



Société Togolaise de Dermatologie
et des Infections Sexuellement Transmissibles

Prise en charge des dermatoses bulleuses auto-immunes : QUOI DE NEUF ?

Dr. Mouhari-Toure Abas
Dermatologue/CHU-Kara
Faculté des Sciences de la Santé /Université de Kara

Remerciements

- Je tiens à remercier :
 - La Présidente de la SOTODERM
 - Tout le bureau exécutif de la SOTODERM
- Cette FMC va porter essentiellement sur les nouveautés publiées au cours de l'année 2018 et en début de l'année 2019
- Conflit d'intérêt : Aucun

Rappels

DBAI sous-épidermiques	DBAI intra-épidermiques	
Pemphigoïde bulleuse (dépôts linéaire IgG/C3)	Pemphigus (dépôts en maille IgG/C3)	Vulgaire (Desmogléine 3)
Pemphigoïde gravidique (dépôts linéaire IgG/C3)		Végétant (Desmogléine 3)
Pemphigoïde cicatricielle (dépôts linéaire IgG/C3)		Superficiel (Desmogléine 1)
Dermatite herpétiforme (dépôts granuleux IgA)		Paranéoplasique
Dermatose à IgA linéaire (dépôts linéaires IgA)		Induit (Médicamenteux)
Epidermolyse bulleuse acquise (dépôts linéaires IgG/C3)		

Incidence des DBAI en Afrique Noire

- Très peu d'études sur les DBAI en Afrique subsaharienne,
- Des auteurs botswanais ont évalué l'incidence des dermatoses auto-immunes
- Étude rétrospective de septembre 2008 à décembre 2015

Report

Autoimmune skin disease among dermatology outpatients in Botswana: a retrospective review

Pamela N. Madu¹, MD, Victoria L. Williams^{2,3}, MD, Megan H. Noe², MD, Bernard G. Omech⁴, MD, Carrie L. Kovarik², MD, and Karolyn A. Wanat⁵, MD



Incidence des DBAI en Afrique Noire

Table 2 Frequency of autoimmune disease in Botswana dermatology clinics

Diagnosis	% New patients <i>N</i> = 5897 <i>N</i> (%)
Connective tissue diseases	
Cutaneous lupus erythematosus	152 (2.6)
DLE	115 (2.0)
CLE NOS	25 (0.4)
SLE with cutaneous involvement	12 (0.2)
Systemic sclerosis	20 (0.3)
Morphea	15 (0.3)
Lichen sclerosus	14 (0.2)
Dermatomyositis	11 (0.2)
Bullous diseases	
Bullous pemphigoid	35 (0.6)
Pemphigus foliaceus	8 (0.1)
Pemphigus vulgaris	5 (0.1)
Pemphigus vegetans	2 (0.03)

Table 3 Estimated incidence of cutaneous autoimmune disease in Botswana

	New Cases	Incidence ^a per 1,000,000 people
All cutaneous autoimmune diseases	262	28.8
Any Connective Tissue Diseases	212	23.3
Discoid lupus erythematosus	115	12.6
CLE NOS	25	2.8
Systemic sclerosis	20	2.2
Morphea	15	1.6
Lichen sclerosus	14	1.5
SLE with cutaneous involvement	12	1.3
Dermatomyositis	11	1.2
Any bullous diseases	50	5.5
Bullous pemphigoid	35	3.8
Pemphigus foliaceus	8	0.9
Pemphigus vulgaris	5	0.6
Pemphigus vegetans	2	0.2

Incidence des DBAI en Afrique Noire

Wertenteil S, Garg A, Strunk A, Alloo A. **Prevalence estimates for pemphigoid in the United States: A sex-adjusted and age-adjusted population analysis.** J Am Acad Dermatol. 2019 Mar;80(3):655-659.

Prevalence estimates for pemphigoid in the United States: A sex-adjusted and age-adjusted population analysis



Sara Wertenteil, BA, Amit Garg, MD, Andrew Strunk, MA, and Allireza Alloo, MD
New Hyde Park, New York

- Les auteurs ont constaté que leurs incidences sont plus faibles comparativement aux études menée aux USA,
- Ils suggère que la population au Botswana est jeune, expliquant la rareté de la pemphigoïde bulleuse qui survient tardivement,

- Population générale : 0,012 % (12 cas/100000)
- **Sujets ≥ 60 ans : 0,038 % (37,7 cas/100000)**
- Femmes : 12,7 cas /100000
- Hommes : 11 cas /100000
- **Noirs : 15,4 cas /100000**
- **Blancs : 13,5 cas /100000**

Quelles stratégies pour le diagnostic des pemphigoïdes ?

- Plus de 20 % des patients atteint de PB ont une présentation atypique,
- Les examens para-cliniques sont diverses (IFD, IFI, Immunosérologie) avec des sensibilités et spécificités diverses,
- Il n'existe pas de critères diagnostiques univoque,

Research

JAMA Dermatology | Original Investigation

Assessment of Diagnostic Strategy for Early Recognition of Bullous and Nonbullous Variants of Pemphigoid

Joost M. Meijer, MD, PhD; Gilles F. H. Diercks, MD, PhD; Emma W. G. de Lang, MD; Hendri H. Pas, PhD; Marcel F. Jonkman, MD, PhD

- Quelle est la stratégie diagnostique optimale pour la PB et ses variantes non bulleuses ?

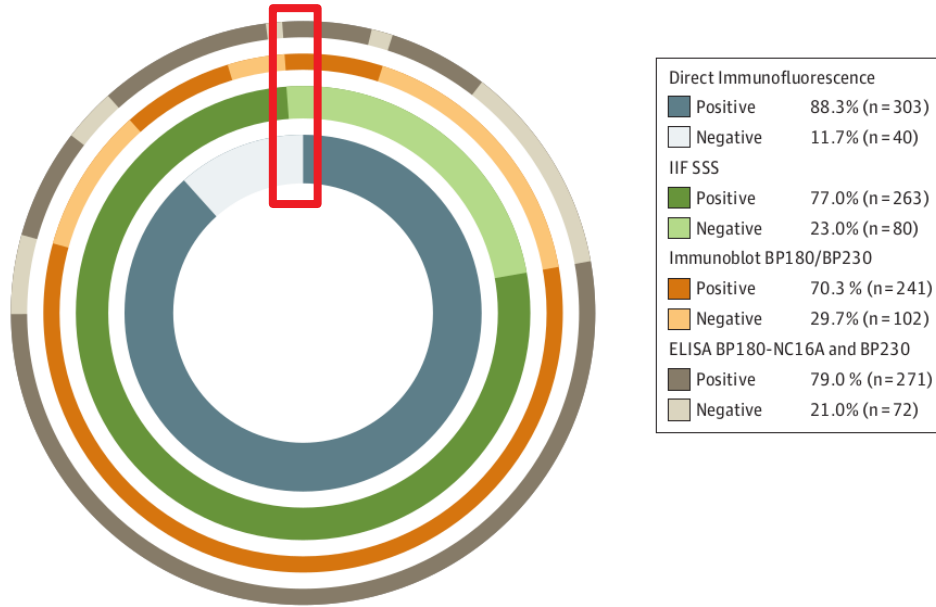
- Analyse multivariable des données de diagnostic précis chez 1125 patients suspecté pour pemphigoïde, dans les centres secondaires et tertiaires à travers la Hollande,
- Au cours des diagnostics initiaux de 1^{er} janvier 2002 au 1^{er} mai 2015,
- Au total de 343 diagnostics de pemphigoïde retenus, dont 74 (1/5) non bulleuses,

Table 1. Diagnostic Performance of Laboratory Tests in Study Participants With Suspected Pemphigoid

Test	No. (With Pemphigoid/ Controls)	% (95% CI)		Likelihood Ratio (95% CI)				
		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Positive	Negative	Diagnostic OR (95% CI)
Diagnostic Test								
DIF	1125 (343/782)	88.3 (84.5-91.3)	99.2 (98.3-99.7)	98.1 (95.8-99.1)	95.1 (93.4-96.4)	115.1 (51.8-255.7)	0.1 (0.1-0.2)	979.7 (411.1-2334.5)
IIF SSS	1125 (343/782)	77.0 (72.2-81.1)	99.9 (99.3-100.0)	99.6 (97.9-99.9)	90.8 (88.7-92.6)	601.9 (84.8-4271.3)	0.2 (0.2-0.3)	2609.9 (361.3-18 851.9)
IIF ME	1077 (343/734)	57.1 (51.9-62.3)	98.8 (97.7-99.4)	95.6 (91.7-97.7)	83.1 (80.5-85.5)	46.6 (24.2-89.8)	0.4 (0.4-0.5)	107.4 (53.8-214.4)
Immunoblot	1093 (343/750)	70.3 (65.2-74.9)	94.7 (92.8-96.1)	85.8 (81.2-89.4)	87.4 (85.0-89.5)	13.2 (9.7-18.0)	0.3 (0.3-0.4)	41.9 (28.3-62.2)
ELISA								
BP180	904 (343/561)	70.0 (64.9-74.6)	89.8 (87.1-92.1)	80.8 (76.0-84.9)	83.0 (79.8-85.8)	6.9 (5.3-8.9)	0.3 (0.3-0.4)	20.6 (14.4-29.5)
NC16A								
BP230	774 (343/431)	44.6 (39.9-49.9)	92.8 (90.0-94.9)	83.2 (77.1-87.9)	67.8 (63.9-71.4)	6.2 (4.3-8.9)	0.6 (0.5-0.7)	10.4 (6.8-15.9)
Combined Tests								
DIF + IIF SSS	1125 (343/782)	98.8 (97.0-99.7)	99.1 (98.2-99.6)	98.0 (95.9-99.0)	99.5 (98.7-99.8)	110.4 (52.8-230.9)	0.01 (0.00-0.03)	9838.0 (2728.6-32 265.9)
Bullous	456 (239/217)	98.3 (95.8-99.5)	99.5 (97.5-99.9)	99.6 (97.1-99.9)	98.2 (95.3-99.3)	213.4 (30.2-1508.0)	0.02 (0.01-0.04)	12 690.0 (1407.3-114 426.8)
Nonbullous	600 (74/526)	100.0 (95.1-100.0)	98.9 (97.5-99.6)	92.5 (84.8-96.5)	100.0 (-)	87.7 (39.6-194.3)	0.00 (-)	11 931.5 (665.3-213 983.8)
DIF + ELISA	904 (343/561)	94.8 (91.8-96.9)	88.8 (85.9-91.3)	83.8 (80.3-86.7)	96.5 (94.6-97.8)	8.4 (6.7-10.7)	0.06 (0.04-0.09)	142.7 (83.0-245.4)
BP180 NC16A								
Bullous	388 (239/149)	96.7 (93.5-98.5)	92.6 (87.2-96.3)	95.5 (92.2-97.4)	94.5 (89.7-97.2)	13.1 (7.4-23.1)	0.04 (0.02-0.07)	362.3 (142.2-922.6)
Nonbullous	460 (74/386)	86.5 (76.6-93.3)	87.3 (83.6-90.5)	56.6 (49.8-63.3)	97.1 (95.0-98.4)	6.8 (5.2-9.0)	0.15 (0.09-0.28)	44.0 (21.2-91.4)

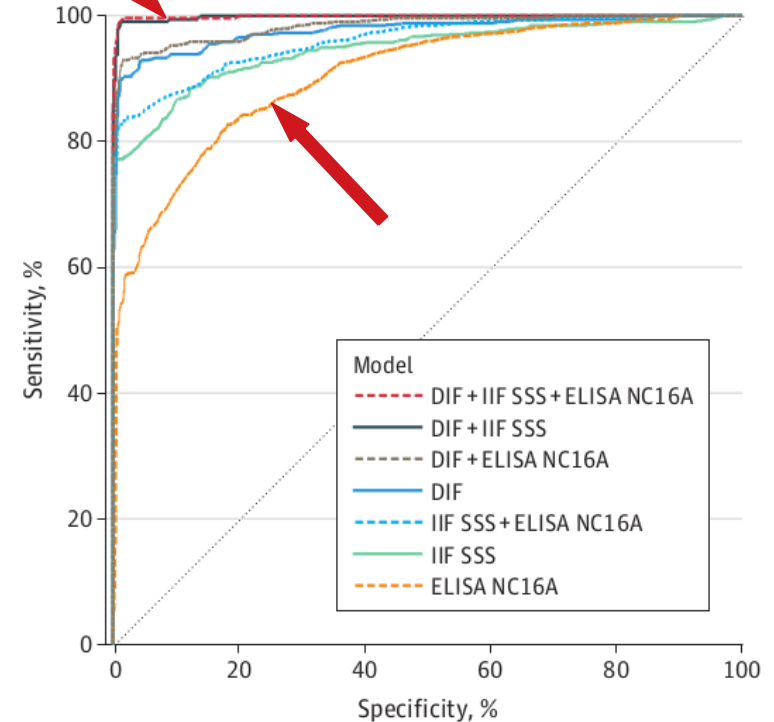
Abbreviations: DIF, direct immunofluorescence microscopy; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IIF, indirect immunofluorescence; ME, monkey esophagus; NPV, negative predictive value; OR, odds ratio; PPV, positive predictive value; SSS, salt-split skin.

Figure 2. Ratios of Immunoreactivity in Various Diagnostic Tests in Patients With Confirmed Diagnosis of Pemphigoid



- La meilleure stratégie : 2 critères positifs sur 3 :
- Signes cliniques : **Prurit ± bulles**
- Immunofluorescence directe : **Dépôt linéaire IgG et/ou C3**
- Immunofluorescence indirecte : **Positif sur sérum**
- ELISA BP180-NC16A et BP230 non indispensable

Figure 3. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves and Area Under the Curves (AUC) of (Combined) Diagnostic Tests for Pemphigoid Using Multivariable Logistic Regression Modeling



The overlap between model DIF + IIF SSS and model DIF + IIF SSS + NC16A ELISA indicates no statistically significant difference in AUC and no diagnostic value added by NC16A ELISA to the DIF and IIF SSS tests. DIF indicates direct immunofluorescence microscopy; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IIF SSS, indirect immunofluorescence on human salt-split skin substrate.

Prévalence des atteintes muqueuses dans la pemphigoïde bulleuse

- L'atteinte des muqueuses dans la PB est rare et considérée comme atypique,
- Atteinte des muqueuses extra buccales : cas anecdotiques rapportés,
- JAMA Dermatol. 2019;155(2):166-171. des auteurs israéliens ont :
 - Évalue la prévalence des atteintes muqueuses
 - Déterminé les caractéristiques des patients ayant une atteinte muqueuse,

Research

JAMA Dermatology | Original Investigation

Assessment of the Prevalence of Mucosal Involvement in Bullous Pemphigoid

Khalaf Kridin, MD, PhD; Reuven Bergman, MD

- Étude rétrospective d'une cohorte de 328 patients consécutifs de PB,
- Au nord de l'Israël de 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2017,
- Les patients ayant une atteinte muqueuse étaient comparés à ceux qui n'en avaient pas,

Table. Demographics, Clinical Characteristics, and Treatment of Patients With BP With Mucosal Involvement vs Other Patients With BP

Characteristic	Patients With Mucosal Involvement (n = 56)	Other BP Patients (n = 272)	P Value
Age at diagnosis, y			
Mean (SD)	71.8 (14.4)	79.3 (10.8)	<.001
Median (range)	75.0 (46.0-89.0)	81.0 (22.0-99.0)	
Sex, No. (%)			
Male	20 (35.7)	119 (43.8)	.26
Female	36 (64.3)	153 (56.2)	
Ethnicity, No. (%)			
Jews	47 (83.9)	244 (89.7)	.21
Arabs	9 (16.1)	28 (10.3)	
Delay at diagnosis, mean (SD), mo	2.5 (2.8)	3.3 (4.0)	.15
Distribution of bullous lesions, No. (%)			
Limbs	53 (94.6)	250 (91.9)	.49
Trunk	47 (83.9)	223 (82.0)	.73
Hands/feet	23 (41.1)	85 (31.3)	.15
Head and neck	29 (51.8)	82 (30.1)	.002 ^a
Atypical clinical variants of BP, ^b No. (%)	5 (8.9)	39 (14.3)	.28
Severity of cutaneous disease, No. (%)^c			
Extensive disease	31 (55.4)	108 (39.7)	.03 ^a
Mild to moderate	25 (44.6)	149 (54.8)	
Anti-basement membrane antibodies detected by indirect IF, No. (%)	25 (44.6)	146 (53.7)	.21
Treatment			
Oral prednisone > 1 mg/kg, No. (%)	38 (67.9)	141 (51.8)	.03 ^a
Prednisone dosage at discharge, mean (SD), mg/kg	0.88 (0.32)	0.75 (0.34)	.01 ^a
Adjuvant immunosuppressant, No. (%)	19 (33.9)	56 (20.6)	.03 ^a
Isolated topical treatment, No. (%)	2 (3.6)	27 (9.9)	.13
Peripheral eosinophilia			
Eosinophil count, mean (SD), / μ L	509.7 (1292.7)	836.7 (1023.7)	.04 ^a
Individuals with eosinophilia (Eosinophils >500 cells), No. (%)	10 (17.8)	114 (41.9)	<.001 ^a
Other hematologic biomarkers			
WBC count, mean (SD), / μ L	10 148.5 (3 160.4)	10 494.4 (4 431.1)	.58
Platelets count, mean (SD), $\times 10^3$ / μ L	260.5 (85.6)	263.6 (82.1)	.80
ESR, mean (SD), mm/h	40.2 (23.9)	26.8 (21.4)	<.001 ^a
Serum albumin level, mean (SD), g/dL	3.4 (0.6)	3.4 (0.5)	>.99
DPP4i exposure, No. (%)	9 (16.1)	27 (9.9)	.18

- 56 patients (17,1%) avaient une atteinte muqueuse, dont :
 - Orale : 45 cas (13,7%)
 - Laryngée : 16 cas (4,9%)
 - Génitale : 10 cas (3%)
 - Anale : 1 cas (0,3%)
 - Oculaire : 1 cas (0,3%)
- L'atteinte muqueuse précède (8,9%), est concomitant (14,3%) ou succède (48,2 %) les lésions cutanées,
- Patients plus jeunes
- Lésions plus extensives
- Éosinophilie moins élevée
- Traitement plus agressif (Prednisone >1mg/kg/j)

Les cliniciens devraient avoir à l'esprit la possibilité d'atteinte muqueuse (surtout buccale) dans la PB ; et que l'atteinte de la muqueuse laryngée est précédemment sous estimée dans la littérature,

L'hyperéosinophilie et les manifestations clinique de la PB

- On savait que :
 - Hyper-éosinophilie chez 50-60 % des patients atteints de la PB
 - Hyper-éosinophilie a une corrélation avec la sévérité de la PB ainsi que le taux d'Ac anti-BP180
- British J Dermatol-2018 ; 179, pp1141–1147) :
 - Évaluer la prévalence de l'hyper-éosinophilie chez les patients atteints de PB comparativement aux sujets contrôle sains
 - Évaluer une éventuelle relation entre l'hyper-éosinophilie et les caractéristiques de la maladie

Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation*

K. Kridin 

Department of Dermatology, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel

Linked Comment: Geng and Liu. *Br J Dermatol* 2018; 179:1030.

- **Une étude cas-témoins :**
- **Les cas :**
 - Patients nouvellement diagnostiqués pour PB de 1er janvier 2000 au 31 décembre 2012 à Rambam Health Care Campus in Haifa, Israel
- **Les témoins :**
 - Patients admis dans le même centre pour une cure herniaire, ou une excision d'une lésion cutanée
- **1 cas / 5 contrôles ;** appariés selon l'âge, le sexe et l'ethnie
- **Au total :** 225 patients / 1125 contrôles

L'hyperéosinophilie et les manifestations clinique de la PB

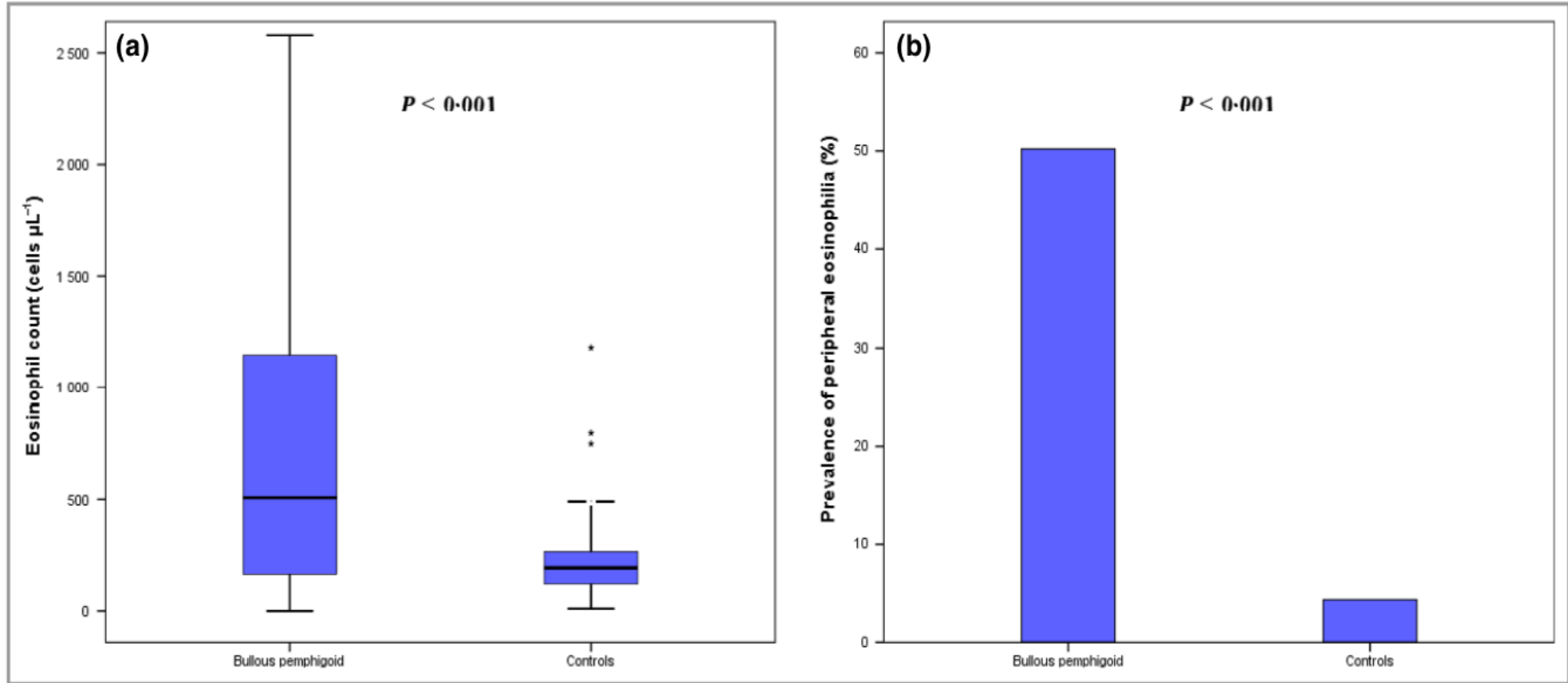


Fig 1. (a) Eosinophil count in patients with bullous pemphigoid and matched controls; (b) prevalence of peripheral eosinophilia (> 500 eosinophils μL^{-1}) in patients with bullous pemphigoid and matched controls. * $P < 0.001$.

Table 2 Demographics, clinical characteristics, treatment and prognosis of patients with bullous pemphigoid (BP) with eosinophilia vs. patients with BP with normal eosinophil counts

Characteristic	Patients with eosinophilia (n = 113)	Patients with normal eosinophil count (n = 112)	P-value
Mean \pm SD age at diagnosis (years)	80.9 \pm 9.4	73.5 \pm 13.8	< 0.001
Median (range) age (years)	81.0 (53.0–99.0)	76.0 (22.0–95.0)	
Sex			
Male	52 (46.0)	49 (43.8)	0.735
Female	61 (54.0)	63 (56.2)	
Ethnicity			
Jewish	103 (91.2)	96 (85.7)	0.198
Arabic	10 (8.8)	16 (14.3)	
Mean \pm SD delay at diagnosis (months)	3.0 \pm 3.5	3.4 \pm 4.3	0.339
Atypical clinical variants of BP ^a	10 (8.8)	11 (9.8)	0.779
Urticarial stage of BP	5 (4.4)	1 (0.9)	0.103
Distribution of bullous lesions			
Mucosal involvement	9 (8.0)	26 (23.2)	0.002
Limbs	111 (98.2)	108 (96.4)	0.405
Trunk	101 (89.4)	98 (87.5)	0.656
Hands/feet	53 (46.9)	32 (28.6)	0.005
Head and neck	35 (31.0)	49 (43.8)	0.047
Severity			
Extensive disease	56 (49.6)	48 (42.9)	0.315
Mild to moderate	57 (50.4)	64 (57.1)	
Antibasement membrane antibodies detected by IIF	79 (69.9)	55 (49.1)	0.002
Treatment			
Oral prednisone > 1 mg kg ⁻¹	67 (59.3)	68 (60.7)	0.830
Mean \pm SD prednisone dose at discharge (mg)	43.3 \pm 15.3	41.5 \pm 15.9	0.388
Adjuvant immunosuppressant	22 (19.5)	29 (25.9)	0.253
Topical steroids	6 (5.3)	6 (5.4)	0.973
Prognosis (%)			
1-year survival	72.6	82.1	0.089
95% CI	63.7–79.9	74.0–88.1	
5-year survival	31.0	50.6	0.008
95% CI	22.8–40.6	40.0–61.2	

IIF, indirect immunofluorescence; CI, confidence interval. ^aIncluding the prurigo-like type, urticaria-like type, eczema-like type and dyshidrosiform.

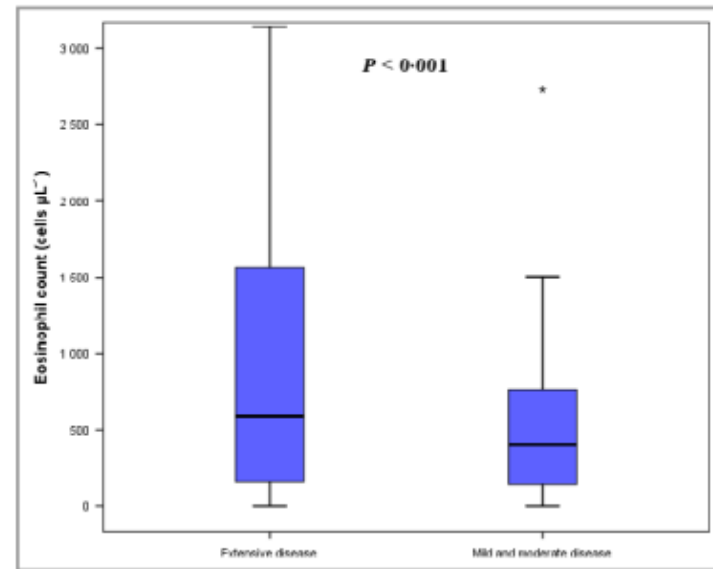



Fig 2. Eosinophil count in patients with extensive vs. mild and moderate bullous pemphigoid. *P < 0.001.

- L'étude n'avait pas pris en compte les infiltrations dermiques des éosinophiles
- Perspectives thérapeutiques ciblées sur les polynucléaires éosinophiles et les IgE,

Prospective study in bullous pemphigoid: association of high serum anti-BP180 IgG levels with increased mortality and reduced Karnofsky score*

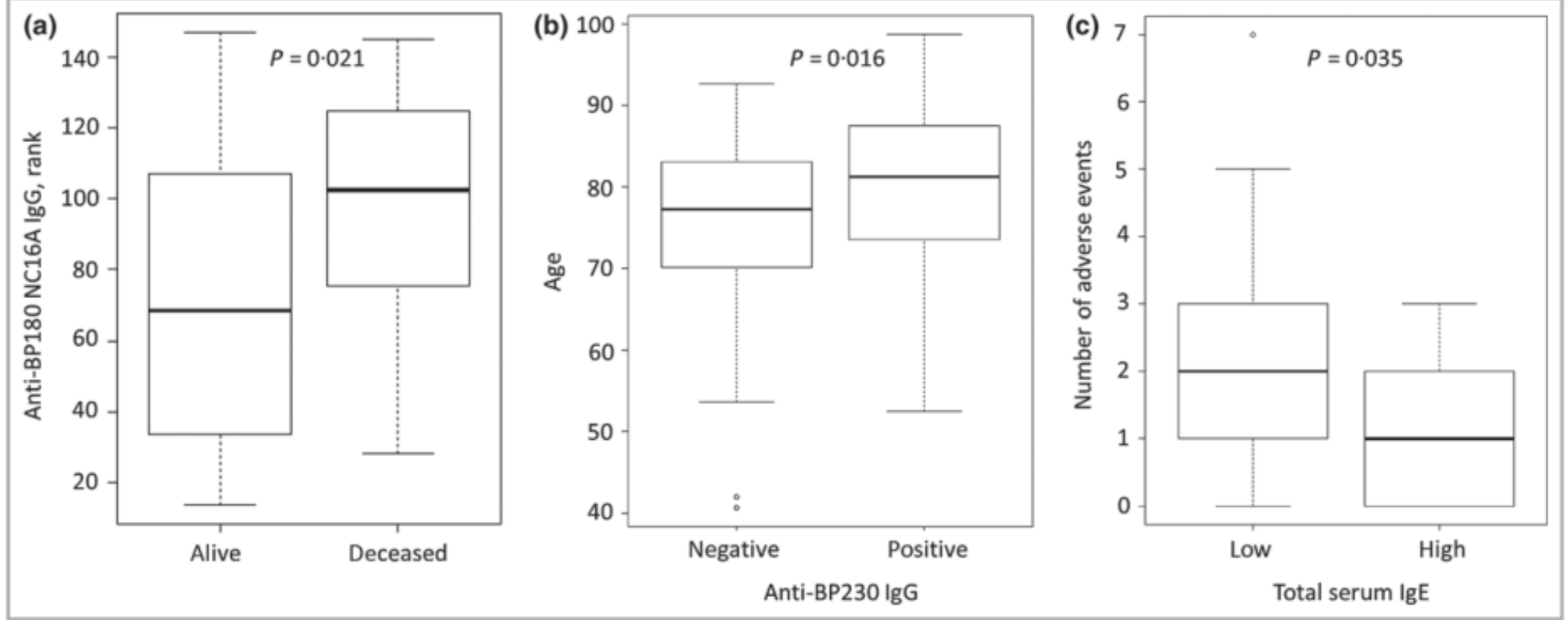
M.M. Holtsche ¹ S. Goletz,² N. van Beek,¹ D. Zillikens,¹ S. Benoit,³ K. Harman,⁴ S. Walton,⁵ J. English,⁶ M. Sticherling ⁷ A. Chapman,⁸ N.J. Levell,⁹ R. Groves,¹⁰ H.C. Williams,¹¹ I.R. König,¹² E. Schmidt ^{1,2} and members of the BLISTER Study Group[†]

- Le taux sérique d'Ac **IgG** anti-BP180 est corrélé à l'activité de la maladie dans la PB,
- Les études portant sur la corrélation entre ce taux d'Ac **IgE** anti-BP180 et la sévérité de la maladie ne sont pas concluantes,
- Le **score de Karnofsky** est un score prédictif de décès dans la PB, mais on ignore les rapports de ce score avec les taux sériques des auto-anticorps,

- Identifier les marqueurs sérologiques capables de prédire les données cliniques et évolutives des patients atteints de PB,
- 143 patients de la cohorte multicentrique BLISTER,

Clinical features	IgG NC16A	IgE NC16A	IgG BP230	Total IgE
Severity of disease ^a	< 0.001	0.070	0.259	0.105
Karnofsky score ^b	< 0.001	0.978	0.002	0.473
Age ^b	0.200	0.084	0.016	0.293
Mortality ^c	0.021	0.162	0.612	0.071
Adverse events ^c	0.681	0.742	0.122	0.035

Ig, immunoglobulin; NC16A, 16th noncollagenous domain. Significant values are shown in bold.



- Le taux des auto-Ac anti-BP180 (**IgG**) est corrélé avec non seulement la sévérité de la maladie, mais aussi l'état général du patient (Score de Karnofsky faible) et la mortalité au cours de la 1ère année,
- **L'altération de l'état général** (Score de Karnofsky faible) est corrélée avec la présence d'auto-Ac **IgG** anti-BP180 et anti-BP230,
- Un faible taux sérique des IgE totales devrait faire suspecter d'éventuels effets secondaires dans le traitement

Dermatitis Herpetiformis and Celiac Disease Increase the Risk of Bullous Pemphigoid

Outi Varpuluoma^{1,2}, Jari Jokelainen^{3,4}, Anna-Kaisa Försti^{1,2}, Markku Timonen⁴, Laura Huilaja^{1,2} and Kaisa Tasanen^{1,2}

- Plusieurs cas de DH évoluant vers une PB ont été rapportés dans la littérature
 - Il manque toujours une large étude portant sur cette probable association.
 - Une équipe finlandaise a évalué la DH comme facteur de risque de la PB.
- Étude **cas-témoins** sur le registre sanitaire national finlandais (1 janvier 1997 – 31 décembre 2013).
 - Cas : patients PB (**3397**)
 - Témoins : patients CBC (**12941**) ; appariés par sexe, âge (± 2), et année de diagnostic.

Dermatite herpétiforme : Facteur de risque de pemphigoïde bulleuse ?

Table 2. Odds ratios for the development of bullous pemphigoid following a diagnosis of dermatitis herpetiformis or celiac disease

Preceding Disease	Group	Total, n	n (%)	OR (95% CI)
Dermatitis herpetiformis	BP	3,397	41 (1.2)	22.30 (9.99–49.70)
	BCC	12,941	7 (0.1)	ref
Celiac disease	BP	3,397	34 (1.0)	2.54 (1.64–3.92)
	BCC	12,941	53 (0.4)	ref

Abbreviations: BCC, basal cell carcinoma; BP, bullous pemphigoid; CI, confidence interval; OR, odds ratio; ref, reference.

Dermatite herpétiforme : Facteur de risque de pemphigoïde bulleuse ?

Table 3. Odds ratios for the development of bullous pemphigoid following a diagnosis of dermatitis herpetiformis or celiac disease by sex

Preceding Disease/Sex	Group	Total, n	n (%)	OR (95% CI)
Dermatitis herpetiformis/men	BP	1,369	20 (1.5)	73.30 (9.82–546)
	BCC	5,175	1 (0.0)	ref
Dermatitis herpetiformis/women	BP	2,028	21 (1.0)	13.70 (5.54–34.00)
	BCC	7,766	6 (0.1)	ref
Celiac disease/men	BP	1,369	12 (0.9)	2.61 (1.24–5.49)
	BCC	5,175	18 (0.3)	ref
Celiac disease/women	BP	2,028	22 (1.1)	2.50 (1.46 –4.28)
	BCC	7,766	35 (0.5)	ref

Abbreviations: BCC, basal cell carcinoma; BP, bullous pemphigoid; CI, confidence interval; OR, odds ratio; ref, reference.

- 43,9 % des patients qui avaient une DH et qui ont eu après une PB avaient pris de la **Dapsone** 2 ans avant la survenue de la PB
- La durée moyenne entre le diagnostic de la DH et la PB était de **3 ans**
- **Une possible liaison entre ces 2 DBAI doit être recherchée**

Dermatose à IgA linéaire induite par un médicament

- La dermatose à IgA linéaire est une DBAI rare qui peut être spontanée ou induite par un médicament,
- La **Vancomycine** est le plus incriminé,
- La dermatose à IgA linéaire induite peut être plus sévère avec de larges décollements et parfois un signe de Nikolski positif

- Les auteurs français ont analysé tous les cas rapportés dans 31 centres régionaux de pharmacovigilance

ORIGINAL ARTICLE

Drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: A French retrospective pharmacovigilance study of 69 cases

Correspondence Saskia Ingen-Housz-Oro, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Henri-Mondor Hospital, 94010 Créteil, France. Tel.: +33 1 4981 2536; Fax: +33 1 4981 2508; E-mail: saskia.oro@aphp.fr

Received 11 September 2018; **Revised** 8 November 2018; **Accepted** 23 November 2018

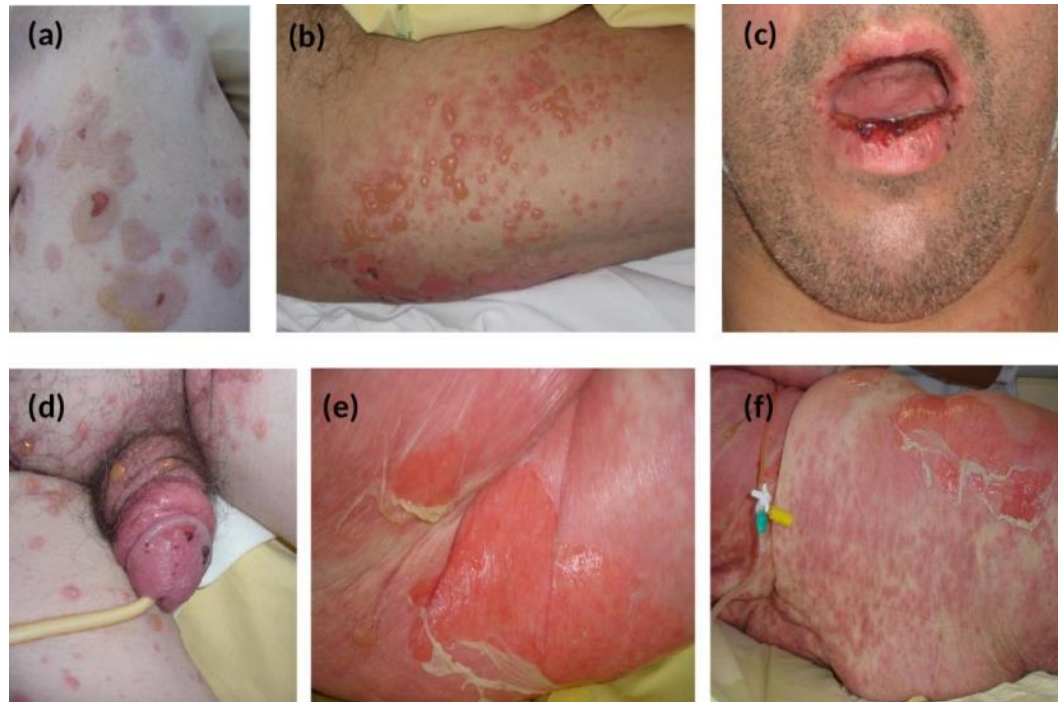
Bethsabée Garel¹ , Saskia Ingen-Housz-Oro^{1,2,3}, Daniele Afriat⁴, Catherine Prost-Squarcioni^{5,6,7} , Florence Tétart⁸, Benoit Bensaïd⁹, Corina Bara Passot¹⁰, Marie Beylot-Barry¹¹, Vincent Descamps¹², Sophie Duvert-Lehembre¹³, Sabine Grootenboer-Mignot¹⁴, Géraldine Jeudy¹⁵, Angèle Soria^{16,17,18} , Marie Blanche Valnet-Rabier¹⁹, Annick Barbaud^{3,16,17} , Frédéric Caux^{5,7} and Bénédicte Lebrun-Vignes^{2,3,4} 

Ils avaient interrogé aussi :

- Le groupe BULLES de la SFD
- Le groupe TOXIDERMIE de la SFD

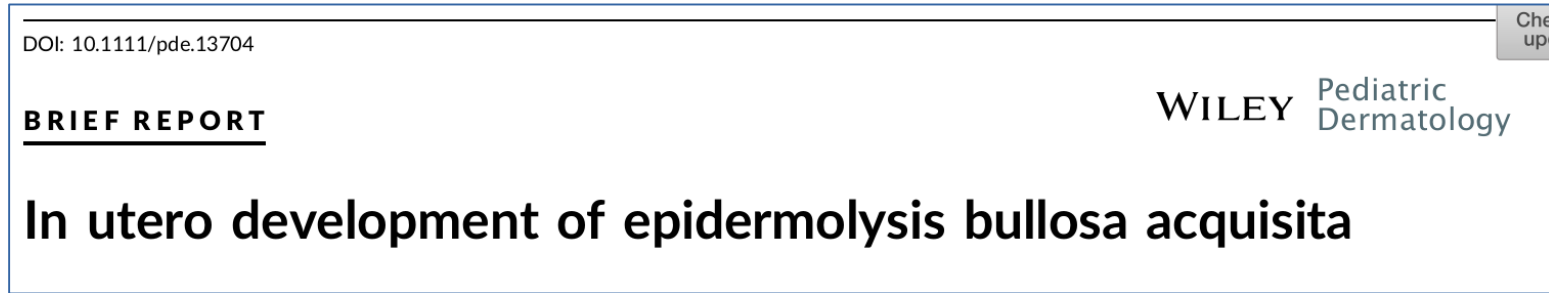
Dermatose à IgA linéaire induite par un médicament

- Les critères d'imputabilité étaient bien évalués. 80 % des médicaments incriminés avaient une imputabilité très vraisemblable,
- Les antibiotiques dont la **Vancomycine**,
- 03 nouveaux médicaments jamais incriminés : **Enoxaparine** ; **Minocycline** ; **Vibramycine**,
- **20%** des cas mimaient la nécrose épidermique toxique (**NET**)



- Rechercher activement une notion de prise médicamenteuse devant toute DBAI
- Devant une NET dont l'un des médicaments suspectés est la Vancomycine ou apparentés, éliminer formellement une Dermatose à IgA linéaire induite.

Développement in-utero d'une épidermolyse bulleuse acquise (EBA)



- Un cas **congénital** d'EBA a été déjà rapporté dans la littérature ; dû à un transfert passif des auto-Ac maternels,
- Les auteurs américains ont rapporté un cas d'un nouveau-né atteint d'une EBA, malgré que sa mère n'avait aucun signe de la maladie,

Développement in-utero d'une épidermolyse bulleuse acquise (EBA)

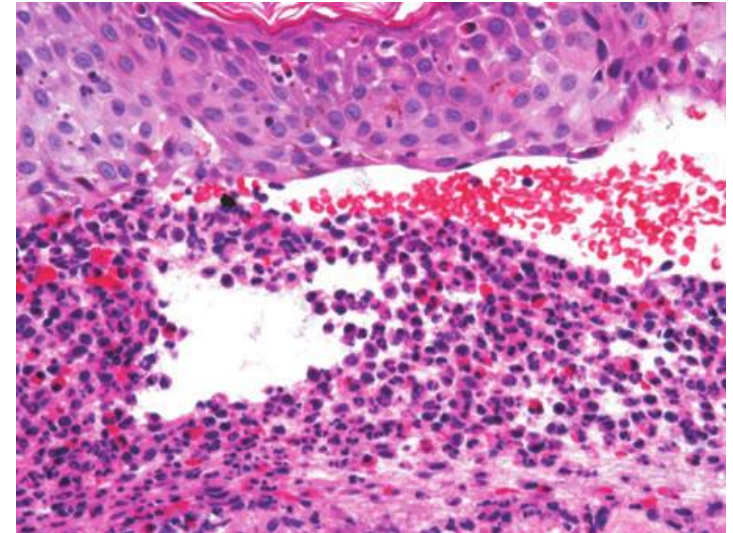
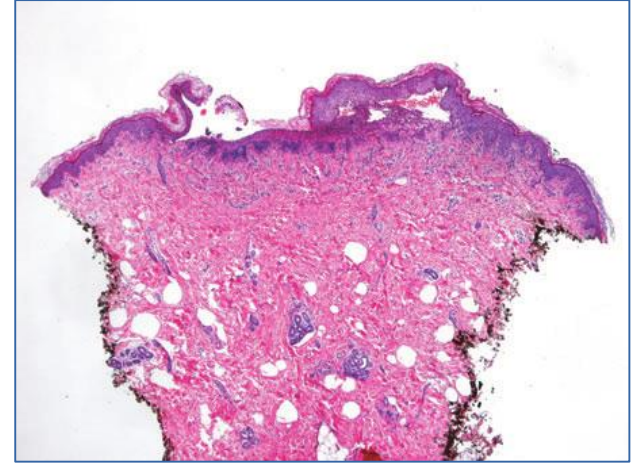
- Nouveau-né J7
- masculin ;
- 39SA ; Césarienne,
- Bulles tendues, croûtes jaunâtres,
- Atteintes muqueuses buccale et génitale,



Développement in-utero d'une épidermolyse bulleuse acquise (EBA)

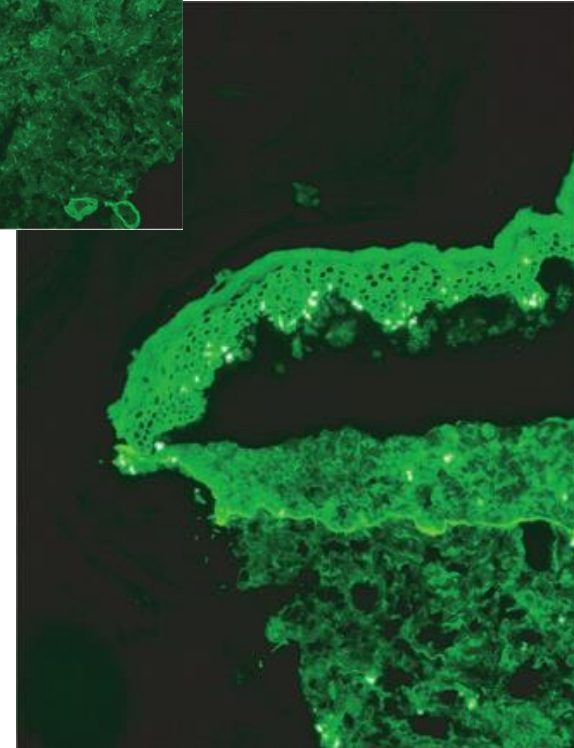
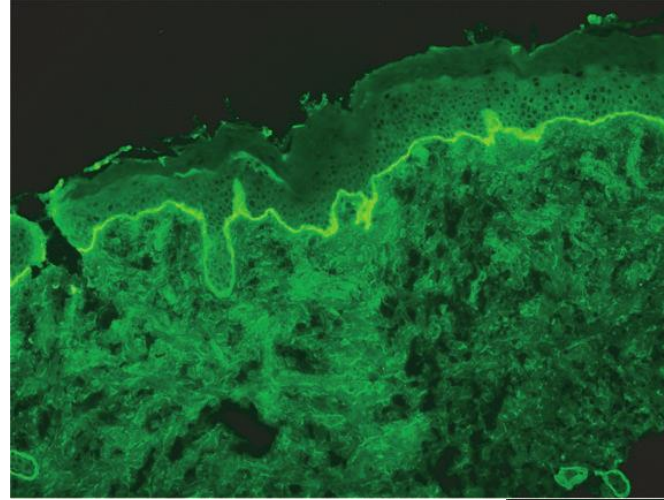
Histopathologie :

- Clivage sous épidermique +
- infiltration dermique de polynucléaire neutrophile et éosinophile



Développement in-utero d'une épidermolyse bulleuse acquise (EBA)

- IFD : Dépôt linéaire de IgG, IgA, IgM et C3 à la JDE,
- IFI : IgG et IgA anti-membrane basale,
- ELISA positif pour Ac anti-collagène VII
- ELISA négatif pour BP180 et BP230,
- IFI maternelle : négative
- Evolution favorable sous Dapsone.



- Les auteurs concluent que le mécanisme de déclenchement de l'EBA chez ce nouveau-né n'est pas clair. Ils suspectent : grossesse : taux élevé d'estrogène et traumatismes de l'accouchement
- Penser à une EBA devant une bullose du nouveau-né, quelque soit les ATCD familiaux.

Le Tituximab en 1ère ligne dans le traitement du pemphigus

First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial



Pascal Joly, Maud Maho-Vaillant, Catherine Prost-Squarcioni, Vivien Hebert, Estelle Houivet, Sébastien Calbo, Frédérique Caillot, Marie Laure Golinski, Bruno Labelle, Catherine Picard-Dahan, Carle Paul, Marie-Aleth Richard, Jean David Bouaziz, Sophie Duvert-Lehembre, Philippe Bernard, Frederic Caux, Marina Alexandre, Saskia Ingen-Housz-Oro, Pierre Vabres, Emmanuel Delaporte, Gaëlle Quereux, Alain Dupuy, Sébastien Debarbieux, Martine Avenel-Audran, Michel D'Incan, Christophe Bedane, Nathalie Bénétou, Denis Jullien, Nicolas Dupin, Laurent Misery, Laurent Machet, Marie Beylot-Bary, Olivier Dereure, Bruno Sassolas, Thomas Vermeulin, Jacques Benichou, Philippe Musette, and the French study group on autoimmune bullous skin diseases

- **Rituximab** : Anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B.
- Efficace dans le pemphigus, et permet de réduire les doses et la durée de la corticothérapie générale,

Un petit rappel sur les biothérapies

Les cytokines

Interferon, Interleukine 2

Agents biologiques antagonistes du TNF- α

Etanercept, Infliximab, Adalimumab

Agents

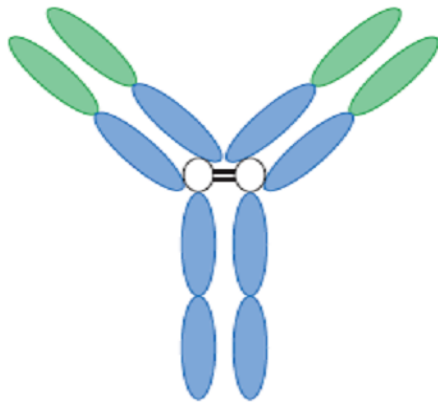
Agents

Agents

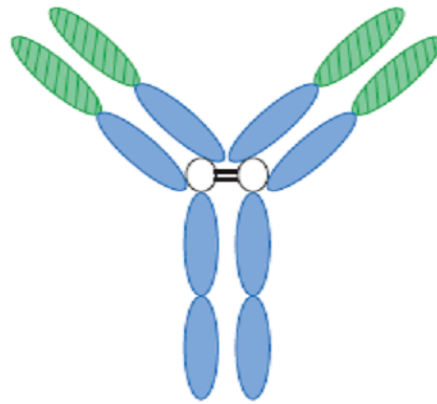
Autres

-1

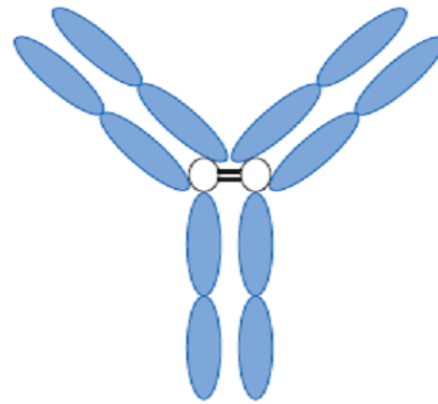
humaines



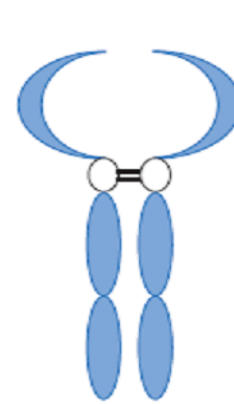
-ximab*
Anticorps monoclonal chimérique
e.g. Infliximab
Rituximab



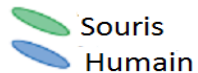
-zumab*
Anticorps monoclonal humanisé
e.g. Omalizumab



-umab*
Anticorps monoclonal humain
e.g. Adalimumab



-cept*
Protéine de blocage de récepteur
e.g. Etanercept
Riloncept



* Le suffixe dans le nom de l'agent biologique indique sa classe

Le Tituximab en 1ère ligne dans le traitement du pemphigus

- Essai clinique randomisé dans 24 services de dermatologie en France.
- Patients de 18 à 80 ans présentant un pemphigus vulgaire ou foliacé jamais traité.
- 02 bras randomisés :
 - Prednisone seule (1 à 1,5mg/kg/j) : sur 12 à 18 mois
 - Rituximab + Prednisone (0,5 à 1mg/kg/j) : 3 à 6 mois

143 patients were assessed for eligibility

52 patients were excluded
12 refused the study
2 were under 18 years of age
12 were older than 80 years
7 had a current progressive malignant disease
6 had minimal skin or mucosal involvement
2 intended to become pregnant
3 could not be followed regularly.
6 had a current or past history of severe infection, or severe cardiac insufficiency, or severe bronchial obstruction
2 did not have updated vaccination

91 patients were enrolled

1 withdrew consent before randomisation

90 patients underwent randomisation

44 assigned to prednisone alone regimen
36 had pemphigus vulgaris
8 had pemphigus foliaceus
5 had moderate pemphigus
39 had severe pemphigus

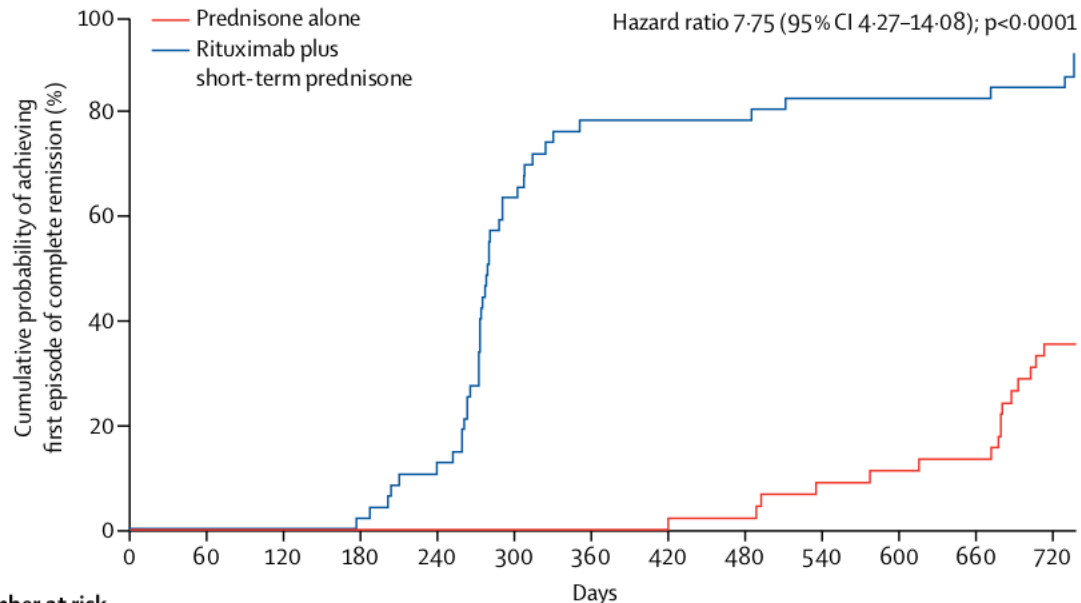
46 assigned to rituximab (1000 mg on days 0 and 14, and 500 mg at month 12 and month 18) plus short-term corticosteroid
38 had pemphigus vulgaris
8 had pemphigus foliaceus
6 had moderate pemphigus
40 had severe pemphigus

12 patients withdrew from the study
4 because of treatment failure
8 because of treatment side-effect

2 patients withdrew from the study
1 because of pregnancy
1 because of treatment failure

44 patients were included in the intention-to-treat analysis

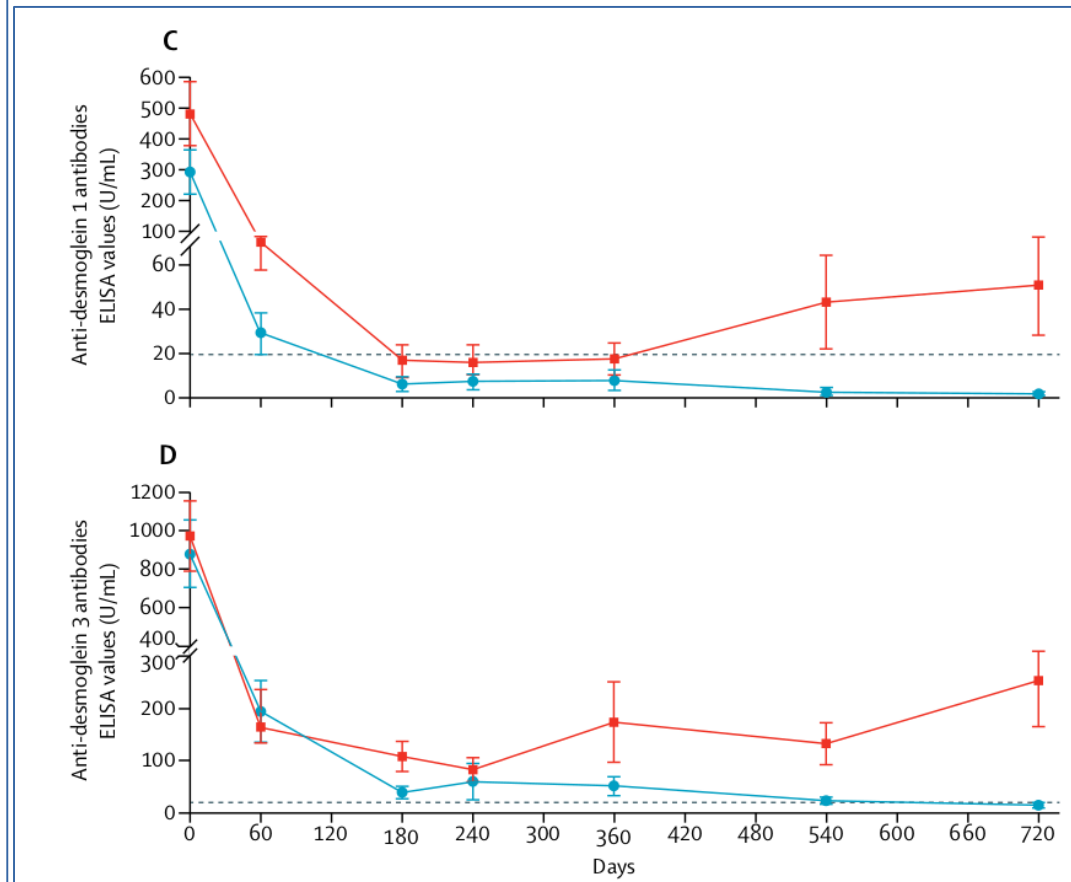
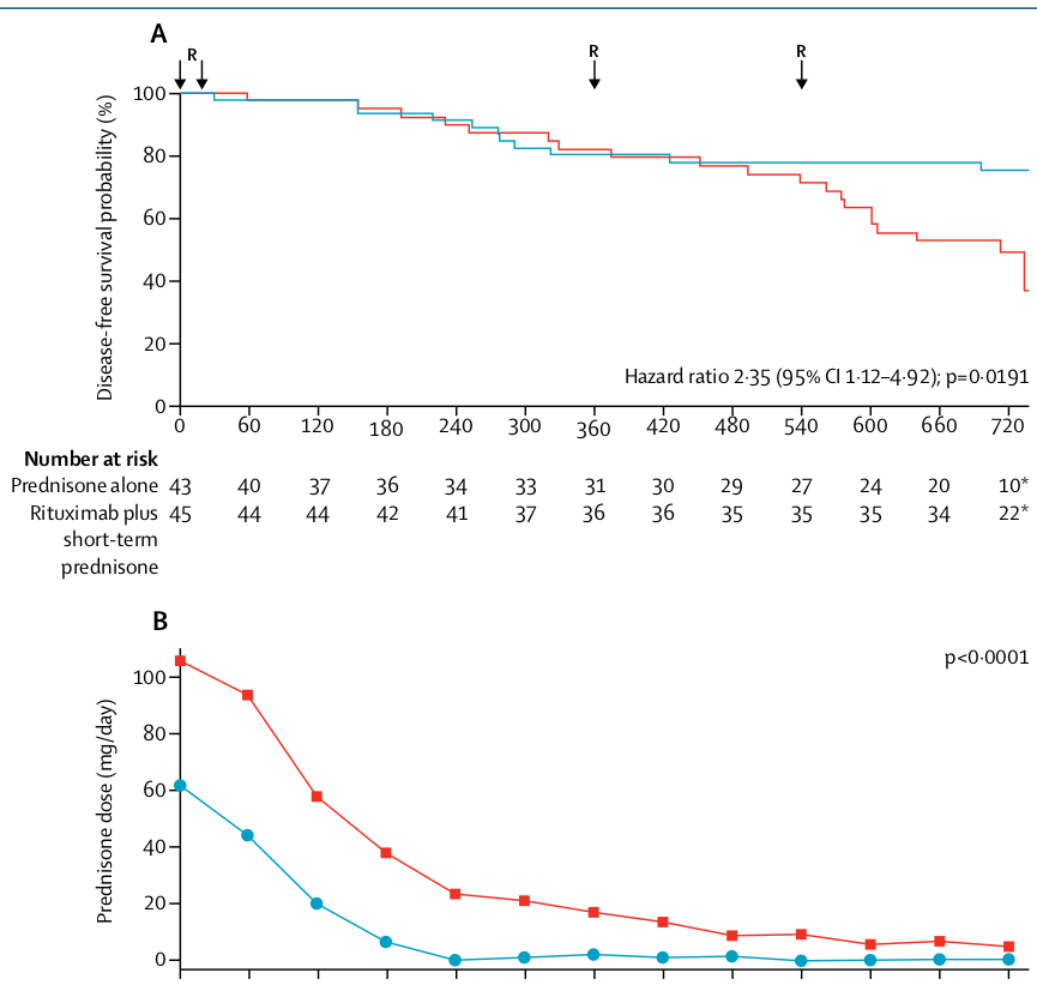
46 patients were included in the intention-to-treat analysis



Number at risk

	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720*
Prednisone alone	44	44	44	44	44	44	44	44	43	40	39	38	28*
Rituximab plus short-term prednisone	46	46	46	45	40	16	9	9	9	7	7	7	6*

	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720*
Prednisone alone	44	44	44	44	44	44	44	44	43	40	39	38	28*
Rituximab plus short-term prednisone	46	46	46	45	40	16	9	9	9	7	7	7	6*



British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017*

K.E. Harman,¹ D. Brown,² L.S. Exton,³ R.W. Groves,⁴ P.J. Hampton,⁵ M.F. Mohd Mustapa,³ J.F. Setterfield^{4,6} and P.D. Yesudian⁷

- La **cyclosporine** formellement exclue du traitement adjuvant du pemphigus vulgaire
- Deux phases essentielles du traitement
 - Phase 1 : induction de la rémission
 - Phase 2 : maintien de la rémission
- Trois lignes thérapeutiques

First-line therapy

Corticosteroids

- Oral prednisolone – optimal dose not established but suggest start with prednisolone 1 mg kg^{-1} per day (or equivalent) in most cases, $0.5\text{--}1 \text{ mg kg}^{-1}$ in milder cases
- Increase in 50–100% increments every 5–7 days if blistering continues
- Consider pulsed intravenous corticosteroids if $> 1 \text{ mg kg}^{-1}$ oral prednisolone required, or as initial treatment in severe disease followed by 1 mg kg^{-1} per day oral prednisolone
- Taper dose once remission is induced and maintained, with absence of new blisters and healing of the majority of lesions (skin and mucosal). Aim to reduce to 10 mg daily or less
- Assess risk of osteoporosis immediately
- Effective in all stages of disease, including remission induction

Combine corticosteroids with an adjuvant immunosuppressant

- Azathioprine $2\text{--}3 \text{ mg kg}^{-1}$ per day (if TPMT normal)
- Mycophenolate mofetil $2\text{--}3 \text{ g}$ per day
- Rituximab^a (rheumatoid arthritis protocol, $2 \times 1 \text{ g}$ infusions, 2 weeks apart)
- More important for remission maintenance than induction, due to delayed onset

Good skin and oral care are essential

Second-line therapy

Consider switching to alternate corticosteroid-sparing agent if treatment failure with first-line adjuvant drug^b (azathioprine, mycophenolate mofetil or rituximab) or mycophenolic acid $720\text{--}1080 \text{ mg}$ twice daily if gastrointestinal symptoms from mycophenolate mofetil

Third-line therapy

Consider choice of additional treatment options based on assessment of individual patient need and consensus of multidisciplinary team. Options include

- Cyclophosphamide
- Immunoabsorption
- Intravenous immunoglobulin
- Methotrexate
- Plasmapheresis or plasma exchange

Guidelines of British Association of Dermatologist

1. Bilan minimal pré-thérapeutique

- Poids, taille, TA
- Glycémie, Hb glyquée
- Test de grossesse
- Hémogramme
- Bilans rénal et hépatique

2. Examen diagnostique minimum

- Biopsie + anapath
- Biopsie péri-lésionnelle + IFD
(alternativement IFI et/ou ELISA)

3. Surveillance du traitement

- Poids, taille, TA
- Glycémie, Hb glyquée
- Bilan rénal
- Recherche de syndrome ulcéré
- Examen ophtalmologique

1. Prévention et prise en charge de l'ostéoporose

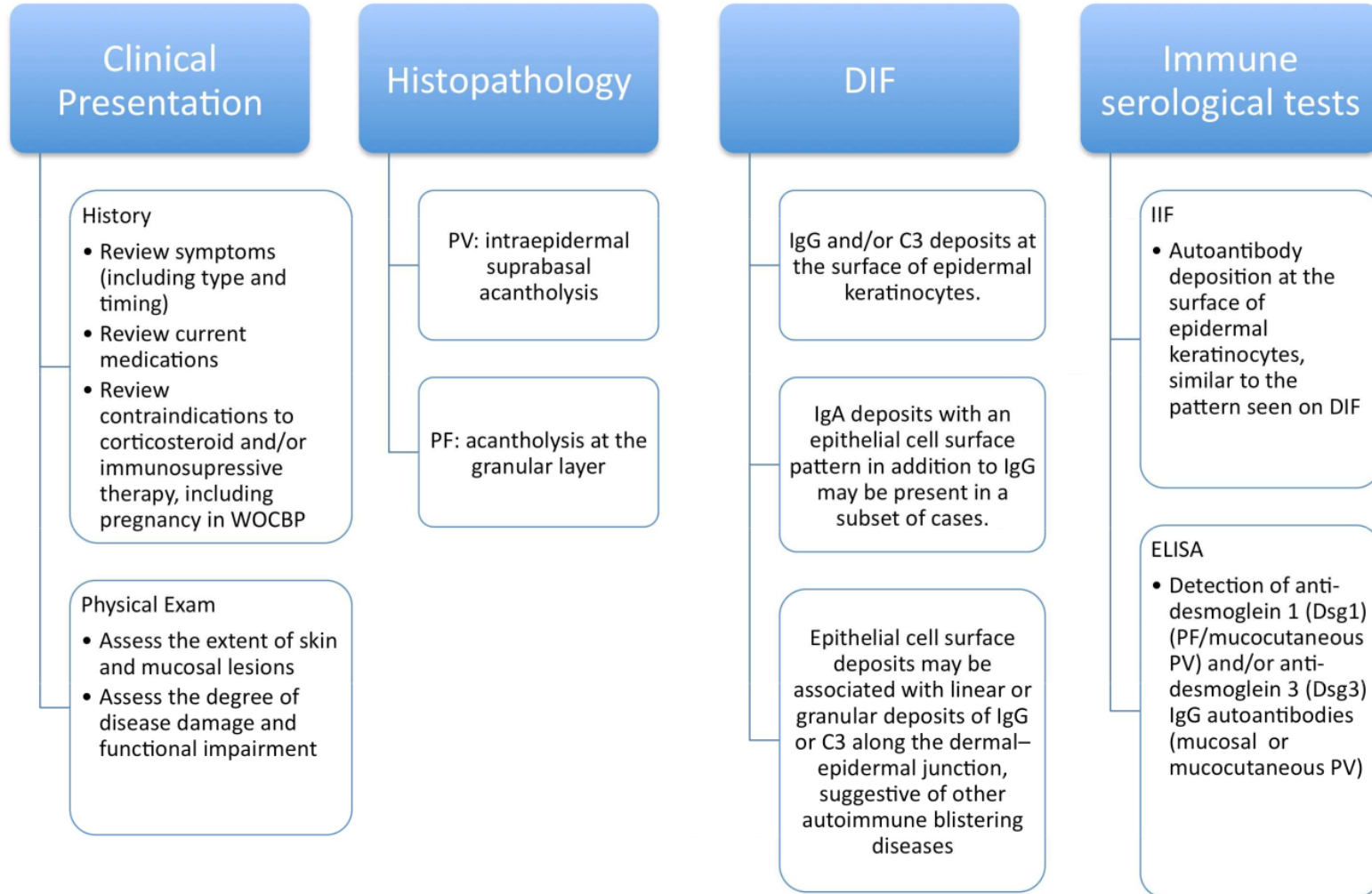
2. Utilisation des scores de classification de la maladie (PDAI, ABSIS, ODSS)

Guidelines des experts internationaux

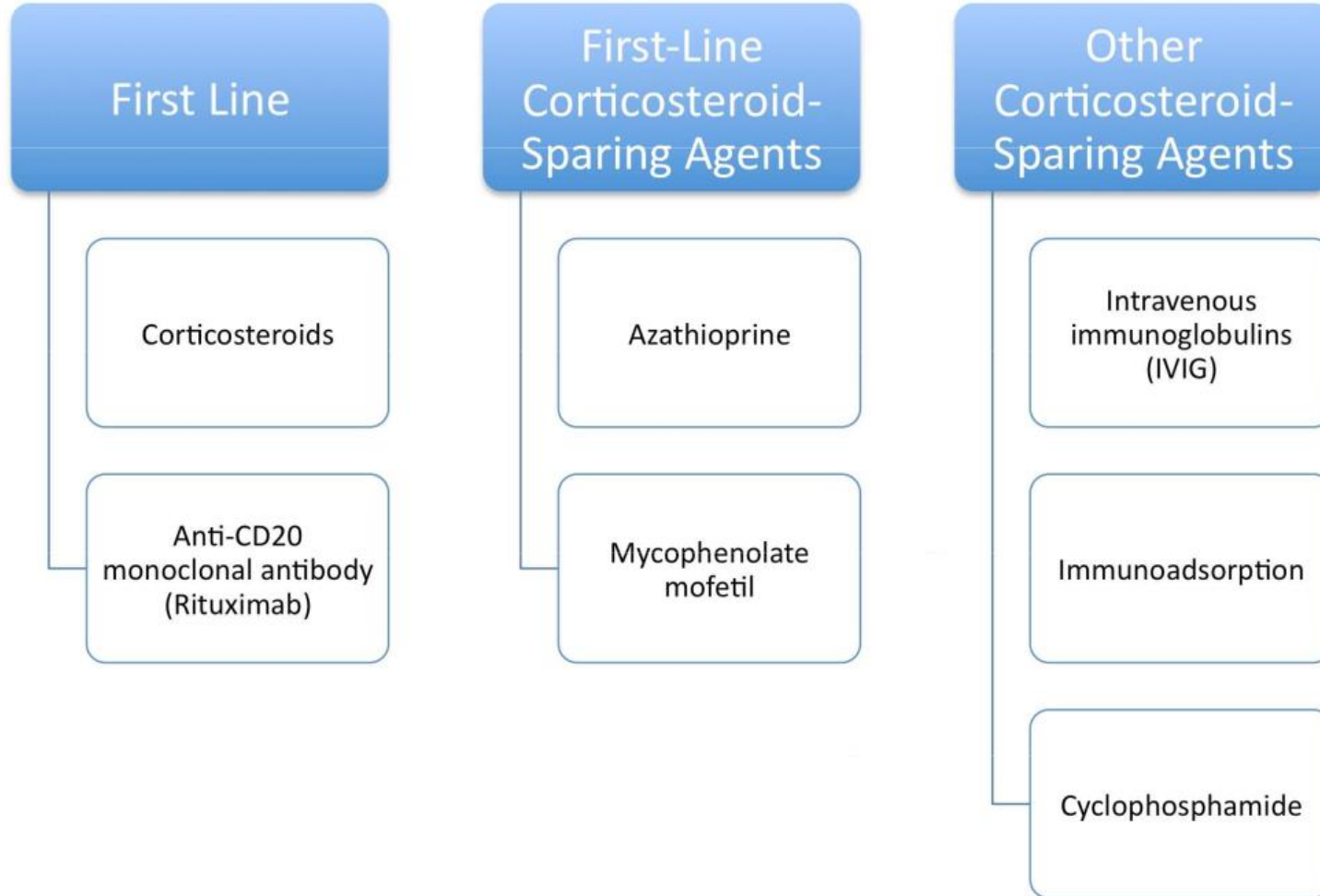
- Depuis février 2018 un comité d'experts internationaux ont publié aussi des recommandations sur la prise en charge du pemphigus



Guidelines des experts internationaux



Guidelines des experts internationaux



Quel surcoût pour l'usage du Rituximab en 1ère ligne dans la PEC du pemphigus ?

- Auteurs français aux JDP-2018
- Essai clinique **Rirux3**
- Comparer le coût entre :
 - Rituximab + Corticoth faible
 - Corticothérapie au long cours
- Le surcoût était de 1134€ par patient (+9,6%).

C0007

Comparaison des coûts de santé du traitement de première ligne par rituximab par rapport à la corticothérapie standard chez les patients pemphigus nouvellement diagnostiqués



V. Hebert^{1,*}, T. Vermeulin², C. Prost-Squarcioni³, C. Picard-Dahan⁴, S. Duvert-Lehembre⁵, L. Bruno⁶, R. Marie-Aleth⁷, P. Bernard⁸, A. Dupuy⁹, J.-D. Bouaziz¹⁰, S. Oro¹¹, S. Dalac-Rat¹², E. Delaporte¹³, M. Avenel-Audran¹⁴, B. Sassolas¹⁵, M. Alexandre³, F. Caux³, M. D'Incan¹⁶, C. Bédane¹⁷, G. Quéreux¹⁸, L. Machet¹⁹, O. Dereure²⁰, F. Skowron²¹, N. Franck²², M. Beylot-Barry²³, M.-S. Doutre²⁴, S. Debarbieux²⁵, D. Jullien²⁶, L. Misery²⁷, P. Musette¹, C. Paul²⁸, P. Vabres²⁹, N. Bénétou³⁰, N. Dupin³¹, E. Houivet², P. Joly¹, Groupe Bulle de la SFD

- Cette étude montre que le RTX engendre un surcoût initial qui est presque complètement contrebalancé après 3 ans par la réduction des coûts liés à la prise en charge des EI et des rechutes chez les patients traités par CO standard.

Le rituximab pour la dermatose à IgA linéaire aussi ?

- **Dapsone** : efficace traitement de premier choix dans la DlgAL
- Néanmoins il existe quelques cas récalcitrants à la dapsone
- Des auteurs français et belges viennent de rapporter dans le JAAD, 2 cas de DlgAL récalcitrants et traités efficacement par le **Rituximab**

CASE REPORT

Linear IgA bullous dermatosis treated with rituximab

Camille Pinard, MD,^a Vivien Hebert, MD,^a Myriam Lecuyer, MD,^b Laurine Sacre, MD,^c and
Pascal Joly, MD, PhD^d
Rouen, France; Thuin and Yvoir, Belgium



Le rituximab pour la dermatose à IgA linéaire aussi ?

- **Cas 1 :**

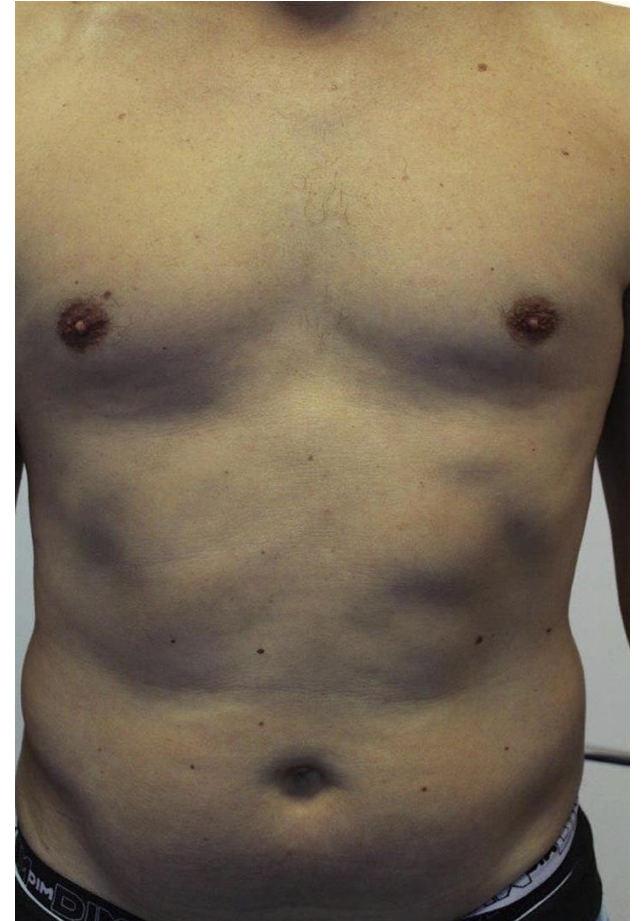
- Masculin 35 ans
- ATCD : maladie de Crohn + Cholangite sclérosante
- Eruption prurigineuse, urticarienne et vésiculobuleuse
- Anapath : clivage sous épidermique + infiltrat PNN et PNE
- IFD : Dépôt linéaire d'IgA sur le versant dermique de la zone de décollement.
- IFI négative
- ELISA négatif aux BP180 et BP230



Le rituximab pour la dermatose à IgA linéaire aussi ?

- **Cas 1 :**

- Dermocorticoïdes initialement
- Cyclosporine 3,75mg/kg/j sans succès
- Rituximab : 1g à J1 et J14
- Contrôle partiel
- Rituximab : 1g à M6
- Contrôle total
- Rechute 2 ans après
- Rituximab : 1g à J1 et J14
- Remission complète jusqu'à ce jour



Le rituximab pour la dermatose à IgA linéaire aussi ?

- **Cas 2 :**

- Masculin, 30 ans
- Durée d'évolution : 20 ans de DlgAL
- Une rémission sous dapsons mais rechute
- Corticothérapie générale
- Micophenolate mefotil
- Rituximab : 1g à J1 et J14
- Rémission partielle
- Rituximab : 1g à J1 et J14
- Rémission complète depuis 20 mois

- **Les auteurs suggèrent de tenter le rituximab dans le traitement de la DlgAL récalcitrant à la dapsons et aux immunosuppresseurs.**

Efficacité du plasma au concentré plaquettaire sur les érosions buccales du pemphigus vulgaire

- Les érosions buccales sont très fréquentes dans le pemphigus vulgaire,
- Les injections intralésionnelles de corticoïdes sont souvent utilisées dans le traitement de ces érosions buccales du PV,
- Il a été rapporté aussi une efficacité du **plasma autologue au concentré plaquettaire (PCP)** dans le traitement des ulcères chroniques.

Martinez-Zapata MJ et al. (2016) Cochrane Database Syst Rev 25(5):CD006899

Archives of Dermatological Research
<https://doi.org/10.1007/s00403-018-1824-x>

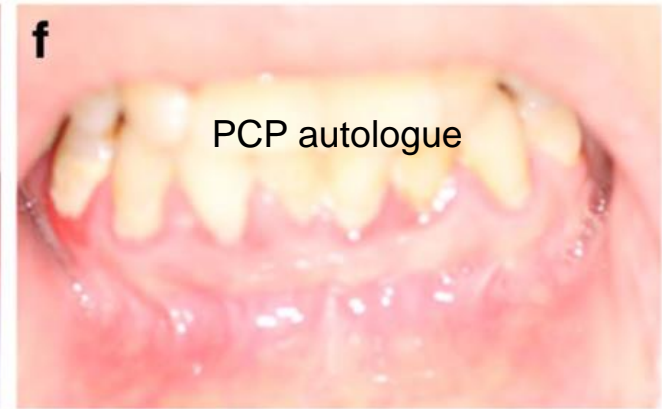
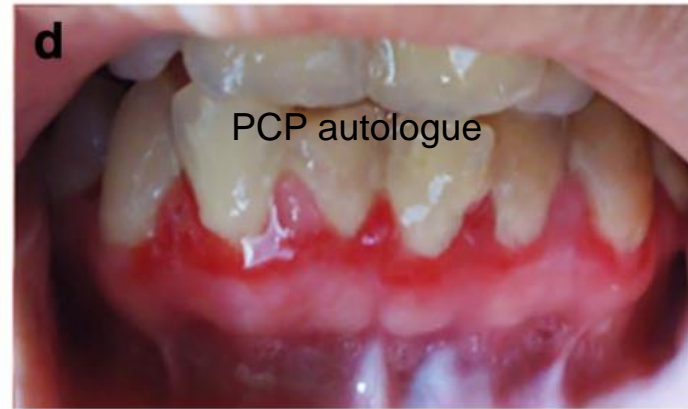
ORIGINAL PAPER



Autologous platelet-rich plasma and triamcinolone acetonide intralesional injection in the treatment of oral erosions of pemphigus vulgaris: a pilot study

Mohamed Hussein Medhat EL-Komy¹ · Noha Adly Saleh¹ · Marwah Adly Saleh¹

- Essai clinique randomisé à double aveugle sur chaque bouche séparée de 11 patients,
- Injection intralésionnelle de **Triamcinolone** 10mg/ml d'un côté et de **PCP autologue 1ml** de l'autre côté, chaque 14j pendant 3 mois,
- Efficacité jugé selon l'Index orale de l'étendu du pemphigus (PDAI)

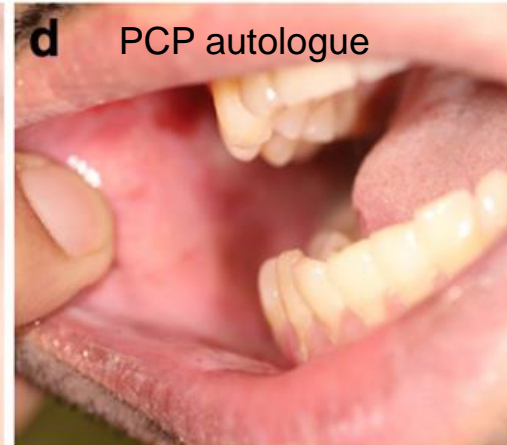
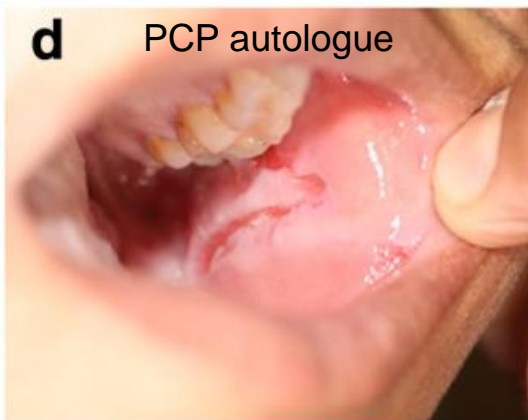
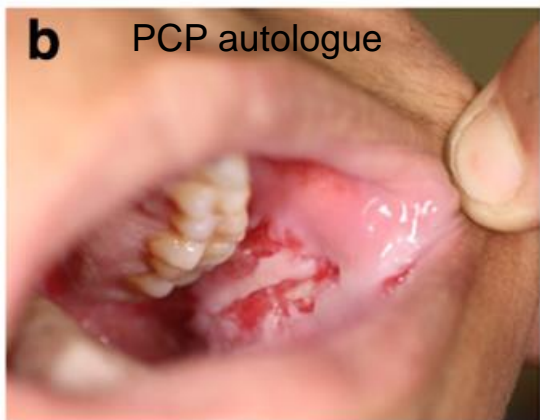


3 ans avant l'essai

Avant

Après 3 mois

Pas de différence significative en termes d'amélioration clinique selon l'index oral de l'étendu du pemphigus, d'une part et selon la réduction de la douleur d'autres part



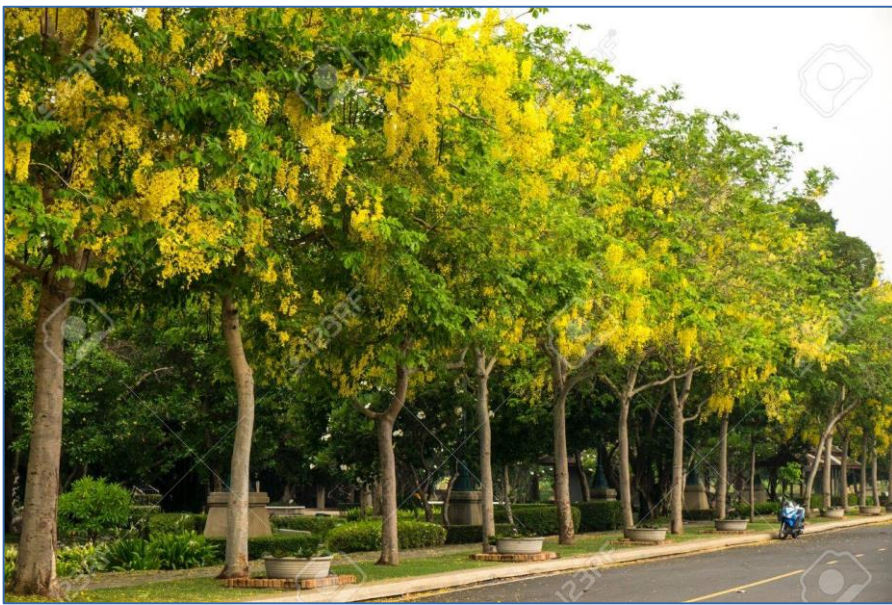
Avant

Après 3 mois

Avant

Après 3 mois

Les auteurs suggèrent donc l'utilisation de PCP autologue en d'échec ou de contre-indication des injections intralésionnelles des corticoïdes.

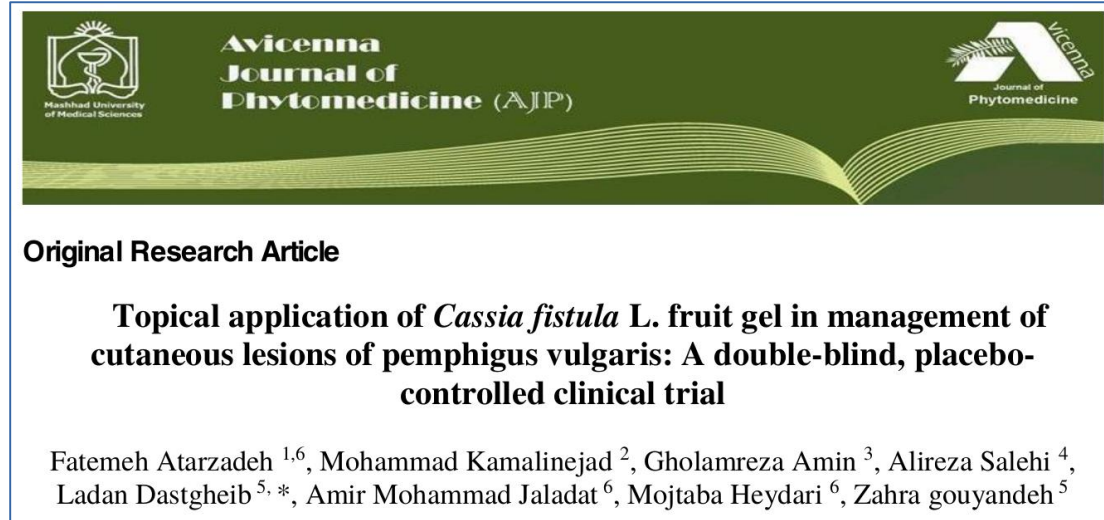


Cassia fistula
Averse d'or
Averse dorée
Faux séné
Faux caroubier
Canéficier
Casse
Arbre de pluie dorée



Phytothérapie : *Cassia fistula* dans le pemphigus vulgaire (PV)

- ***Cassia fistula***, utilisé traditionnellement pour traiter des inflammations cutanées, et même des lésions de PV en Iran,
- Vertus : antioxydant, anti-inflammatoire, antimicrobien,
- **Avicenna Journal of Phytomedicine**, Vol. 8, No. 6, Nov-Dec 2018 : Essai clinique randomisé à double aveugle et contrôlé avec placebo



- Gel à base de fruit de *Cassia fistula*
- Application locale hémicorporelle 2x/jour,
- Évaluation J0-J10-J20: diamètre des lésions, index d'épidermisation

Phytothérapie : *Cassia fistula* dans le pemphigus vulgaire (PV)

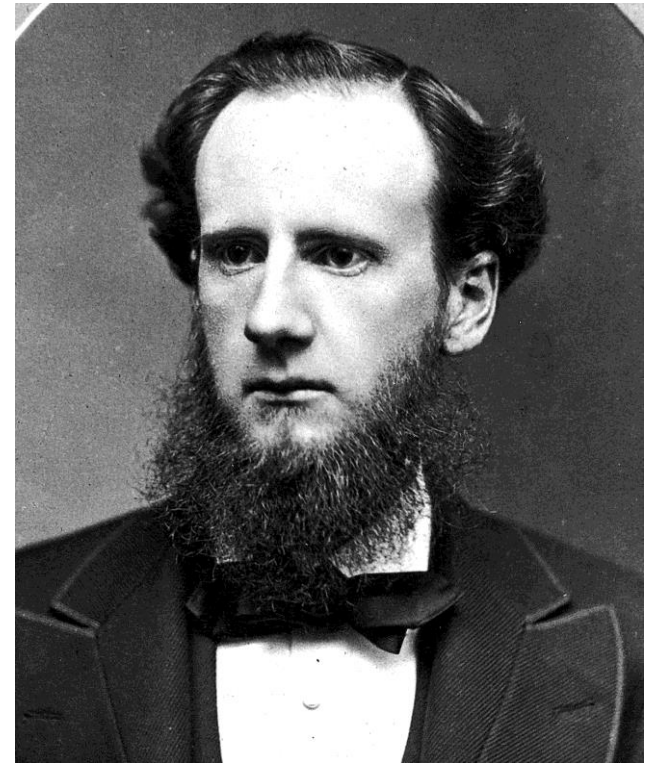
- 20 patients ;
- 82 lésions dont :
 - 41 lésions traitées par ***Cassia fistula*** et
 - 41 lésions traitées par le placebo,

Table 3. Mean lesion size and Epithelization Index in the *Cassia fistula* fruit gel and placebo gel groups

Outcomes	<i>C. fistula</i> fruit gel Mean± SD	Placebo gel Mean± SD	P value
Lesions diameter (cm)			
Day 0	7.37±3.97	7.36±4.99	0.57
Day 10	2.52±2.58	5.29±5.23	0.006
Day 20	0.65±1.94	2.17±3.40	0.003
Epithelization Index			
Day10	65.84±28.48	30.29±34.32	0.001
Day20	91.74±22.07	69.63±49.76	0.003

- **Les auteurs suggèrent que le gel des fruits de *Cassia fistula* peut être un traitement topique adjuvant dans le pemphigus vulgaire**

Merci



Dr Louis Adolphus Duhring
1845 – 1913