

Dermatoses bulleuses



et

gliptines

Dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse

- ❑ **Dermatoses bulleuses** : collections liquidiennes superficielles claires ou hémorragiques (**taille > 3-4 mm**) sur la peau ou les muqueuses
- ❑ Diagnostic différentiel avec les vésicules (1 à 2 mm) et la pustule (purulente)
- ❑ Groupe hétérogène de maladies à la fois peu fréquentes et de pronostic très variable → enquête clinique, anatomopathologique et immunopathologique
- ❑ Diagnostic : **biopsie** cutanée et/ou muqueuse avec étude en IFD + prélèvement sanguin avec recherche d'anticorps en IFI

Toxidermies bulleuses (1)

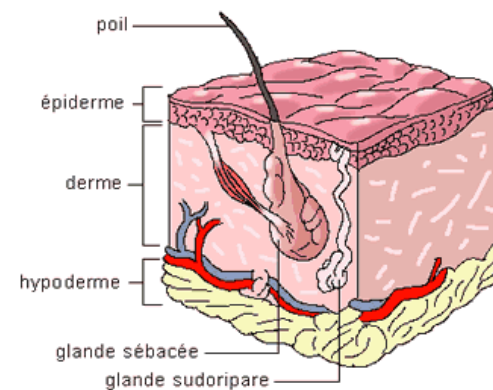
- Bénigne : érythème pigmenté fixe
- **Graves** :
 - Syndrome de Stevens-Johnson
 - Syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET), la forme la plus grave des toxidermies
- **Signes de gravité** :
 - Généralisation de l'éruption
 - Existence de **décollement bulleux**
 - Existence de **signes muqueux** notamment oculaires
 - **Signes généraux** : fièvre, altération de l'état général

Toxidermies bulleuses (2)

- ❑ Médicaments inducteurs de toxidermies :
 - ❑ Pénicillines : amoxicilline, ampicilline
 - ❑ Sulfamides : surtout les anti-infectieux dont le cotrimoxazole (BACTRIM®)
 - ❑ Céphalosporines, fluoroquinolones, nitrofurantoïne, macrolides
 - ❑ Anti-tuberculeux
 - ❑ Minocycline
 - ❑ AINS (surtout les oxicams)
 - ❑ Antiépileptiques : carbamazépine, diphénylhydantoïne, acide valproïque, ...
 - ❑ Allopurinol
 - ❑ Certains anticancéreux
- ❑ Médicaments **débutés entre 1 et 20 jours avant l'éruption**

Dermatoses bulleuses auto-immunes

- Secondaires à des **lésions de différents constituants de la peau**: l'épiderme, la jonction dermo-épidermique ou le derme superficiel
 - DBAI intra-épidermiques : Pemphigus
 - DBAI sous-épidermiques : **Pemphigoïde bulleuse**



Pemphigoïde bulleuse (1)

- ❑ Dermatose bulleuse auto-immune
- ❑ Sujets âgés > 70 ans
- ❑ Début par un **prurit intense** et des plaques érythémateuses peu spécifiques (eczéma prurigineux, urticaire ou papules)
- ❑ **Bulles**
 - ❑ Sur les plaques érythémateuses
 - ❑ De grande taille , **tendues par un contenu clair**, toit solide
 - ❑ Avec essentiellement des polynucléaires éosinophiles
 - ❑ Après rupture font place à une érosion humide puis une croûte qui ne laisse pas de cicatrice
- ❑ **Éruption symétrique** sur les racines des cuisses et des bras et sur le tronc (rarement au niveau des muqueuses)



Pemphigoïde bulleuse (2)

- ❑ Biopsie → Auto anticorps sériques anti-membrane basale épidermique AgBP 180 et 230
- ❑ NFS → **Hyperéosinophilie**
- ❑ État général conservé
- ❑ Origine médicamenteuse : spironolactone, bumétanide, fluoxétine, IEC, vaccin antigrippal et surtout ... **gliptines**
- ❑ Bon pronostic
 - ❑ Si comorbidités maîtrisées
 - ❑ Même si parfois éruption érythémato-bulleuse étendue

Prise en charge

□ Corticothérapie locale

- Propionate de clobétasol (DERMOVAL®) en applications quotidiennes (4 tubes/j en début de traitement pour les formes étendues) puis diminution des quantités appliquées.

□ Soins locaux quotidiens

- Bains antiseptiques
- Incision des bulles en laissant le toit en place
- Pansements gras pour améliorer le confort cutané

} **Guérison sans
cicatrice**

□ Corticoïdes oraux (dose initiale : 1 mg/kg/j)

- De moins en moins employés car corticothérapie locale aussi efficace et mieux tolérée

□ Immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) en dernière intention, mais traitement pas très bien codifié

Les gliptines

- ❑ **Inhibiteurs de la DPP-4** (dipeptidylpeptidase 4)
- ❑ **Sous forme orale**
- ❑ Indiqués dans le traitement du **diabète de type 2**
- ❑ En seconde intention avec
 - ❑ La metformine
 - ❑ Et/ou un sulfamide hypoglycémiant
- ❑ En association aux mesures hygiéno-diététiques (réduction pondérale, régime de type méditerranéen, activité physique modérée)

Spécialités commercialisées en France

DCI	Seule	+ metformine
Saxagliptine (2009)	ONGLYZA	KOMBOGLYZE
Sitagliptine (2007)	JANUVIA XELEVIA	JANUMET VELMETIA
Vildagliptine (2007)	GALVUS	EUCREAS

Mécanisme d'action des inhibiteurs de la DPP-4

- ❑ Inhibent la DPP-4 (dipeptidylpeptidase 4), enzyme de dégradation des incrétines (hormones intestinales produites lors du repas) et augmentent le taux des incrétines, stimulent la production post prandiale d'insuline et diminuent celle du glucagon
- ❑ Au niveau de la peau, présence de DPP-4 impliquée dans la production de cytokines, la différenciation tissulaire et le métabolisme du collagène
- ❑ Gliptines peuvent conduire à
 - ❑ Une modification de la réponse immunitaire
 - ❑ Et/ou une altération des propriétés antigéniques de la membrane basale épidermique

Pemphigoïde
bulleuse

Données de pharmacovigilance (1)

- Notifications spontanées issues de la BNPV
- Entre avril 2008 et août 2014
- Gliptines utilisées seules ou en association avec metformine
- → 42 pemphigoïdes bulleuses
 - **Vildagliptine : 31**
 - Sitagliptine : 10
 - Saxagliptine : 1

Données de pharmacovigilance (2)

- Ratio H/F : 0.57
- Age médian : **74 ans**
- Délai moyen d'apparition de la PB depuis l'introduction de l'inhibiteur de DPP-4 : **10 mois** [8 jours-37 mois]
- Éosinophiles présents dans le sang : 15 cas
- Metformine associée : 31 cas (73.8%)
- Posologies de l'inhibiteur de DPP-4 mentionnées dans 26 cas et conformes au RCP

Données de pharmacovigilance (3)

- **Gliptine arrêtée dans 37 cas**
 - **Amélioration** constatée dans 34 cas
 - Évolution inconnue dans 3 cas
- Dans un cas sitagliptine remplacée par vildagliptine → aggravation de la PB
- Traitement maintenu dans 4 cas avec une amélioration dans 2 cas (et 2 inconnues)
- **Traitement corticoïde local pour tous**

Conclusion

- Signal fort en faveur de la responsabilité de la vildagliptine dans la survenue de pemphigoïde bulleuse
- Mais aussi la sitagliptine et la saxagliptine
- L'atteinte bulleuse est probablement un **effet de classe**
- → **Arrêt définitif de la gliptine** en cas de dermatose bulleuse