minimum, le maximum, et l'écart-type.

Les résultats des variables qualitatives sont présentés en pourcentage.

Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

Les courbes de survie ont été réalisées d'après l'estimateur de Kaplan-Meier.

III.2. Résultats

III.2.1. Caractéristiques des patients

329 pemphigoïdes bulleuses étaient diagnostiquées de janvier 2004 à décembre 2017 dans le service.

Sur ces 329 patients, 51 patients avaient reçu un traitement par méthotrexate à l'issue d'une hospitalisation complète ou d'une hospitalisation de jour du fait d'une réponse insuffisante aux traitements antérieurs.

Ces 51 patients étaient inclus dans notre étude, soit 22 hommes et 29 femmes. Le sex-ratio était de 0,75.

La moyenne d'âge au diagnostic était de 80,17 ans (58,2 -101,7 ans), avec un écart-type de 9,58 et une médiane à 81,40 ans.

20 patients sur 47 (4 données manquantes) présentaient une dénutrition avec une albuminémie inférieure à 30 g/L, dont 8 avec une dénutrition sévère (albuminémie inférieure à 25g/L chez la personne âgée de plus de 70 ans).

14 patients sur 50 (1 donnée manquante) présentaient une insuffisance rénale modérée avec une clairance de la créatininémie inférieure à 60 mL/min. Aucun patient n'avait une clairance de la créatininémie inférieure à 30 mL/min.

Tous les patients sauf deux avaient reçu des dermocorticoïdes avant de débiter un traitement par méthotrexate et étaient sous dermocorticoïdes à l'introduction du méthotrexate. 4 patients avaient reçu du léflunomide (Arava®), et 12 avaient reçu une corticothérapie générale (bolus de méthylprednisolone, ou corticothérapie orale) arrêtés au moins un mois avant l'introduction du méthotrexate.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Total de l'effectif (patients)	51
Sexe (homme/femme)	22/29
Moyenne d'âge au diagnostic (mini-maxi) (années)	80,17 (58,2-101,7)
Dénutrition (patients)	20/47 (42,55%)
Insuffisance rénale modérée (patients)	14/50 (28%)
Diabète (patients)	15 (29,41%)
Démence (patients)	20 (39,22%)
Antécédents de maladie de Parkinson (patients)	7 (13,73%)
Antécédents d'AVC (patients)	8 (15,69%)
Antécédents de psychose (patients)	7 (13,73%)

III.2.2. Caractéristiques des pemphigoïdes bulleuses

Sur les 51 pemphigoïdes bulleuses, au moment de l'introduction du méthotrexate :

- 19 étaient modérées (< 10 bulles), et 32 étaient sévères (≥10 bulles)
- 21 étaient considérées comme nouvelles c'est à dire qu'il s'agissait du premier épisode de pemphigoïde bulleuse non contrôlée par les dermocorticoïdes seuls, et

30 comme récidivantes, c'est à dire qu'elles avaient répondu à la corticothérapie locale, générale ou au léflunomide mais avaient rechuté au moment de la décroissance des dermocorticoïdes ou à distance de l'arrêt du traitement.

Tableau 2 : Caractéristiques des pemphigoïdes bulleuses

Pemphigoïdes bulleuses (patients)	51
Modérées (<10 bulles)	19 (37,25%)
Sévères (≥10 bulles)	32 (62,75%)
Récidivantes	30 (58,82%)

Tous les patients sauf un avaient une IFI positive, mais le patient avait une histologie concordante et un taux d'anticorps anti BP 180 et 230 positifs.

Les auto-anticorps dans le sérum avaient été recherchés par IFI pour 10 patients et par ELISA pour 41 patients. Cela était expliqué par le fait que ces 10 patients avaient été diagnostiqués avant 2010 et que la technique immuno-sérologique utilisée au CHU de Limoges avant 2010 était l'IFI, remplacée ensuite par le test ELISA.

Tous les patients avaient une IFI ou un test ELISA positifs sauf 3 patients.

Tableau 3 : Tests immuno-sérologiques utilisés et leurs résultats

Tests immuno-sérologiques	Utilisé (nombre)	Positif (nombre)	Négatif (nombre)
IFI	10	10	0
Test ELISA	41	38	3
Total	51	48	3

En ce qui concerne le profil antigénique, 26 pemphigoïdes bulleuses avaient des anticorps anti BP180 positifs isolés dont, 23 à un taux supérieur à 200 UI/mL. Ces 23 pemphigoïdes bulleuses étaient considérées comme sévères cliniquement.

Tableau 4 : Profil antigénique des 41 pemphigoïdes bulleuses testées par ELISA

	BP 180 +/ BP 230-	BP 230 +/ BP 180-	BP 180+/ BP 230+	BP 180-/ BP 230-	BP 180 + et sup 200
Nombre	26	1	11	3	23

III.2.3. Taux de réponse à la consultation de 1 mois

A 1 mois du début de méthotrexate :

- 89,80 % des patients, soit 44 patients sur 49 avaient une réponse complète c'est-à-dire, qu'ils avaient moins de 3 bulles ou érosions post bulleuses par jour sur les 3 derniers jours consécutifs.
- 2 patients étaient perdus de vue.

III.2.4. Taux de réponse à la consultation de 3, 6 et 12 mois

A 3 mois du début de méthotrexate :

- 92,11% des patients soit 35 patients sur 38 avaient une réponse complète.
- 10 patients étaient décédés et 3 étaient perdus de vue.

A 6 mois du début de méthotrexate :

- 85,29% des patients, soit 29 patients sur 34 avaient une réponse complète.
- 11 patients étaient décédés, 4 étaient perdus de vue, et 2 n'avaient pas encore reçu 6 mois de méthotrexate.

A 12 mois du début du méthotrexate :

- 88,46 des patients, soit 23 patients sur 26 patients avaient une réponse complète.
- 13 étaient décédés, 7 étaient perdus de vue, et 5 n'étaient pas encore à 12 mois de méthotrexate.

Tableau 5 : Taux de réponse complète à 1mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois du début du méthotrexate

	Taux de réponse complète	Cs à 1 mois	Cs à 3 mois	Cs à 6 mois	Cs à 12 mois
Toutes confondues	Nombre	44/49	35/38	29/34	23/26
	Pourcentage	89,80%	92,11%	85,29%	88,46%
Modérées	Nombre	17/18	13/14	8/11	6/9
	Pourcentage	94,44%	92,86%	72,73%	66,67%
Sévères	Nombre	27/31	22/24	21/23	17/17
	Pourcentage	87,09%	91,67%	91,30%	100%

III.2.5. Analyse en sous-groupes : taux de réponse en fonction de la sévérité de la pemphigoïde bulleuse.

L'étude en sous-groupe semblait suggérer que le taux de réponse complète au long terme était plus élevé pour les pemphigoïdes bulleuses « sévères » que pour les pemphigoïdes bulleuses « modérées », avec un taux de réponse complète de 100% *versus* 66,67%, et une différence statistiquement significative à 12 mois ($p : 0,0323$).

III.2.6. Analyse en sous-groupes : taux de réponse en fonction du profil antigénique

Dans le groupe BP 180 + isolées : les pemphigoïdes bulleuses avaient un taux de réponse complète de :

- 92%, à 1 mois, 73% à 3 mois, 50% à 6 mois et 35% à 12 mois.

En revanche, dans le groupe des pemphigoïdes bulleuses non BP 180 + isolées, le taux de réponse complète était de :

- 75% à 1mois, 3mois, 6 mois et 12 mois.

Les résultats ne montraient pas de différence statistiquement significative.

Tableau 6 : Taux de réponse complète en fonction du profil antigénique BP 180 +

	Cs à 1 mois	Cs à 3 mois	Cs à 6 mois	Cs à 12 mois
BP 180 + / BP 230 -	92%	73%	50%	35%
BP 180 + / BP230 + BP 180 - / BP 230 + BP 180 - / BP 230 -	73%	75%	75%	75%

III.2.7. Survie globale et survie sans récurrence

Le délai moyen de suivi chez les patients vivants était de 43,06 mois (écart-type : 32,83 mois), mini : 3,25 et maxi 146,60 mois et une médiane à 41 mois.

Le délai moyen de suivi chez les patients décédés était de 10,67 mois (écart-type : 11,78 mois), mini : 11,78, maxi : 46,63 et une médiane à 6 mois.

L'estimation de la survie globale était de **50% à 88,25 mois (7,35 ans)**.

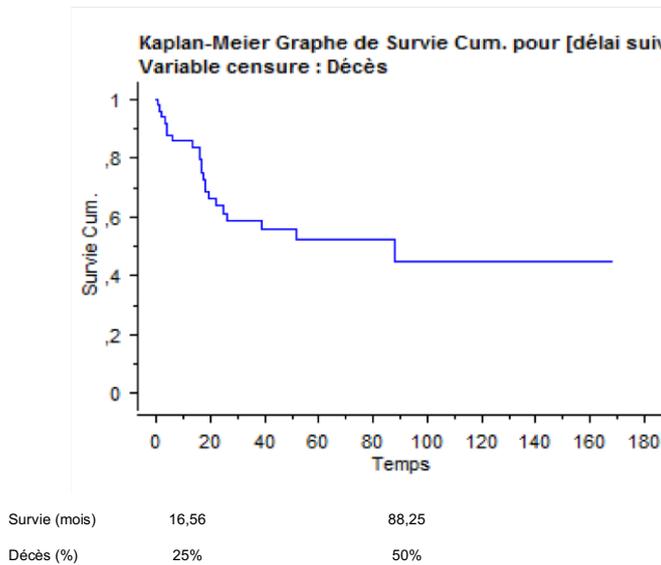


Figure 15 : Survie globale au diagnostic

L'estimation de la survie sans récurrence après méthotrexate était de **50% à 75,1 mois (6,25 ans)**.

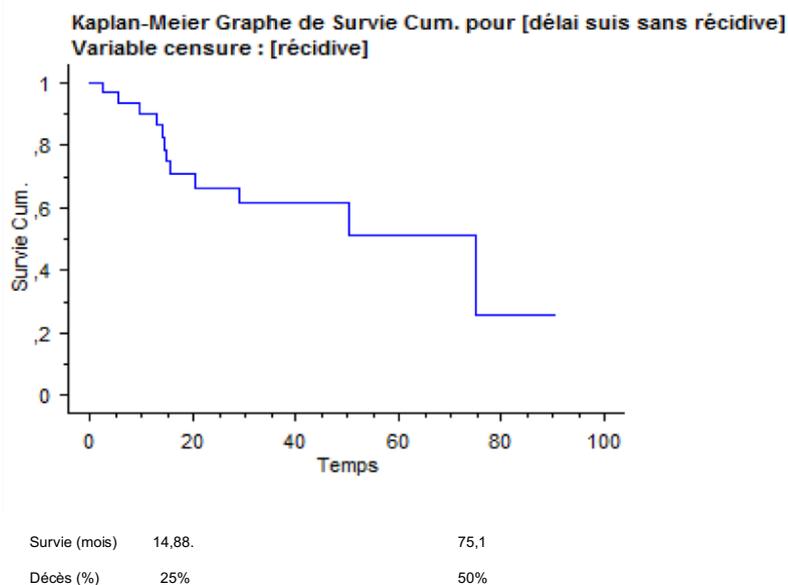


Figure 16 : Survie sans récurrence après introduction du méthotrexate

III.2.8. Méthotrexate

III.2.8.1. Dosage et galénique

Concernant le dosage du méthotrexate, la dose moyenne de méthotrexate était de 10 mg, avec un dosage minimal de 5 mg et maximal de 15 mg (écart type à 2,16).

Les deux posologies les plus utilisées étaient 7,5 mg et 10 mg. 50,98% des patients avaient reçu 10 mg et 35,29% avaient reçu 7,5mg.

49 patients recevaient le méthotrexate en injection sous cutané une fois par semaine, et 2 patients le recevaient per os de façon hebdomadaire.

Tous recevaient la supplémentation en acide folique (spéciafoldine 5 mg), 48 heures après l'injection ou la prise orale.

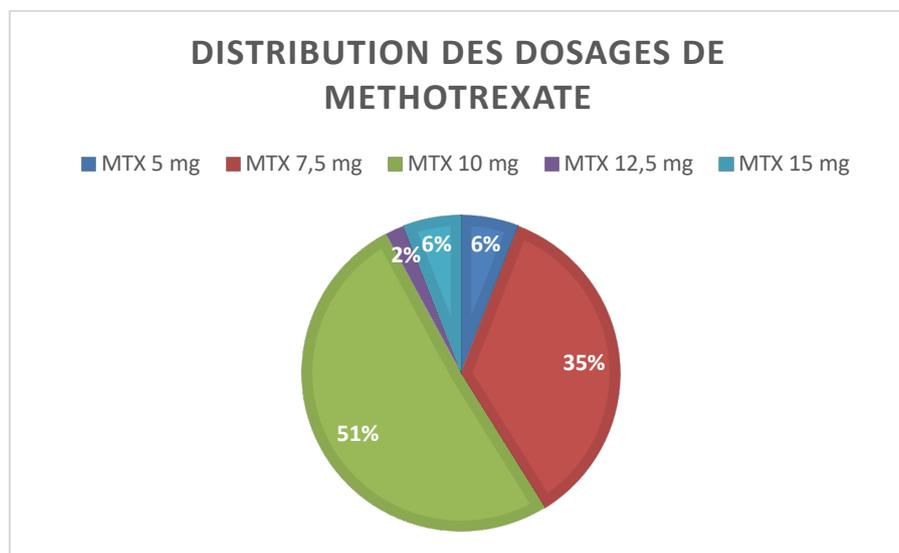


Figure 17 : Distribution des dosages de méthotrexate

III.2.8.2. Durée médiane d'utilisation du méthotrexate et des dermocorticoïdes.

La durée médiane d'utilisation du méthotrexate était de 9,75 mois avec une durée médiane d'utilisation des dermocorticoïdes de 6,61 mois.

A noter que sur les 6 mois d'utilisation des dermocorticoïdes, les posologies étaient diminuées progressivement, avec sur les derniers mois une application seulement hebdomadaire.

III.2.9. Tolérance et effets secondaires

50 % des patients avaient eu des effets secondaires, dont 22 % avaient eu des effets secondaires graves, indiquant l'arrêt du traitement.

Les 3 principaux effets secondaires étaient l'anémie, la cytolyse hépatique et le sepsis.

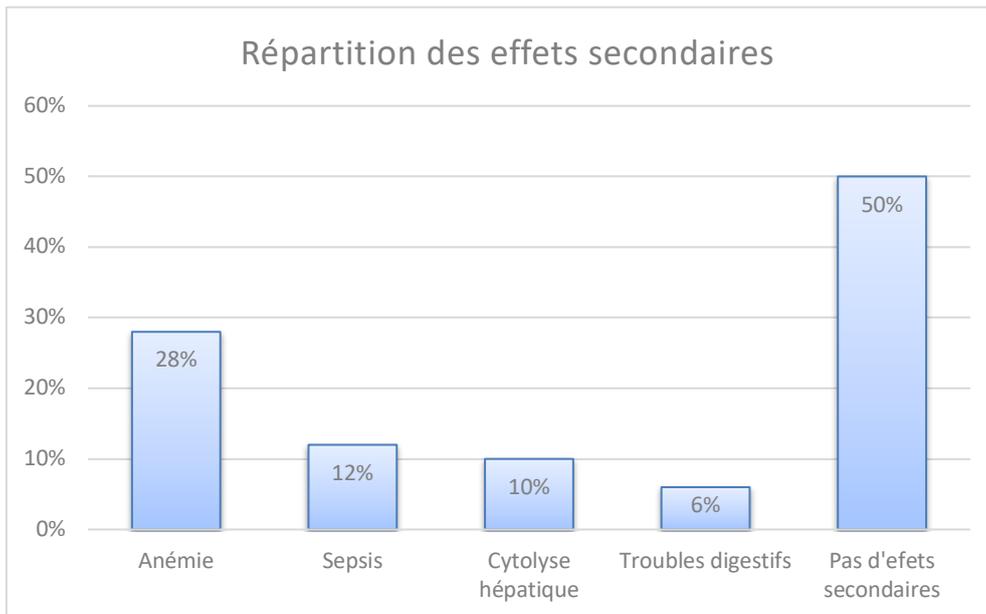


Figure 18 : Répartition des effets secondaires

28 % des patients avaient présenté une anémie allant de 8,3 à 11 g/dL.

10% des patients avaient une cytolysé hépatique. 2 patients avaient une cytolysé hépatique à 1 fois la normale, 2 patients avaient une cytolysé hépatique à 2 fois la normale, et un patient avait une cytolysé hépatique à 4 fois la normale.

12 % avaient présenté un sepsis, 3 patients avaient présenté une pneumopathie, 2 avaient présenté des bactériémies liées à des surinfections cutanées et 1 patient avait présenté un sepsis urinaire.

6 % avaient présenté des troubles digestifs à type de nausées.

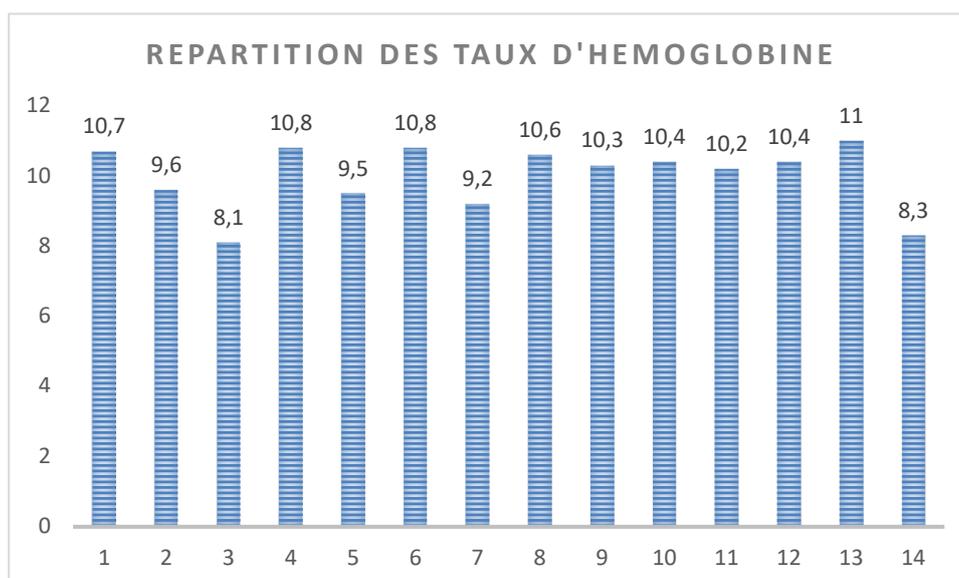


Figure 19 : Répartition des taux d'hémoglobine des patients avec anémie

Les effets secondaires étaient le plus fréquemment constatés aux doses de 5 mg, 7,5 mg et 10 mg.

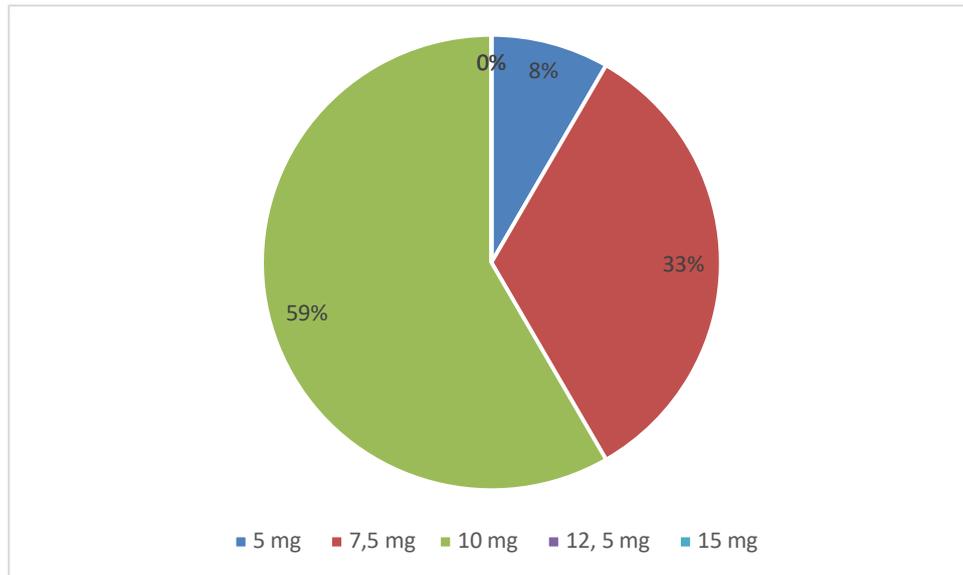


Figure 20 : Répartition du taux d'effets secondaires en fonction du dosage du méthotrexate

III.2.10. Récidive après l'arrêt du méthotrexate

34 patients avaient pu arrêter le méthotrexate. Sur ces 34 patients, 8 avaient récidivé après l'arrêt du méthotrexate avec un délai médian de récidence de 6,08 mois.

IV. Discussion

IV.1. La méthode

Nous avons choisi de réaliser une étude rétrospective et, observationnelle pour évaluer l'intérêt du méthotrexate dans le traitement des pemphigoïdes bulleuses cortico-résistantes à l'échelle du service afin de comparer nos résultats aux précédentes publications.

En effet, seules cinq études rétrospectives ont été réalisées sur l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du méthotrexate. La plupart sont anciennes avec de petits effectifs (57,117,118), mis à part deux plus récentes avec des effectifs plus conséquents (55,56).

Dans notre étude, 51 patients ont été inclus, l'effectif reste donc faible mais comparable aux effectifs des deux études les plus récentes (55,56).

Notre période d'inclusion est longue soit 13 ans (2004-2017), quand celle de l'étude de Du-Thanh et Dereure (56) n'était que de 6 ans (1999-2005) pour un nombre équivalent de patients, avec, en revanche une inclusion sur huit centres contre un seul centre dans notre travail.

Concernant l'évaluation du méthotrexate dans notre cohorte, il aurait été certainement intéressant de comparer le méthotrexate associé à une corticothérapie locale brève à la corticothérapie locale seule pour le traitement d'entretien au long cours. Pour mémoire, 329 pemphigoïdes bulleuses ont été diagnostiquées de 2004 à 2017. Seulement 15,5 % ont été traitées par méthotrexate. Et dans la moitié des cas il s'agissait de pemphigoïdes bulleuses récidivantes, volontiers plus sévères. Il aurait donc été difficile d'obtenir des groupes homogènes de patients. Pour comparer le traitement par méthotrexate à la corticothérapie locale au long cours dans les pemphigoïdes bulleuses sévères ou récidivantes, la réalisation d'un essai prospectif randomisé serait plus adaptée.

IV.2. Les résultats

IV.2.1. Caractéristiques de notre population

Moyenne d'âge

L'âge moyen dans notre étude était de 80,17 ans (58,2-101,7 ans), soit un âge légèrement plus bas mais comparable à l'âge des patients dans les autres études évaluant le traitement par méthotrexate dans les pemphigoïdes bulleuses. L'âge moyen au diagnostic était de : 82,7 ans (50-97 ans) dans l'étude de Du-Thanh et Dereure (56), 81 ans (43-103 ans) dans l'étude de Kjellman(55).

L'âge moyen dans les différentes cohortes européennes varient de 80 à 83 ans , avec un âge moyen au diagnostic de 82,6 ans +/- 8,8 ans (49-106 ans) en France (6), et de 80 ans en Grande Bretagne (43-102 ans) (9).

Le fait que nos patients soient sensiblement plus jeunes, peut s'expliquer par le fait qu'il était plus aisé de mettre les patients jeunes et en bon état général sous méthotrexate.

Sex-ratio

Le sex-ratio homme/femme était de 0,75 avec 22 hommes et 29 femmes, similaire à l'étude de Du-Thanh et Dereure (56).

Comorbidités

Les patients présentaient des comorbidités, notamment neurologiques : 39,22% souffraient d'une démence, 13,73% d'une maladie de Parkinson, 15,69% d'antécédents d'AVC et 17,73 % d'antécédents de psychose. Ces résultats reflètent bien les résultats de la littérature sur la forte association entre les maladies neurologiques et la pemphigoïde bulleuse. La prévalence des comorbidités neurologiques chez les patients suivis pour une pemphigoïde bulleuse varie de 28% à 56% (20–22,119) . Une étude récente rétrospective a montré que sur 94 pemphigoïdes bulleuses, 26 avaient au moins une maladie neurologique (119). Gambichler montre dans son étude une association forte entre les maladies neurologiques et la pemphigoïde bulleuse, avec une prévalence de 52,8 % des maladies neurologiques chez les patients porteurs d'une pemphigoïde bulleuse (21).

L'association entre la pemphigoïde bulleuse et les maladies neurologiques peut être expliquée à l'heure actuelle par, d'une part : la réactivité croisée entre les isoformes neuronales et épithéliales de BP-230, toutes deux codées par le gène de la dystonine (120–122), et d'autre part, par l'expression de BP-180 dans certains composants du système nerveux (123,124).

IV.2.2. Caractéristiques de la maladie

Sévérité de la maladie

Nous avons définis les stades de sévérité (modérées et sévères) comme ils ont été précédemment décrits dans les études de Joly de 2002 et 2009 (116,125).

Dans notre cohorte de patients, plus de la moitié (62,75 %) des pemphigoïdes bulleuses étaient sévères. C'est-à-dire avec plus de 10 bulles quotidiennes sur 3 jours consécutifs. Cela peut s'expliquer par le fait que les pemphigoïdes bulleuses sévères répondent moins bien aux dermocorticoïdes seuls, et par conséquent, qu'il était plus fréquent et opportun d'introduire le méthotrexate dans ces pemphigoïdes bulleuses plus difficiles à contrôler.

Dans l'étude de Kjellman and Berg (55), on peut également retrouver une évaluation du traitement par méthotrexate selon le degré de sévérité de la pemphigoïde bulleuse. 50,7 % des pemphigoïdes bulleuses étaient légères (<10 bulles), 38,7 % étaient modérées (10 à 50 bulles) et 10,9 % étaient sévères (> 50 bulles). Dans l'étude de Du-Thanh, ces données n'ont pas été analysées.

Récidive de la maladie

Il est aussi intéressant de souligner le nombre de pemphigoïdes bulleuses récidivantes. En effet, 30 des 51 pemphigoïdes bulleuses (58,82%) étaient récidivantes. Il s'agissait soit de pemphigoïdes bulleuses récidivant à distance de l'arrêt du traitement, soit de pemphigoïdes bulleuses récidivant à la décroissance des dermocorticoïdes ou récidivant lors du traitement. Cela est lié au fait, que nous avons tendance à utiliser le méthotrexate en deuxième intention dans l'objectif de contrôler une maladie potentiellement active en essayant de minimiser l'exposition aux dermocorticoïdes. Il est à noter que cette donnée n'était pas évaluée dans les autres études.

Tests immuno-sérologiques

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un test immuno-sérologique, contrairement à l'étude de Du-Thanh et Dereure (56), où seulement 28 patients des 70 ont en eu un.

Dans notre étude, pour 41 patients, la recherche d'anticorps anti BP-180 et anti BP-230 étaient effectuée par test ELISA. Pour 10 patients, le test réalisé était une immunofluorescence indirecte (IFI) à la recherche d'anticorps anti membrane basale. Ces chiffres s'expliquent par l'indisponibilité des kits ELISA dans le service avant 2010. L'immunofluorescence indirecte tend à être remplacée par les tests ELISA. Cette disparité de tests limite donc la significativité des résultats pour l'analyse en sous-groupes de l'efficacité du méthotrexate en fonction du profil antigénique puisque l'effectif est restreint aux nombres de patients testés par la technique ELISA.

La majorité des pemphigoïdes bulleuses étaient confirmées par l'IFI ou par l'ELISA, sauf 3. Ces 3 pemphigoïdes bulleuses étaient cependant confirmées sur l'histologie et l'immunofluorescence directe, d'où l'inclusion de celles-ci dans notre cohorte.

Profil antigénique des pemphigoïdes bulleuses

26 pemphigoïdes bulleuses présentaient des anticorps anti BP180 positifs isolés dont, 23 à un taux supérieur à 200 UI/mL. Ces 23 pemphigoïdes bulleuses étaient considérées comme sévères cliniquement.

Les anticorps anti BP-180 ont été considérés comme un marqueur de mauvais pronostic dans la pemphigoïde bulleuse. En effet, l'étude de Bernard et al (126) a montré que la présence d'anticorps circulants anti-BP180, s'était révélée significativement plus fréquente que la présence d'anticorps anti BP-230 (60% vs 25%) chez les pemphigoïdes bulleuses de mauvais pronostic.

IV.2.3. Critère de jugement principal - Taux de réponse complète à 1 mois de méthotrexate

Le taux de patients ayant une réponse complète (moins de trois bulles par jour sur trois jours consécutifs) à 1 mois du début du méthotrexate associé aux dermocorticoïdes était de **89,80 %**, soit 44 patients sur 49 (2 patients étaient perdus de vue). Pour mémoire, le méthotrexate a été introduit pour 48 des patients en association aux dermocorticoïdes débutés dès le diagnostic de la maladie.

Deux études (56,127) ont des résultats concordants avec ceux de notre critère de jugement principal. Dans l'étude de Du-Thanh et Dereure (56), 100% des patients avaient une réponse complète en moyenne à 21,9 jours du début du méthotrexate associé aux dermocorticoïdes. Dans la méta-analyse de Gürcan et al (127), 93% des patients avaient une réponse complète en moyenne à 28 jours.

IV.2.4. Taux de réponse complète à 3 mois, 6 mois et 12 mois

Nous nous sommes également intéressés aux réponses à court et moyen terme sous méthotrexate avec arrêt des dermocorticoïdes progressifs. A 3 mois, 92,11 % des patients

avaient une réponse complète et avaient au maximum 1 application 3 fois par semaine de Dermoval[®], 85,29 % à 6 mois avec une application au maximum une fois par semaine de dermocorticoïdes et 88,46 % à 12 mois sans dermocorticoïdes associés.

La majorité de l'effectif avait donc une maladie contrôlée sous méthotrexate. Cependant, les résultats à 12 mois du début du méthotrexate ne portent que sur une partie des patients puisque 13 étaient décédés à 12 mois de suivi, 7 étaient perdus de vue et 5 patients n'avaient pas encore passés la consultation de 12 mois.

Il est intéressant de souligner que la plupart des décès sont apparus dans les 3 premiers mois de suivi, c'est-à-dire à la phase aigüe de la maladie.

Par comparaison à la littérature : les réponses à 1 mois, et 3 mois ne sont pas clairement évaluées. Cependant, dans l'étude de Du-Thanh, 70 patients sur 70 répondent à 1 mois après le traitement initial par dermocorticoïdes à pleine dose associé au méthotrexate. La réponse a ensuite été maintenue chez 53 des 70 patients (76%) pendant la période de réduction progressive des dermocorticoïdes associé au méthotrexate, suivi du méthotrexate seul.

IV.2.5. Analyses en sous-groupes

Taux de réponse en fonction de la sévérité de la pemphigoïde bulleuse

L'une de nos analyses en sous-groupe semblait suggérer que le taux de réponse complète à long terme était plus élevé pour les pemphigoïdes bulleuses « sévères » que pour les pemphigoïdes bulleuses « modérées », avec un taux de réponse complète à 12 mois de 100% *versus* 66,67%, ($p : 0,0323$). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence puisqu'ils peuvent être biaisés au vu de la disparité des deux groupes. Le nombre de patients étaient plus important dans le groupe des pemphigoïdes bulleuses sévères.

Taux de réponse en fonction du profil antigénique

Notre analyse en sous-groupe comparant les taux de réponse complète en fonction du profil antigénique n'avait pas retrouvé de différence significative. Cela peut s'expliquer par le fait que les effectifs dans les deux groupes étaient trop faibles pour ce type d'analyse.

IV.2.6. Mortalité et survie

Mortalité

Dans notre cohorte, 23 patients sur 50 étaient décédés à l'arrêt de l'étude, dont 19 encore étaient encore sous méthotrexate lors de leur décès. Les causes de décès étaient connues pour seulement 9 patients. 7 sont décédés de sepsis (sepsis pulmonaire pour 3, bactériémie à porte d'entrée cutanée pour 3 et pyélonéphrite pour 1 patient). Les 2 autres patients sont décédés d'une altération de l'état général majeure. Pour 14 patients, les causes n'ont pu être déterminées. En effet, la majorité des patients ne sont pas décédés dans le service ou au sein du CHU mais à domicile ou à l'EHPAD. Les données n'ont donc pas pu être retrouvées.

Dans l'étude de Du-Thanh et Dereure (56), 6 des 70 patients (9%) étaient décédés au cours du traitement par méthotrexate. Les causes de décès étaient un infarctus du myocarde, une altération majeure de l'état général, une hémorragie gastro-intestinale et une infection des voies respiratoires. Cette différence de mortalité est probablement liée au fait que notre population présentait sans doute plus de comorbidités, et une maladie plus sévère.

Plusieurs études ont constaté que la détérioration de l'état général, et le sepsis restent les causes les plus fréquentes de décès chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse (19,125,128–130).

Kridin réalise une méta-analyse (131) à partir de 25 études incluant 4 594 patients afin d'évaluer le taux de mortalité de la pemphigoïde bulleuse dans le monde. L'estimation combinée du taux de mortalité à un an était de 23,5% (IC à 95% 20,2-26,8, $p < 0,001$), avec un taux de mortalité combiné à un an des cohortes européennes bien plus élevé que celui des cohortes américaines et asiatiques (6,9,13,19,128,132).

Estimation de la survie

Le délai de suivi chez nos patients vivants et décédés était en moyenne de, respectivement, 43,06 mois (3 ans et demi) et 10,67 mois.

Dans notre étude, la survie était estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Le taux de survie globale était de 75 % à 16 mois avec une médiane de survie⁵ de 88,25 mois (7,35 ans).

Nos résultats sont comparables à l'étude de Kjellman (55), où pour leur groupe de pemphigoïdes bulleuses traitées par méthotrexate, le taux de survie globale à deux ans était estimé à 65 %.

Dans l'essai de Joly (116), le taux de survie globale à 1 an des patients sous dermocorticoïdes seuls était de 61 % ou 62% en fonction du schéma posologique (10 à 30 grammes de propionate de clobétasol sur 4 mois ou 40 grammes de propionate de clobétasol sur 12 mois). La survie globale estimée de nos patients était donc plus longue.

Le taux de survie sans récurrence était également estimé dans notre étude. La médiane de survie sans récurrence⁶ était de **75,1 mois (6,25 ans)**. Effectivement, peu de patients (5 patients) ont récidivé lorsqu'ils étaient encore sous méthotrexate. Ces récurrences ont pu être contrôlées par la simple augmentation du méthotrexate de 2,5 mg chez 3 patients, et par l'augmentation du méthotrexate de 2,5 mg associée à la réintroduction de dermocorticoïdes chez 2 patients.

IV.2.7. Le méthotrexate

Les deux posologies les plus utilisées étaient 7,5 mg (35,29 %) et 10 mg (50,98%). La durée médiane d'utilisation du méthotrexate était de 9,75 mois, avec une durée médiane d'utilisation des dermocorticoïdes de 6,61 mois. Du-Thanh et Dereure (56), ont constaté des valeurs

⁵ Médiane de survie : délai pour lequel on observe une mortalité de 50% de la population de sujets inclus dans l'étude.

⁶ Médiane de survie sans récurrence : délai pour lequel on observe un taux de récurrence de 50 % de la population de sujets inclus dans l'étude.

comparables, avec une durée médiane d'utilisation du méthotrexate de 8 mois. Cependant, la durée d'utilisation des dermocorticoïdes dans leur étude est de 4 mois, donc plus courte que dans notre cohorte. Cela est probablement lié au fait que nous avons tendance à maintenir plus longtemps une application de dermocorticoïdes d'entretien ou que nous réalisons une décroissance plus lente des doses de corticoïdes locaux. Seulement, cela n'a pas été évalué dans notre étude.

Concernant les effets secondaires, 50 % des patients ont eu des effets secondaires, dont 22 % graves, impliquant l'interruption du traitement.

Les 3 principaux effets secondaires étaient l'anémie, la cytolyse hépatique et le sepsis. En effet, 28 % des patients ont présenté une anémie (malgré une supplémentation en acide folique chez tous les patients), 10% ont eu une cytolyse hépatique dont une seule grave, et 12 % ont présenté un sepsis. Les sepsis étaient des pneumopathies (3 patients), des bactériémies liées à des surinfections cutanées (2 patients) et une pyélonéphrite (1 patient). Il est difficile d'établir si les sepsis sont directement liés au méthotrexate, puisqu'il s'agit de patients âgés aux comorbidités lourdes où la pneumopathie et l'infection urinaire sont fréquentes. Pour ce qui est des bactériémies à porte d'entrée cutanée, il s'agissait de pemphigoïdes bulleuses mal contrôlées qui pouvaient donc être la cause du sepsis. Seulement 6 % ont présenté des troubles digestifs à type de nausées. Ce faible pourcentage d'effets digestifs peut s'expliquer par la galénique sous cutanée utilisée en majorité.

Dans les différentes études évaluant la tolérance du méthotrexate (55–57,117,118,133), l'anémie ressort comme le principal effet secondaire, ce qui est comparable avec nos propres résultats. Les nausées sont également fréquentes lorsque le méthotrexate est administré par voie orale.

Dans l'essai randomisé de Joly (116), des effets indésirables graves (grade 3 ou 4) ont été observés chez 29% des patients traités par dermocorticoïdes forts seuls contre 54% avec des stéroïdes systémiques. Le traitement par méthotrexate ne semble pas être plus délétère.

Dans notre étude, les effets secondaires étaient plus fréquemment constatés aux doses de 7,5 mg et 10 mg, mais il s'agissait des deux posologies les plus utilisées chez nos patients.

D'autres effets indésirables sont décrits dans la littérature. Notamment, deux cas de toxidermies ont été rapportées dans un *Case report* (134) chez des patients traités par méthotrexate pour une pemphigoïde bulleuse, l'un présentait un œdème de la face à chaque injection de méthotrexate et l'autre présentait une éruption papulo-vésiculeuse sur l'ensemble du corps à chaque injection. Des cas isolés de sarcomes de Kaposi induits par l'association méthotrexate et dermocorticoïdes sont signalés. Une publication récente a fait état de 3 cas (135) : tous étaient pris en charge pour une pemphigoïde bulleuse, et ont développé dans les mois suivant l'introduction du traitement, un sarcome de Kaposi. L'un a disparu à l'arrêt du méthotrexate seul et deux ont nécessité un traitement par vinblastine ou radiothérapie. Cela reste tout de même rare.

IV.2.8. Récidive après l'arrêt du méthotrexate

34 patients ont pu arrêter le méthotrexate. Sur ces 34 patients, 8 ont récidivé après l'arrêt du méthotrexate avec un délai médian de récurrence de 6,08 mois. Il est difficile de comparer ces résultats à la littérature puisque qu'aucune étude n'évalue la récurrence après arrêt. Ces résultats montrent que moins d'un quart des patients ont récidivé après l'arrêt de tout traitement, et surtout que le traitement peut être interrompu sans rechute systématique de la maladie.

IV.2.9. Coût du traitement à moyen et long terme

L'utilisation hebdomadaire du méthotrexate est probablement moins onéreuse que les applications de dermocorticoïdes régulières réalisées dans la plupart des cas par une infirmière à domicile. En effet, l'expérience démontre que la majorité des patients n'appliquent pas eux-mêmes les dermocorticoïdes, et qu'une ordonnance pour des soins infirmiers est régulièrement nécessaire.

Pour l'injection de méthotrexate, l'infirmière est également sollicitée mais une seule fois par semaine.

Bien que les dermocorticoïdes soient moins coûteux (1,51 euros le tube de propionate de clobetasol), le prix d'une injection sous cutané de méthotrexate, en fonction de la dose, reste raisonnable avec des tarifs variant de 17 à 25 euros.

Conclusion

Chez la personne âgée, la pemphigoïde bulleuse constitue une pathologie grave essentiellement du fait des comorbidités souvent associées.

La corticothérapie locale à forte dose demeure le traitement de référence en première intention pour toutes les pemphigoïdes bulleuses à la phase d'attaque, mais représente à long terme un traitement lourd avec des effets secondaires cutanés et parfois généraux non négligeables.

Dans notre travail, le méthotrexate aux faibles doses associé aux dermocorticoïdes permet une réponse complète de la maladie à 1 mois dans 90 % des cas.

Cette réponse paraît durable dans le temps, aux vu de nos résultats. En effet, 92 %, 85 % et 88% des patients avaient des réponses complètes de leur maladie, respectivement, à 3, 6 et 12 mois.

Dans notre cohorte de patients aux taux de comorbidités élevés, la moitié des sujets ont présenté des effets secondaires, dont moins d'un quart étaient graves.

Notre étude tend à confirmer que l'utilisation du méthotrexate se révèle être une alternative thérapeutique pertinente dans la pemphigoïde bulleuse, notamment pour les formes réfractaires ou récidivantes. Le méthotrexate à faibles doses constitue donc un traitement aussi efficace que sûr pour nos patients. En effet, les effets secondaires de ce traitement sont souvent peu sévères et facilement contrôlables. La seule limite à cette thérapeutique est représentée par l'insuffisance rénale chronique sévère. L'ensemble des autres comorbidités des patients ne doivent pas être un frein à l'introduction du méthotrexate dans les pemphigoïdes bulleuses.

Nos résultats sont comparables aux deux études précédemment réalisées tant sur le plan de l'efficacité que sur la tolérance. Ainsi, le méthotrexate peut certainement s'imposer comme traitement efficace de la pemphigoïde bulleuse. Notre travail a été accepté pour publication.

Un essai comparatif de non infériorité de la corticothérapie locale brève associée au méthotrexate et de la corticothérapie seule prolongée dans la pemphigoïde bulleuse est en cours de réalisation et permettra certainement de conforter nos résultats.

Références bibliographiques

1. Mouquet H, Gilbert D, Musette P, Tron F, Joly P. [Molecular advances in pathogenesis of autoimmune blistering skin diseases]. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Mar;132(3):231–42.
2. Saurat J-H, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle J-M. 10-11 - Maladies bulleuses sous-épidermiques acquises auto-immunes. In: Saurat J-H, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle J-M, editors. *Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles (Sixième Édition)* p. 518–29.
3. Lever WF. Historical perspective of bullous pemphigoid. *Clin Dermatol*. 1987 Mar;5(1):1–5.
4. Lever WF. Pemphigus and pemphigoid. A review of the advances made since 1964. *J Am Acad Dermatol*. 1979 Jul;1(1):2–31.
5. 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 Jan;131(1):48–52.
6. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol*. 2012 Aug;132(8):1998–2004.
7. della Torre R, Combescure C, Cortés B, Marazza G, Beltraminelli H, Naldi L, et al. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: a prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol*. 2012 Nov;167(5):1111–7.
8. Hübner F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany. *J Invest Dermatol*. 2016;136(12):2495–8.
9. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*. 2008 Jul 9;337:a180.
10. Liu Y-D, Wang Y-H, Ye Y-C, Zhao W-L, Li L. Prognostic factors for mortality in patients with bullous pemphigoid: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2017 Jul;309(5):335–47.
11. 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 Apr;134(4):465–9.
12. Cortés B, Marazza G, Naldi L, Combescure C, Borradori L, Autoimmune Bullous Disease Swiss Study Group. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol*. 2011 Aug;165(2):368–74.
13. Gual A, Mascaró JM, Rojas-Farreras S, Guilabert A, Julià M, Iranzo P. Mortality of bullous pemphigoid in the first year after diagnosis: a retrospective study in a Spanish medical centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2014 Apr;28(4):500–6.
14. 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 Jun;141(6):691–8.

15. Li J, Zuo Y-G, Zheng H-Y. Mortality of bullous pemphigoid in China. *JAMA Dermatol*. 2013 Jan;149(1):106–8.
16. Parker SRS, Dyson S, Brisman S, Pennie M, Swerlick RA, Khan R, et al. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Oct;59(4):582–8.
17. Kridin K, Bergman R. Mortality in Patients with Bullous Pemphigoid: A Retrospective Cohort Study, Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2018 Mar 27;
18. Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar;131(3):631–6.
19. Cai SCS, Allen JC, Lim YL, Chua SH, Tan SH, Tang MBY. Mortality of bullous pemphigoid in Singapore: risk factors and causes of death in 359 patients seen at the National Skin Centre. *Br J Dermatol*. 2014 Jun;170(6):1319–26.
20. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol*. 2011 Sep;165(3):593–9.
21. Gambichler T, Segert H, Höxtermann S, Schmitz L, Altmeyer P, Teegen B. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid: clinical and experimental investigations. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015 Sep;29(9):1758–62.
22. Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z. Bullous pemphigoid and internal diseases - A case-control study. *Eur J Dermatol EJD*. 2010 Feb;20(1):96–101.
23. Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med*. 2018;5:220.
24. Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas ID. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2012 Feb;26(2):249–53.
25. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar;131(3):637–43.
26. Varpuluoma O, Försti A-K, Jokelainen J, Turpeinen M, Timonen M, Huilaja L, et al. Vildagliptin Significantly Increases the Risk of Bullous Pemphigoid: A Finnish Nationwide Registry Study. *J Invest Dermatol*. 2018 Jul;138(7):1659–61.
27. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard M-A, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jun;78(6):1090–6.
28. Kridin K, Bergman R. Association of Bullous Pemphigoid With Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Diabetes: Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients. *JAMA Dermatol*. 2018 Aug 8.
29. Béné J, Jacobsoone A, Coupe P, Auffret M, Babai S, Hillaire-Buys D, et al. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015

Feb;29(1):112–4.

30. Mendonça FMI, Martín-Gutierrez FJ, Ríos-Martín JJ, Camacho-Martinez F. Three Cases of Bullous Pemphigoid Associated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors - One due to Linagliptin. *Dermatol Basel Switz.* 2016;232(2):249–53.
31. 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 Mar;132(3):272–6.
32. Lopez AT, Khanna T, Antonov N, Audrey-Bayan C, Geskin L. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol.* 2018 Jun;57(6):664–9.
33. Amber KT, Valdebran M, Lu Y, De Feraudy S, Linden KG. Localized pretibial bullous pemphigoid arising in a patient on pembrolizumab for metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2018 Feb;16(2):196–8.
34. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2014 Sep;28(9):1133–40.
35. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O, Leshem YA, Taha O, Gdalevich M, et al. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Oct;77(4):691–9.
36. Martin PE, Easton JA, Hodgins MB, Wright CS. Connexins: sensors of epidermal integrity that are therapeutic targets. *FEBS Lett.* 2014 Apr 17;588(8):1304–14.
37. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet Lond Engl.* 2013 Jan 26;381(9863):320–32.
38. Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clin Dermatol.* 2012 Feb;30(1):3–16.
39. Lin L, Betsuyaku T, Heimbach L, Li N, Rubenstein D, Shapiro SD, et al. Neutrophil elastase cleaves the murine hemidesmosomal protein BP180/type XVII collagen and generates degradation products that modulate experimental bullous pemphigoid. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol.* 2012 Jan;31(1):38–44.
40. Le Jan S, Plée J, Vallerand D, Dupont A, Delanez E, Durlach A, et al. Innate immune cell-produced IL-17 sustains inflammation in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 2014 Dec;134(12):2908–17.
41. 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 Sep;134(9):1075–80.
42. Wijayanti A, Zhao CY, Boettiger D, Chiang YZ, Ishii N, Hashimoto T, et al. The Reliability, Validity and Responsiveness of Two Disease Scores (BPDAl and ABSIS) for Bullous Pemphigoid: Which One to Use? *Acta Derm Venereol.* 2017 04;97(1):24–31.
43. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Mar;66(3):479–85.

44. Arbache ST, Nogueira TG, Delgado L, Miyamoto D, Aoki V. Immunofluorescence testing in the diagnosis of autoimmune blistering diseases: overview of 10-year experience. *An Bras Dermatol*. 2014 Dec;89(6):885–9.
45. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2011 Nov;9(11):927–47.
46. Sárdy M, Kostaki D, Varga R, Peris K, Ruzicka T. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov;69(5):748–53.
47. [Autoimmune blistering diseases]. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Sep 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747156>
48. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, Gilbert D, Drenovska K, Houivet E, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2011 Mar;147(3):293–8.
49. Tampoia M, Lattanzi V, Zucano A, Villalta D, Filotico R, Fontana A, et al. Evaluation of a new ELISA assay for detection of BP230 autoantibodies in bullous pemphigoid. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:15–20.
50. Chen M, Kim GH, Prakash L, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita: autoimmunity to anchoring fibril collagen. *Autoimmunity*. 2012 Feb;45(1):91–101.
51. Buijsrogge JJA, Diercks GFH, Pas HH, Jonkman MF. The many faces of epidermolysis bullosa acquisita after serration pattern analysis by direct immunofluorescence microscopy. *Br J Dermatol*. 2011 Jul;165(1):92–8.
52. Ludwig RJ. Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *ISRN Dermatol*. 2013;2013:812029.
53. Lings K, Bygum A. Linear IgA bullous dermatosis: a retrospective study of 23 patients in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2015 Apr;95(4):466–71.
54. Kibsgaard L, Bay B, Deleuran M, Vestergaard C. A retrospective consecutive case-series study on the effect of systemic treatment, length of admission time, and co-morbidities in 98 bullous pemphigoid patients admitted to a tertiary centre. *Acta Derm Venereol*. 2015 Mar;95(3):307–11.
55. Kjellman P, Eriksson H, Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol*. 2008 May;144(5):612–6.
56. Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H, Bernard P, Joly P, Estève E, et al. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol*. 2011 Dec;165(6):1337–43.
57. Paul MA, Jorizzo JL, Fleischer AB, White WL. Low-dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Oct;31(4):620–5.
58. Heilborn JD, Stähle-Bäckdahl 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 May;40(5 Pt 1):741–9.

59. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm 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 Dec;143(12):1536–42.
60. Tirado-Sánchez A, Díaz-Molina V, Ponce-Olivera RM. Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012 Jun;40(3):152–5.
61. Meurer M. Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases. *Clin Dermatol*. 2012 Feb;30(1):78–83.
62. Gual A, Iranzo P, Mascaró JM. Treatment of bullous pemphigoid with low-dose oral cyclophosphamide: a case series of 20 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2014 Jun;28(6):814–8.
63. Lourari S, Herve C, Doffoel-Hantz V, Meyer N, Bulai-Livideanu C, Viraben R, et al. Bullous and mucous membrane pemphigoid show a mixed response to rituximab: experience in seven patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2011 Oct;25(10):1238–40.
64. Cho YT, Chu CY, Wang LF. First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids provides a high complete remission rate in moderate-to-severe bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2015 Jul;173(1):302–4.
65. Wang T-S, Tsai T-F. Remission of bullous pemphigoid after rituximab treatment in a psoriasis patient on regular low-dose methotrexate. *Acta Derm Venereol*. 2014 Jan;94(1):108–9.
66. Iranzo P, Pigem R, Giavedoni P, Alsina-Gibert M. Remission Time after Rituximab Treatment for Autoimmune Bullous Disease: A Proposed Update Definition. *Skin Pharmacol Physiol*. 2015;28(5):255–6.
67. Ahmed AR, Shetty S, Kaveri S, Spigelman ZS. Treatment of recalcitrant bullous pemphigoid (BP) with a novel protocol: A retrospective study with a 6-year follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Apr;74(4):700-708.e3.
68. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2017 22;389(10079):1630–8.
69. Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2017 Feb;85(2):77–84.
70. Seidling V, Hoffmann JHO, Enk AH, Hadaschik EN. Analysis of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in 16 patients with refractory autoimmune blistering skin disease: high efficacy and no serious adverse events. *Acta Derm Venereol*. 2013 May;93(3):346–9.
71. Tuchinda P, Ritchie S, Gaspari AA. Bullous pemphigoid treated with intravenous immunoglobulin. *Cutis*. 2014 May;93(5):264–8.
72. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Dec;45(6):825–35.

73. Daoud YJ, Amin KG. Comparison of cost of immune globulin intravenous therapy to conventional immunosuppressive therapy in treating patients with autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Int Immunopharmacol*. 2006 Apr;6(4):600–6.
74. Nousari HC, Anhalt GJ. Bullous pemphigoid treated with leflunomide: a novel immunomodulatory agent. *Arch Dermatol*. 2000 Oct;136(10):1204–5.
75. Doffoel-Hantz V, Sparsa A, Marin B, Durox H, Bonnetblanc J-M, Bédane C. [One year follow-up of patients with bullous pemphigoid]. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 May;136(5):407–11.
76. Fairley JA, Baum CL, Brandt DS, Messingham KAN. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Mar;123(3):704–5.
77. London VA, Kim GH, Fairley JA, Woodley DT. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *Arch Dermatol*. 2012 Nov;148(11):1241–3.
78. Balakirski G, Alkhateeb A, Merk HF, Leverkus M, Megahed M. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab as corticosteroid-sparing agent: report of two cases and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016 Oct;30(10):1778–82.
79. Genestier L, Paillot R, Quemeneur L, Izeradjene K, Revillard JP. Mechanisms of action of methotrexate. *Immunopharmacology*. 2000 May;47(2–3):247–57.
80. Schneider C, Michel B, Gourieux B, Mourot-Cottet R, Keller O. Méthotrexate à faibles doses et cytopénies. *Médecine Thérapeutique*. 2017 Sep 1;23(5):320–9.
81. Beylot-Barry M, Le Maitre M. [Methotrexate]. *Ann Dermatol Venereol*. 2011 Dec;138(12):833–5.
82. Stika CS. Methotrexate: the pharmacology behind medical treatment for ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2012 Jun;55(2):433–9.
83. Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac P. [Methotrexate pharmacology]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015 Mar;44(3):203–11.
84. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD000951.
85. Shiroky JB, Neville C, Esdaile JM, Choquette D, Zimmer M, Hazeltine M, et al. Low-dose methotrexate with leucovorin (folinic acid) in the management of rheumatoid arthritis. Results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1993 Jun;36(6):795–803.
86. Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, Dhillon AP, Barker JN, Smith CH. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*. 2014 Jul;171(1):17–29.
87. Warren RB, Chalmers RJG, Griffiths CEM, Menter A. Methotrexate for psoriasis in the era of biological therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2008 Aug;33(5):551–4.
88. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized

trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;128(2):353–9.

89. Zoller L, Ramon M, Bergman R. Low dose methotrexate therapy is effective in late-onset atopic dermatitis and idiopathic eczema. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2008 Jun;10(6):413–4.

90. Goujon C, Bérard F, Dahel K, Guillot I, Hennino A, Nosbaum A, et al. Methotrexate for the treatment of adult atopic dermatitis. *Eur J Dermatol EJD*. 2006 Apr;16(2):155–8.

91. Veien NK, Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. *Br J Dermatol*. 1977 Aug;97(2):213–6.

92. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1351–8.

93. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Rotterdam S, Freitag M, Stuecker M, et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol*. 2005 Jul;141(7):847–52.

94. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*. 1996 Apr;35(4):364–72.

95. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999 Jun;26(6):1275–9.

96. Wenzel J, Brähler S, Bauer R, Bieber T, Tüting T. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol*. 2005 Jul;153(1):157–62.

97. Boehm IB, Boehm GA, Bauer R. Management of cutaneous lupus erythematosus with low-dose methotrexate: indication for modulation of inflammatory mechanisms. *Rheumatol Int*. 1998;18(2):59–62.

98. Dereure O, Bessis D, Guillot B, Guilhou J-J. 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 Sep;138(9):1255–6.

99. Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H, Bernard P, Joly P, Estève E, et al. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol*. 2011 Dec;165(6):1337–43.

100. Paul MA, Jorizzo JL, Fleischer AB, White WL. Low-dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Oct;31(4):620–5.

101. Albrecht K, Müller-Ladner U. Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Oct;28(5 Suppl 61):S95-101.

102. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1100–4.

103. Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Kirby B, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *Br J Dermatol*. 2016 Jul;175(1):23–44.
104. Laharie D, Seneschal J, Schaefferbeke T, Doutre M-S, Longy-Boursier M, Pellegrin J-L, et al. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. *J Hepatol*. 2010 Dec;53(6):1035–40.
105. Kalantzis A, Marshman Z, Falconer DT, Morgan PR, Odell EW. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005 Jul;100(1):52–62.
106. Lorenzi AR, Johnson AH, Gough A. Daily folate supplementation is adequate prophylaxis against methotrexate-induced nausea and vomiting and avoids the need for expensive anti-emetic prescription. *Rheumatol Oxf Engl*. 2000 Jul;39(7):812–3.
107. Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Mar;28(3):466–9.
108. Blanco R, González-Gay MA, García-Porrúa C, Ibañez D, García-Pais MJ, Sánchez-Andrade A, et al. Ondansetron prevents refractory and severe methotrexate-induced nausea in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1998 May;37(5):590–2.
109. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):613–26.
110. Jakubovic BD, Donovan A, Webster PM, Shear NH. Methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Can Respir J*. 2013 Jun;20(3):153–5.
111. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, et al. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2012 Mar;10 Suppl 2:S1-95.
112. Rondon F, Mendez O, Spinel N, Ochoa C, Saavedra C, Penaranda E, et al. Methotrexate-induced pulmonary toxicity in psoriatic arthritis (PsA): case presentation and literature review. *Clin Rheumatol*. 2011 Oct;30(10):1379–84.
113. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Aug;59(2):209–17.
114. Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Kirby B, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *Br J Dermatol*. 2016 Jul;175(1):23–44.
115. Pavy S, Constantin A, Pham T, Gossec L, Maillefert J-F, Cantagrel A, et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2006 Jul;73(4):388–95.
116. Joly P, Roujeau J-C, 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 Jan 31;346(5):321–7.

117. Heilborn JD, Stähle-Bäckdahl 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 May;40(5 Pt 1):741–9.
118. Bara C, Maillard H, Briand N, Celerier P. Methotrexate for bullous pemphigoid: preliminary study. *Arch Dermatol*. 2003 Nov;139(11):1506–7.
119. Pietkiewicz P, Gornowicz-Porowska J, Bowszyc-Dmochowska M, Bartkiewicz P, Dmochowski M. Bullous pemphigoid and neurodegenerative diseases: a study in a setting of a Central European university dermatology department. *Aging Clin Exp Res*. 2016 Aug;28(4):659–63.
120. Amber KT, Zikry J, Hertl M. A multi-hit hypothesis of bullous pemphigoid and associated neurological disease: Is HLA-DQB1*03:01, a potential link between immune privileged antigen exposure and epitope spreading? *HLA*. 2017;89(3):127–34.
121. Li L, Chen J, Wang B, Yao Y, Zuo Y. Sera from patients with bullous pemphigoid (BP) associated with neurological diseases recognized BP antigen 1 in the skin and brain. *Br J Dermatol*. 2009 Jun;160(6):1343–5.
122. Brown A, Bernier G, Mathieu M, Rossant J, Kothary R. The mouse dystonia musculorum gene is a neural isoform of bullous pemphigoid antigen 1. *Nat Genet*. 1995 Jul;10(3):301–6.
123. Claudepierre T, Manglapus MK, Marengi N, Radner S, Champliand M-F, Tasanen K, et al. Collagen XVII and BPAG1 expression in the retina: evidence for an anchoring complex in the central nervous system. *J Comp Neurol*. 2005 Jun 27;487(2):190–203.
124. Seppänen A, Autio-Harmainen H, Alafuzoff I, Särkioja T, Veijola J, Hurskainen T, et al. Collagen XVII is expressed in human CNS neurons. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol*. 2006 Apr;25(3):185–8.
125. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Delaporte E, D’Incan M, Dreno B, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol*. 2009 Jul;129(7):1681–7.
126. 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 May;136(5):694–8.
127. Gürcan HM, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):723–31.
128. Garcia-Doval I, Conde Taboada A, Cruces Prado MJ. Sepsis associated with dermatologic hospitalization is not the cause of high mortality of bullous pemphigoid in Europe. *J Invest Dermatol*. 2005 Mar;124(3):666–7.
129. Phoon YW, Fook-Chong SMC, Koh HY, Thirumoorthy T, Pang SM, Lee HY. Infectious complications in bullous pemphigoid: an analysis of risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May;72(5):834–9.
130. Kridin K. Subepidermal autoimmune bullous diseases: overview, epidemiology, and associations. *Immunol Res*. 2018;66(1):6–17.
131. Kridin K, Bergman R. Mortality in Patients with Bullous Pemphigoid: A Retrospective Cohort Study, Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2018 Mar 27.

132. Brick KE, Weaver CH, Lohse CM, Pittelkow MR, Lehman JS, Camilleri MJ, et al. Incidence of bullous pemphigoid and mortality of patients with bullous pemphigoid in Olmsted County, Minnesota, 1960 through 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):92–9.
133. Dereure O, Bessis D, Guillot B, Guilhou J-J. 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 Sep;138(9):1255–6.
134. Al Mebayadh M, Cosnes A, Ortonne N, Valeyrie-Allanore L. [Methotrexate-induced cutaneous reactions: two case reports]. *Ann Dermatol Venerol*. 2012 Jun;139(6–7):472–6.
135. Binois R, Nadal M, Esteve E, De Muret A, Kerdraon R, Gheit T, et al. Cutaneous Kaposi sarcoma during treatment with superpotent topical steroids and methotrexate for bullous pemphigoid: three cases. *Eur J Dermatol EJD*. 2017 Aug 1;27(4):369–74.

Liste des abréviations

DBAI : dermatose bulleuse auto-immune

AVC : accident vasculaire cérébral

IDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4

JDE : jonction dermo-épidermique

IL : interleukine

BPDAI : Bullous Pemphigoid Disease Area Index

IFD : Immunofluorescence Directe

IFI : Immunofluorescence Indirecte

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

HAS : Haute Autorité de Santé

LFT : Liver Function Test

PIIINP : N-terminal du procollagène de type III

BPCO : Broncho Pneumopathie Constructive obstructive

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

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.

Étude rétrospective : efficacité et tolérance du méthotrexate dans la pemphigoïde bulleuse.

Introduction : La pemphigoïde bulleuse, maladie bulleuse auto-immune, est une maladie grave affectant les personnes âgées. Le traitement de première intention reste la corticothérapie locale à forte dose, responsable d'effets secondaires. L'objectif de notre étude rétrospective était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du méthotrexate associé aux dermocorticoïdes chez les patients atteints de pemphigoïde bulleuse.

Matériels et méthodes : 51 pemphigoïdes bulleuses traitées par méthotrexate ont été incluses de janvier 2004 à décembre 2017. Le critère de jugement principal était la réponse complète à 1 mois de l'introduction du méthotrexate. Les critères de jugement secondaires étaient la réponse complète à 3, 6 et 12 mois, la survie globale et le taux d'effets secondaires.

Résultats : Sur 51 pemphigoïdes bulleuses, 32 étaient sévères (≥ 10 bulles). Le taux de réponse complète à 1 mois était de 89,80 %. Les taux de réponse à 3, 6 et 12 mois étaient, respectivement, 92 %, 85% et 88 %. L'estimation de la survie globale était de 50% à 7ans. La dose moyenne de méthotrexate était de 10 mg (5-15). Les deux posologies les plus utilisées étaient 7,5 mg et 10 mg. La durée médiane d'utilisation du méthotrexate était de 9,75 mois avec une durée médiane d'utilisation de dermocorticoïdes de 6,61 mois. La tolérance était bonne, 50 % avaient eu des effets secondaires, dont seulement 22 % étaient des effets secondaires graves impliquant l'arrêt du traitement. Les trois principaux effets secondaires étaient l'anémie (28%), la cytolysé hépatique (10%) et le sepsis (12%).

Discussion : Nos résultats sont comparables à ceux de deux études antérieurement réalisées. Les résultats de notre étude ne montrent pas une surmortalité des patients sous méthotrexate.

Conclusion : Le méthotrexate pourrait être une bonne alternative aux dermocorticoïdes dans le traitement d'entretien de la pemphigoïde bulleuse.

Mots-clés : pemphigoïde bulleuse, méthotrexate

Efficacy and safety of methotrexate in bullous pemphigoid.

Introduction: Bullous pemphigoid is a serious disease affecting the elderly. The first-line treatment is superpotent topical steroids, which causes side effects. The objective of our retrospective study was to evaluate the efficacy and safety of methotrexate in bullous pemphigoid.

Methods: 51 bullous pemphigoids treated with methotrexate were included from 2004 to 2017. The primary endpoint was the 1-month complete response to the introduction of methotrexate. Secondary endpoints were complete response at 3,6 and 12 months, overall survival and side effects rate.

Results: 32 bullous pemphigoids were severe, with 10 or more blisters. The full response rate at 1 month was 89.80%. The response rates at 3,6 and 12 months were, respectively, 92%, 85% and 88%. The overall survival was 50% at 7 years. The average dose of methotrexate was 10 mg (5-15 mg). The most used dosages were 7.5 mg and 10mg. The median duration of use of methotrexate was 9.75 months with a median duration of use of superpotent topical steroids of 6.61 months. Tolerance was good, 50% had side effects, only 22% of which were serious side effects involving discontinuation of treatment. The main side effects were anemia (28%), hepatic cytolysis (10%) and sepsis (12%).

Discussion: Our results are similar to those of other studies. The results of our study do not show excess mortality of patients on methotrexate.

Conclusion: Methotrexate may be a good alternative to topical corticosteroids in the maintenance treatment of bullous pemphigoid.

Keywords: bullous pemphigoid, methotrexate

