

Pemphigoïde bulleuse

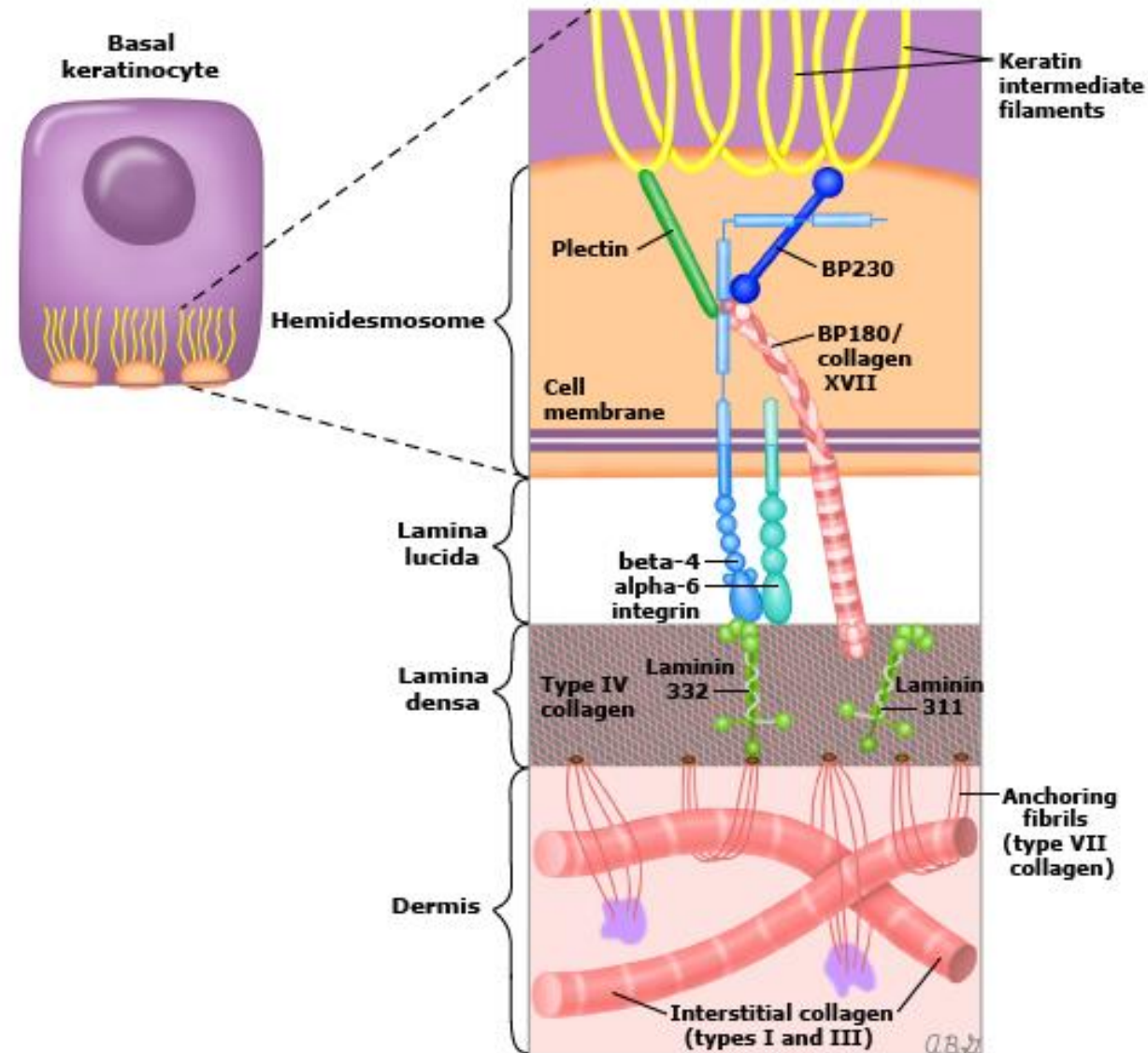
Epidémiologie

- Maladie bulleuse auto immune la plus fréquente: 70% des DBAI
- Incidence: >400/an en France
- Personne âgée: 80 ans en moyenne en France

Pemphigoïde bulleuse et pathologie neurologique

- Démence OR 4,17
- Maladie de Parkinson OR: 3,06
- AVC OR: 3,79
- Epilepsie OR: 22,88
- Pas d'association avec Alzheimer

Physiopathologie: cible = hémidesmosome



Physiopathologie

- Lymphocytes B → Ac anti BP180-230 → Liaison hémidesmosome → activation du complément
- Polynucléaire éosinophiles → sécrétion enzymes protéolytiques → Action sur BP180 → Clivage dermo épidermique

Pemphigoïde bulleuse induite: quand y penser ?

Clinique:

Début plus tôt de la maladie

Nikolsky positif

Histologie:

Nécrose kératinocytaire

Infiltrat éosinophilique marqué

Thrombi vasculaire

Eosinophilie sanguine élevée

Amélioration après arrêt du médicament

Liste médicaments inducteurs en 2014

Table 2 List of drugs reported to induce bullous pemphigoid

Antibiotics	Antiarrhythmics-antihypertensives	Vaccines
Actinomycin	Ca ⁺ channel blockers	Influenza
Amoxicillin	Amlodipine	Swine flu
Ampicillin	Nifedipine	Tetanus toxoid
Cephalexin	ACE inhibitors	HZV
Ciprofloxacin	Capropril	Hexavalent combined vaccines
Chloroquine	Enalapril	
Dactinomycin	Lisinopril	
Levofloxacin	β-blockers	
Penicilline	Nadolol	
Rifampicin	Practolol	
	Angiotensin II antagonists	
	Losartan	
NSAID	Salicylates	Other
Azapropazone	Aspirin	Arsenic
Diclofenac (topical)	Sulphasalazine	Clonidine
Ibuprofen	Salicylazosulphapyride	Erlotinib
Mefenamic acid		Fluoxetine
Phenacetin		Flupenthixol
Diuretics	Antidiabetics	Gabapentine
Furosemide	Sitagliptin	Galantamine hydrobromide
Spironolactone	Tolbutamide	Gold thiosulphate
	Vildagliptin	Interleukin-2
Anti TNF-α	Antirheumatics	Levetiracetam
Adalimumab	D-penicillamine	Methyldopa
Efalizumab	Tiobutarit	Terbinafine
Etanercept		Thiopronin
		Omeprazole
		Psoralens with UVA
		Placental extracts
		Potassium iodide
		Risperidone
		Sulphonamide

Pemphigoïde bulleuse induite

- Etude japonaise 2019 répertoriée les cas et calcul de l'OR

Pas d'association:

Infliximab

Etanercept

Aspirine

Candesartan

Pemphigoïde bulleuse induite: les coupables

Table 3. List of causative drugs for which a safety signal was detected

Causative drug	No. of cases	ROR	95% CI
Vildagliptin	288	171.9	147.4–200.4
Sitagliptin phosphate hydrate	102	41.2	33.3–51.0
Teneligliptin	86	161.9	126.7–207.0
hydrobromide hydrate			
Linagliptin	64	82.1	62.7–107.5
Furosemide	46	12.4	9.1–16.7
Vildagliptin / metformin	32	257.4	170.2–389.2
hydrochloride combination			
Alogliptin benzoate	22	27.1	17.6–41.7
Metformin hydrochloride	19	8.8	5.6–14.0
Glimepiride	18	5.0	3.1–8.0
Amlodipine besilate	15	3.5	2.1–5.9
Valsartan	15	3.3	2.0–5.5
Nivolumab	10	2.1	1.1–4.0
Olmesartan medoxomil	7	3.7	1.8–7.9

Causative drug	No. of cases	ROR	95% CI
Bucillamine	7	4.3	2.0–9.1
Minocycline hydrochloride	7	2.9	1.4–6.1
Trelagliptin succinate	6	25.8	11.4–58.4
Anagliptin	5	22.2	9.1–54.2
Bisoprolol fumarate	5	6.1	2.5–14.7
Imidapril hydrochloride	4	9.6	3.6–25.9
Ustekinumab	4	7.5	2.8–20.1
Omarigliptin	4	44.1	16.0–121.8
Miglitol	4	6.5	2.4–17.6
Rivastigmine	4	3.0	1.1–8.1
Alogliptin benzoate/pioglitazone	3	16.0	5.1–50.4
hydrochloride combination			
Ipilimumab	3	4.6	1.5–14.4
Pilocarpine hydrochloride	3	150.0	42.7–527.6
(eye drops)			
Latanoprost (eye drops)	3	6.1	1.9–18.9

Inhibiteur de DPPIV inducteurs de PB ?

Démonstration d'une association dans toutes les études++++

Association la plus forte: VILDAGLIPTINE (Galvus®)

Délai d'induction long: entre 246 et 444 jours

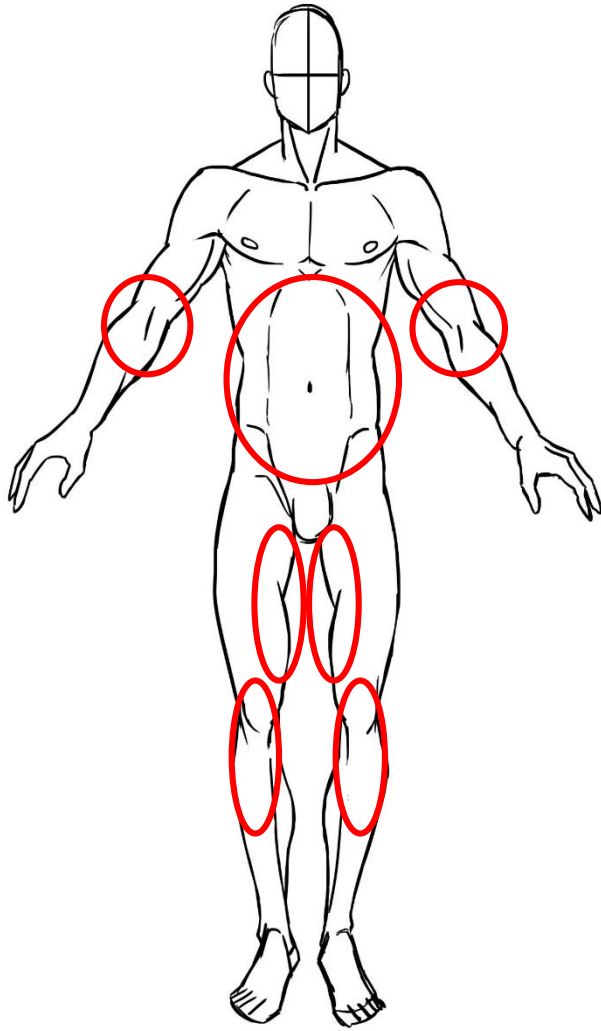
Autre nouveau médicament inducteur: anti PD1

- Entre 2015 et 2018: 18 case reports sur 27 patients
- Homme>femme
- Âge moyen plus faible: 68 ans
- Délai moyen de 24 semaines

Clinique

- Début par un prurit important
- Bulles tendues à contenu clair, de grandes tailles en bordure de plaques érythémateuses (peau saine possible)
- Macules et papules érythémateuses urticariennes ou en cibles
- Guérison sans cicatrice, rare grains de milium

Topographie des lésions



- Symétriques
- Faces antéro internes des cuisses
- Faces de flexion des membres
- Atteinte muqueuse dans environ 15% des cas



Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille



Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille



Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille

Pemphigoïde atypique localisée

- Forme dyshidrosique: atteinte palmo plantaire
- Pré tibiale

Forme pré tibiale



Bulles



Collection Pr Berbis, Hopital Nord Marseille

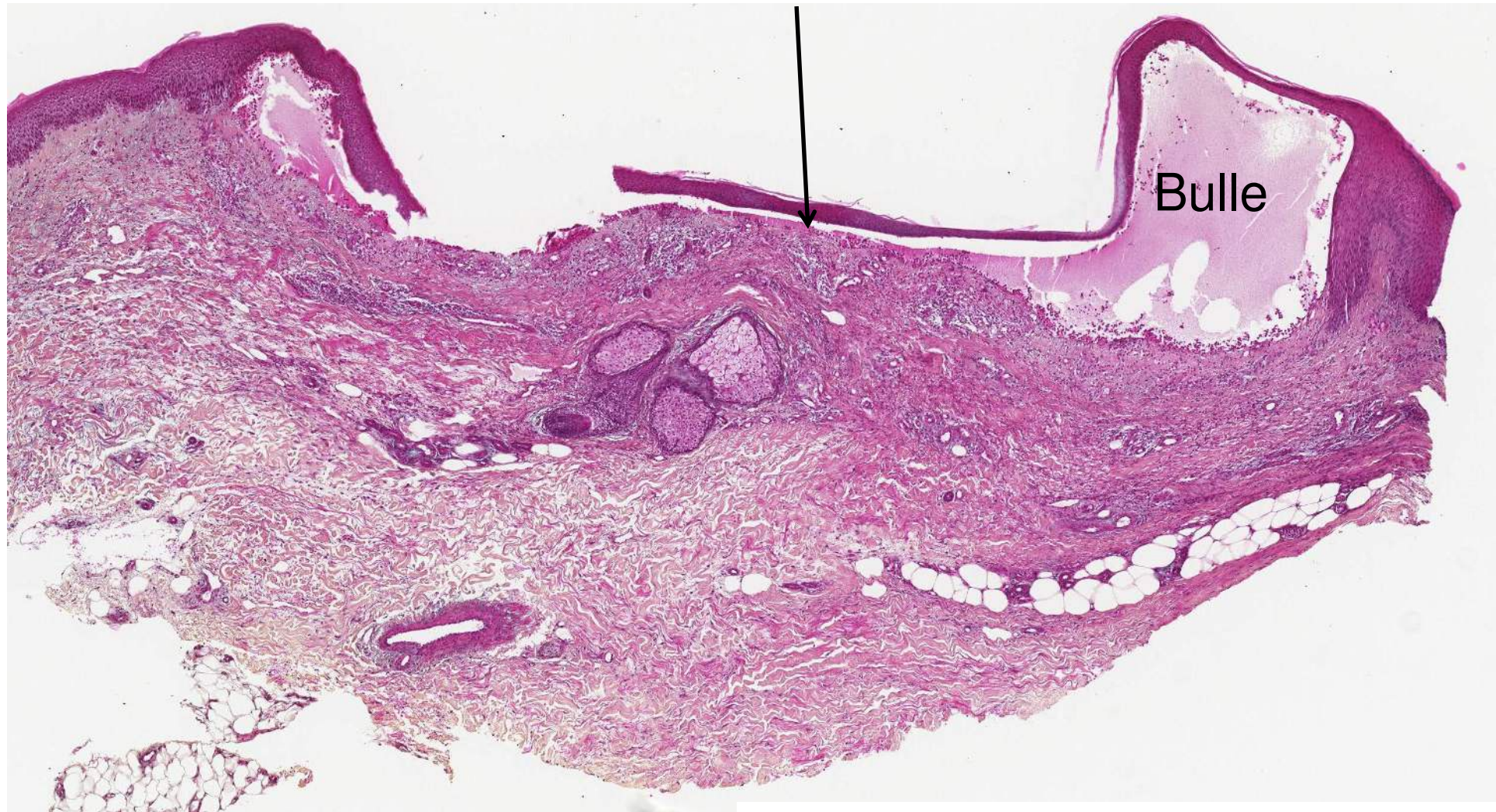
Biologie

- Eosinophilie parfois élevée $>2\text{G/L}$
- Augmentation des IgE
- Dosage sanguin par immunofluorescence indirecte de classe IgG des anticorps anti membrane basale dermo-épidermique positifs
- Caractérisation des autoanticorps sériques par immunoblot pour détection antiBP180 et antiBP230

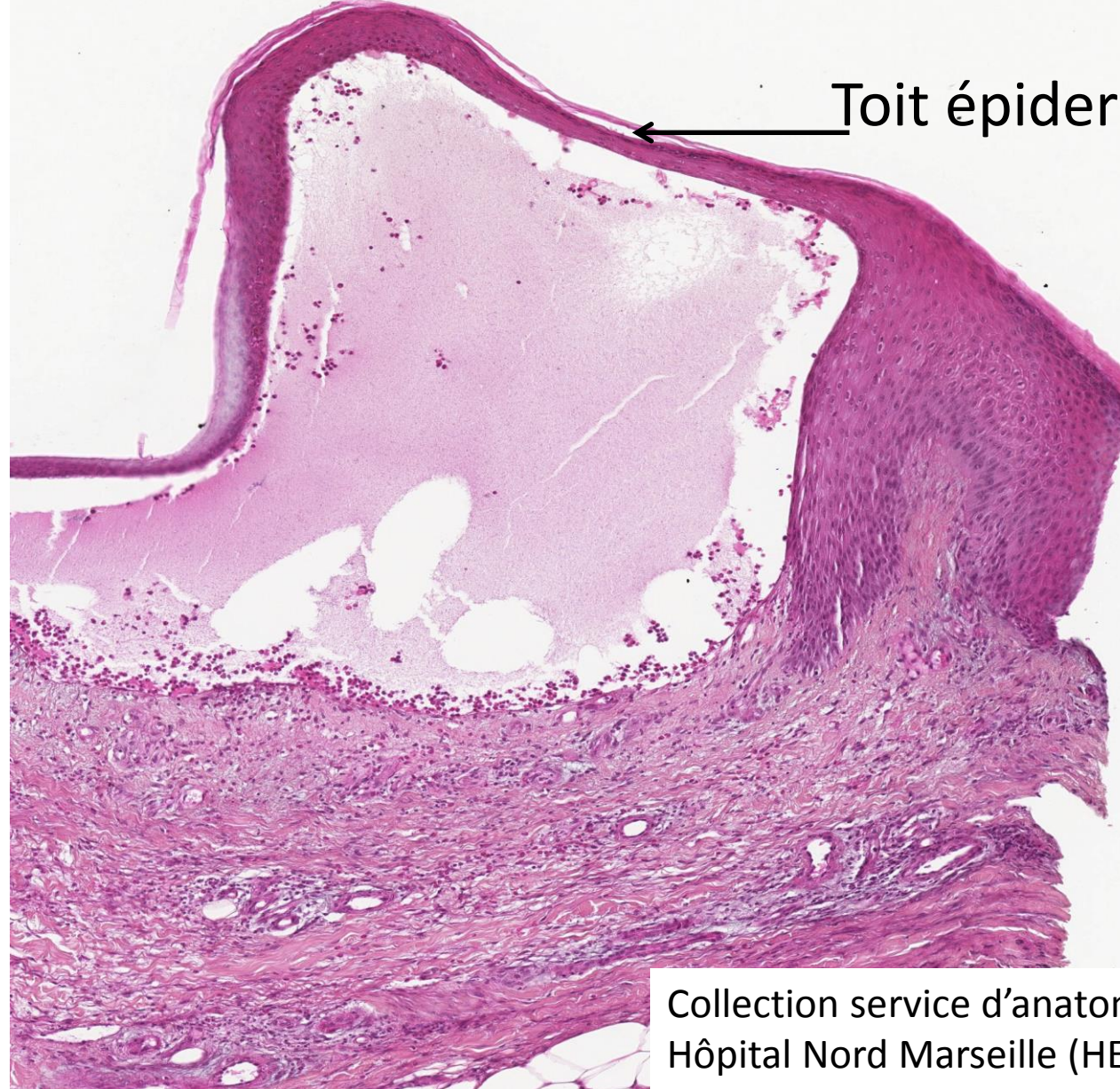
Histologie d'une bulle

- Clivage sous épidermique (épiderme intact)
- Bulle contenant éosinophiles et neutrophiles
- Infiltration dermique d'éosinophiles et de neutrophiles
- Micro-abcès papillaires à éosinophiles

Clivage sous-épidermique



Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,
Hôpital Nord Marseille (HESx2,5)

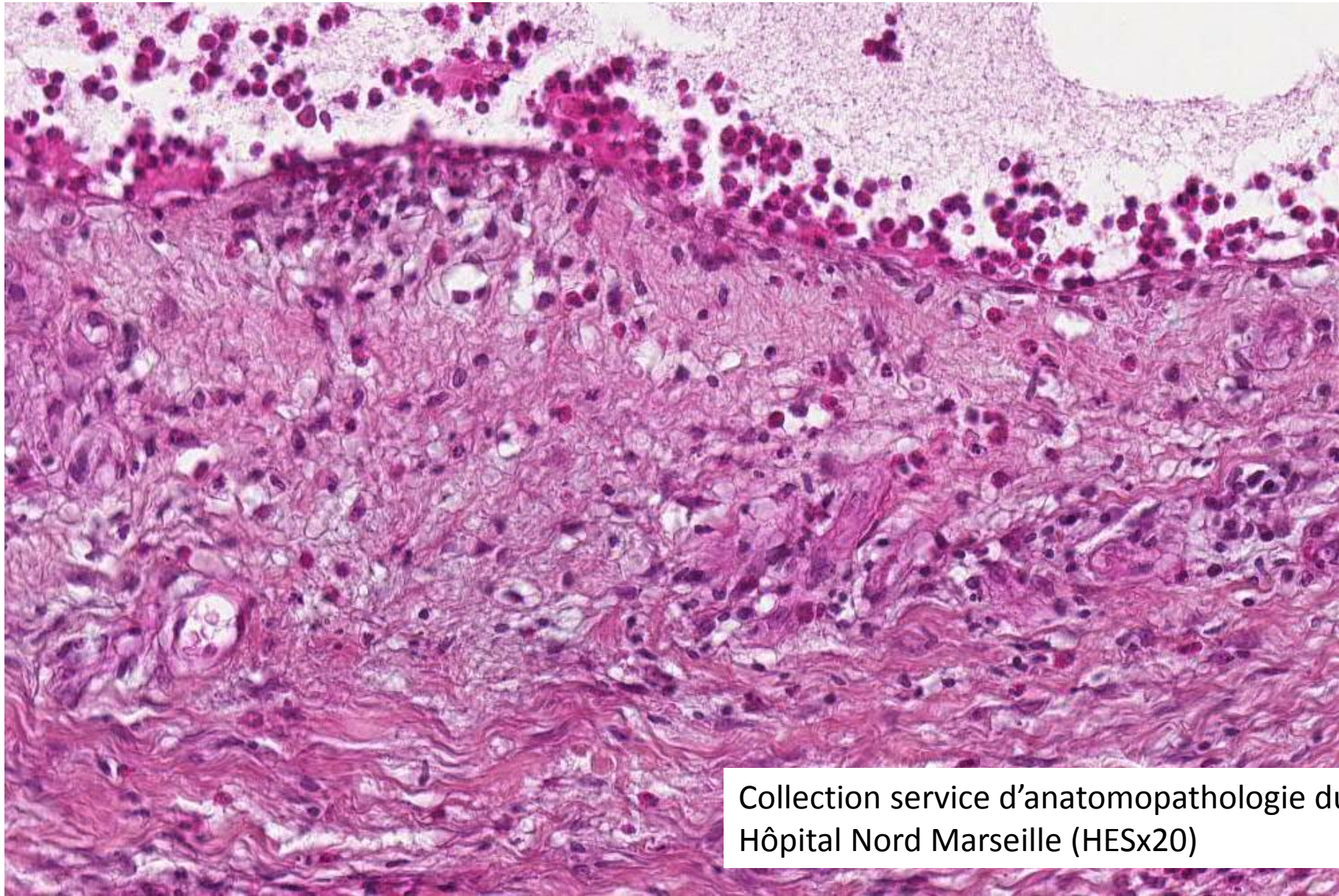


← Toit épidermique intact

Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,
Hôpital Nord Marseille (HESx4)

PAS DE NECROSE / PAS D'ACANTHOLYSE

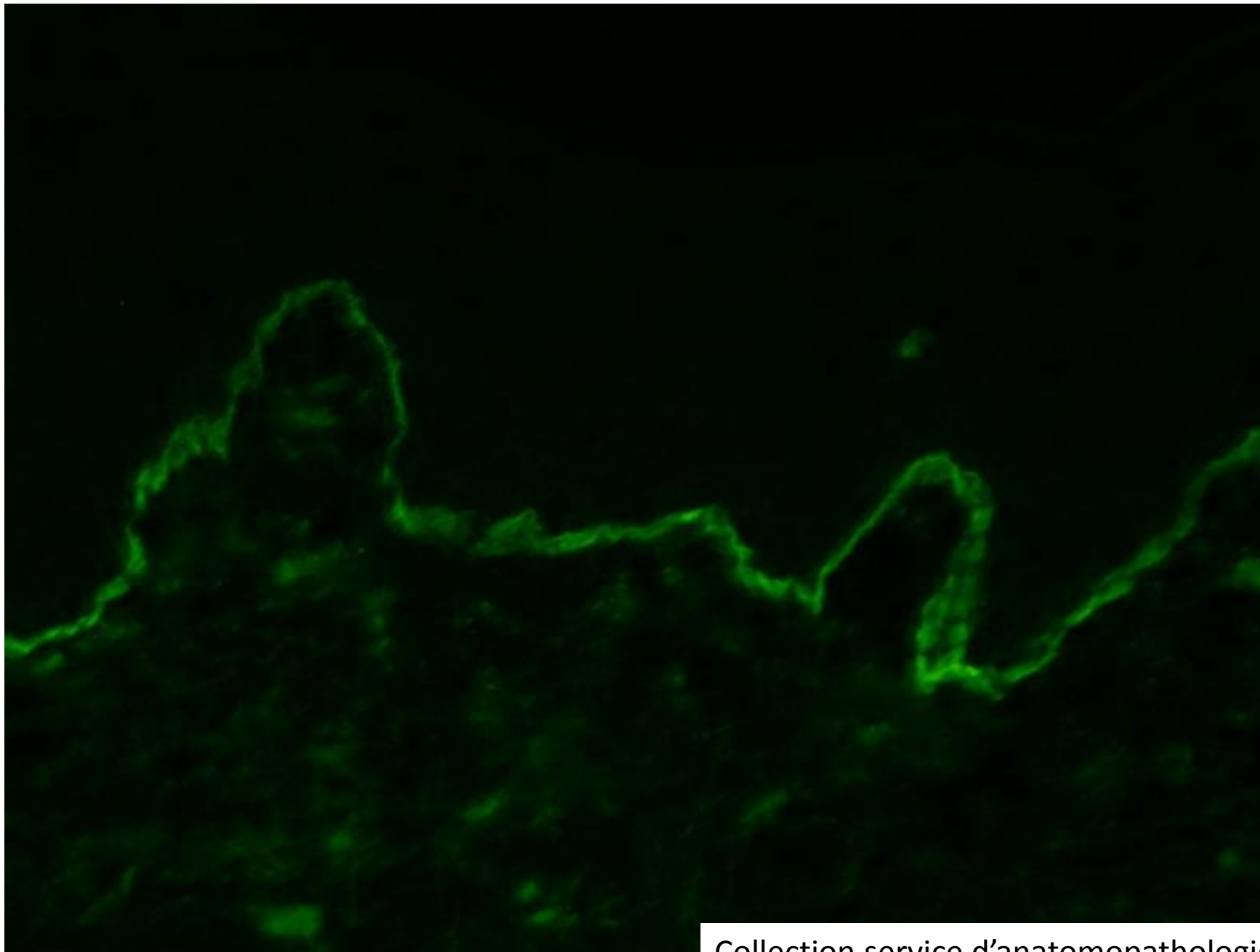
Infiltrat inflammatoire (PNE) à la JDE et dans le derme superficiel



Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,
Hôpital Nord Marseille (HESx20)

Immunofluorescence directe sur peau péri bulleuse

- Dépôts linéaires d'IgG et de C3
- Le long de la membrane basale de l'épiderme



Collection service d'anatomopathologie du Pr GARCIA,
Hôpital Nord Marseille

Immunomicroscopie électronique (IME)

- Cas atypiques
- Sur biopsie cutanée péribulleuse
- Détection des dépôts immuns d'IgG et de C3 dans la partie haute de la lamina lucida

Evolution

- Maladie grave
- Mortalité élevée: 38% après un an de traitement
- Causes de décès plurifactorielles mais effets secondaires des traitements++++
- Pathologies cardiaques, infections et pathologies neurologiques sont les 3 principales causes de décès dans une étude suisse prospective

Traitement de première intention

Traitement local par **propionate de clobétrasol**:

3 tubes de 10g/jour sur tout le corps

A privilégier à la corticothérapie générale car meilleur taux de survie des patients, moins de complications sévères et réponse thérapeutique plus rapide

Schéma de décroissance=

Quotidien le 1^{er} mois

1j sur 2 le 2^{ème} mois

2x/semaine le 3^{ème} mois

1x/semaine le 4^{ème} mois

Si échec ou récurrence à l'arrêt:

- Options selon le PNDS:
- Corticothérapie générale à faible dose: 0,5mg/kg/j
- Methotrexate à faible dose: 7,5mg (Accord professionnel)
- Azathioprine (Accord professionnel)
- Cyclines
- Mycophénolate mofétil

Dapsone

- Cas décrits d'efficacité
- Doses basses: entre 50mg et 200mg/j
- 20% de réponses et 7% de réponse complète dans une étude rétrospective de 36 cas

Rituximab

- Revue de littérature:

500mg par semaine pendant 2 semaines ou 375mg/m² toutes les 1 à 4 semaine, durée de traitement: entre 2 semaines à 13 mois

32 patients

Baisse des anticorps chez 100% patients

85% réponse complète

MAIS 24% patients avaient effets secondaires dont 2 décès

Omalizumab

- 73% avaient IgE élevées
- Doses reçues: entre 100mg toutes les 2-4 semaines à 525mg toutes les 2 semaines
- 19 patients
- 81% avaient une réponse complète
- MAIS 20% avec effets secondaires dont un décès
- Récidive à l'arrêt du traitement chez 80% patients

Bibliographie(1)

- Joly P¹, Baricault S, Sparsa A, Bernard P., et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012 Aug;132(8):1998-2004
- Papakonstantinou E, Limberg MM, Gehring M, Kotnik N., Neurological disorders are associated with bullous pemphigoid, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019 May;33(5):925-929
- Milani-Nejad N, Zhang M, Kaffenberger J. The association between bullous pemphigoid and neurological disorders: a systematic review, *Eur J Dermatol*, 2017 Oct 1;27(5):472-481
- Cortés B, Marazza G, Naldi L, et al. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol* 2011 Aug;165(2):368-74
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002 Jan 31;346(5):321-7.
- Kolbach DN, Remme JJ, Bos WH, Jonkman MF, et al. Bullous pemphigoid successfully controlled by tetracycline and nicotinamide. *Br J Dermatol* 1995 Jul;133(1):88-90.
- Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C, Sakiz V, et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol* 1996 Apr;34(4):683-4.
- Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou . Drug-induced pemphigoid: a review of the literature, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Sep;28(9):1133-40
- Tanaka H, Ishii T. Analysis of patients with drug-induced pemphigoid using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Dermatol.*, 2019 Mar;46(3):240-244

Bibliographie(2)

- Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, 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):1090-1096
- García-Díez I, Ivars-Lleó M, López-Aventín D, Ishii N, et al. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Eight cases with clinical and immunological characterization, *Int J Dermatol* 2018 Jul;57(7):810-816
- Béné J, Moulis G, Bennani I, Auffret M, Coupe P, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database, *Br J Dermatol* 2016 Aug;175(2):296-301.
- Zumelzu C, Alexandre M, Le Roux C, Weber P, et al. Mucous Membrane Pemphigoid, Bullous Pemphigoid, and Anti-programmed Death-1/ Programmed Death-Ligand 1: A Case Report of an Elderly Woman With Mucous Membrane Pemphigoid Developing After Pembrolizumab Therapy for Metastatic Melanoma and Review of the Literature., *Front Med (Lausanne)* 2018 Sep 27;5:268
- Kremer N, Snast I, Cohen ES, Hodak E, et al. Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Apr;20(2):209-216
- PNDS 2016: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigoide_bulleuse_pb.pdf