

Pemphigoïde bulleuse induite par l'immunothérapie antitumorale

Drs SABINE GIROUD^a et ELENA CHITICARIU-DURR^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 624-8

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente. De nombreux cas induits par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (IPCI) ont été rapportés. L'immunothérapie antitumorale a révolutionné la prise en charge de certaines tumeurs malignes, notamment du mélanome et du carcinome pulmonaire non à petites cellules. Toutefois, les effets indésirables immunologiques sont fréquents. Nous présentons un cas de PB induite par le pembrolizumab pour illustrer le lien entre cette maladie bulleuse et le traitement par IPCI.

Bullous pemphigoid induced by cancer immunotherapy

Bullous pemphigoid is the most frequent autoimmune bullous dermatosis. Cases induced by immune checkpoint inhibitors have been described. This antitumor immunotherapy changed the treatment of several malignant tumors, especially melanoma and non-small cell lung-cancer. Nevertheless, immune adverse events are common. We present a case of bullous pemphigoid induced by pembrolizumab to illustrate the link between this disease and the treatment with immune checkpoint inhibitors.

INTRODUCTION

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la maladie bulleuse auto-immune la plus fréquente caractérisée par un exanthème maculo-papuleux prurigineux, avec des bulles tendues d'apparition spontanée. Les antigènes cibles sont des composants des hémidesmosomes, des structures impliquées dans la cohésion entre les kératinocytes.¹ Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (IPCI), en anglais *immune checkpoint inhibitors*, ont révolutionné le traitement anticancéreux, notamment dans le mélanome métastatique et le cancer pulmonaire. Ils bloquent des voies de signalisation immunitaires suppressives, cela afin d'activer l'immunité et de combattre les cellules tumorales.² Nous allons discuter le lien entre la PB et l'immunothérapie oncologique à partir d'un cas clinique.

VIGNETTE CLINIQUE

Un patient de 63 ans, diagnostiqué 4 mois auparavant d'un adénocarcinome pulmonaire, sous traitement de carbopla-

tine, pémétréxed et pembrolizumab, consulte les urgences de dermatologie pour un érythème prurigineux diffus apparu après 5 cycles de traitement oncologique. L'examen clinique montre un exanthème maculo-papuleux touchant 80% de la surface corporelle, associé à des bulles tendues remplies d'un liquide séreux (figure 1A). Les anticorps dirigés contre l'antigène de la PB 180 (BP180) reviennent positifs. L'analyse rétrospective du sérum montre la positivité des anticorps anti-BP180 avant le début du traitement oncologique, avec une augmentation rapide par la suite (figure 1B). L'histologie montre une bulle sous-épidermique riche en éosinophiles (figure 1C). L'immunofluorescence directe met en évidence un dépôt de C3 avec disposition en trait de plume (figure 1D). Le diagnostic de PB induite par pembrolizumab est retenu.

Un traitement local par clobétasol en association avec de la prednisone orale à raison de 0,5 mg/kg/j est introduit. Au vu d'une réponse initiale insatisfaisante, la posologie de prednisone est majorée à 1 mg/kg/j, permettant une rémission clinique. La diminution progressive du titre des anticorps anti-BP180 est survenue après 7 semaines de traitement.

PEMPHIGOÏDE BULLEUSE: PATHOGENÈSE

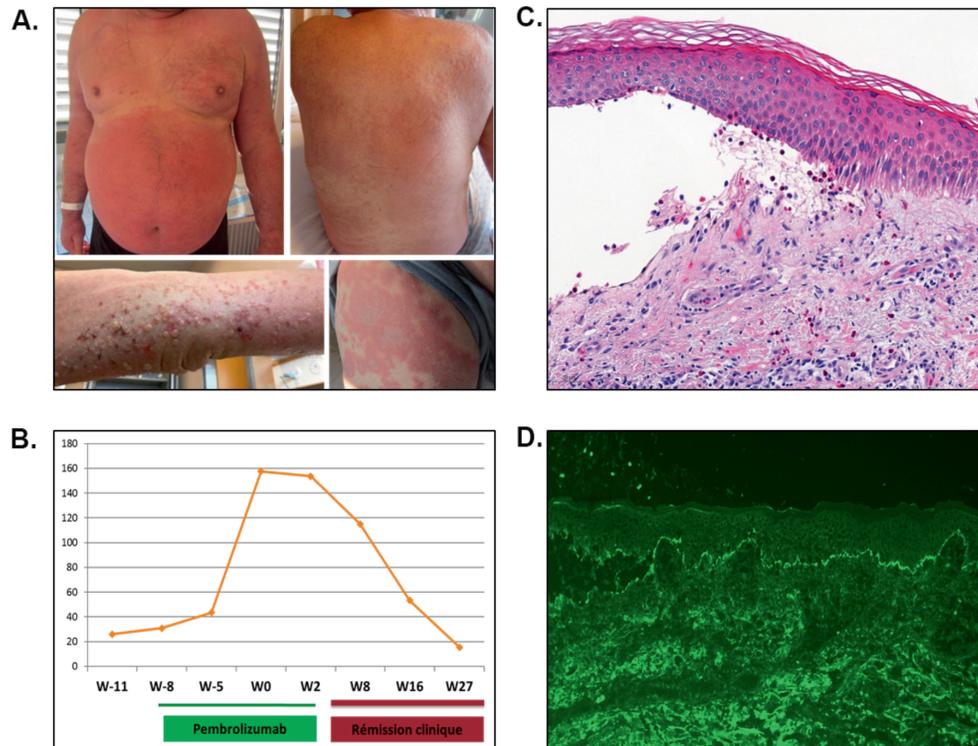
La PB est caractérisée par une réaction immunitaire contre des composants des hémidesmosomes, notamment BP180 et BP230. BP180 (synonymes: BPAG2, collagène type XVII) est une protéine transmembranaire collagénique qui sert à l'adhésion derme-épiderme en se liant avec la laminine-332 de la matrice extracellulaire. BP230 (synonyme: BPAG1) est une protéine cytoplasmique de la famille des plakines impliquée dans l'ancrage des filaments de kératine. La majorité des autoanticorps sont de type IgG (IgG1, IgG3 et IgG4), mais des IgE ou des IgA peuvent être retrouvés.³⁻⁴

La PB est une maladie à médiation cellulaire sous le contrôle des cellules T helper (Th). Les hypothèses actuelles soutiennent un déséquilibre entre les cellules Th1/Th2 et les cellules T régulatrices (Treg) associé à l'activation du système *toll-like* récepteur (TLR), indépendamment des cellules T. La conséquence est la stimulation des cellules B et la sécrétion d'autoanticorps. Un événement pathogène central est l'activation du complément, qui induit le recrutement de neutrophiles, d'éosinophiles et de macrophages. Par ailleurs, de nombreuses publications mettent en évidence des mécanismes indépendants du complément, notamment la dégranulation mastocytaire médiée par les anticorps de type IgE. En parallèle, la voie Th17 maintient la cascade inflammatoire induite par l'hyperactivité humorale via le recrutement de neutrophiles. L'événement final au niveau tissulaire se traduit

^aService de dermatologie, CHUV, 1011 Lausanne
sabine.giroud@chuv.ch | elena.chiticariu@chuv.ch

FIG 1 Présentation clinique et paraclinique

A: Aspect clinique: érythème diffus avec nombreuses bulles tendues; B: ELISA: évolution du taux d'anticorps anti-BP180 dans le sérum (U/ml; norme < 9 U/ml); C: Histologie: bulle sous-épidermique riche en éosinophiles, coloration hématoxyline-éosine (HE), grossissement 20 x; D: Immunofluorescence: dépôts de C3 en trait de plume à la jonction dermo-épidermique.



par un excès de protéases (notamment la métalloprotéinase matricielle-9) et d'élastases, responsables du détachement de la membrane basale et la formation de bulles.⁴⁻⁵

PRÉSENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

La PB se manifeste habituellement après l'âge de 70 ans et est très rare avant l'âge de 50 ans. La présentation classique associe un prurit sévère et la présence de bulles tendues, de grande taille, remplies d'un liquide séreux, et un exanthème maculo-papuleux ou urticarien. L'apparition des bulles est précédée par un prurit et des lésions eczématiformes ou urticariennes, prodrome qui peut durer plusieurs mois. Les bulles évoluent sous forme d'érosions ou de croûtes et ne laissent pas de cicatrice. Jusqu'à 20% des patients ne présentent pas de bulles typiques. Le signe de Nikolsky, qui correspond à un décollement provoqué par le frottement cutané de la peau saine, spécifique d'une atteinte intraépidermique, est négatif. Les muqueuses sont atteintes dans 10 à 20% des cas. En fonction de la surface de peau touchée, l'atteinte peut mettre en jeu le pronostic vital.¹

Le diagnostic est confirmé par l'histologie, l'immunofluorescence directe et la sérologie. La biopsie cutanée montre un décollement sous-épidermique sans nécrose et la présence d'un infiltrat inflammatoire riche en éosinophiles. L'immunofluorescence directe réalisée sur une peau périlésionnelle montre un dépôt linéaire d'IgG et/ou de C3 le long de la

jonction dermo-épidermique. L'ELISA démontre la présence d'autoanticorps, notamment anti-BP180 ou anti-BP230.¹

TRAITEMENT

Le traitement de la PB vise à stopper le développement de nouvelles bulles et à permettre une cicatrisation adéquate des lésions présentes, ainsi qu'un contrôle du prurit. Le traitement standard consiste en l'application de corticoïdes topiques de classe IV (propionate de clobétasol à 0,5%) dans les cas légers à modérés, avec ajout d'une corticothérapie orale dans les formes modérées à sévères (prednisone 0,5-1 mg/kg/j).

Un traitement adjuvant en cas de réponse insatisfaisante peut être nécessaire. Dans les atteintes légères à modérées, le traitement de seconde ligne comprend l'introduction de doxycycline ou de dapson. Dans les cas modérés à sévères, le méthotrexate, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil peuvent être utilisés. L'administration d'immunoglobulines intraveineuses a été décrite. Le rituximab et l'omalizumab sont évoqués, mais ils sont toutefois moins étudiés (tableau 1).⁴

POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE: ANTI-CTLA4 VERSUS ANTI-PD1 ET ANTI-PD-L1

L'immunothérapie antitumorale implique deux points de contrôle immunitaire largement étudiés: l'interaction entre

TABLEAU 1		Recommandations de traitement selon la sévérité de la PB
Traitements de première ligne		
Clobétasol à 0,5% topique	10-30 g/j	Légère à modérée
Stéroïde systémique	0,5-1 mg/kg/j	Modérée à sévère
Traitements de deuxième ligne		
Doxycycline	100 mg 2 x/j	Légère à modérée
Dapsone	100 mg/j	Légère à modérée
Méthotrexate	15 mg/semaine	Modérée à sévère
Azathioprine	0,5-2 mg/kg/j	Modérée à sévère
Mycophénolate mofétil	35-45 mg/kg/j	Modérée à sévère
Immunoglobulines IV	400 mg/kg/j pour 5 j	Sévère
Rituximab	1 g à J1 et J14 ou 375 mg/m ² /semaine, pendant 4 semaines	Sévère
Omalizumab	300 mg toutes les 2 à 4 semaines	Sévère

Adapté de Miyamoto et coll.⁴

cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) sur les lymphocytes et les récepteurs B7 sur les cellules dendritiques dans les organes lymphoïdes, et l'interaction entre les protéines *programmed cell death 1* (PD-1) sur les cellules T et le *programmed cell death ligand 1* (PD-L1) sur les cellules tumorales.

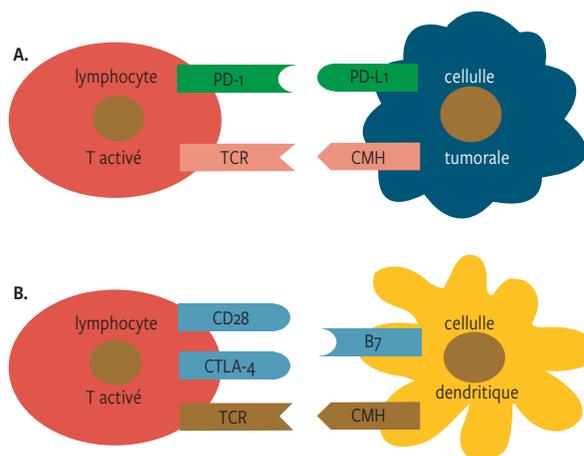
CTLA-4 est une protéine exprimée par les cellules T activées, qui coexpriment CD28. Ses ligands sont les récepteurs B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86), situés sur les cellules présentatrices d'antigène et les cellules Treg. Leur interaction induit une régulation inhibitrice sur les cellules T. Le traitement anti-CTLA-4 empêche donc cette interaction et permet l'activation du système immunitaire contre les cellules tumorales (figure 2B).^{2,6}

PD-1 est un récepteur exprimé par différentes cellules, notamment par les lymphocytes T activés, mais aussi par les cellules B, les lymphocytes T *natural killer* et les monocytes activés. La protéine PD-1 a deux ligands principaux, PD-L1 et PD-L2. Parmi eux, PD-L1 est exprimé par les cellules T et B, les cellules dendritiques, les macrophages, les cellules souches mésenchymateuses ainsi que d'autres cellules non hématopoïétiques. De plus, de multiples tumeurs développent la capacité d'exprimer PD-L1. Cette voie exerce un effet inhibiteur sur les cellules T, avec comme effet principal une suppression immunitaire. Les cellules malignes deviennent ainsi capables d'échapper à la surveillance immunitaire. L'immunothérapie par anti-PD1 ou anti-PD-L1 bloque donc cette interaction inhibitrice de la cellule tumorale sur les cellules T et restaure la capacité du système immunitaire à réagir contre la tumeur (figure 2A).^{2,6}

Le premier IPCI qui a changé la prise en charge du mélanome métastatique est l'ipilimumab, un anticorps monoclonal anti-

FIG 2 Mécanisme d'action des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

A: Interaction entre le lymphocyte T activé et la cellule tumorale via la liaison PD-1 et son ligand et la liaison TCR-CMH; B: Interaction entre le lymphocyte T activé et la cellule dendritique via la liaison entre CTLA-4 et B7, costimulée par l'interaction CD28-B7 et TCR-CMH.
 PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: programmed cell death ligand 1; PD-L2: programmed cell death ligand 2; TCR: récepteur des cellules T; CMH: complexe majeur d'histocompatibilité; CTLA-4 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; B7: CD80 et CD86.



CTLA-4 introduit en 2011. Il est actuellement indiqué dans plusieurs tumeurs, dont le mélanome, le carcinome rénal et le cancer colorectal. Le deuxième anti-CTLA-4, le tréméliumab, est actuellement en phase d'étude clinique. Toutefois, une réponse cliniquement significative est obtenue chez un nombre modeste de patients. Des taux de réponse clinique supérieurs sont obtenus avec les nouveaux anticorps monoclonaux anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et anti-PD-L1 (avélumab, atézolizumab et durvalumab), illustrés dans le tableau 2.⁶ Le cemiplimab, un nouvel anticorps monoclonal

TABLEAU 2		Immunothérapies disponibles en Suisse et leurs indications selon Swissmedic
CPNPC: carcinome pulmonaire non à petites cellules.		
Anticorps	Nom commercial	Indication
Anti-CTLA4		
Ipilimumab	Yervoy	Mélanome, carcinome rénal, carcinome colorectal
Anti-PD1		
Nivolumab	Opdivo	Mélanome, CPNPC, carcinome rénal, lymphome de Hodgkin, carcinome spinocellulaire de la tête et du cou, carcinome urothélial
Pembrolizumab	Keytruda	Mélanome, CPNPC, carcinome spinocellulaire, lymphome de Hodgkin, carcinome urothélial, carcinome rénal
Anti-PD-L1		
Atézolizumab	Tecentriq	CPNPC, carcinome pulmonaire à petites cellules, carcinome urothélial, carcinome mammaire triple négatif
Avélumab	Bavencio	Carcinome de Merkel métastatique
Durvalumab	Imfinzi	CPNPC

anti-PD-1 approuvé dans l'Union européenne pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané (aussi nommé carcinome spinocellulaire) au stade avancé, n'est pas encore disponible en Suisse. D'autres thérapies anti-PD-1/PD-L1 sont encore en cours d'étude clinique, parmi elles le tislelizumab, le toripalimab et le spartalizumab.

De nombreux traitements bloquant la voie PD-L1 sont en cours de développement, avec un intérêt pour les petites molécules, dans le but d'augmenter l'efficacité et la biodisponibilité orale, et de diminuer les effets indésirables. Malgré le fait que plusieurs petites molécules soient en cours de développement, seul Ca-170, qui bloque le récepteur PD-L1 et le domaine *V-domain Ig suppressor of T-cell activation* (VISTA), est actuellement en phase d'étude clinique pour diverses tumeurs solides et lymphomes. Des peptides bloquant PD-1 sont également en cours de développement, mais aucun n'a fait l'objet d'études cliniques à ce jour.⁶

IMMUNOTHÉRAPIE ANTITUMORALE ET PEAU

Les effets secondaires dermatologiques de l'immunothérapie surviennent dans 30 à 40% des cas et se manifestent le plus souvent par un prurit, un rash maculo-papuleux ou un vitiligo. Toutefois, d'autres manifestations cutanées ont été rapportées, dont des maladies bulleuses auto-immunes de type PB.⁷

La PB a été décrite chez plus de 40 patients traités par des thérapies anti-PD-1 ou anti-PD-L1.⁸⁻⁹ Par opposition, seulement deux cas de PB ont été décrits sous anti-CTLA4, dont l'un avait précédemment reçu une thérapie anti-PD1.¹⁰⁻¹¹ Cette différence n'est pas expliquée, mais un effet de classe semble le plus probable. La Food and Drug Administration a par ailleurs émis un avis d'alerte et de suivi rapproché pour les patients sous pembrolizumab au vu du risque augmenté de PB. La prudence est toutefois nécessaire pour tous les membres de cette classe.

Dans les cas de PB associés aux immunothérapies, le prodrome est constitué d'un rash maculo-papuleux ou urticarien qui survient 7 à 9,5 semaines avant les bulles. La PB se développe en moyenne 23 à 24 semaines après le début de l'immunothérapie, mais elle peut débuter jusqu'à 1,5 an après. Une prédominance masculine est décrite, en contraste avec la PB classique. Le tronc et les membres sont fréquemment atteints et environ 22% des patients présentent une atteinte muqueuse associée.⁸ Le traitement est similaire à celui de la PB classique. L'arrêt de l'immunothérapie est nécessaire chez environ 75% des cas.⁷

PB INDUITE PAR LES INHIBITEURS PD1: HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES

Diverses hypothèses sont évoquées quant à la pathogenèse de la PB induite par les inhibiteurs de PD1. La première hypothèse soutient que le blocage du récepteur PD-1 stimule les cellules B et la production d'autoanticorps via les cellules T. Les cellules B expriment le récepteur PD-1, elles peuvent donc aussi être stimulées de manière indépendante.⁸

Une deuxième hypothèse évoque un effet de classe, étant donné que la PB est régulièrement décrite avec les anti-PD1 et que l'association avec les anti-CTLA4 est exceptionnelle. Le mécanisme précis n'est toutefois pas encore compris.¹²

La troisième hypothèse évoque la théorie de l'antigène partagé. Les cellules tumorales expriment des antigènes de la PB, notamment BP180, comme montré dans plusieurs études. L'antigène BP180 libéré après l'apoptose des cellules tumorales induirait donc la production d'autoanticorps, avec réaction croisée contre les hémidesmosomes.¹³⁻¹⁴ L'étude de Hasan et coll. montre l'expression du BP180 dans les tumeurs pulmonaires non à petites cellules, corrélée à une meilleure réponse à l'immunothérapie, à une plus longue survie et au développement d'effets secondaires cutanés.¹³ BP180 est également exprimé par les cellules de mélanome, mais pas par les mélanocytes normaux,¹⁵ et de nombreux cas de PB paranéoplasiques en association avec le mélanome ont été décrits.

Dans le contexte de ces hypothèses, le cas de notre patient montre que le développement de la PB sous immunothérapie est un processus multifactoriel. Nous mettons en évidence la présence d'anticorps anti-BP180 avant le début du pembrolizumab, qui déclenche probablement la maladie chez un patient prédisposé.

CONCLUSION

La PB est une réaction indésirable non négligeable des immunothérapies. Au vu d'une utilisation de plus en plus fréquente des nouvelles thérapies antitumorales, une augmentation de l'incidence des maladies bulleuses est attendue. Le diagnostic rapide est important, car l'atteinte peut être sévère et engager le pronostic vital. Une prise en charge multidisciplinaire s'impose et l'arrêt de l'immunothérapie est souvent nécessaire.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La pemphigoïde bulleuse est une maladie auto-immune fréquente qui peut être induite par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire
- Les signes cliniques associent un prurit important, un rash maculo-papuleux ou urticarien et des bulles tendues
- Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire étant donné que le pronostic vital peut être engagé, et un arrêt de l'immunothérapie est à discuter en fonction de la sévérité de l'atteinte cutanée

- 1 *Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013;381:320-32.
- 2 Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev* 2010;236:219-42.
- 3 Perriard J, Jaunin F, Favre B, et al. IgG autoantibodies from bullous pemphigoid (BP) patients bind antigenic sites on both the extracellular and the intracellular domains of the BP antigen 180. *J Invest Dermatol* 1999;112:141-7.
- 4 Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol* 2019;94:133-46.
- 5 Genovese G, Di Zenzo G, Cozzani E, et al. New Insights Into the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid: 2019 Update. *Front Immunol* 2019;10:1506.
- 6 Picardo SL, Doi J, Hansen AR. Structure and Optimization of Checkpoint Inhibitors. *Cancers (Basel)* 2019;12.
- 7 **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;57:664-9.
- 8 **Zhao CY, Hwang SJE, Consuegra G, Chou S, Fernandez-Penas P. Anti-programmed cell death-1 therapy-associated bullous disorders: a systematic review of the literature. *Melanoma Res* 2018;28:491-501.
- 9 Nelson CA, Singer S, Chen T, et al. Bullous pemphigoid after anti-PD-1 therapy: a retrospective case-control study evaluating impact on tumor response and survival outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2020.
- 10 Hanley T, Papa S, Saha M. Bullous pemphigoid associated with ipilimumab therapy for advanced metastatic melanoma. *JRSM Open* 2018;9:2054270418793029.
- 11 Kuwatsuka Y, Iwanaga A, Kuwatsuka S, et al. Bullous pemphigoid induced by ipilimumab in a patient with metastatic malignant melanoma after unsuccessful treatment with nivolumab. *J Dermatol* 2018;45:e21-e2.
- 12 Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, et al. Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res* 2016;4:383-9.
- 13 Hasan Ali O, Bomze D, Ring SS, et al. BP180-specific IgG is associated with skin adverse events, therapy response, and overall survival in non-small cell lung cancer patients treated with checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2019.
- 14 Berner F, Bomze D, Diem S, et al. Association of Checkpoint Inhibitor-Induced Toxic Effects With Shared Cancer and Tissue Antigens in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2019;5:1043-7.
- 15 Krenacs T, Kiszner G, Stelkovic E, et al. Collagen XVII is expressed in malignant but not in benign melanocytic tumors and it can mediate antibody induced melanoma apoptosis. *Histochem Cell Biol* 2012;138:653-67.

* à lire

** à lire absolument