

# Pemphigoïde Bulleuse

**Pr Philippe BERNARD**

*Service de dermatologie  
CHU de Reims*



# Dermatoses Bulleuses Auto-immunes Sous-épidermiques

## **Pemphigoïde bulleuse**

Pemphigoïde cicatricielle (MMP)

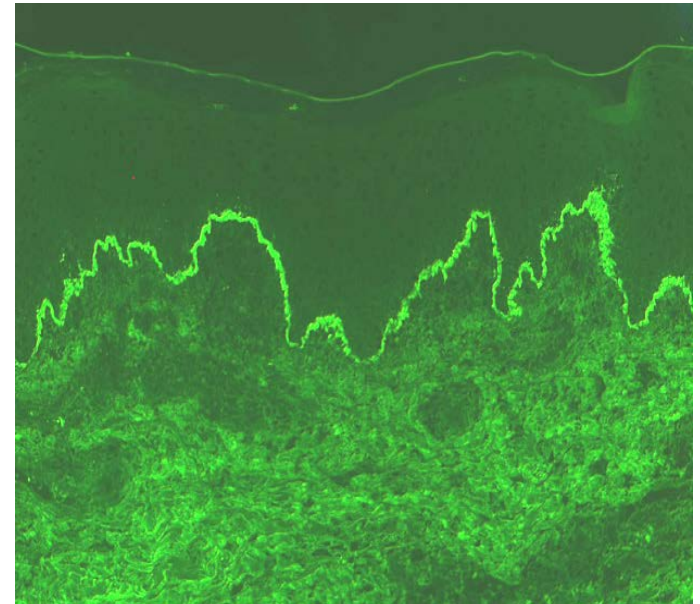
Pemphigoïde de la grossesse

Epidermolyse bulleuse acquise

Dermatose à IgA linéaire

Dermatite herpétiforme

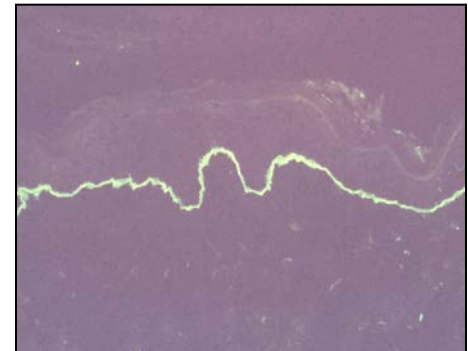
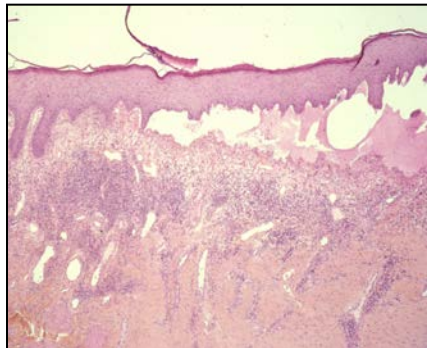
Formes rares (Col4, p200,...)



IF Directe cutanée :  
Dépôts linéaires (IgG)  
le long de la JDE

# Pemphigoïde Bulleuse (2017)

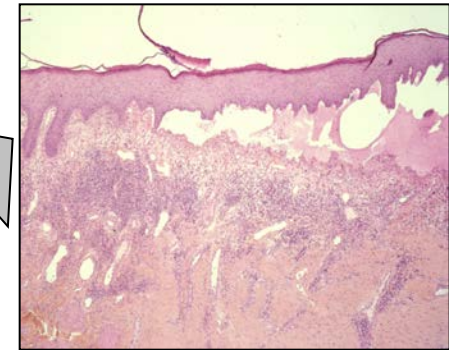
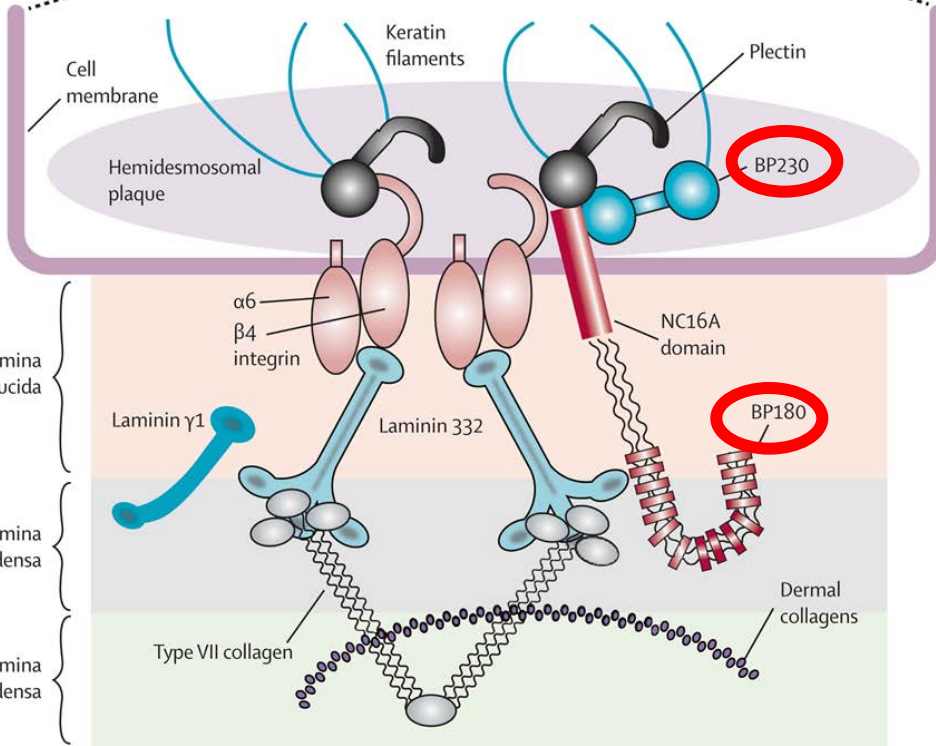
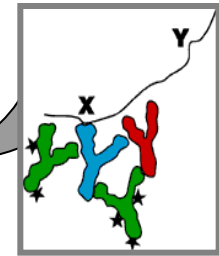
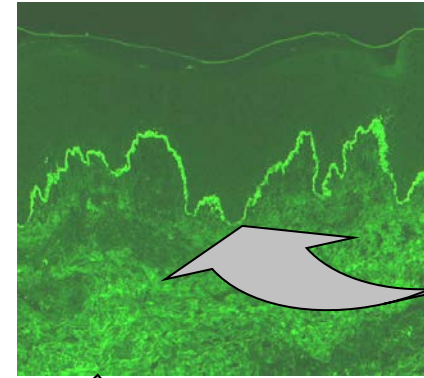
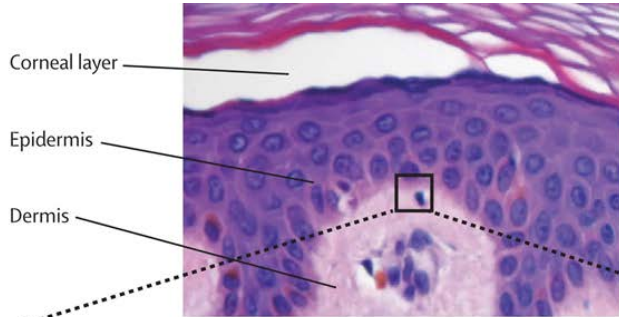
- Dermatose bulleuse auto-immune du sujet âgé
- Clinique : bulles tendues sur base érythémateuse atteinte muqueuse rare - formes atypiques
- Histopathologie : bulle sous-épidermique
- IFD cutanée : dépôts linéaires (JDE) d' IgG et/ou C3
- Sérologie : Ac sériques anti-PB180 et/ou anti-PB230
- Traitement d'attaque par dermocorticothérapie forte (clobetasol)



# Jonction Dermo-épidermique

# Pemphigoïde Bulleuse

Production d'autoanticorps



Schmidt et al. The Lancet, 2013.

# Pemphigoïde Bulleuse : Incidence & Prévalence

Pays (auteur - année)	Type d'étude	Incidence /10 <sup>6</sup> hb /an
France (Bernard 1995)	Pros	7,4
Allemagne (Zillikens 1995)	Pros	6,6
Italie (Cozzani 2001)	Pros	10
Singapour (Wong 2002)	Retro	7,6
Allemagne (Bertram 2009)	Pros	13,4
Ecosse (Gudi 2005)	Retro	14
Koweït (Nanda 2006)	Retro	2,6
Royaume-Uni (Langan 2008)	Retro	42,8
Suisse (Marazza 2009)	Pros	12,1
France (Joly 2012)	Retro	23

# Pemphigoïde Bulleuse : Incidence & Prévalence

Pays (auteur - année)	Type d'étude	Incidence /10 <sup>6</sup> hb /an
--------------------------	-----------------	--------------------------------------

France (Bernard 1995)

Pros

7,4

Allemagne (

Italie (Cozza

Singapour (

Allemagne (

Ecosse (Gua

Koweït (Nan

Royaume-Un

Suisse (Marazza 2009)

Pros

12,1

France (Joly 2012)

Retro

23

**Pemphigoïde Bulleuse**  
Prévalence estimée  
En France (2017) :  
10 cas pour 100.000 hb  
=> Maladie Rare

# Maladies neurologiques : Facteurs de risque de PB

## Etudes Cas-Témoins : OR [extrêmes]

Auteur (année)	Maladies neurologiques	Démence	Maladie de Parkinson	AVC
Jedlickova (2009)	10,5 [2,7-41]	-	-	-
Langan (2011)	-	3,4 [2,4-4,8]	3,0 [1,8-5,1]	1,8 [1,3-2,5]
Bastuji-Garin (2011)	-	2,2 [1,2-3,8]	2,2 [1,1-4,3]	-
Chen (2011)	-	4,8 [4,3-5,4]	3,5 [3,1-4]	3,3 [3,0-3,6]
Brick (2014)	6,9 [3,0-15]	6,8 [2,1-22]	9,0 [0,9-87]	-



# Pemphigoïde Bulleuse : Facteurs de risque

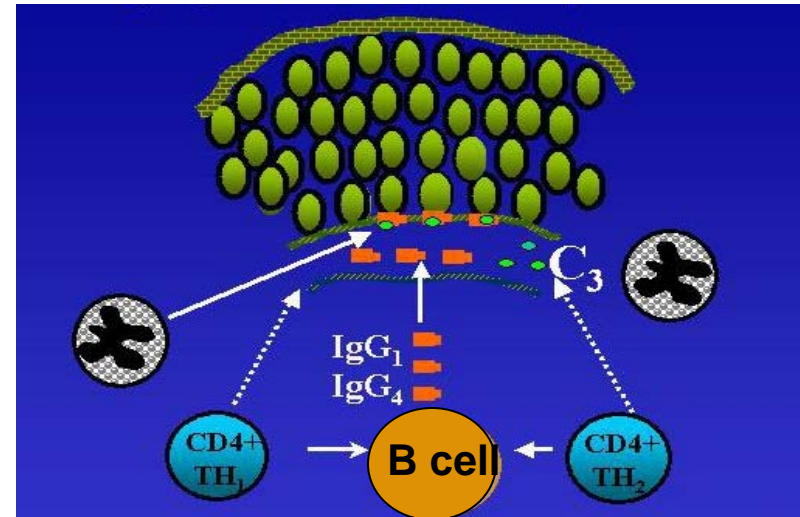
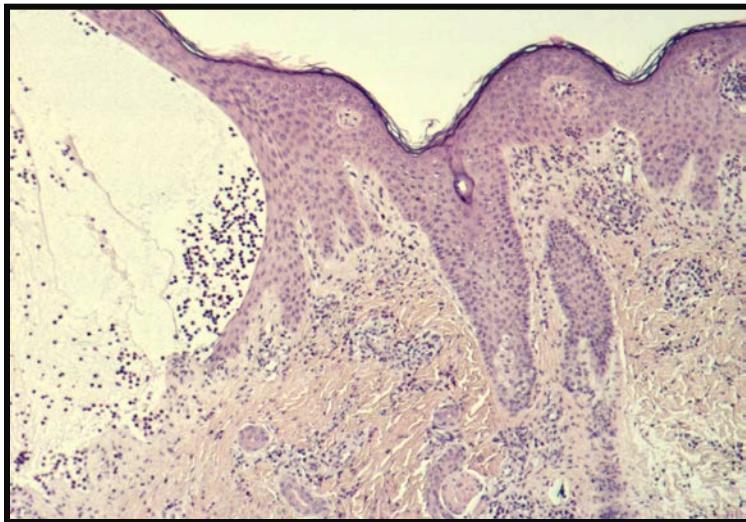
- **Patients âgés**
- **Maladies neurologiques**
  - Démence - Parkinson - AVC - SEP (...)
- **Médicaments**
  - Psychotropes
  - Diurétiques de l'anse (bumétamide, furosémide), spironolactone
  - Gliptines (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4) ?
- **Psoriasis**
- **Hémopathies malignes**

*Langan et al. J Invest Dermatol 2011*  
*Bastuji-Garin et al J Invest Dermatol 2011*  
*Skandalis et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012*  
*Lloyd-Lavery et al. JAMA Dermatol 2013*  
*Brick et al. J Am Acad Dermatol 2014*



# Pemphigoïde Bulleuse : Physiopathologie (1)

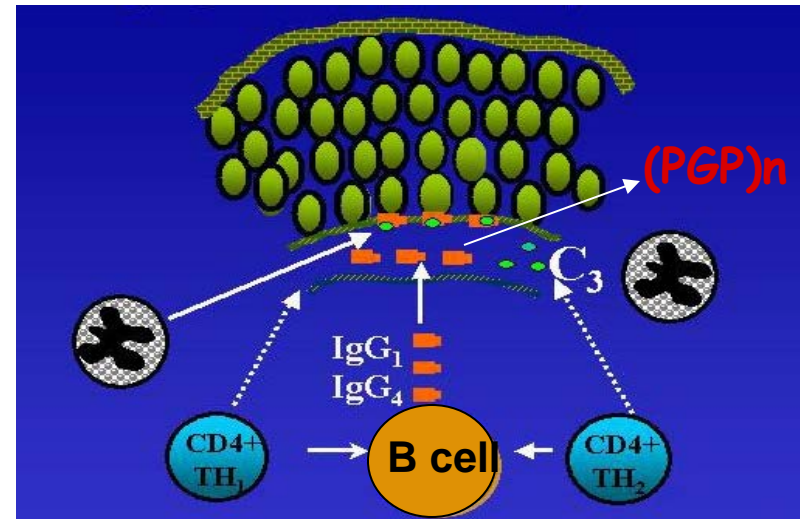
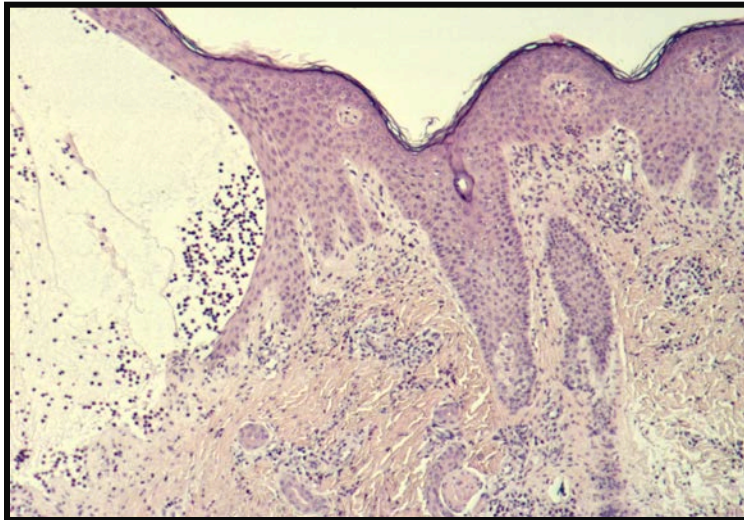
## Mécanismes inflammatoires (anticorps anti-PB180)



1. Production d' auto-anticorps anti-BP180 et anti-BP230
2. Activation du complément: C3a, C5a,...
3. Infiltration par polynucléaires neutrophiles et éosinophiles
4. Libération de protéases, élastases, gélatinases (MMP-9),...
5. Activation de voies de signalisation, réponse inflammatoire : IL-6, IL8...

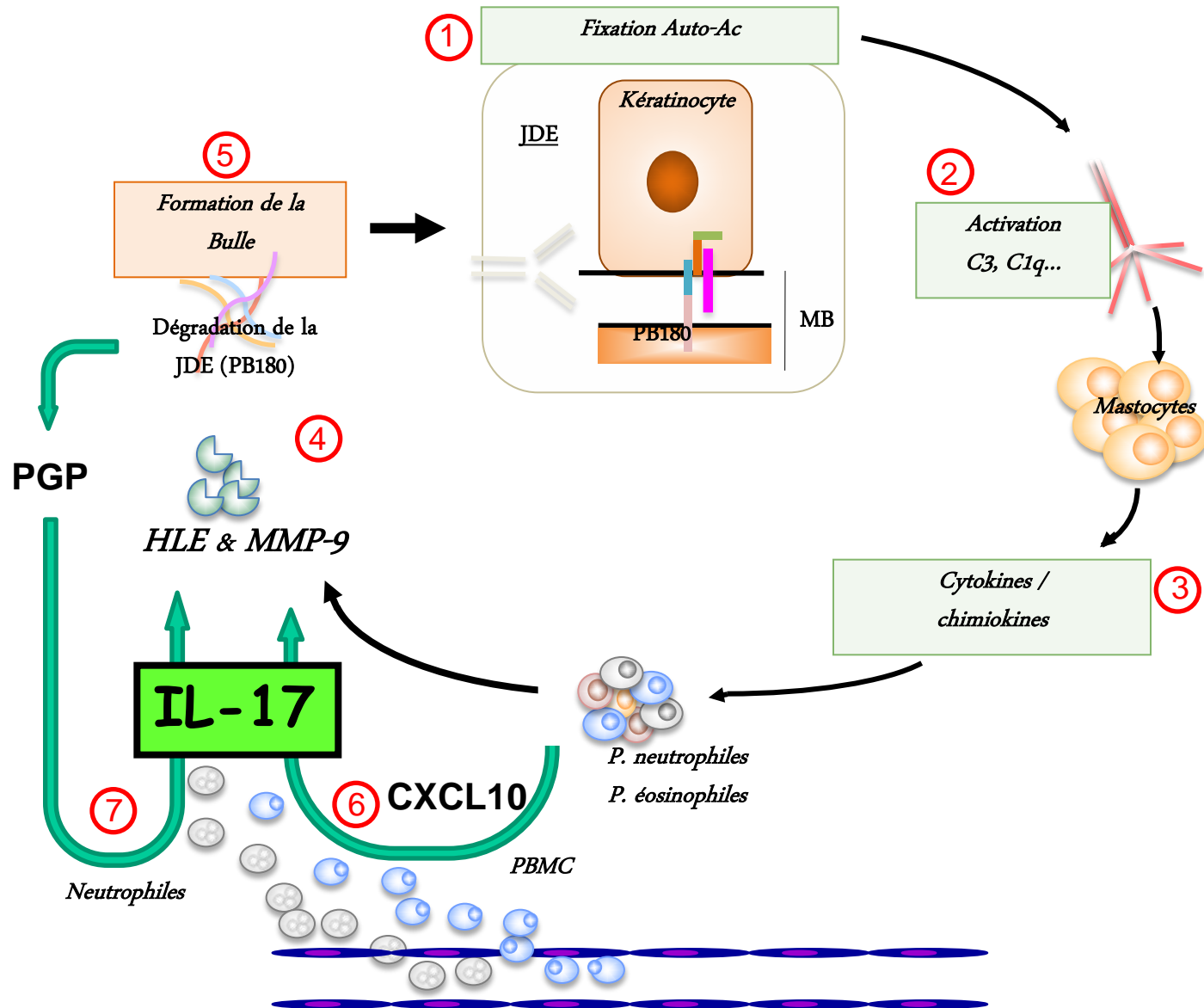
# Pemphigoïde Bulleuse : Physiopathologie (2)

## Mécanismes inflammatoires (séquences PGP)



6. Libération de **peptides PGP, (PGP)<sub>2</sub> ou N-α-PGP**
7. Recrutement de cellules inflammatoires (PN, PE) à la JDE
8. Instauration d'une boucle continue : PGP-recrutement C-PGP etc. indépendamment de la présence d'autoanticorps anti-PB180 ou de cytokines/chemokines (IL-8)
9. Effet du PGP sur l'orientation des lymphocytes T (mémoires)

# Innate Immune Cell-Produced IL-17 Sustains Inflammation in Bullous Pemphigoid *Le Jan et al. J Invest Dermatol 2014;134:2908-17*

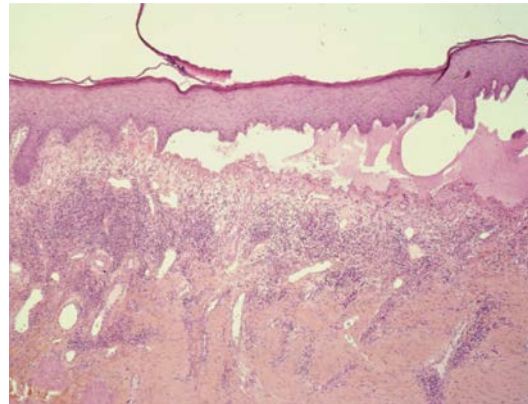


# Pemphigoïde Bulleuse : Démarche Diagnostique en Pratique

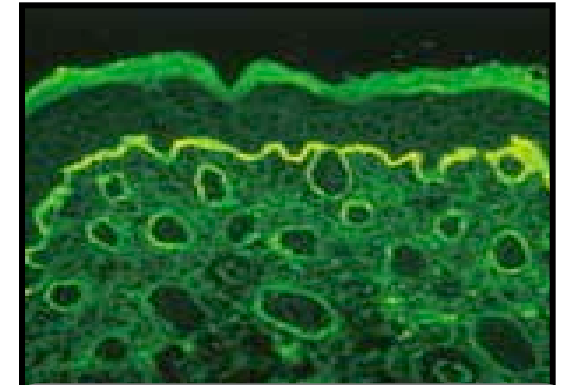
Suspicion  
clinique



Histologie  
(si bulles)



IF Directe  
(obligatoire)



Dépôts IgG/C3  
linéaires (ZMB)

Pré-requis : confirme DBAI sous-epidermique



# Clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid

*Vaillant et al, Arch Dermatol 1998, 134 : 1075- 80*

- ➔ Prospective study of 231 patients with subepidermal bullous disease with linear deposits of IgG and/or C3 :
  - 157 bullous pemphigoid (BP)
  - 74 non-BP (33 CP, 30 EBA, 5 BSLE, 6 others)

- ➔ If three of the following criteria are present :

- Absence of atrophic scars
- Absence of head and neck involvement
- Absence of mucosal involvement
- Age > 70 years



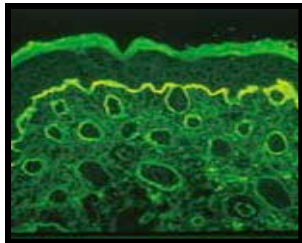
- ➔ A diagnosis of bullous pemphigoid could be made with a sensitivity of 90% and specificity of 83%

# Pemphigoïde Bulleuse: Formes typiques



# Diagnostic des PB (cliniquement) typiques

Suspicion clinique de PB



**IF directe positive**  
dépôts linéaires IgG/C3 (ZMB)

**Si négative :**  
**à refaire ++**



**Aspect clinique typique**  
*(3 ou 4 critères  
Vaillant et al 1998)*

**Bilan pré-thérapeutique :**  
- incluant ELISA BP180 (monitoring)



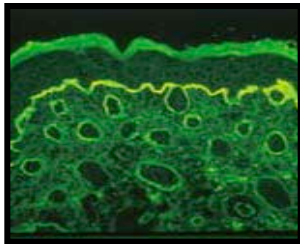
# PB : Formes atypiques / trompeuses

- **Atteinte muqueuse associée**
  - Muqueuse buccale (15%)
- **Formes localisées**
  - Dishidrosique, pré-tibiale, moignon (...)
- **Topographie inhabituelle**
  - Tête et cou (20%)
- **Age < 70 ans**
- **Eruption généralisée Ø bulles**
  - Eczématiforme / vésiculeuse
  - Prurit *sine materia* / prurigo
  - Erythrodermie
- **Formes exceptionnelles**
  - Nodulaire, épidermolytique, végétante (...)

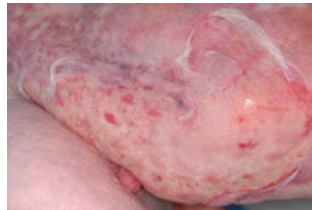


# Diagnostic des PB (cliniquement) atypiques

**Suspicion clinique de PB**



**IF directe positive**  
dépôts linéaires IgG/C3 (ZMB)



**Aspect clinique atypique**  
(*<3 critères Vaillant et al 1998*)

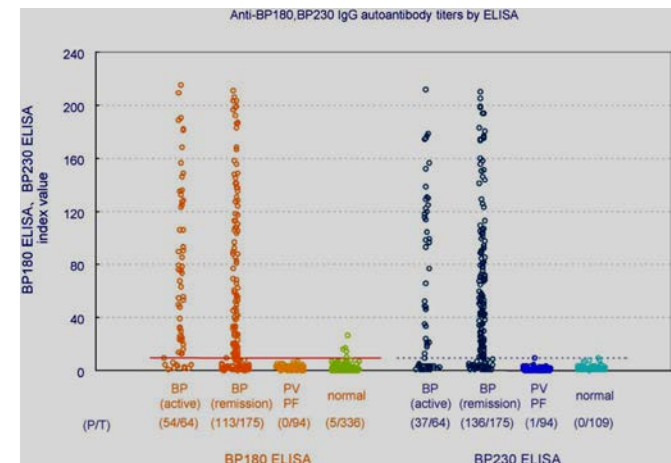
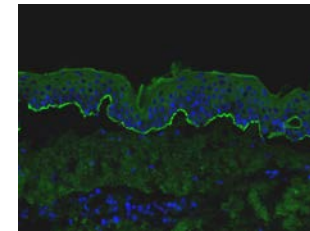
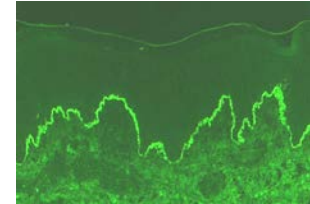


**Confirmation immunopathologique :**

- IFI sur peau clivée : E ou E/D
- ELISAs BP180 et BP230
- Autres: Biochip, FOAM, IME directe, n-serrated pattern en IFD (...)

Usefulness of BP230 and BP180-NC16a ELISA assays in the initial diagnosis of bullous pemphigoid : a retrospective study of 138 patients  
*Charneux-Dutel et al. Arch Dermatol. 2011;147:286-291*

- **IFI standard :**
  - > 1/50 dans 90/132 cas (69%)
  - Titre médian : 1/100
- **IFI sur peau clivée :**
  - Positive dans 70/113 cas (62%)
  - « toit » seul : 68/70 cas (60%)
- **ELISA BP180 :**
  - Sensibilité : 86% (119/138)
  - Titre moyen :  $75 \pm 57$  (UI/mL)
- **ELISA BP230 :**
  - Sensibilité : 59% (81/138)
  - Titre moyen :  $36 \pm 41$  (UI/mL)



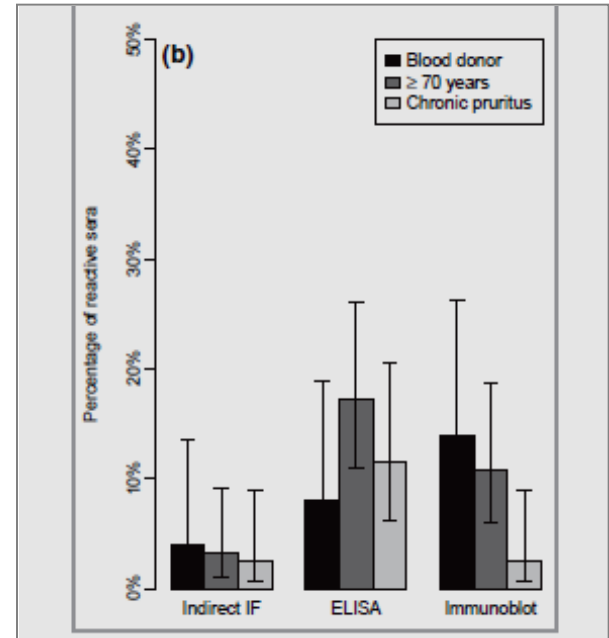
# Autoanticorps sériques anti-PB180 et anti-PB230 chez les sujets sans DBAI

## Détection d'anticorps anti-PB180 et/ou anti-PB230 (ELISA) hors PB :

- Hofmann et al. (2003) : 3/25 (12%)
- Feliciani et al. (2009) : 5/15 (33%)
- Wieland et al. (2010) : 25/337 (7%)\*
- van Beek et al. (2014) : 13/48 (17%)\*\*
- Meier et al. (2015) : 51/374 (14%)\*\*

\* *sujets sains*

\*\* *et/ou IFI+*

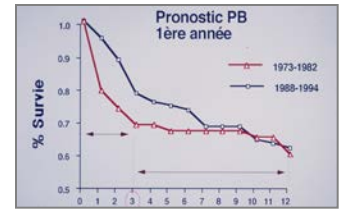


Van Beek et al. BJD 2014

- Présence d'autoanticorps (IF/Biochip) chez 7063 donneurs = 0,9 %
- Anticorps anti-PB180(NC16A) les plus fréquents, à titres faibles et avec des sites épitopes différents par rapport aux « vraies » PB

*Prüssman et al. Orphanet J Rare Dis 2015; May 15;10:63*

# Pemphigoïde Bulleuse : Pronostic



## o Mortalité à 1 an :

- Mortalité à 1 an : entre 11% et 41% (patients PB)
- Standardized mortality ratio (SMR) à 1 an : entre 2 et 15
- Grande variabilité selon les pays (USA vs Europe vs Asie)

## o Facteurs pronostiques :

- Age élevé et altération de l'état général (Karnofsky)
- Co-mobidités (neurologiques +++)
- Corticothérapie générale > 0.5 mg/kg/jour

*Rzany et al, Arch Dermatol 2002*

*Joly et al, Arch Dermatol 2005*

*Langan et al, BMJ 2008*

*Cortes et al, Br J Dermatol 2011*

*Joly et al, J Invest Dermatol 2012*

*Cai et al, Br J Dermatol 2014*

# Quelles possibilités thérapeutiques dans la PB ?

Traitement	Niveau de preuve	Mécanisme d'action (PB)
Clobetasol topique (10-40 g/j)	1	anti-inflammatoire
Prednisone (0,5-1 mg/kg/j)	1	anti-inflammatoire / immunosuppression
Azathioprine	1	immunosuppression
Mycophénolate mofetil	1	immunosuppression
Méthotrexate (10-12,5 g/sem)	2	anti-inflammatoire / immunomodulation
Chlorambucil	3	immunosuppression
Cyclophosphamide	3	immunosuppression
Cyclines + nicotinamide	1-2	anti-inflammatoire
Dapsone	3	anti-inflammatoire
Immunoglobulines I.V.	3	immunomodulation
Plasmaphérèses	1	dépletion autoanticorps
Immunoabsorption	3	dépletion autoanticorps
Rituximab	3	dépletion lymphocytes B
Omalizumab	3	blocage IgE

# Interventions for bullous pemphigoid

*Kirtschig et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010 (10):CD002292*

10 randomised controlled trials with a total of 1049 patients.

## AUTHORS' CONCLUSIONS :

**Very potent topical steroids are effective and safe treatments for BP;** their use in extensive disease may be limited by side effects and practical factors. Milder regimens (using lower doses of steroids) are safe and effective in moderate BP.

Starting doses of prednisolone greater than 0.75 mg/kg/day do not give additional benefit. Lower doses may be adequate for disease control and reduce the incidence and severity of adverse reactions.

The effectiveness of adding plasma exchange, azathioprine or mycophenolate mofetil to corticosteroids, and combination treatment with tetracycline and nicotinamide needs further investigation.



# A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid

*Joly P et al. N Engl J Med 2002; 346 : 364-7*

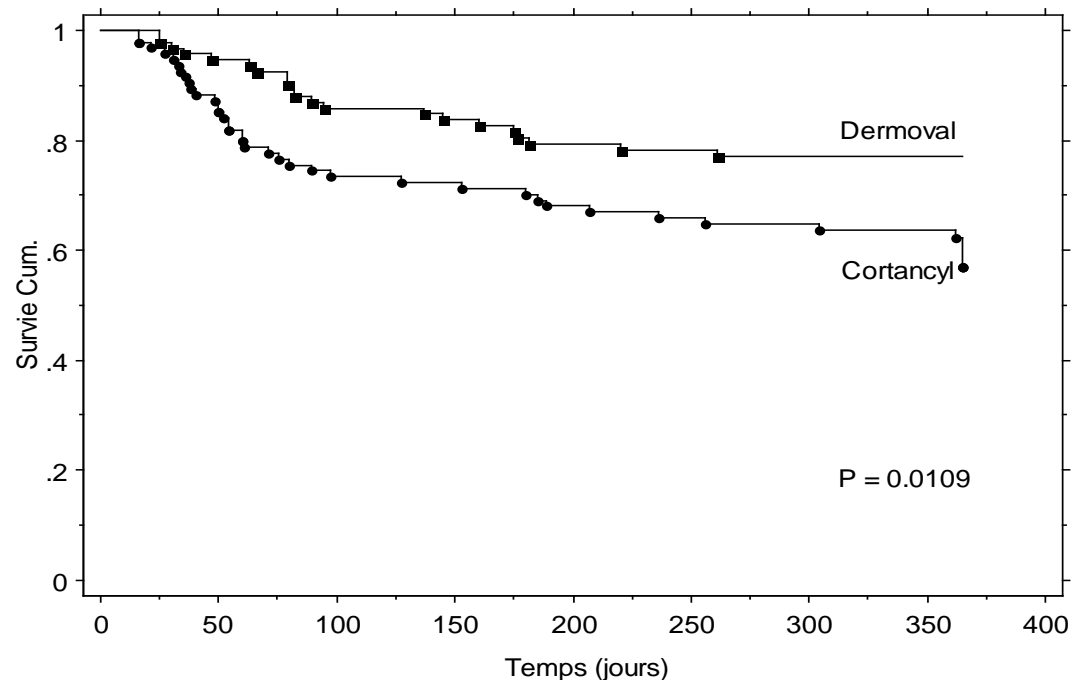
**Propionate de clobétasol (Dermoval® 40 g/j en attaque) versus prednisone (0,5 à 1 mg/kg/j en attaque) sur 12 mois (essai PB1) :**

⇒ Efficacité comparable pour les PB paucibulleuses et étendues

⇒ Mortalité diminuée pour les PB étendues (> 10 bulles/j)

⇒ EI graves moindres :

- diabète
- ostéoporose (fractures)
- infections (respiratoires),
- troubles psychiatriques,
- myopathie, (...)



# Traitement de la PB (PNDS)

## ► PB multi-bulleuse

- **Définition** : > 10 bulles/j sur plusieurs sites anatomiques
- **Traitement d'attaque** : propionate de clobétasol (DERMOVAL®) : 30 g/jour en 1 ou 2 applications/j (20 g/j si poids < 45 kg) (grade A)
- **Schéma de décroissance** du 2<sup>ème</sup> au 4<sup>ème</sup> mois
- **Traitement d'entretien** : 2 options possibles (grade A) :
  - . continuer le traitement 1 fois/sem x 9 mois (puis arrêt)
  - . arrêter le traitement (risque plus élevé de rechutes)

# Traitement de la PB (PNDS)

## ► PB pauci-bulleuse

- **Définition** : < 10 bulles/j sur plusieurs sites anatomiques
- **Traitement d'attaque** : propionate de clobétasol (DERMOVAL®) : 20 g/jour en une application (10 g/jour si poids < 45 kg) (grade A)
- **Décroissance et traitement d'entretien** : idem PB multi-bulleuses
- *Alternative thérapeutique (traitement d'attaque)* : chez les patients de moins de 80 ans en bon état général, une corticothérapie générale à dose moyenne (prednisone : 0,5 mg/kg/j) peut être discutée en 1<sup>ère</sup> intention (grade A)

# Traitement de la PB (PNDS)

## ► PB corticodépendante ou traitement local impossible

Si plusieurs rechutes lors de la décroissance de la corticothérapie locale ou de son arrêt, pourront être discutés (grade C):

- Corticothérapie générale à faible dose (prednisone < 0,3 mg/kg/j)
- Cyclines, méthotrexate, IS (azathioprine, mycophénolate mofétil)

## ► PB corticorésistante

Chez les patients non contrôlés malgré une dermocorticothérapie forte ( $\geq 4$  semaines), discuter les traitements suivants (grade C):

- Méthotrexate (7,5 à 12,5 mg/semaine; voie orale IM ou SC)
- Immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil)

# Traitement des PB étendues/résistantes

PB étendues (> 10 bulles/jour) ou PBD AI > 50 (non validé)

↓

Patient sans facteurs de risque  
(*âge, état général*)

↓

Clobetasol topique (30-40 g/j)  
± MTX (12,5 mg/sem)  
*ou*  
prednisone (0,5 mg/kg/j)  
± MMF or AZA

↓

Patient avec facteurs de risque  
(*âge, état général*)

↓

Clobetasol topique (30-40 g/j)  
± MTX (12,5 mg/sem)

## Quand arrêter le traitement dans la PB ?

- **Durée de traitement : 9-12 mois**
- **Malade en RC complète sous traitement d'entretien**  
= absence de lésions sous prednisone  $\leq 10$  mg/j  
ou Dermoval  $\leq 20$  g/semaine ou ttt adjuvant minimal
- **Durée de rémission clinique complète  $\geq 4-6$  mois**
- **IF Directe cutanée négative <sup>1,2</sup>**
- **Titres d'anticorps anti-PB180  $< 27$  UI/ml (ELISA) <sup>1</sup>**

*Bernard et al. Arch Dermatol 2009;145:537-42*  
*Ingen-Ousz-Oro et al. Dermatology 2015;231:50-5*

# PB: Quelles perspectives thérapeutiques ?

- **Les certitudes actuelles**
  - La DCF est le meilleur traitement d'attaque de la PB
  - Le traitement d'entretien est long (1 an en moyenne)
  - La prednisone à forte dose (> 0,5 mg/kg) est délétère
  - La prednisone à 0,5 mg/kg est en cours d'évaluation
  - Le MTX est souvent contre-indiqué chez le sujet âgé
  - La place des IS classiques est encore mal définie
- **De nouvelles pistes thérapeutiques: biothérapies ciblées**
  - Contrôler la production d'autoanticorps (IgG, IgE)
    - rituximab (*Shetty et al J Drugs Dermatol 2013*)
    - omalizumab (*Yu et al JAAD 2014*)
  - Contrôler la réaction inflammatoire associée
    - anticorps IL-17 ou anti-IL23 ??
    - diméthyl fumarate ? (*essai E-rare2 à venir*)



# Pour en savoir plus

Am J Clin Dermatol  
DOI 10.1007/s40257-017-0264-2



---

REVIEW ARTICLE

## **Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment**

Philippe Bernard<sup>1</sup> · Frank Antonicelli<sup>2</sup>