



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Exploitation d'une cohorte de maladies bulleuses auto-immunes sous-épidermiques du Service de Dermatologie de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul à Lille de 2013 à 2015

Présentée et soutenue publiquement le 20 Septembre 2016 à 16 heures
au Pôle Recherche
Par Mathieu BATAILLE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Emmanuel DELAPORTE

Assesseurs :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Monsieur le Professeur Sylvain DUBUCQUOI

Madame le Docteur Sophie DUVERT-LEHEMBRE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Philippe MODIANO

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

DBAI : dermatoses bulleuses auto-immunes
PB : pemphigoïde classique (PB pour pemphigoïde bulleuse)
PdM : pemphigoïde des muqueuses
anti-p200 : pemphigoïde anti-p200
EBA : épidermolyse bulleuse acquise
DIGAL : dermatose à IgA linéaire
PNDS : protocole national de diagnostic et de soins
PNE : polynucléaire éosinophile
PNN : polynucléaire neutrophile
BPAG 1 : bullous pemphigoid antigen 1 = BP 230
BPAG 2 : bullous pemphigoid antigen 2 = BP 180
NC16a : non collagenous domain of 16 amino-acid
p200 : protéine 200 KDa
LAD : linear IgA dermatosis
Ig : immunoglobuline
IFD : immunofluorescence directe
IFI : immunofluorescence indirecte
NaCl : chlorure de sodium
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
KDa : kiloDalton
IME : électro-microscopie électronique
Th : T helper (auxiliaire)
doxy : doxycycline
MTX : méthotrexate
MMF : mycophénolate mofétil
AZA : azathioprine

CYC : cyclophosphamide

RTX : rituximab

Ig IV : immunoglobulines polyvalentes

OMZ : omalizumab

g : gramme

Kg : kilogramme

L : litre

M : masse molaire

CHRU : centre hospitalier régional et universitaire

N ou n (dans un tableau) : nombre (effectif concerné)

p (dans un tableau) : valeur p (= valeur de signification observée)

DS : déviation standard

AVC : accident vasculaire cérébral

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

IMC : indice de masse corporelle

alb : albuminémie

InVS : institut de veille sanitaire

INSEE : institut national de la statistique et de l'étude économique

DPP-4 : dipeptidylpeptidase - 4

GLP-1 : glucagon-like peptide - 1

GIP : glucose-dépendant insulino-tropique peptide

UV : ultraviolet

PUVA : photothérapie par psoralène et UVA

néo : néoplasie

immuno : immunologie

CI : contre-indication

IS : immunosuppresseur(s)

N : norme

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
I. Généralités	3
II. Rappel sur la jonction dermo-épidermique et les techniques d'exploration immunologiques au cours des maladies bulleuses sous-épidermiques	4
A. La membrane basale dermo-épidermique : la jonction dermo-épidermique « au cœur » des DBAI sous-épidermiques	4
B. Les techniques immunologiques développées dans les maladies bulleuses auto-immunes sous-épidermiques	6
III. Rappel sur les dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques	10
A. Les pemphigoïdes	11
B. La dermatose à immunoglobuline A linéaire (DIGAL).....	38
C. L'épidermolyse bulleuse acquise	41
D. La dermatite herpétiforme	46
IV. Contexte	48
V. Objectifs.....	50
A. Primaire	50
B. Secondaires	50
Matériels et méthodes.....	51
I. Population.....	51
A. Recrutement.....	51
B. Critères d'inclusion et d'exclusion	52
II. Données	52
A. Variables analysées	52
B. Définitions des variables	54
C. Recueil de données	57

III. Tests immunologiques utilisés.....	57
IV. Analyses statistiques	57
Résultats	59
I. Diagnostics	59
II. Caractérisation des pemphigoïdes	60
A. Démographie.....	60
B. Parcours médical	62
C. Tableau clinique	63
D. Examens paracliniques	69
E. Problématiques diagnostiques	74
F. Evolution	79
G. Traitements	80
H. Complications.....	81
I. Associations pathologiques.....	83
III. Etude en sous-groupes	86
A. Formes cliniques typiques et atypiques	90
B. Formes selon l'âge.....	91
C. Formes résistantes.....	93
D. Pemphigoïdes associées aux gliptines	94
IV. Quelques observations cliniques démonstratives	96
Discussion	100
I. Description de la cohorte	100
A. Diagnostics.....	100
B. Démographie des pemphigoïdes	101
C. Tableau clinique des pemphigoïdes.....	107
D. Examens paracliniques	111
E. Complications propres aux pemphigoïdes	112
F. Evolution	113
II. Formes cliniques de pemphigoïdes étudiées	114
A. Selon l'âge : pemphigoïdes des sujets « jeunes »	114
B. Pemphigoïdes atypiques.....	115
C. Formes résistantes.....	116
D. Induction médicamenteuse	117
III. Analyse de pratique	123
A. Parcours médical	123
B. Prescriptions des examens paracliniques.....	123

C.	Problèmes diagnostiques des DBAI sous-épidermiques et des pemphigoïdes	124
D.	Traitements : prescriptions et impact	129
IV.	Limites	134
V.	Propositions	135
A.	Des critères pour repérer les formes atypiques nécessitant un bilan immunologique	135
B.	Un arbre décisionnel pour la prise en charge des pemphigoïdes	137
C.	La recherche d'une cause sous-jacente pour les formes atypiques ...	140
	Conclusion	141
	Références bibliographiques	143
	Annexes	160

RESUME

Introduction : Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) sous-épidermiques posent fréquemment des problèmes diagnostiques et des difficultés de prise en charge. L'objectif est de décrire une population hospitalière de DBAI sous-épidermiques afin d'établir d'éventuels profils particuliers et de les comparer.

Méthode : Etude rétrospective des cas de DBAI sous-épidermiques adultes hospitalisées dans le Service de Dermatologie de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul à Lille sur les années 2013 à 2015. Un descriptif de l'ensemble de la population a été réalisé pour les caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques et les traitements. Puis un descriptif et une comparaison ont été effectués pour certaines caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques.

Résultats : Cinquante-quatre DBAI sous-épidermiques sont recensées. Les diagnostics retenus sont 50 pemphigoïdes bulleuses (PB) (93%), 3 pemphigoïdes des muqueuses (6%) et 1 pemphigoïde anti-p200. Aucun cas de pemphigoïde gravidique, de dermatose à IgA linéaire, de dermatite herpétiforme ou d'épidermolyse bulleuse acquise n'est observé. Quinze patients sont jeunes (23%). Dix-huit patients sont atypiques (33%), avec préférentiellement l'association aux gliptines (39% versus 11%, $p=0,03$), une atteinte diffuse (83% versus 44%, $p=0,01$), une absence de placard inflammatoire (33% versus 9%, $p=0,05$), une moindre positivité de BPAG 1 (27% versus 67%, $p=0,04$). Seules 7 atteintes buccales sur les 11 correspondent au diagnostic de PB (63%). Vingt cas ont une forme résistante (37%), avec préférentiellement la présence d'un infiltrat neutrophilique à l'histologie (53% versus 23%, $p=0,03$). Onze cas sont associés aux gliptines (20%), plus souvent atypiques avec association d'une atteinte cicatricielle, céphalique et muqueuse (36% versus 9%, $p=0,05$). Les pemphigoïdes du sujet jeune sont superposables à celles du sujet âgé. Il n'y a pas de lien entre âge jeune, forme

atypique et résistance. L'ELISA BPAG 1 est utile au diagnostic pour 13 des 17 cas difficiles où il est réalisé (76%). Trois patients sont théoriquement éligibles à l'immuno-électromicroscopie.

Conclusion : Les DBAI sous-épidermiques hospitalisées sont essentiellement représentées par les pemphigoïdes. Elles sont polymorphes, la corrélation immuno-clinique est variable mais certaines caractéristiques s'associent pour former des profils particuliers, comme la pemphigoïde associée aux gliptines qui revêt une présentation clinique plus atypique.

INTRODUCTION

I. Généralités

Les maladies bulleuses auto-immunes comprennent les pemphigus, la pemphigoïde classique, la pemphigoïde des muqueuses, la pemphigoïde gravidique, l'épidermolyse bulleuse acquise, la dermatite herpétiforme et la dermatose linéaire à immunoglobuline A. Le lupus vésiculo-bulleux peut également y être rattaché. Ces maladies se distinguent selon la zone de clivage bulleux : un clivage intra-épidermique caractérise le groupe des pemphigus tandis que les autres présentent un clivage jonctionnel (ou sous-épidermique).

Ces maladies sont dues à une auto-immunisation avec production d'auto-anticorps pathogènes qui se fixent à la membrane basale épidermique, ce qui induit *in fine* la formation de bulles. La recherche en Immunologie a permis de mettre en évidence des cibles antigéniques caractéristiques de ces DBAI.

Ces maladies appartiennent aux maladies rares, pour lesquelles ont été mis en place dans notre pays des Centres de Compétence Régionaux et des Centres de Référence Nationaux (Rouen, Reims, Paris, Limoges) et qui centralisent les techniques les plus spécifiques. Des recommandations ainsi que des guides pour les patients et les professionnels de santé (protocoles nationaux de diagnostic et de soins infirmiers par exemple) émanent régulièrement de ces centres. Ils pilotent également la plupart des études françaises sur le sujet. Le groupe « bulle » de la Société française de Dermatologie agit dans le même sens et organise une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire à l'échelon national pour les décisions des cas les plus difficiles.

Ces progrès considérables au cours des dernières décennies n'ont pourtant pas résolu toutes les difficultés rencontrées dans la prise en charge des patients : ces maladies ont des présentations communes, elles touchent préférentiellement une population de sujets âgés, fragiles du fait de multiples comorbidités, ce qui

explique que les progrès thérapeutiques n'ont pas franchement modifiés le pronostic sévère, avec une mortalité qui reste importante.

Dans ce travail, nous nous sommes attachés à l'étude détaillée d'une cohorte de DBAI sous-épidermiques afin d'identifier les progrès ou les difficultés qui subsistent dans la prise en charge actuelle de ces patient, et en tirer quelques enseignements au plus près de la pratique quotidienne du Dermatologue hospitalier confronté à ces maladies.

II. Rappel sur la jonction dermo-épidermique et les techniques d'exploration immunologiques au cours des maladies bulleuses sous-épidermiques

A. La membrane basale dermo-épidermique : la jonction dermo-épidermique « au cœur » des DBAI sous-épidermiques

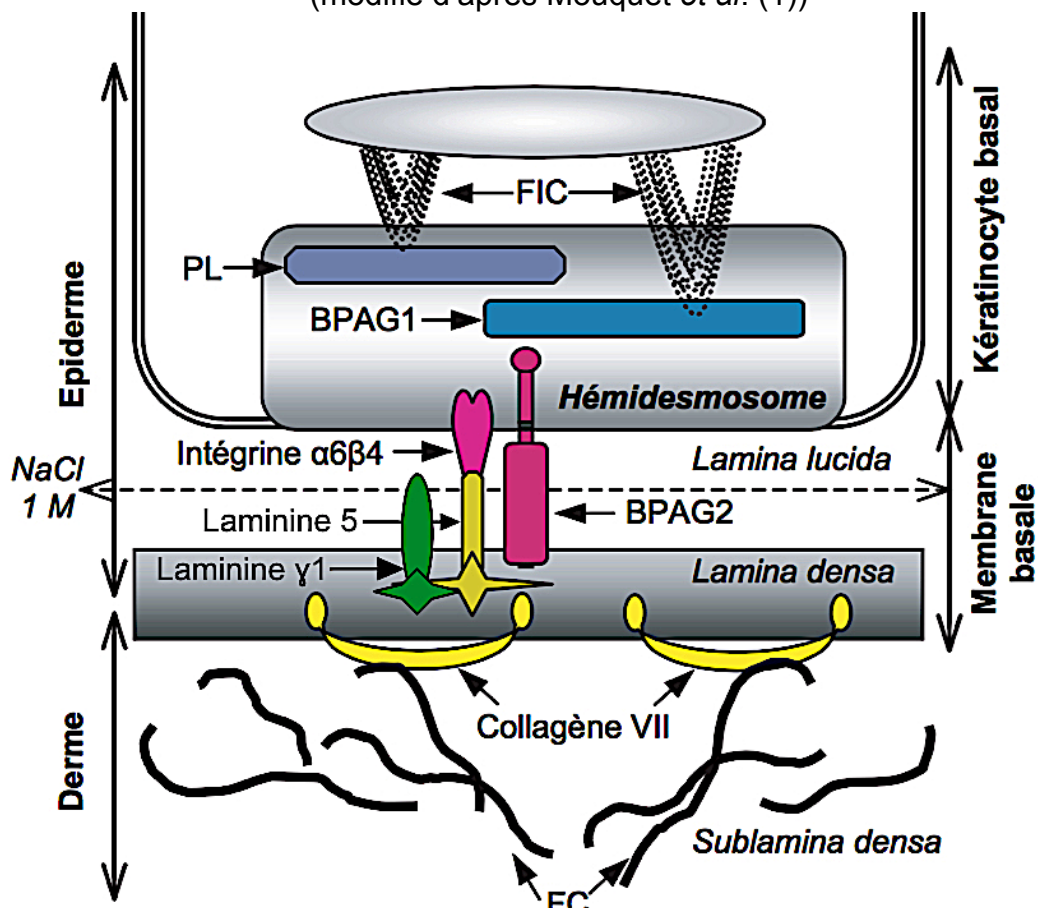
La membrane basale épidermique assure l'interface entre l'épithélium (l'épiderme) et le tissu de soutien du reste de la peau (le derme et l'hypoderme). Un de ses rôles est d'assurer la cohésion entre l'épiderme et le derme. Elle est constituée successivement, de la superficie vers la profondeur :

- de la membrane cytoplasmique du pôle basal des kératinocytes basaux. Elle est traversée par les hémidesmosomes, structures d'attache de l'épiderme à la membrane basale épidermique et au derme sous-jacent. L'hémidesmosome est transmembranaire. A son versant intra-cellulaire, il est attaché aux filaments intermédiaires de cytokératine (kératines 5 et 14) du cytosquelette par la plectine et par BPAG 1 (ou BP 230). Ils se fixent à BPAG 2 (BP 180) qui est elle-même fixée à l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ (via la sous-unité $\beta 4$).
- de la lame basale ou lamina basalis, subdivisée en :
 - *lumina lucida*. Elle est formée par la lamine 5 (= laminine 332), qui va se fixer à BPAG 2 et à l'intégrine $\alpha 6\beta 4$. D'autres constituants interviennent, telles la laminine 6 (= laminine 331) qui se fixe sur la laminine 5, les laminines 7 (= laminine 321) ou 12 (= laminine 511). L'ensemble de ces éléments

- correspond aux filaments d'ancrage. Elle est quasi-transparente (claire aux électrons) en électro-microscopie électronique, comm l'indique son nom.
- *lamina densa*. Elle est constituée de collagène de type IV majoritairement et des protéoglycanes (nidogène, perlecanne, etc.). S'y fixent les filaments d'ancrage épidermiques via les laminines (laminines 1, 5, 6, 7, 10 et 12 qui se fixent également entre-elles) et les fibrilles d'ancrage dermique. Elle correspond donc à la zone d'ancrage de l'extrémité de BPAG 2 et de la laminine 5 sur le versant épidermique. C'est également la zone d'ancrage des fibres du derme superficiel (dit papillaire) par l'intermédiaire du collagène VII. Cette zone est opaque (dense aux électrons) en électro-microscopie électronique, ce qui lui vaut également son nom.
 - *lamina (fibro-)reticularis* ou *sublamina densa*, qui correspond à la zone fibrillaire du derme superficiel. Dans cette zone, on trouve des trousseaux de collagène (surtout de type I ou III) caractéristiques du derme superficiel et qui lui confèrent sa rigidité. Ils sont fixés à la membrane basale grâce aux fibrilles d'ancrage faites de collagène VII.

Figure 1 : Schéma des structures de la jonction dermo-épidermique

(modifié d'après Mouquet *et al.* (1))



D'autres molécules et mécanismes interviennent lorsque la cellule basale n'est pas un kératinocyte mais un mélanocyte ou une cellule de Merkel par exemple, mais ces derniers sont minoritaires.

B. Les techniques immunologiques développées dans les maladies bulleuses auto-immunes sous-épidermiques

1. Directes : mise en évidence sur la jonction dermo-épidermique des auto-anticorps pathogènes

a) L'immunofluorescence directe en microscopie optique

L'immunofluorescence directe (IFD) cutanée consiste à révéler la présence de dépôts immuns (IgG, IgA, IgM, et C3 en routine) par immuno-histochimie. La biopsie cutanée doit être transmise à l'état frais, congelée ou dans le milieu de Michel. On ajoute alors un anticorps anti-Ig capable de se fixer au domaine Fc des Ig ou un anticorps anti-C3, et comportant un fluorochrome. Après lavage, on réalise une révélation par activation lumineuse du fluorochrome. S'il existe un dépôt immun à la jonction dermo-épidermique, celui-ci apparaît alors comme fluorescent au microscope à fluorescence. On observe donc le lieu et la répartition de la fixation des dépôts immuns, et le type de dépôt immun (IgG, IgA, IgM, C3).

Il est possible de reproduire artificiellement un clivage de la jonction dermo-épidermique au niveau de la *lamina lucida* par ajout de chlorure de sodium (NaCl) équimolaire, puis de réaliser une IFD cutanée. On observe alors si la fixation de dépôts immuns se fait sur le versant épidermique (toit de la bulle) ou sur le versant dermique (plancher de la bulle). Ce n'est pas une technique de routine, mais elle peut être utile dans certains cas difficiles.

b) L'immuno-électromicroscopie électronique (IME) directe

Elle étudie le site des dépôts immuns à l'échelle de l'ultrastructure, ce qui permet d'individualiser l'ensemble des composants de la jonction dermo-épidermique (hémidesmosomes, *lamina lucida* et *lamina densa*, zone fibrillaire du derme

superficiel). La biopsie cutanée doit être immédiatement fixée par une technique spéciale, elle subit un traitement avec un métal lourd, avant de pouvoir être étudiée. On peut alors observer la zone de dépôts immuns, caractéristique pour chacune des maladies.

C'est une technique qui nécessite le déplacement du malade dans un des Centres de Référence des maladies bulleuses et quelques rares autres centres en sont équipés (Rouen, Paris, Reims, Limoges, Strasbourg, Tours). De plus, son interprétation est délicate et nécessite un opérateur expérimenté. Elle est surtout utilisée à des fins de recherche mais peut avoir sa place en dernier recours dans les cas de diagnostic hésitant malgré l'ensemble des explorations immunologiques.

2. Indirectes : détection dans le sérum d'auto-anticorps dirigés contre la jonction dermo-épidermique

Ces méthodes consistent à mettre en évidence des auto-anticorps circulants dirigés contre les constituants de la membrane basale épidermique par analyse du sérum des malades.

a) L'immunofluorescence indirecte (IFI)

On met en contact le sérum du malade avec un substrat dermo-épidermique. Ce substrat est une peau humaine ou parfois un épithélium malpighien animal tel qu'un œsophage de rat. S'il existe dans le sérum des auto-anticorps dirigés contre un des constituants de la jonction dermo-épidermique, ce dernier se fixe sur sa cible. Suivant la même méthode de révélation que pour l'IFD, après lavage, on ajoute des anticorps anti-Ig (anti-IgG ou anti-IgA) marqués par un fluorochrome, on effectue un dernier lavage avant d'utiliser la technique de révélation et d'observer le résultat au microscope à fluorescence. Cette méthode est qualitative (présence ou non d'auto-anticorps, ainsi que la classe de ces auto-anticorps IgG ou IgA) et semi-quantitative (par dilutions successives).

b) L'immunofluorescence indirecte sur peau clivée

Comme pour l'IFD sur peau clivée, on réalise ici un clivage in vitro de la membrane basale épidermique selon la même technique du NaCl équi-molaire. Le

substrat utilisé est une peau humaine saine. Le principe est ensuite le même que l'IFI décrite ci-dessus, il en résulte le même clivage au sein de la *lamina lucida* et on observe alors si la fixation a lieu sur le versant épidermique (toit de la bulle) ou sur le versant dermique (plancher de la bulle).

Cette technique augmente la sensibilité de l'IFI, en découvrant une partie des antigènes de la membrane basale dermo-épidermique. Elle permet de distinguer les pemphigoïdes classiques (fixation au versant épidermique) de l'EBA (fixation au versant dermique). Elle ne permet cependant pas de les distinguer de la pemphigoïde des muqueuses (fixation sur l'un ou l'autre des versants).

c) Les tests ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

Le principe est proche de l'IFI, mais le substrat utilisé ici est un constituant purifié (ou un fragment) de la membrane basale dermo-épidermique. Il est placé et fixé au fond de puits sur une micro-plaque, puis on y ajoute successivement le sérum du malade puis les anticorps anti-Ig (IgG1 ou IgG4, parfois IgA) associés à une enzyme, avec lavage entre chaque étape, avant de réaliser la révélation qui consiste à ajouter une solution qui ne se colore qu'en présence de l'enzyme associée aux anticorps anti-Ig. Le dosage se fait par mesure en spectrophotométrie, proportionnelle à la quantité d'auto-anticorps présents.

Les substrats des tests ELISA (cible antigénique) mis au point à grande échelle avec des kits validés sont : BPAG 1, BPAG 2 (domaine NC16a) et collagène VII (domaine NC1). D'autres substrats sont d'intérêt mais encore de fabrication « maison » non validés ou en cours de développement pour des domaines non NC16a de BPAG 2, pour p200 (2,3) ou pour la laminine 5 (= laminine 332) (3) par exemple, ils servent surtout à des fins de recherche ou éventuellement pour les cas difficiles.

Les ELISA développés sont donc des protéines recombinantes, afin d'améliorer les performances des tests.

A noter que jusqu'à 7 % des sujets sains ont des auto-anticorps circulants détectés en ELISA (4).

Concernant BPAG 2, il existe plusieurs épitopes cibles des auto-anticorps situés sur son versant extra-membranaire :

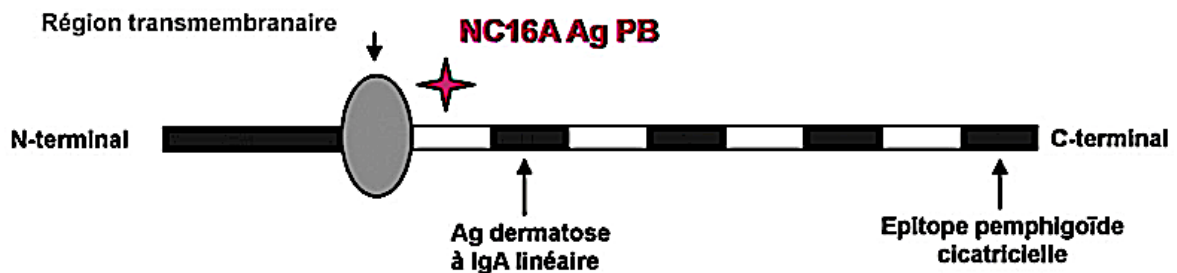
- proches de la membrane cytoplasmique : le domaine NC16a qui comporte les 4 épitopes (MCW 0 à MCW 3) les plus reconnus dans la pemphigoïde

classique et la pemphigoïde gravidique. Un autre épitope, MCW 5, est également reconnu dans certains cas de pemphigoïde gravidique (1).

- 2 fragments extra-membranaires de BPAG 2 dont l'un nommé LAD 1 et reconnu dans la DIGAL (1).
- proches du fragment C-terminal : les domaines de BP180-915 (BP180-C-RP1, BP180-C-RP2, BP180-C-RP3) sont rencontrés dans la pemphigoïde des muqueuses (1,5,6).

Figure 2 : Schéma représentant BPAG 2

(d'après Doffoel-Hantz *et al.* (7))



d) L'immuno-empreinte

Cette technique consiste à identifier à partir du sérum du malade une ou plusieurs bandes réactives après migration protéique (westernblot, immunoblot) correspondante à une cible antigénique donnée. Les extraits épidermiques ou dermiques sont placés sur une plaque, ils sont séparés ensuite par électrophorèse ce qui les dispose selon leur poids moléculaire (en kilo-Dalton, KDa). On effectue ensuite un transfert sur une plaque que l'on va mettre en contact avec le sérum du malade. Après une étape de rinçage, des anticorps anti-Ig (IgG ou parfois IgA) couplés à une enzyme sont ajoutés, après un nouveau rinçage on effectue la révélation. Les auto-anticorps circulants se seront déposés sur leurs cibles, ce qui les marquera. Par comparaison avec les bandes de référence dont on connaît le poids moléculaire, on peut donc connaître le poids moléculaire des cibles antigéniques fixées par ces auto-anticorps et donc en déduire la spécificité de la cible antigénique.

Le résultat est uniquement qualitatif.

Cette technique est progressivement supplantée par les tests ELISA mais reste utile en cas de négativité de ces derniers. Elle permet par ailleurs de mettre en évidence des cibles antigéniques rares telles que p200 (laminine γ 1), d'autres

laminines ou intégrines.

Tableau 1 : Principales cibles antigéniques identifiées dans les DBAI sous-épidermiques.

	poids moléculaire	classe d'Ig	DBAI associée	autre pathologie bulleuse
BPAG 1	230 KDa	IgG1 IgG4 (IgE)	pemphigoïde classique	
BPAG 2 (collagène XVII)	180 KDa	IgG1 IgG4 (IgE)	- pemphigoïde classique - pemphigoïde gravidique - pemphigoïde des muqueuses	
LAD-1 (fragment soluble de BPAG 2)	97 ou 120 KDa	IgA1	dermatose à IgA linéaire (DIGAL)	
intégrine $\alpha 6\beta 4$ (sous-unité $\beta 4$)	160 ou 205 KDa	IgG	pemphigoïde des muqueuses +/- oculaire pure (sous-unité $\beta 4$)	épidermolyse bulleuse héréditaire jonctionnelle
laminine 5 (laminine 332 = épiligrine) (sous-unité $\alpha 3$)	145 ou 165 KDa 105 KDa 140 KDa	IgG	pemphigoïde des muqueuses à « anti-épiligrine »	
p200 (sous-unité $\gamma 1$ des laminines)	200 KDa	IgG4	pemphigoïde anti-p200	
collagène VII	145 ou 290 KDa	IgG1 IgG4	- épidermolyse bulleuse acquise - lupus érythémateux bulleux	épidermolyse bulleuse héréditaire dystrophique
transglutaminase épidermique		IgA	dermatite herpétiforme	

III. Rappel sur les dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques

Lorsque l'une des structures sus-citées de la jonction dermo-épidermique est ciblée par un auto-anticorps pathogène, il en résulte un clivage jonctionnel (sous-

épidermique) caractéristique d'une des maladies bulleuses auto-immunes de la jonction dermo-épidermique.

Figure 3 : bulle jonctionnelle (sous-épidermique)



A. Les pemphigoïdes

1. La pemphigoïde classique

Elle est souvent malnommée « pemphigoïde bulleuse » dans la littérature.

a) Epidémiologie

C'est la plus fréquente des DBAI sous-épidermiques puisqu'elle représente environ 70 % des cas (8), avec une incidence en France estimée à 22 cas / million d'habitants / an, et qui augmente un chiffre qui a été multiplié par 3 en 15 ans (9) vraisemblablement à cause de l'évolution démographique (population vieillissante). Elle touche clairement les sujets âgés de manière préférentielle, son incidence augmente ainsi à 162 cas / million d'habitants / an après 70 ans. L'âge moyen en France est de 83 ans.

Le sex-ratio est discrètement déséquilibré (1,5/1), touchant un peu plus de femmes. Elle peut néanmoins survenir à tout âge, des cas pédiatriques ont d'ailleurs été décrits.

Il existe d'autres facteurs de risque que l'âge, au premier rang desquels les pathologies neuro-dégénératives telles que les démences (dont la maladie d'Alzheimer), la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, les accidents vasculaires cérébraux et les troubles bipolaires (10–14). L'association à certains

médicaments a également été montrée comme pour les diurétiques en particulier les anti-aldostérones (la spironolactone) et les psychotropes (dont les dérivées de la phénothiazine à chaîne aliphatique) avec un odds ratio estimé entre 1,1 et 3,1 selon les molécules (15) ; une autre étude avance une association avec les diurétiques de l'anse avec un odds ratio estimé à 3,8 (16) mais non retrouvé dans les autres séries. L'association à un diabète ou à une dermatose comme le psoriasis ou le lichen, bien qu'évoquée, n'a pas été démontrée (17,18). Le lien avec une néoplasie est controversé, il semble exister mais il est difficile à estimer (17,19–21). Les autres associations évoquées sont nombreuses : des cas de gale (22) pour laquelle il semble exister un sur-risque (23) ou d'Orf (24) ont été suivis d'une pemphigoïde ; de même qu'une exposition aux UVA (25) le plus souvent par PUVA-thérapie (26–28) et même une photothérapie dynamique (29) ou une radiothérapie (28,30,31), tout comme des observations à la suite d'une opération chirurgicale, d'un traumatisme ou d'une brûlure (28,32), avec une atteinte souvent localisée à la zone concernée.

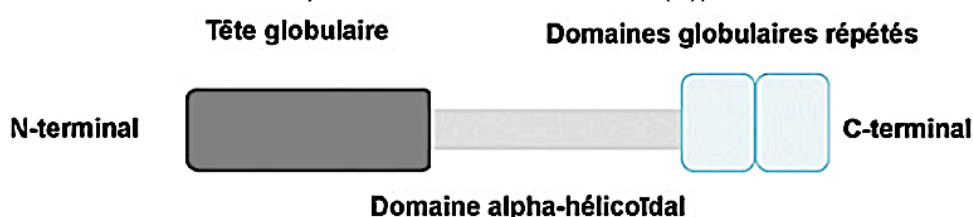
La mortalité est élevée, estimée à 1 an entre 30 et 40 % en France (9,33) (soit 2 à 3 fois plus importante que la population du même âge). Cette mortalité est plus particulièrement marquée chez les sujets âgés ou en mauvais état général (33), le rôle de la maladie se confondant avec les comorbidités associées souvent lourdes.

b) Physiopathologie

La pemphigoïde classique a pour cibles antigéniques deux composants de l'hémidesmosome :

- BPAG (Bullous Pemphigoid Antigen) 1 (ou BP 230), de 230 KDa, est une protéine intra-cellulaire située à la plaque d'ancrage des filaments intermédiaires de cytokératine. Cet antigène est caractéristique de la pemphigoïde classique, pour cette raison il était initialement appelé « antigène majeur » pour cette raison mais cette dénomination ne doit plus être utilisée (figure 4).

Figure 4 : Schéma représentant BPAG 1
d'après Doffoel-Hantz *et al.* (7))



- BPAG 2 (ou BP 180), de 180 KDa, est une protéine transmembranaire. Le domaine extra-cellulaire NC16a est le domaine le plus fréquemment retrouvé dans la pemphigoïde classique (cf figure 2). BPAG 2 est l'antigène commun à l'ensemble des pemphigoïdes (classique, des muqueuses ou gravidique) (34–36). Il était initialement appelé « antigène mineur » mais cette dénomination doit également être abandonnée.

Ces protéines sont la cible de lymphocytes auto-réactifs du fait d'une rupture de tolérance du système immunitaire. Ces derniers reconnaissent l'un des deux ou les deux antigènes, s'activent et se multiplient. L'activation des lymphocytes B aboutit à la présence de plasmocytes qui sécrètent des auto-anticorps (immunoglobulines) pathogènes (majoritairement des IgG4, parfois IgG1 mais également des IgE ou des IgA). Il existe parfois secondairement une diffusion de l'auto-réactivité (epitope spreading) (7,37) ce qui explique que différents domaines de BPAG 1 ou 2 puissent être des cibles antigéniques (7,38,39). La fixation des auto-anticorps sur leurs cibles antigéniques à la membrane basale dermo-épidermique entraîne une activation du complément (voie classique ou voie alterne), avec mise en jeu du complexe d'attaque membranaire C5-C9. Il s'en suit une libération de cytokines pro-inflammatoires et un chimiotactisme, en particulier pour les polynucléaires surtout éosinophiles (PNE) voire neutrophiles (PNN), avec relargage de métalloprotéases matricielles (MMP) dont la MMP 9, ce qui va entraîner un clivage des hémidesmosomes (fragment extra-membranaire de BPAG 2) par protéolyse (7). La fixation des auto-anticorps peut également induire une internalisation de BPAG 2 (phénomène décrit pour les auto-anticorps de classe IgE) ce qui fragilise l'hémidesmosome (40). Ces deux mécanismes rendent compte de la formation des bulles (7,41). En parallèle, il existe des lymphocytes T (auxiliaires et cytotoxiques) auto-réactifs dirigés contre les mêmes cibles antigéniques avec également un effet pathogène direct des T cytotoxiques. Ils entretiennent également l'inflammation avec relargage de cytokines (dont les interleukines 2, 4, 6, 10 et l'interféron- γ), avec un profil Th1 (interleukine 2 et l'interféron- γ) et Th2 (interleukines 4, 6 et 10) (7,34) (cf annexe 1).

Différentes classes d'Ig auto-réactives sont impliquées. Ces auto-anticorps pathogènes ont des effets communs sus-cités, mais avec certaines spécificités : les IgG seraient responsables de la fragilisation des hémidesmosomes (1) et les IgE pourraient avoir des effets sur les mastocytes et les PNE, ce qui explique les

placards inflammatoires observés, ainsi que sur l'internalisation de BPAG 2 (41).

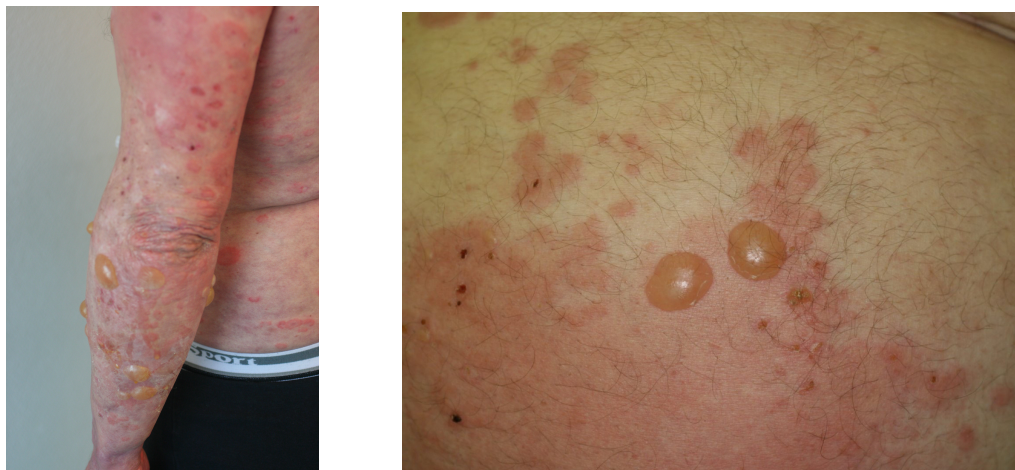
Les mécanismes à l'initiation de l'auto-réactivité restent incomplètement compris, mais certaines pistes sont avancées : modification de la structure de la membrane basale exposant les antigènes, similitude avec certaines protéines présentes dans les maladies neuro-dégénératives telles qu'une iso-forme neuronale de BPAG 1 (13) ou dans certaines tumeurs, l'ensemble associé à une rupture de tolérance du système immunitaire.

c) Clinique

i. Description

Le début est variable, il peut être rapide mais le souvent l'apparition de bulles est précédée par un prurit généralisé puis apparaissent les placards inflammatoires typiquement pseudo-urticariens voire eczématiformes. L'éruption bulleuse se fait sur les placards inflammatoires, les bulles sont tendues et à contenu citrin, rarement hémorragique. Elles laissent place à des érosions qui cicatrisent plus ou moins rapidement, initialement et habituellement sans laisser de cicatrices ni grain de milium. Le signe de Nikolski est négatif. L'éruption touche préférentiellement les faces d'extension des membres, le tronc, les paumes et plantes. La région céphalique est habituellement épargnée, de même que les muqueuses bien qu'une atteinte buccale (préférentiellement la muqueuse mobile : lèvres, joues, face inférieure de la langue) soit possible dans environ 10 à 20 % des cas ; l'atteinte génitale est quant à elle rare (34,42,43). L'absence de bulle ou même de placard inflammatoire n'exclue pas le diagnostic.

Figure 5 : Pemphigoïde classique



ii. Formes

La forme typique est la forme bulleuse avec placards pseudo-urticariens prurigineux surmontés de bulles tendues sur les membres et le tronc, avec respect de la région céphalique et des muqueuses, sans lésions cicatricielles.

Plusieurs formes cliniques particulières ont été décrites, dénommées variantes : la pemphigoïde à type de prurigo et la pemphigoïde nodulaire, la pemphigoïde pré-bulleuse qui peut être eczématiforme ou pseudo-urticarienne, la pemphigoïde vésiculeuse parfois polycyclique (éventuellement proche cliniquement de la dermatite herpétiforme), les pemphigoïdes localisées notamment aux zones pré-tibiales où elle peut prendre l'allure de pseudo-ulcères ou la forme palmo-plantaire dyshidrosique ou encore la forme péri-ombilicale ; exceptionnellement la pemphigoïde avec pseudo-cocardes (proche cliniquement de l'érythème polymorphe), la pemphigoïde végétante, la pemphigoïde à type d'érythema gyratum repens, la pemphigoïde érythrodermique ou le lichen-pemphigoïde (30,42,44–47). La pemphigoïde de l'enfant est exceptionnelle, elle peut être diffuse, acrale ou localisée à la sphère génitale, parfois néonatale et transitoire en cas de pemphigoïde maternelle (48). Une planche photographique en annexe 2 illustre certaines de ces variantes cliniques.

iii. Evolution naturelle

L'évolution est chronique avec de possibles poussées intercurrentes. En l'absence de traitement, les complications surviennent : surinfection cutanée, troubles hydro-électrolytiques et dénutrition, perte d'autonomie, pouvant aller jusqu'au décès. Si elle ne guérit pas (environ 40 % des cas à 5 ans) (49), une partie des pemphigoïdes résistera au traitement, l'autre rechutera à son arrêt.

d) Examens paracliniques

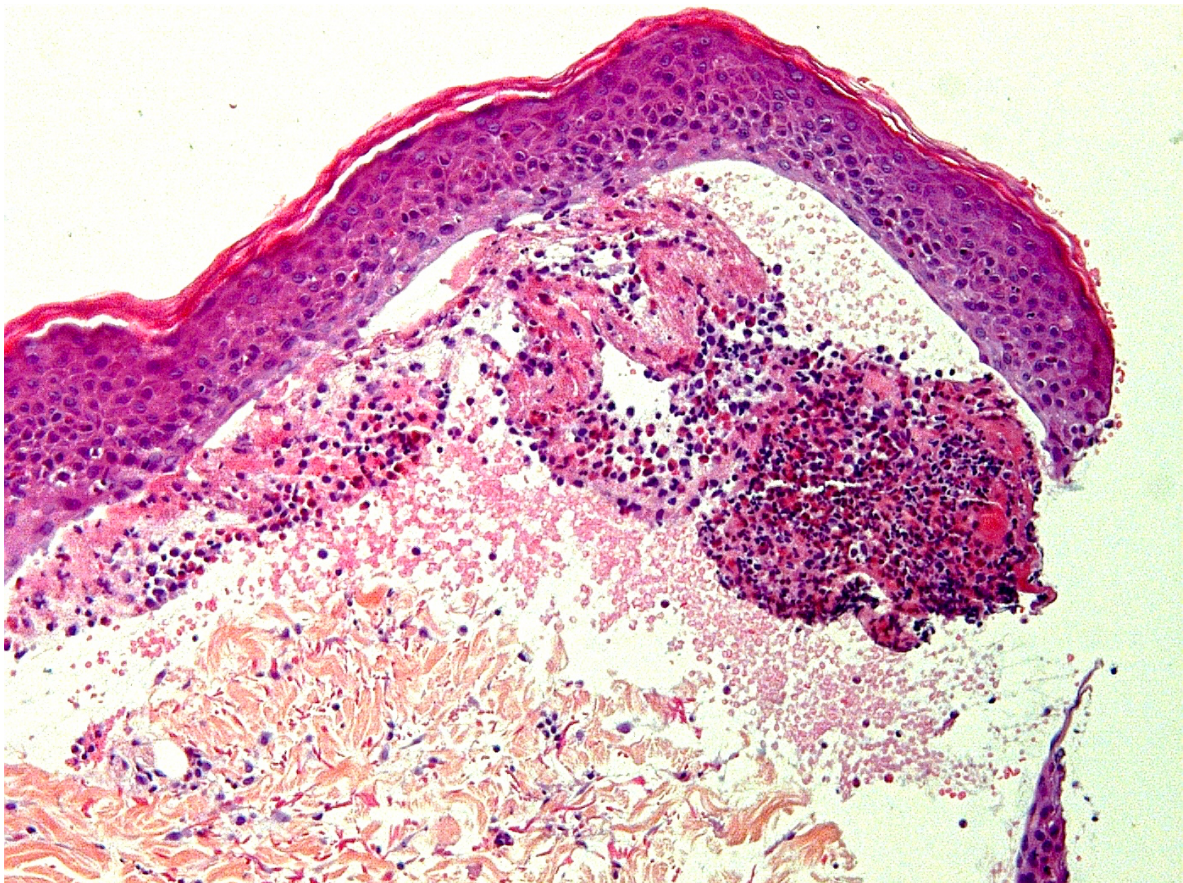
i. Sur le plan biologique

L'élément caractéristique est la présence d'une éosinophilie (parfois majeure). Un syndrome inflammatoire est possible.

ii. Sur le plan histologique

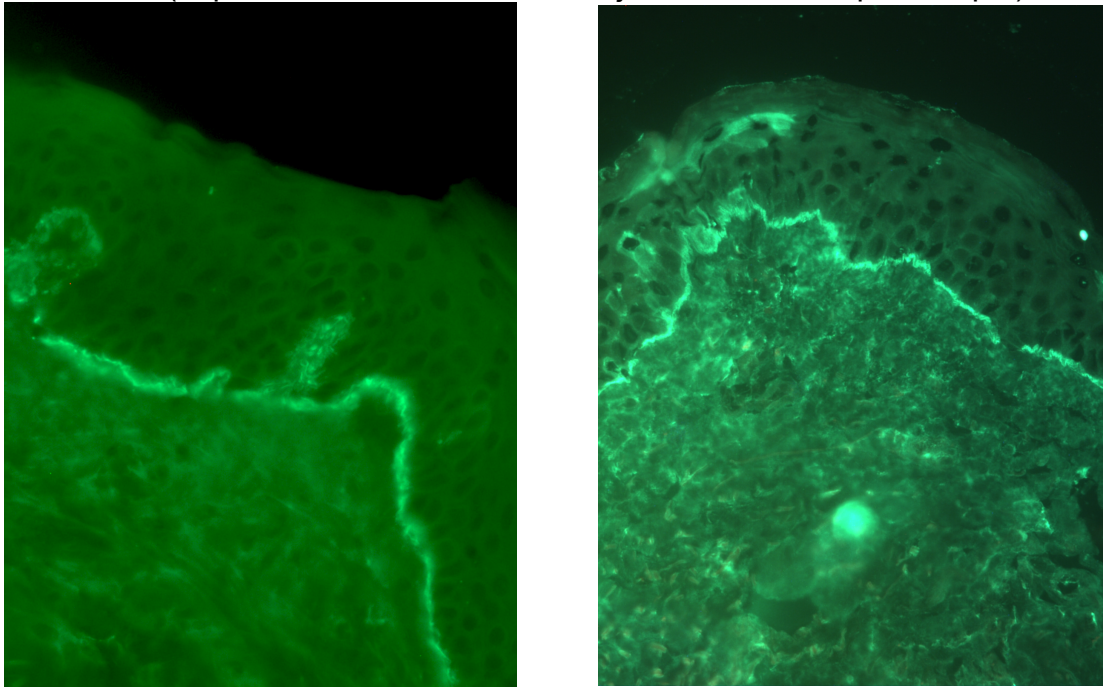
La biopsie de la bulle entière ou de la zone de clivage montre un clivage jonctionnel (sous-épidermique) avec un infiltrat dermique superficiel fait de PNE majoritairement avec marginalisation le long de la jonction dermo-épidermique, associés à des lymphocytes et parfois un infiltrat plus polymorphe (PNN, histiocytes, mastocytes). La bulle contient des sérosités et des cellules inflammatoires. L'épiderme est sain, non acantholytique.

Figure 6 : microscopie optique d'une bulle de pemphigoïde classique



L'immuno-histochimie par IFD, faite sur peau inflammatoire mais non bulleuse, montre un dépôt linéaire fin et continu le long de la membrane basale d'IgG et de C3, parfois d'IgA, IgM ou IgE. **Elle est indispensable au diagnostic.** Sa sensibilité est excellente (proche de 95-100 %), mais elle peut être négative du fait d'une application cutanée ou d'une prise orale récente de corticoïdes (8). L'IFD sur peau clivée, si elle est réalisée, marque le toit de la bulle (versant épidermique) (50).

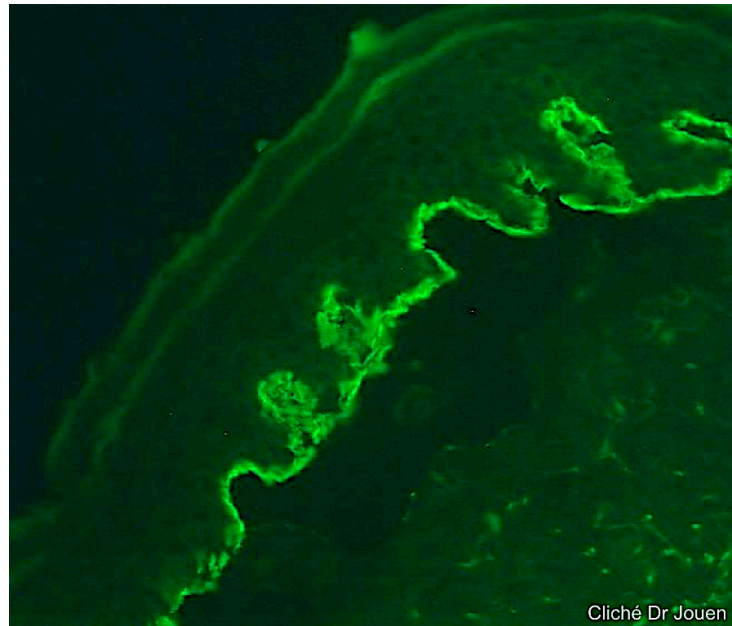
Figure 7 : IFD de pemphigoïde
(dépôts immuns linéaires sur la jonction dermo-épidermique)



iii. Sur le plan immunologique

Outre l'IFD cutanée, les techniques intéressantes de diagnostic indirect (sur sérum, afin de détecter des auto-anticorps circulants) intéressantes sont :

- l'IFI sur membrane basale dermo-épidermique, positive dans 70 à 90 % des cas (51,52). Sa spécificité n'est que de 60 % (53) : elle peut aussi être faiblement positive dans d'autres maladies prurigineuses cutanées, ce qui explique les faux positifs (8). De fait, elle n'est pas un critère diagnostique suffisant (sensibilité et spécificité moyennes).
- l'IFI sur peau clivée : positive sur le versant épidermique (toit de la bulle) avec une spécificité de 90 % (51,52). Sa sensibilité est meilleure que l'IFI sur œsophage de rat ou sur peau humaine non clivée.

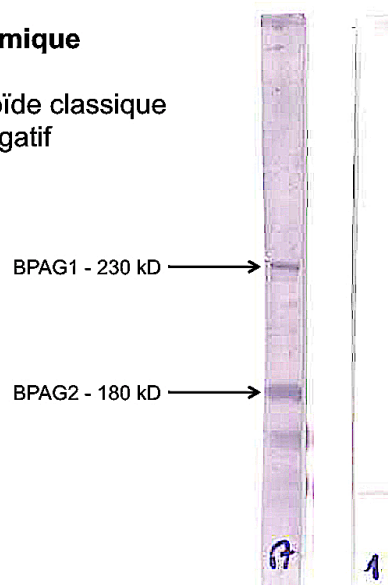
Figure 8 : IFI sur peau clivée avec marquage du versant épidermique

- le dosage des auto-anticorps dirigés contre BPAG 1 et 2 par la technique ELISA : la sensibilité et la spécificité sont respectivement d'environ 60 % et 98 % pour BPAG 1; 85 % et 60 % pour BPAG 2 domaine NC16a. Combiner BPAG 1 et BPAG 2 n'améliore que de 5 à 8 % la sensibilité par rapport à BPAG 2 seul (53,54). En outre, le taux de BPAG 2 (IgG mais aussi IgE) est corrélé à l'étendue initiale et à l'activité de la maladie, contrairement à BPAG 1 (55–57).
- l'immuno-empreinte (blot) sur extrait épidermique montre la présence protéines de 230 KDa correspondant à BPAG 1 et de 180 KDa correspondant à BPAG 2.

Figure 9 : immunoblot sur extrait épidermique de pemphigoïde classique**Immunoblot épidermique**

Sérum A : pemphigoïde classique

Sérum 1 : témoin négatif

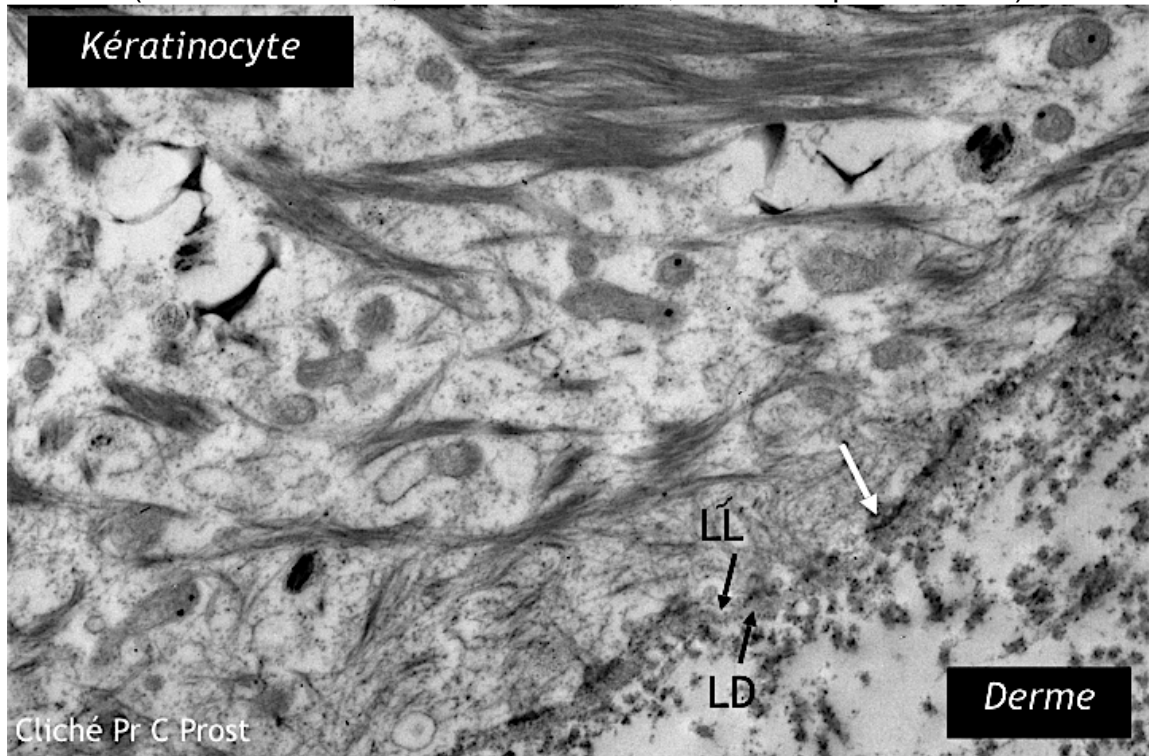


Cliché Dr Jouen

L'IME directe ne sert qu'en cas de doute persistant notamment avec une pemphigoïde des muqueuses. Elle montre des dépôts immuns (IgG ou C3) sur la membrane cytoplasmique et à la partie haute de la *lamina lucida*, avec renforcement focal en regard des hémidesmosomes (58).

Figure 10 : IME de pemphigoïde classique

(LL : *lamina lucida*, LD : *lamina densa*, flèche : dépôts immuns)



e) Diagnostic

Il est évoqué devant une clinique compatible et nécessite une IFD cutanée positive. En cas de négativité de cette dernière, l'IFI seule n'est pas suffisante. Le bilan minimal conseillé, outre l'IFD cutanée, est la réalisation d'une IFI sur peau clivée (exclusion de l'EBA et certaines pemphigoïdes des muqueuses en cas de fluorescence sur le versant dermique) et l'ELISA BPAG 2 (intérêt diagnostique puisque très sensible, mais également pronostique). Les autres tests immunologiques sont réalisés en cas de doute diagnostique ou en cas de négativité des précédents. Le recours à l'IME est exceptionnel (47,59).

Des critères ont été établis par Vaillant *et al.* en 1998 puis confirmés en 2004 (60,61) : le diagnostic est retenu avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 83 % si une éruption bulleuse avec une IFD cutanée positive (en IgG et/ou C3) linéaire sur la jonction dermo-épidermique présente au moins 3 des 4 critères suivants

(exclusion des diagnostics différentiels) :

- âge > 70 ans
- absence de cicatrices atrophiques
- absence d'atteinte céphalique
- absence d'atteinte muqueuse (60)

f) Diagnostic différentiel

Il se fait essentiellement avec les autres maladies bulleuses auto-immunes, en particulier une pemphigoïde anti-p200 ou des muqueuses, ou une épidermolyse bulleuse acquise dès lors que l'IFD cutanée est réalisée.

Autrement, on peut éventuellement hésiter devant une éruption bulleuse avec une nécrose épidermique toxique si le début est brutal, un pemphigus s'il existe une atteinte cutanéomuqueuse, ou une porphyrie cutanée tardive en cas d'atteinte acrale marquée. En outre, les formes localisées peuvent également faire évoquer à tort des pseudo-ulcères aux jambes, une dyshidrose aux paumes et plantes. Mais c'est surtout lorsque la pemphigoïde est pré-bulleuse que l'on rencontre des problèmes diagnostiques, car elle peut mimer cliniquement un eczéma chronique (alors récalcitrant) ou même un prurit sine materia.

g) Facteurs pronostiques

Les facteurs de mortalité essentiels sont l'âge élevé et un état général altéré (indice de Karnofski faible < 40) (33,62). En outre, un taux d'anticorps anti-BPAG 2 élevé est de mauvais pronostic (55–57). La dénutrition par l'intermédiaire d'un taux faible d'albumine sérique et les fortes doses de corticoïdes ont également été suggérés (62) de même qu'une forme bulleuse généralisée (63) mais ce ci n'a pas été confirmé (33).

Des facteurs prédictifs de rechute à l'arrêt du traitement ont été identifiés : principalement la présence (64) et surtout un taux élevé d'anticorps anti-BPAG 2 à la fin du traitement (> 3 fois la norme) (65), taux qui est un bon reflet de l'activité de la maladie (66,56) ; et dans une moindre mesure la positivité de l'IFD cutanée à la fin du traitement (65). Ces examens sont optionnels en fin de traitement (59).

Enfin, les IgE dirigées contre BPAG 1 sont un marqueur de sévérité (67), mais leur recherche n'est pas réalisée en pratique courante.

h) Traitement

Les mesures générales sont toujours nécessaires : compte les bulles, soins locaux adaptés avec antiseptique, asséchant et pansement gras, il faut éviter les collants et préférer les bandes pour la réfection des pansements. Il faut également veiller à maintenir un état nutritionnel satisfaisant et administrer les antalgiques adaptés. Une hospitalisation initiale est souvent nécessaire.

Les traitements spécifiques sont détaillés ci-dessous (47,59,68).

i. La corticothérapie

Le traitement de première intention repose sur la corticothérapie.

Il est désormais admis qu'il convient de débiter le traitement par un dermocorticoïde de classe très forte, le propionate de clobétasol (DERMOVAL[®]), de 20 grammes (voire 10 grammes si le poids est < 45 Kg) à 40 grammes selon l'étendue des lésions (en moyenne 30 g), qu'il faut appliquer sur l'ensemble du corps en épargnant le visage (si celui-ci est indemne). Le traitement d'attaque nécessite une application par jour et ce jusqu'à 15 jours après contrôle de la maladie (arrêt des bulles et cicatrisation des érosions) (47,59). Il laisse place ensuite à une décroissance progressive et lente, en passant à 1 jour sur 2 puis 1 jour sur 3 puis 1 fois par semaine (avec des adaptations possibles) sur une durée de 4 à 12 mois. Une décroissance sur 4 mois (protocole allégé) est mieux tolérée mais expose à un risque plus important de récurrence (69), elle est à réserver aux formes modérées. Le passage d'un infirmier est justifié.

La corticothérapie systémique, de 0,5 à 0,75 voire 1 mg / Kg / jour, est également envisageable. Une posologie inférieure à 0,5 mg / Kg / jour risque d'être inefficace ; alors que les effets indésirables augmentent avec la dose. La décroissance est progressive avec la recherche de la dose minimale efficace qui doit être maintenue de 3 à 6 mois, puis l'arrêt progressif sur plusieurs mois (3 à 6 environ), mais elle n'est pas bien codifiée (47). Elle pose des problèmes de tolérance chez des sujets souvent âgés et/ou fragiles (62,63). Elle est utilisée en cas de résistance aux dermocorticoïdes ou comme alternative à ces derniers en cas de contre-indication locale ou d'atrophie cutanée majeure induite par les

dermocorticoïdes.

La corticothérapie topique a supplanté la corticothérapie générale, plus efficace en traitement d'attaque (99 % versus 91 %) et mieux tolérée : diminution de la mortalité à 1 an de 18 % et diminution des complications sévères de 25 % (70).

La surveillance de l'apparition ou la décompensation d'un diabète sucré en particulier est nécessaire sous ces traitements.

ii. Les autres traitements

– Le tacrolimus topique

Le tacrolimus topique (PROTOPIC[®]) a été utilisé à 0,1 % en 2 application par jour dans quelques cas avec efficacité (71,72). Son intérêt réside dans l'épargne cortisonique. Il n'est actuellement pas validé (47) ni recommandé (59).

– Les immunomoulateurs : dapsone et doxycycline

Ces traitements ont une efficacité modeste, sont sans risque infectieux mais ont d'autres effets indésirables propres (surtout pour la dapsone).

La dapsone (DISULONE[®]) de 1 à 1,5 mg / Kg / jour (50 à 150 mg / jour) a montré une efficacité très variable (47,73). Elle nécessite le dosage de l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase avant de pouvoir être prescrite, ainsi que la surveillance sous traitement de la méthémoglobinémie (tolérée jusqu'à 7 % (74)) et des marqueurs d'hémolyse.

La doxycycline (TOLEXINE[®], DOXYLIS[®], GRANUDOXY[®]) à 200 mg / jour seule ou associée au nicotinamide (2 g / jour) a également une probable efficacité (75). Son délai d'action est long (4 mois environ), elle est surtout utile pour prévenir une rechute voire en épargne cortisonique. Elle est une option envisageable dans les formes pauci-bulleuses résistantes voire les formes corticodépendantes ou avec contre-indication des (dermo)corticoïdes (47,59).

– Les immunosuppresseurs conventionnels : methotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil

Ce sont des traitements de deuxième intention, employés en cas de résistance (immunosuppresseur) et/ou corticodépendance (épargne cortisonique) et/ou effets indésirables des corticoïdes (alternative) (47,59).

Le methotrexate (MTX : IMETH[®], NOVATREX[®], METOJECT[®]) per os ou par voie sous-cutanée à faible dose (7,5 à 15 mg / semaine) est le traitement habituel des formes résistantes et/ou corticodépendantes et/ou récidivantes (76,77). Il est efficace à ces faibles doses, ce qui lui permet d'être correctement toléré (59,78,79). Il est utile en terme d'épargne cortisonique (76,79,80). Son délai d'action est long, d'où l'utilité de l'associer initialement aux dermocorticoïdes (78). Sous traitement, une supplémentation en folates (vitamine B 9) et une surveillance biologique, en particulier hépatique et hématologique, sont nécessaires.

L'azathioprine (AZA : IMUREL[®]) de 1 à 3 mg Kg / jour (100 à 150 mg / jour), est parfois utilisée. Peu de données sont disponibles quant à son efficacité (81), elle présente des effets indésirables sévères mais aurait une efficacité rapide. Elle n'est pas validée mais est à envisager en cas de forme résistante, corticodépendante ou contre-indication à la corticothérapie (47,59). Elle nécessite le dosage de l'activité de la thiopurine-méthyltransférase avant d'être prescrite, une surveillance biologique hématologique et hépatique est nécessaire sous traitement.

Le mycophénolate mofétil (MMF : CELLCEPT[®]) à 2 g / jour est parfois utilisée. Il semble avoir une efficacité similaire à l'AZA. Néanmoins, il est mieux toléré que l'AZA sur le plan hépatique mais au prix d'un risque plus élevé d'épisode infectieux. Il pourrait aussi avoir un délai d'action plus long (81,82). En cas d'intolérance digestive, son dérivé l'acide mycophénolique (MYFORTIC[®]) peut être essayé. Il est à envisager comme l'AZA en cas de forme résistante, corticodépendante ou contre-indication à la corticothérapie (47,59).

Les autres immunosuppresseurs ne doivent pas être utilisés, ou alors qu'en dernier recours :

- Le cyclophosphamide (ENDOXAN[®]) IV n'a pas sa place dans l'arsenal thérapeutique, il induit des effets indésirables lourds qui rendent impossible son usage. Per os et à faible dose (50 à 100 mg / jour), il pourrait rendre des services (83) mais il n'a pas été suffisamment évalué (47).
- La ciclosporine (NEORAL[®], SANDIMMUM[®]) à 3 à 5 mg / Kg / jour n'est pas recommandée (47).
- Le chlorambucil (CHLORAMINOPHENE[®]) de 2 à 4 mg / jour.
- Le cyclophosphamide (ENDOXAN[®]) IV n'a pas sa place dans l'arsenal thérapeutique, il induit des effets indésirables lourds qui rendent

impossible son usage. Per os et à faible dose (50 à 100 mg / jour), il pourrait rendre des services (83) mais il n'a pas été suffisamment évalué (47).

- Les échanges plasmatiques ont également été essayés, ils peuvent être efficaces (84) mais sont bien trop lourds à mettre en œuvre en pratique (85).

– Les biothérapies : rituximab, omalizumab, immunoglobulines polyvalentes

Le rituximab (MABTHERA®) est un anti-CD 20 entraînant une lymphopénie B circulante profonde, sans dépléter les plasmocytes. Il entraîne également une diminution du taux d'Ig circulantes. Il existe deux schémas thérapeutiques possibles : 2 injections de 1 g espacées de 2 semaines (schéma « maladie auto-immune ») ou 4 injections de 375 mg / m² espacées d'une semaine (schéma « hématologique ») qui est le plus utilisé dans la littérature. Il s'est montré efficace dans quelques séries (86,87). L'administration se fait par voie intra-veineuse après une pré-médication. Une surveillance et une prévention des infections sont indispensables.

L'omalizumab (XOLAIR®) est un anti-IgE qui se fixe sur les IgE libres circulantes, ce qui empêche leur fixation aux récepteurs et diminue l'expression de Fc ϵ RI des PNE et mastocytes. Il est utilisé par voie sous-cutanée à 300 mg toutes les 3 à 4 semaines. Il s'est montré efficace dans quelques cas (88).

Les immunoglobulines polyvalentes de 2 à 3 g / Kg sur 2 jours toutes les 3 à 4 semaines sont efficaces, elles ont été testées avec succès (89). Leur efficacité est souvent suspensive. Elles peuvent être utilisées dans les formes réfractaires ou pour juguler une poussée sévère (« passer un cap ») (89,90).

2. La pemphigoïde des muqueuses

Elle était auparavant nommée pemphigoïde cicatricielle, mais ce nom doit être abandonné.

a) Epidémiologie

Elle est extrêmement rare, avec une incidence estimée à 1 cas / 1 000 000 d'habitants par an en France.

Elle touche des sujets habituellement plus jeunes que la pemphigoïde classique, bien que la moyenne soit estimée à environ 70 ans.

Certaines, selon la cible antigénique, sont par ailleurs réputées être paranéoplasiques (74).

b) Physiopathologie

Il existe une hétérogénéité des cibles antigéniques mais qui ont en commun d'être situées dans la *lamina lucida* (et donc plus profondes que la pemphigoïde classique). Il s'agit de : BPAG 2 (extrémité C-terminale) (5,6), la laminine 5 (= laminine 332 = épiligrine) (3,91), l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ (92) principalement.

Comme pour la pemphigoïde classique, il existe une prolifération de lymphocytes auto-réactifs B et T qui vont se diriger contre l'antigène cible. Le phénomène de diffusion d'auto-réactivité (epitope-spreading) est également décrit. Les mécanismes à l'origine de cette rupture de tolérance ne sont pas clairement élucidés, on évoque le rôle du terrain génétique (l'allèle HLA-DQB1*0301 en particulier) (74). On relève également que certaines cibles antigéniques, dont la laminine 5 (= laminine 332 = épiligrine), sont associées à un cancer ce qui suggère un mimétisme antigénique avec la tumeur (93,94).

Le clivage plus profond favorise une cicatrisation avec atrophie et grains de milium. De plus, les lymphocytes sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (phase inflammatoire) dont le TNF α , puis des cytokines pro-fibrosantes tel que le TGF β (phase fibrosante et cicatricielle), ce qui rend compte de la possible évolution cicatricielle (95).

c) Clinique

i. Description

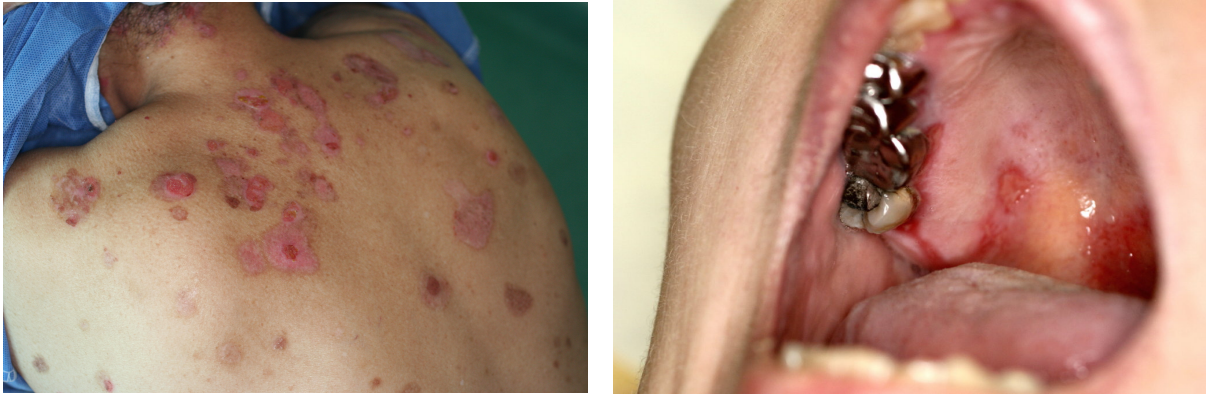
Les bulles prédominent aux muqueuses, et laissent très rapidement place à des érosions douloureuses. Ces dernières touchent très souvent la muqueuse buccale (80 à 90 % des cas) aux zones fibro-muqueuses, réalisant le plus souvent une gingivite érosive qui peut se recouvrir de pseudo-membranes et dont le signe de la pince est évocateur du diagnostic (traction d'une pseudo-membrane avec une pince laisse place à une érosion, témoignant de la fragilité épithéliale) ; l'autre zone

buccale préférentiellement atteinte est le palais dur. Mais les lésions buccales peuvent parfois s'étendre en cas d'atteinte majeure à la muqueuse mobile (joues, langue). L'atteinte oculaire est présente dans 70 % des cas, il s'agit d'une conjonctivite chronique synéchiante. Elle est classée en 4 stades (classification de Foster) de gravité croissante : il existe au stade 1 une conjonctivite avec fibrose sous-conjonctivale, au stade 2 un comblement du cul de sac conjonctival inférieur ; le troisième stade voit apparaître les synéchies réalisant un synblépharon ; au stade 4 il existe un ankyloblépharon, un entropion-trichiasis, des opacités cornéennes et une néo-vascularisation qui aboutissent à la cécité dans 5 à 20 % des cas (96). L'atteinte ORL pharyngo-laryngée est moins fréquente, estimée entre 20 % à 35 % des cas, souvent asymptomatique, elle se manifeste par des ulcérations douloureuses (odynophagie) pouvant entraîner à l'extrême des fausses-routes, des brides ou sténoses et des fistules. L'atteinte nasale est également fréquente, le plus souvent à type de rhinite atrophique (97). L'atteinte œsophagienne quant à elle est rare, estimée à environ 4 %, manifestée par une dysphagie, les complications sont similaires en particulier le risque de sténose. Enfin, l'atteinte génitale est également peu fréquente, estimée à 15 % des cas. Il s'agit d'une balanite chez l'homme ou d'une vulvite responsable de dyspareunie chez la femme, érosive post-bulleuse et également synéchiante (34,74).

Les atteintes oculaires et pharyngo-laryngées méritent d'être explorées systématiquement par un spécialiste. Une collaboration avec le Stomatologue peut également s'avérer utile.

Les bulles cutanées, lorsqu'elles existent (dans 25 % des cas environ), peuvent siéger sur des placards inflammatoires prurigineux, mais elles sont fragiles et laissent également rapidement place à des érosions subaiguës, de topographie préférentiellement céphalique (cou, visage et cuir chevelu) ou tout au moins la moitié supérieure du corps (74).

Les érosions, cutanées ou muqueuses, laissent parfois (mais pas obligatoirement) place à des lésions cicatricielles : aux muqueuses, il s'agit de cicatrices atrophiques, de brides et de synéchies pouvant avoir des conséquences fonctionnelles majeures ; sur la peau on observe des cicatrices atrophiques et des grains de milium, elles laissent une alopécie cicatricielle au cuir chevelu (74).

Figure 11 : Pemphigoïde des muqueuses

ii. Formes

La forme muqueuse classique est la plus typique, avec atteinte d'une ou plusieurs muqueuses éventuellement associée à une atteinte cutanée limitée, elle peut prendre une évolution cicatricielle et/ou synéchiante (74).

- muqueuse pure :
 - monosite : oculaire pure (98) (à anti-intégrine $\beta 4$ (92) ou à 45 KDa (99)) ou buccale pure
 - multisite
- cutanéomuqueuse

La forme cutanée pure est également décrite. La forme classique est celle dite de Brunsting et Perry, elle atteint la partie céphalique (visage et cuir chevelu) et éventuellement thoracique supérieure, cicatricielle (laissant en particulier une alopecie cicatricielle) (74,100). Son individualisation est sujette à débat du fait d'une certaine hétérogénéité immunologique (101) la faisant tantôt considérer comme une pemphigoïde à part entière (102,103) ou une EBA (104,105).

Les formes atypiques dont possibles : formes cutanéomuqueuses sans franche prédominance, formes cutanéomuqueuses avec atteinte muqueuse limitée, formes peu ou pas cicatricielles.

iii. Evolution

L'évolution est chronique ponctuée de poussées, parfois plus continue et subaiguë. A la phase initiale inflammatoire peut succéder une phase cicatricielle, les deux peuvent se chevaucher en fonction de la rapidité d'apparition de la fibrose et de la chronicité des lésions.

d) Examens paracliniques

i. Sur le plan biologique

A l'éosinophilie peut s'associer une neutrophilie.

ii. Sur le plan histologique

L'aspect morphologique est similaire à la pemphigoïde classique bien qu'un infiltrat neutrophilique s'associe à l'infiltrat éosinophilique. Il peut parfois être observé une fibrose dermique (74).

L'IFD cutanée ou muqueuse est strictement identique à la pemphigoïde classique (dépôts linéaires fins et réguliers d'IgG et/ou C3 le long de la membrane basale épidermique), à ceci près que la présence d'IgA y serait un peu plus fréquente. Même si elle ne permet pas de faire la distinction avec la pemphigoïde classique elle n'en demeure pas moins un élément indispensable au diagnostic. La sensibilité est moyenne, d'environ 50 à 70 %, elle est plus souvent positive sur les biopsies des muqueuses que sur la peau (74).

L'IFD sur peau clivée peut montrer des dépôts immuns le plus souvent sur le versant épidermique (toit de la bulle), mais le versant dermique (plancher de la bulle) peut également être concerné (74,106) ; elle s'avère utile pour la distinguer d'une EBA en l'absence d'anticorps circulant si la fixation du dépôt immun s'opère sur le versant épidermique (toit de la bulle).

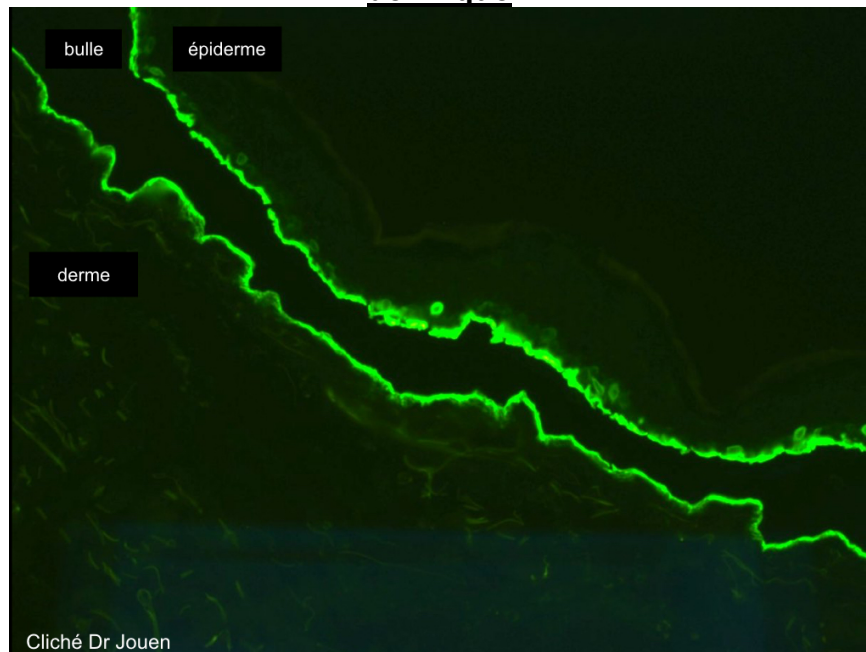
Le risque de cicatrice ou synéchie doit être pris en compte lors de la réalisation de la biopsie, il convient donc d'éviter de devoir les répéter (ce qui reste parfois être nécessaire du fait de la fragilité des bulles ou de la négativité de l'IFD) sur les muqueuses. En priorité et s'il existe des lésions cutanées on réalise une biopsie cutanée, sinon on choisira d'abord une biopsie buccale ou éventuellement génitale avant d'envisager une biopsie conjonctivale.

iii. Sur le plan immunologique

L'IFI en IgG (ou IgA) n'est positive que dans environ 40 à 50 % des cas (74,106,107).

L'IFI sur peau clivée fixe le plus souvent le versant épidermique (toit de la bulle) mais peut également fixer le versant dermique (plancher de la bulle).

Figure 12 : IFI sur peau clivée avec marquage des versants épidermique et dermique

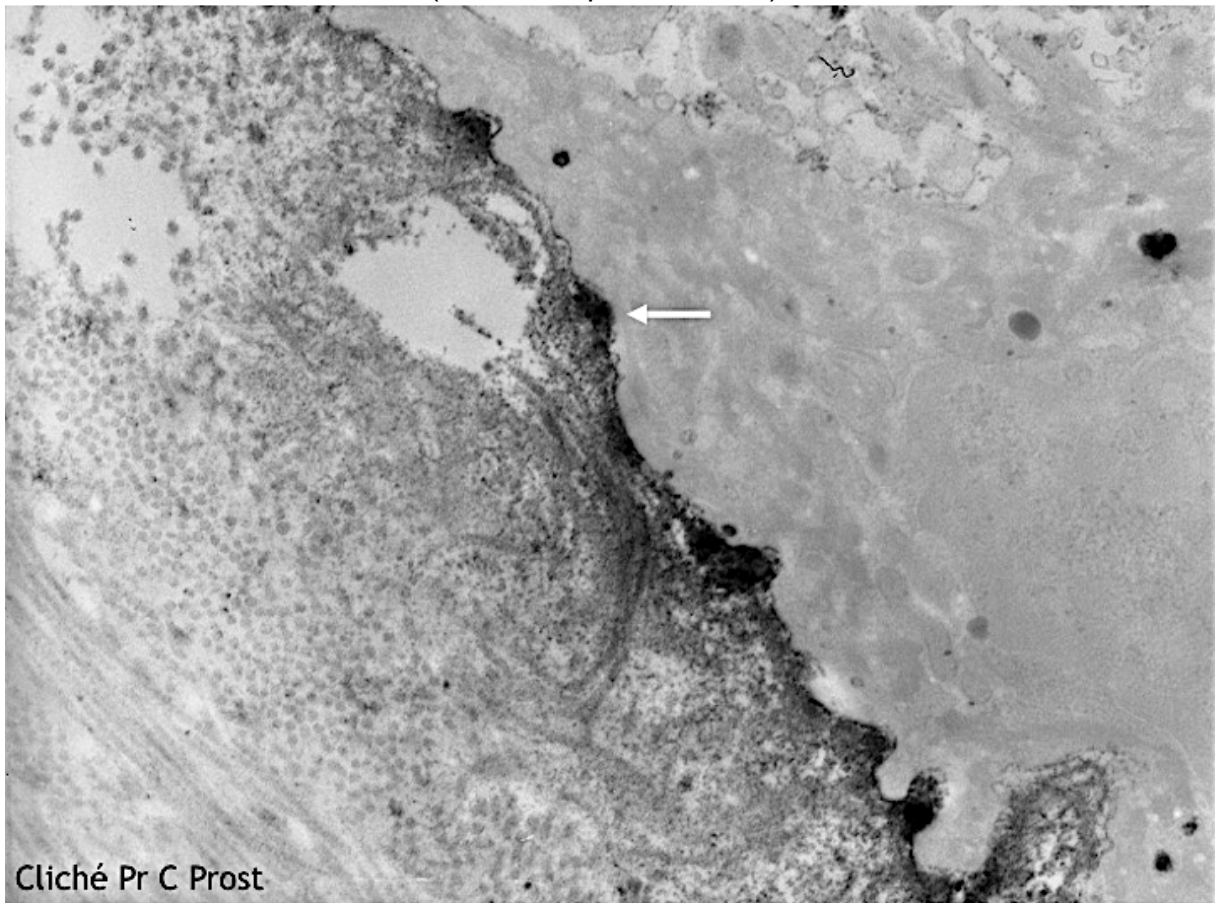


Parmi les tests ELISA de routine, seule BPAG 2 (NC16a) est parfois positive par phénomène de diffusion de l'auto-réactivité (epitope spreading) car l'épitope habituel est à l'extrémité C-terminale. L'ELISA BPAG 1 est classiquement négatif, mais sa positivité n'exclue pas totalement le diagnostic et l'explication est la même que pour BPAG 2 NC16a (epitope spreading). Les autres cibles antigéniques peuvent être recherchées par des techniques non accessibles en routine, réalisées dans les centres de références, tel que l'ELISA laminine 5 (3).

L'immuno-empreinte épidermique ou dermique peut révéler une ou plusieurs bandes caractéristiques : 180 KDa pour BPAG 2 ou des fragments de cette protéine, mais également 145 ou 165 KDa (sous-unité $\alpha 3$) principalement ou 140 KDa (sous-unité $\beta 3$) ou encore 105 KDa (sous-unité $\gamma 2$) pour la laminine 5, enfin 205 ou 160 KDa pour l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ (sous unité $\beta 4$).

L'IME directe montre des dépôts immuns (IgG, IgA, C3) irréguliers à la partie basse de la *lamina lucida* et sur la *lamina densa* (58,74,108). C'est le seul examen qui permet d'authentifier formellement la pemphigoïde des muqueuses.

Figure 13 : IME de pemphigoïde des muqueuses
(flèche : dépôts immuns)



e) Diagnostic

Bien que des critères diagnostiques aient été proposés par un consensus international (109), il n'existe pas de critères validés. Certaines cibles antigéniques lui sont caractéristiques, mais le plus souvent c'est l'antigène BPAG 2 commun avec les autres pemphigoïdes qui est positif. Le seul examen paraclinique qui permet d'authentifier avec certitude cette pemphigoïde est l'IME.

f) Diagnostic différentiel

Il se pose essentiellement avec les autres maladies bulleuses auto-immunes, en particulier avec le pemphigus et la dermatose à IgA linéaire cliniquement ; puis dès l'IFD cutanée réalisée ne restent que l'épidermolyse bulleuse acquise, éventuellement la pemphigoïde classique si elle est atypique.

En cas d'atteinte aiguë, une nécrolyse épidermique toxique ou un érythème polymorphe majeur pourraient se discuter. Enfin, une atteinte buccale ou génitale

isolée peut faire discuter un lichen plan érosif, une atteinte oculaire isolée une conjonctivite fibrosante.

g) Association

Les pemphigoïdes des muqueuses, et surtout celles avec auto-anticorps dirigés contre la laminine 5 (laminine 332, ou encore connue anciennement sous la dénomination épiligine, avec un risque relatif à 6,8), sont connues pour être associées à une néoplasie sous-jacente, en particulier des adénocarcinomes (3,93,94,110). Le diagnostic de la pemphigoïde des muqueuses doit donc faire rechercher un cancer, surtout s'il existe des signes d'appel (74).

h) Pronostic

Il est dominé par le risque de synéchies muqueuses pouvant entraîner un handicap majeur : **la crainte doit être l'atteinte oculaire** qui peut conduire à la cécité.

L'atteinte buccale et pharyngo-laryngée ou œsophagienne peuvent entraîner des difficultés d'alimentation ou de parole, mais peuvent parfois aussi mettre en jeu le pronostic vital (fausse-route, sténose laryngée ou œsophagienne). L'atteinte bronchique est rarissime mais gravissime (111).

i) Traitement

Il est difficile, le but est de prévenir le plus rapidement possible la survenue des complications en particulier les synéchies muqueuses. En cas de nécessité d'intubation oro-trachéale, une majoration du traitement peut être justifiée pour prévenir les synéchies induites. Au traitement spécifique, il faut ajouter le traitement local : hygiène buccale et bains de bouche pour l'atteinte buccale, collyres (lavage oculaire, larmes artificielles, antiseptiques) et pommade à la vitamine A pour le traitement symptomatique de l'atteinte oculaire.

Les mesures générales (prise en charge nutritionnelle et antalgiques) sont également nécessaires.

Enfin, les malades doivent être prévenus qu'il faut consulter en urgence en cas de poussée oculaire (74,107,112).

i. Molécules

– Les immunomodulateurs : dapsons, sulfasalazine, doxycycline

La dapsons est le traitement de première intention, elle permet une réponse complète dans 50 % des cas et une efficacité partielle dans 80 % des cas (113,114). Elle est surtout efficace à la phase inflammatoire, et donne de meilleurs résultats pour l'atteinte buccale (avec un effet relativement rapide en 4 semaines) que pour l'atteinte oculaire (115,116).

La sulfasalazine (SALAZOPYRINE®) a parfois été utilisée avec succès à des posologies de 1 g / jour pouvant s'élever jusqu'à 4 g / jour en cas d'atteinte oculaire (117,118), chez des sujets intolérants à la dapsons. Il est préférable d'effectuer le génotype NAT 2 avant de débiter le traitement, et d'effectuer une surveillance biologique régulière.

La doxycycline semble avoir un effet positif, en particulier sur les douleurs des érosions buccales (douloureuses), mais n'a été testé que sur une petite série (119).

– La corticothérapie

Par voie systémique, elle est surtout utilisée :

- en cas de poussée inflammatoire muqueuse à 0,5 mg / Kg / jour.
- en cas d'atteinte muqueuse sévère (mise en jeu du pronostic oculaire ou du pronostic vital par une atteinte ORL ou œsophagienne à risque) à 1 voire 1,5 mg / Kg / jour.

Les corticoïdes topiques sont utiles pour l'atteinte cutanée (dermocorticoïde à activité très forte type propionate de clobétasol), leur usage est possible sur les muqueuses mais plus délicat au long cours.

– Les autres traitements : immunosuppresseurs et biothérapies

Le cyclophosphamide est le traitement de référence historique des atteintes oculaires sévères (avec pronostic fonctionnel engagé ou à haut risque). Il peut s'administrer par voie intra-veineuse à 0,75 g / m² tous les mois ou par voie orale à la dose de 1 à 3 mg / Kg / jour. Ses effets indésirables fréquents et graves doivent en limiter l'usage et le réserver aux formes les plus sévères (74,107,112,120–122). Chez les malades en âge de procréer, une cryoconservation de gamètes et une

contraception sont indispensables.

Le mycophénolate mofétil (MMF) est également utile dans 70 % des cas (123,124), préférentiellement dans les formes réfractaires sans mise en jeu du pronostic fonctionnel oculaire. Son délai d'action est retardé (6 à 8 semaines).

L'azathioprine (AZA) est une alternative au MMF, elle a été moins évaluée (107,112).

Les immunoglobulines polyvalentes à 2 voire 3 g / Kg sur 2 jours toutes les 3 à 6 semaines sont efficaces, elles ont été testées dans tous les types d'atteinte oculaire avec succès. On note cependant qu'au moins 6 cures (mais souvent plus) sont nécessaires pour contrôler la maladie. Leur efficacité est habituellement suspensive, un arrêt progressif semble préférable. Elles peuvent aider dans les formes réfractaires ou pour juguler une poussée sévère (« passer un cap ») le temps que les autres traitements prennent le relai (90,112,125,126), ou en cas d'infection active comme alternative aux immunosuppresseurs.

L'etanercept (ENBREL ®), anti-TNF α qui bloque son récepteur soluble, à 25 mg 2 fois / semaine en sous-cutané semble être efficace, il a été étudié sur les formes oculaires réfractaires aux autres traitements (cyclophosphamide inclus) (127–130).

Le rituximab (RTX) semble également efficace, il a été étudié dans les formes sévères réfractaires (en particulier oculaire) avec un taux de réponse de 88 %, mais avec une rechute assez rapide pour 45 % des malades avec un délai médian de 4 mois (131).

– Les traitements locaux spécifiques

Pour l'atteinte oculaire, il existe également des options thérapeutiques locales : outre les collyres à la dexaméthasone, on peut utiliser sur avis spécialisé un collyre à la ciclosporine, des injections sous-conjonctivales de mitomycine ou d'interféron- β 2 (112).

Pour l'atteinte cutané, génitale ou buccale, des dermocorticoïdes d'activité forte ou très forte selon la localisation (éventuellement en préparation magistrale avec une base adaptée ou de la prednisone en bain de bouche effervescent pour la localisation buccale) peuvent être prescrits. Le tacrolimus pourrait être une alternative (112).

En cas de synéchies ou brides, il faut envisager un traitement chirurgical.

ii. Stratégie

Les formes non à risque - qu'il soit muqueux (essentiellement oculaire : atteinte majeure ou synéchiante) et vital (atteinte ORL ou œsophagienne) - seront traitées en première intention par la dapsons. En cas d'intolérance, la sulfasalazine voire la doxycycline pourrait être des alternatives. En cas d'échec (forme réfractaire) débute alors l'escalade thérapeutique : corticothérapie générale à 0,5 mg / Kg / jour, MMF. En cas de poussée inflammatoire intercurrente, une courte corticothérapie peut se discuter (112).

Les formes à haut risque oculaire ou à risque vital seront traitées de manière agressive par dapsons associée à la corticothérapie systémique à 1 ou 1,5 mg / Kg / jour. En cas de forme réfractaire, on ajoutera rapidement du cyclophosphamide, de l'etanercept ou du rituximab. Les immunoglobulines polyvalentes ont également leur place dans les formes sévères ou réfractaires (112).

Les formes cutanées peuvent bénéficier en parallèle d'un traitement par dermocorticoïdes (112).

3. La pemphigoïde gravidique (pemphigoïde de la grossesse, ou pemphigoides gestationis)

Le terme d'herpes gestationis, trompeur, doit être abandonné.

a) Epidémiologie

Elle est rare, estimée entre 1 / 10 000 à 1 / 50 000 grossesses (132). Une association avec les dysthyroïdies a été suggérée (133).

b) Physiopathologie

La cible antigénique est BPAG 2 via les épitopes du domaine NC16a (36). BPAG 2 est présent sur le placenta (jonction entre l'amnios et le trophoblaste). La pemphigoïde survient par rupture de tolérance immunologique avec le fœtus, souvent sur un terrain génétiquement prédisposé (HLA DR3 ou DR4). Le complément et les hormones féminines semblent jouer un rôle important. A noter que les auto-anticorps maternels passent la barrière placentaire (134).

c) Clinique

Elle débute habituellement au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse, une apparition au 1er trimestre ou en post-partum est plus rare. L'atteinte débute classiquement à l'abdomen, en particulier dans la zone **ombilicale**. Pour le reste, elle empreinte à la pemphigoïde classique.

Elle cède dans les semaines qui suivent la grossesse, après souvent une aggravation transitoire dans les jours qui suivent l'accouchement (132,134).

Figure 14 : Pemphigoïde gravidique



d) Examens paracliniques

Le tableau est superposable à celui de la pemphigoïde classique, hormis :

- l'IFD, qui montre constamment un dépôt de C3, les IgG ne sont présente que dans 30 à 70 % des cas (36,132).
- l'IFI qui est positive dans 90 % des cas. L'ELISA et l'immuno-empreinte ne montrent habituellement que la présence de BPAG 2, sans BPAG 1. La recherche d'anticorps anti-BPAG 2 (NC16a) par ELISA peut s'avérer utile au diagnostic, la sensibilité est excellent puisqu'elle est positive dans 95 % des cas (135).

e) Diagnostic différentiel

Il s'agit essentiellement de l'éruption polymorphe de la grossesse, nettement

plus fréquente. Une IFD (en l'absence de corticothérapie locale ou générale préalable) permet de les distinguer.

f) Pronostic et devenir

Le pronostic maternel est excellent. La pemphigoïde cède après la grossesse, ne s'autonomise qu'exceptionnellement. Elle récidive cependant fréquemment lors de grossesses ultérieures (50 à 70 % des cas), souvent plus précoce et sévère.

Le pronostic foetal est dominé par l'hypotrophie (risque non majorée par la corticothérapie générale) et la prématurité. Il n'y a pas de sur-risque de mort foetale décrit. Une éruption transitoire de type pemphigoïde est possible dans environ 5 % des cas dans les premiers jours de vie, elle cède spontanément (132,134).

g) Traitement

La corticothérapie est le traitement de choix. Elle peut être locale ou générale, selon l'étendue des lésions (136), éventuellement renforcée autour du terme de manière transitoire. La décroissance se poursuit après l'accouchement.

Une surveillance foetale échographique est nécessaire. Les oestro-progestatifs sont théoriquement déconseillés par la suite.

Une grossesse ultérieure est possible mais la patiente doit être prévenue du risque de récurrence (137).

4. La pemphigoïde anti-p200

a) Epidémiologie

Elle est très rare. Elle touche les sujets âgés (138) mais aussi des sujets d'âge moyen (139), l'âge médian est autour de 70 ans (140).

b) Physiopathologie

La pemphigoïde anti-p200 (141) a pour cible antigénique la sous-unité $\gamma 1$ des laminines (142) (commune aux laminines 6, 7 et 10 présentes à la jonction dermo-épidermique (140,143)) qui se trouve à la partie haute de la *lamina densa* avec une portion à la partie basse de la *lamina lucida*, l'épitope principal est situé à sa portion

C-terminale dans la *lamina densa*. Même si pathogénie des auto-anticorps anti-laminine $\gamma 1$ est établie, le mécanisme n'est pas clairement élucidé (140,144). Le clivage se fait entre la *lamina lucida* et la *lamina densa* par dégranulation des PNN (145).

c) Clinique

Elle est cliniquement polymorphe, l'aspect est proche de la pemphigoïde classique mais avec une atteinte muqueuse sans atteinte oculaire dans environ 50 % des cas (138,139) et une éventuellement une atteinte dyshidrosique fréquente (139), les lésions cicatricielles sont inhabituelles.

L'évolution est préoccupante, avec une résistance thérapeutique marquée et un taux de décès similaire à celui de la pemphigoïde classique (138).

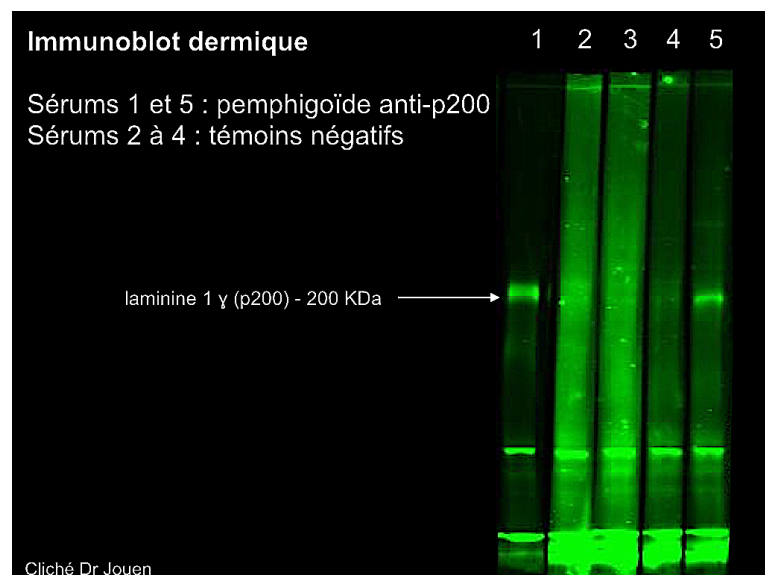
d) Examens paracliniques

Il existe moins fréquemment une éosinophilie sanguine que pour la pemphigoïde classique.

A l'examen histologique, il existe un infiltrat neutrophilique important (139,140,145).

L'IFI sur peau clivée fixe sur le versant dermique (139–141) (voire épidermique selon la technique (138)). Le blot dermique (voire épidermique (138)) est positif à une bande de 200 KDa (138–141) qui correspond à la sous-unité $\gamma 1$ des laminines (142) ; des ELISA p200 ont été développés (2) mais ne sont pas d'usage courant.

Figure 15 : immunoblot dermique de pemphigoïde anti-p200



L'IME montre des dépôts immuns à la partie la plus basse de la *lamina lucida*, distincts des hémidesmosomes (141,145).

e) Diagnostic

En pratique, seule l'immuno-empreinte sur extrait dermique (ou parfois épidermique) peut donc en apporter le diagnostic, une IFI positive sur le versant dermique est évocatrice. L'IME la distingue des autres DBAI sous-épidermiques si les explorations immunologiques sont négatives.

f) Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels sont la pemphigoïde classique, la pemphigoïde des muqueuses ou l'EBA.

g) Association

Il n'y a pas d'association clairement établie hormis éventuellement le psoriasis observée au Japon (146), les comorbidités neuro-dégénératives ne semblent pas être associées (138).

h) Traitement

Il n'y a pas d'attitude codifiée. La corticothérapie orale est souvent utilisée (138–140). La dapsonsé semble être un traitement particulièrement intéressant (140,147), logique au vu de l'implication des PNN dans les lésions, mais régulièrement insuffisant (138,139,148).

B. La dermatose à immunoglobuline A linéaire (DIGAL)

Son individualisation en tant qu'entité clinico-immunologique est de plus en plus discutée. On peut la démembrer en ré-intégrant chacune des composantes (cibles antigéniques) dans l'entité respectivement habituelle non IgA (149) : les pemphigoïdes à IgA (150,151), la pemphigoïde anti-p200 à IgA (152), voire même l'EBA à IgA (153). Seule reste une entité pouvant être individualisée comme une forme particulière de pemphigoïde, la pemphigoïde à IgA anti-LAD 1.

1. Epidémiologie

Elle est rare, estimée à moins de 1 cas / million d'habitants / an.

Elle peut survenir à tout âge, mais avec 2 pics de fréquence : l'un dans l'enfance et l'autre vers 60 ans. C'est la DBAI la plus fréquente chez l'enfant (154) .

2. Physiopathologie

La cible antigénique la plus fréquemment rencontrée est un fragment de BPAG 2 dénommé LAD 1, parfois un autre appelé LAD 97 ; mais tous les constituants de la jonction dermo-épidermique peuvent être concernés comme BPAG 1, p200 ou le collagène VII (149). Il existe un terrain génétique favorisant (allèles HLA Cw7, B8, DR3, DQ2). Les auto-anticorps développés sont des IgA1. La fixation des auto-anticorps sur leur cible induit un chimiotactisme et une activation des PNN (154).

3. Clinique

Elle réalise une éruption bulleuse purigineuse, faite de bulles tendues à liquide clair qui se regroupent typiquement avec un aspect polycyclique « en rosette », posées sur une base inflammatoire. Il peut parfois exister de plus larges placards inflammatoires. La cicatrisation se fait sans cicatrices. L'éruption prédomine au tronc et aux membres, une atteinte buccale est possible, les autres topographies sont habituellement épargnées.

On distingue la forme de l'enfant, plus brutale et monomorphe avec atteinte du siège typique, de celle de l'adulte plus subaiguë et polymorphe (154,155).

Figure 16 : DIGAL (aspect de bulles en rosette)



4. Examens paracliniques

Histologiquement, il existe un infiltrat à PNN prédominant, rarement associé à des PNE. L'IFD montre un dépôt linéaire le long de la membrane basale épidermique d'IgA parfois associé à du C3 voire des IgG.

L'IFI anti-membrane basale dermo-épidermique en IgA est positive dans seulement 10 % des cas environ. L'IFI en IgA sur peau clivée est plus sensible, jusqu'à 50 %, et fixe surtout sur le versant épidermique (toit de la bulle) mais une fixation sur le versant dermique (plancher de la bulle) est possible, les deux peuvent s'associer.

L'immuno-empreinte épidermique en IgA montre typiquement une bande à 120 (correspondant à LAD 1) ou à 97 KDa (correspondant à LAD 97), mais il peut exister une positivité des bandes à l'immuno-empreinte en IgA de 180 KDa (151) ou 230 KDa (150) pour le substrat épidermique et 290 KDa (153) voire 200 KDa (152) pour le substrat dermique.

En ELISA IgA, BPAG 2 et plus rarement BPAG 1 peuvent être positifs (149).

L'IME directe montre des dépôts d'IgA typiquement présents sur la *lamina lucida*, avec une image en miroir (dépôts de chaque côté de la *lamina densa* séparés par un espace clair) qui est alors caractéristique lorsqu'elle est présente ; mais ils peuvent également être vus sur les hémidesmosomes à la membrane cytoplasmique, à la *lamina densa* ou sous la *lamina densa* (154,156).

5. Associations

Une association est possible mais n'est pas obligatoire. Une prise de médicament considéré comme inducteur doit être recherchée. On citera entre autres : la **vancomycine** surtout, les pénicillines, les diurétiques, les antiépileptiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, etc.. Dans d'autres cas, ce sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (hormis la maladie cœliaque) qui sont associées. Il n'y a pas de sur-risque de néoplasie démontré mais certains cas de cancer ou surtout de lympho-proliférations peuvent être associés. Leur recherche peut être justifiée sur signe d'appel. Un facteur déclenchant infectieux est possible, notamment chez l'enfant. Un cas associé à une maladie de Berger (néphropathie à IgA) a été rapporté (154,157).

6. Diagnostic

Un dépôt jonctionnel d'IgA linéaire en IFD signe le diagnostic, il est suffisant. Il faut systématiquement rechercher un médicament inducteur, voire une maladie associée.

7. Diagnostic différentiel

Il se pose essentiellement avec les autres DBAI sous-épidermiques, sinon avec les toxidermies type nécrolyse épidermique toxique ou l'érythème polymorphe.

8. Traitement

La dapsons est le traitement de référence, la plupart du temps efficace rapidement. Si elle est contre-indiquée ou mal tolérée, la sulfasalazine peut être employée. En cas d'échec, une corticothérapie systémique de 0,5 à 1 g /Kg / jour peut être associée. Des dermocorticoïdes peuvent être utilisés initialement pour aider à contrôler la poussée.

Dans le cas d'un médicament inducteur, ce dernier doit être arrêté (155,158).

C. L'épidermolyse bulleuse acquise

1. Epidémiologie

C'est une DBAI très rare, son incidence est estimée à 0,3 cas / million d'habitants / an. Elle peut survenir à tout âge, mais l'âge moyen est d'environ 50 ans. Il existe une discrète prédominance féminine (sexe-ratio 1/1,5) (159).

2. Physiopathologie

La cible antigénique est le collagène VII. Sur un terrain génétique prédisposé (notamment avec les allèles HLA DR2 ou DR5), il se produit une auto-immunisation qui induit une réponse lymphocytaire B avec production d'auto-anticorps et T. L'atteinte des fibrilles d'ancrage dermique induit une fragilisation de la jonction dermo-épidermique à sa partie la plus profonde responsable du clivage sous-épidermique, et d'une évolution fibrosante lors de la cicatrisation (159).

3. Clinique

L'éruption est faite de vésicules ou bulles cutanées tendues, parfois associées à une fragilité cutanée touchant alors les zones de frottement, associées à des bulles ou érosions muqueuses. La cicatrisation laisse place à des grains de milium ou des cicatrices atrophiques sur la peau, une alopécie cicatricielle est possible au cuir chevelu, il peut même exister des dystrophies unguéales dans les formes sévères. Aux muqueuses, des brides ou synéchies et des sténoses peuvent survenir. Les placards inflammatoires ou pseudo-urticariens sont inconstants. L'atteinte buccale se localise préférentiellement sur les lèvres et la langue (159).

Deux formes sont habituellement décrites :

- la forme classique, où des vésiculo-bulles apparaissent sans placards inflammatoires sous-jacents, avec une fragilité cutanée et une éruption prédominant sur les faces d'extension des membres et aux zones de frottements principalement, avec apparition secondaire de grains de milium et cicatrices, l'atteinte muqueuse est rare.
- la forme inflammatoire, où les bulles surviennent sur des placards inflammatoires, elle est prurigineuse, l'atteinte est diffuse.

On peut y ajouter :

- la forme muqueuse.
- la forme de type Brunsting-Perry (104,159).

Figure 17 : forme inflammatoire d'EBA



L'évolution est chronique, souvent réfractaire aux traitements.

Le pronostic est surtout lié aux complications muqueuses en particulier oculaires, ORL et œsophagiennes, semblables aux pemphigoïdes des muqueuses cicatricielles.

4. Examens paracliniques

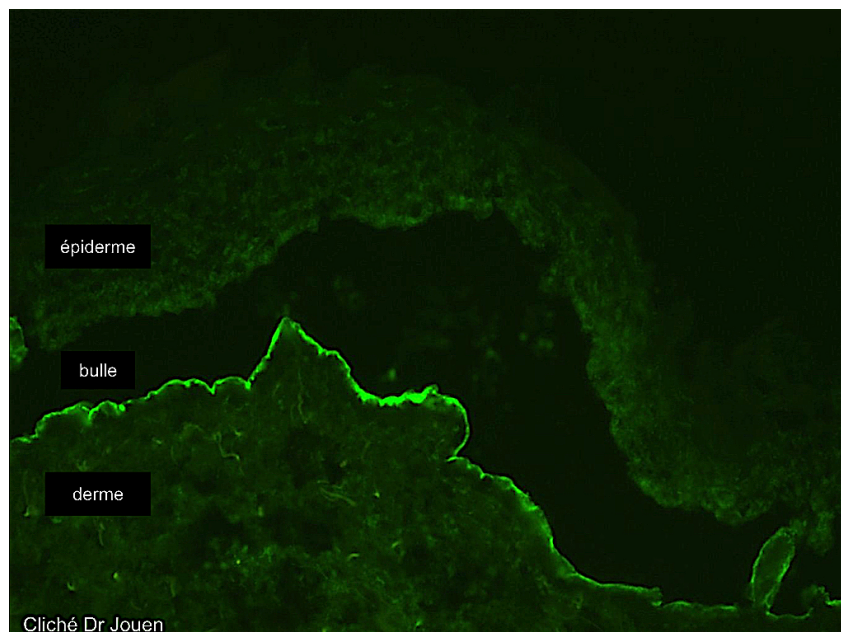
Biologiquement, une éosinophilie sanguine est possible.

L'histologie montre un infiltrat dermique inflammatoire variable, proportionnel à la forme clinique, fait de PNN parfois accompagnés de PNE. Il peut exister une fibrose dermique.

L'IFD montre des dépôts linéaires le long de la membrane basale épidermique, des IgG seules (sans C3) sont souvent observés bien que d'autres types d'Ig sont parfois présentes. En peau clivée, le versant dermique est marqué, cet examen est particulièrement utile dans les formes séro-négatives.

L'IFI a une sensibilité variable, d'environ 40 % (de 25 à 80 % selon la forme clinique classique ou inflammatoire), à des titres souvent bas. En peau clivée, la sensibilité augmente et la fluorescence s'observe sur le versant dermique.

Figure 18 : IFI sur peau clivée avec marquage du versant dermique

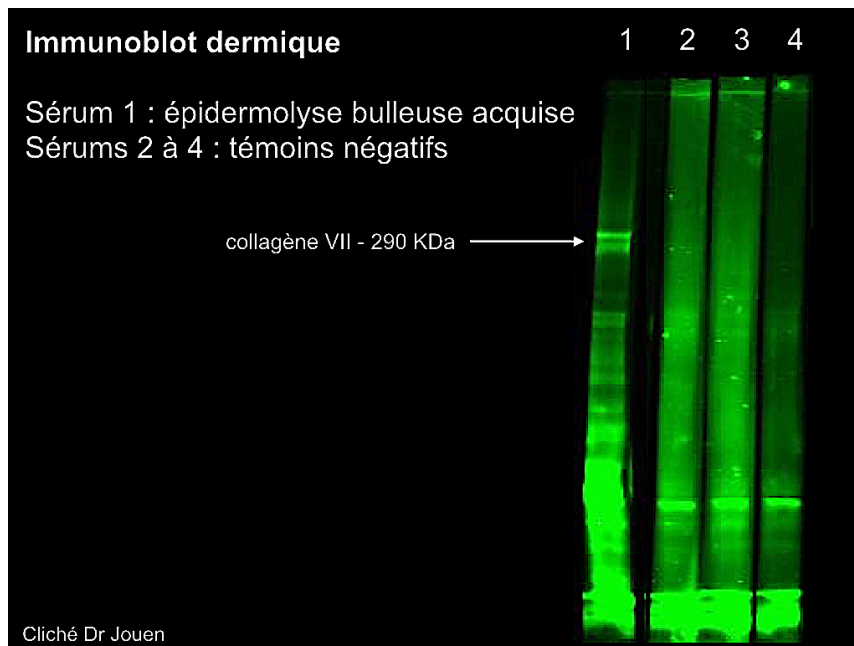


L'ELISA anti-collagène VII NC1 a une sensibilité de 70 % et une spécificité de 95 %, le titre n'est pas corrélé à la sévérité.

L'immuno-empreinte dermique montre une bande à 290 KDa (correspondant à la chaîne α du collagène VII) ou à 145 KDa (correspondant à la portion globulaire qui

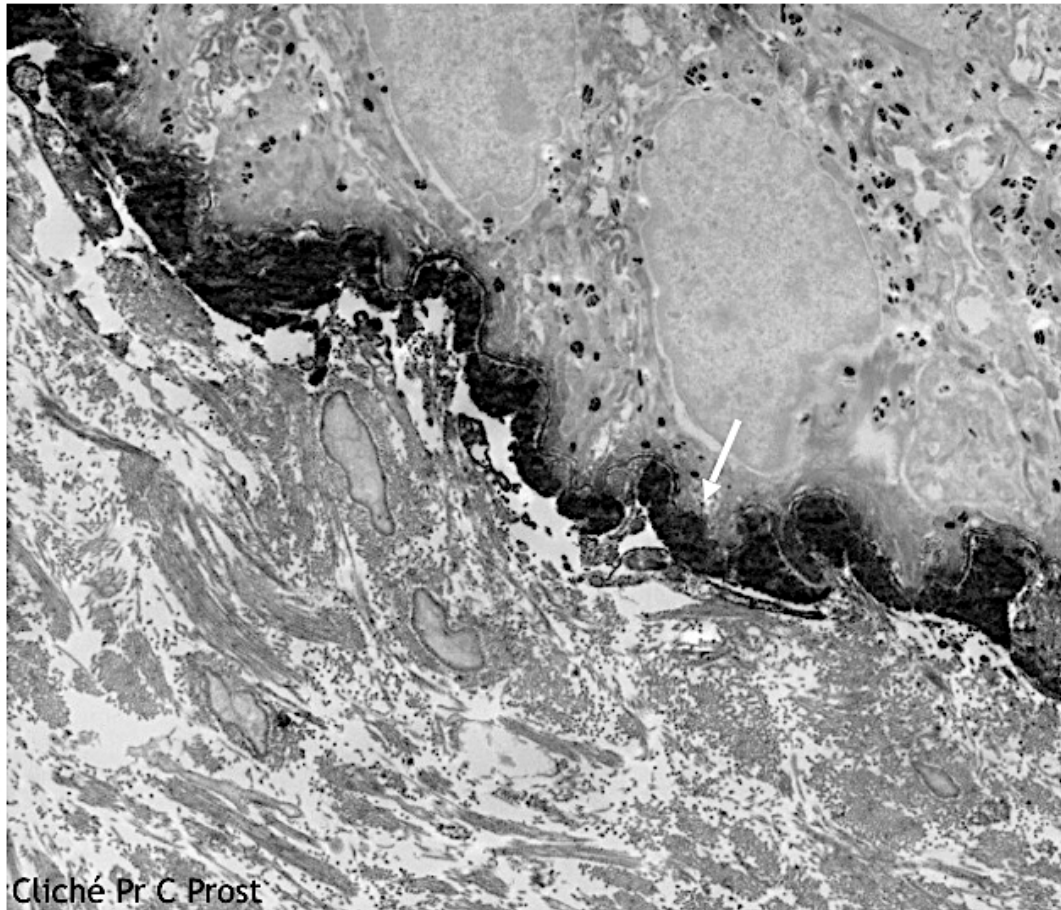
comporte le domaine NC1) avec une sensibilité de 60 à 80 %.

Figure 19 : immunoblot dermique d'EBA



L'IME directe montre des dépôts immuns sous la *lamina densa* et parfois à sa partie inférieure, sur la zone correspondant aux fibrilles d'ancrage (159).

Figure 20 : IME d'EBA (flèche : dépôts immuns)



5. Diagnostic différentiel

Il se pose principalement avec les autres DBAI sous-épidermiques : pemphigoïde classique pour la forme inflammatoire, pemphigoïde des muqueuses ou anti-p200 pour la forme muqueuse. Le lupus vésiculo-bulleux se différencie par la présence des critères de lupus et l'absence d'atteinte cicatricielle, mais la cible antigénique est également le collagène VII. L'aspect de la forme non inflammatoire est cliniquement proche de l'épidermolyse bulleuse héréditaire de type dystrophique mais l'âge de survenue permet de les distinguer sans difficulté, ou avec la porphyrie cutanée tardive.

6. Associations

Une maladie associée est à rechercher.

Il s'agit d'abord des maladies chroniques inflammatoires des intestins, notamment la **maladie de Crohn** (25 % des cas). Ensuite, des hémopathies ou des néoplasies ont été décrites en association, rarement des endocrinopathies ou maladies auto-immunes (157,159).

7. Traitement

Le traitement est difficile.

Les dermocorticoïdes sont utiles en complément des traitements systémiques, de préférence lors des poussées ou pour les formes localisées.

La corticothérapie systémique est peu efficace seule, menant à une corticodépendance. Elle s'envisage surtout en traitement de sauvetage (notamment œdème laryngé sur lésions du carrefour).

La **dapsone** voire la **colchicine** ou la salazopyrine peuvent être efficaces. Il s'agit du traitement des formes peu sévères et peut être associé aux autres traitements dans les formes sévères.

La **ciclosporine** est l'immunosuppresseur conventionnel le plus efficace et avec un effet rapidement obtenu, elle est indiquée dans les formes sévères ou résistantes. Le MMF est décevant mais peut être tenté dans les formes résistantes non sévères.

Les immunoglobulines polyvalentes sont efficaces, indiquées dans les formes

sévères.

Le RTX est efficace, indiqué dans les formes sévères réfractaires ou résistantes.

La photo-chimiothérapie extra-corporelle est d'intérêt anecdotique, elle a été tentée dans des formes réfractaires.

Les traumatismes et frottements doivent être prévenus ; les interventions chirurgicales ou intubations doivent être évitées en cas de maladie non contrôlée, si elles sont impérative une majoration du traitement de fond est nécessaire (159,160).

D. La dermatite herpétiforme

1. Epidémiologie

C'est une DBAI rare, à l'incidence estimée à 10 cas / million d'habitants / an.

Elle touche préférentiellement les adultes jeunes, l'âge moyen au diagnostic est de 40 ans, les cas pédiatriques avant 10 ans sont exceptionnels (161).

2. Physiopathologie

La cible antigénique est la transglutaminase épidermique. La transglutaminase est une enzyme qui présente 9 isoformes selon l'organe concerné. Il existe un terrain génétique prédisposant (HLA-DQ2 ou HLA-DQ8). Une activation lymphocytaire T reconnaît un épitope du couple fragment de gluten non digéré - transglutaminase tissulaire, ce qui aboutit à la synthèse d'auto-anticorps (IgA anti-gliadine puis anti-transglutaminase). De par la similitude antigénique entre les isoenzymes tissulaire et épidermique, celle-ci peut alors devenir une cible antigénique. La fixation des auto-anticorps sur la transglutaminase épidermique induit un afflux, un regroupement et une activation des PNN aboutissant à une réaction inflammatoire, la formation de micro-abcès et d'un clivage jonctionnel (161,162).

3. Clinique

Elle réalise une éruption érythémateuse papulo-vésiculeuse extrêmement prurigineuse, donc rapidement érosive, avec des placards typiquement polycycliques circinés « herpétiforme » qui prédominent à la face d'extension des membres ainsi

qu'aux lombes et fesses. L'atteinte muqueuse est très rare (161).

Figure 21 : dermatite herpétiforme



4. Biologie, histologie et immunologie

L'histologie montre un infiltrat à PNN au sommet des papilles dermiques souvent groupés en micro-abcès, ainsi qu'un infiltrat lymphocytaire péri-capillaire. L'IFD montre des dépôts discontinus granuleux au sommet des papilles dermiques ou sur la membrane basale en IgA et en C3, mais elle peut parfois être négative.

L'immunologie est particulière : l'IFI anti-membrane basale épidermique est toujours négative. Il n'y a pas d'ELISA de routine pour rechercher l'IgA anti-transglutaminase épidermique mais la recherche d'anticorps (IgA et/ou IgG) de la maladie cœliaque est positive dans 80 % des cas environ : anti-transglutaminase tissulaire, anticorps anti-endomysium (161).

5. Association

Elle est très fortement associée à la **maladie cœliaque** (entéropathie au gluten) qui doit systématiquement être recherchée (présente dans au moins 75 % des cas), un bilan de carence devra également être réalisé. Le risque évolutif principal de la maladie cœliaque est la survenue d'un lymphome non Hodgkinien digestif, le plus

souvent de type MALT.

D'autres maladies auto-immunes ont également été rapportées en association à la dermatite herpétiforme, sans étude épidémiologique prospective pour le prouver et surtout sans commune mesure avec le maladie cœliaque (157,161).

6. Diagnostic

L'IFD, si elle est positive, permet de fortement suspecter le diagnostic mais peut parfois hésiter avec une DIGAL. La **recherche de maladie cœliaque doit y être systématique même en l'absence de symptômes**, par le dosage des anticorps de l'entéropathie au gluten : anticorps IgA anti-transglutaminase +/- anti-endomysium (et s'ils sont négatifs ou s'il existe un déficit en IgA, recherche des anticorps en IgG) (162) ainsi que la réalisation d'une endoscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsies (161). Le régime sans gluten est un test thérapeutique.

7. Traitement

Il repose sur l'éviction stricte du gluten par un régime qui doit être poursuivi à vie. On y associe pendant les premiers mois de la dapsoné qui est habituellement efficace et suffisante, elle peut être remplacée par la sulfasalazine en cas d'intolérance ou contre-indication. Le traitement médicamenteux ne pourra être arrêté qu'après négativation des auto-anticorps voire des biopsies après au moins 1 an (161,163).

IV. Contexte

Les DBAI sous-épidermiques sont multiples, avec chacune leurs lots de problématiques spécifiques. Elles sont dominées par la pemphigoïde, qui n'est pas une maladie rare chez le sujet âgé elle demeure sévère, potentiellement invalidante voire mortelle. Il s'agit un motif habituel d'admission dans nos Services hospitaliers de Dermatologie.

Ces maladies ont des signes en commun et des présentations qui peuvent se

chevaucher, elles sont donc parfois difficiles à différencier. L'expertise clinique hospitalière est alors utile. L'IFD cutanée pose rapidement le diagnostic de DBAI sous-épidermique et permet de distinguer la DIGAL et la dermatite herpétiforme des autres. La pemphigoïde gravidique est clairement à part de part son contexte de survenue et son évolution, dépendant de l'état gravidique, transitoire. Reste à distinguer les autres pemphigoïdes et l'EBA. Pour les cas difficiles, les techniques immunologiques récentes permettent un meilleur accompagnement du clinicien pour la prise en charge de ces DBAI sous-épidermiques. Mais leur apport est en pratique parfois insuffisant pour répondre à toutes les situations ; le recours à l'IME, technique de référence permettant un diagnostic de certitude, peut alors s'envisager. Il s'agit d'une technique lourde à mettre en œuvre et qui n'est disponible que dans quelques centres, principalement les Centres de Référence.

Il existe peu de données dans la littérature sur les formes atypiques de DBAI sous-épidermiques. La littérature fait plus souvent état des variantes cliniques de pemphigoïdes avec un polymorphisme clinico-immunologique déjà souligné (43,30,164) plutôt que des difficultés diagnostiques à différencier les pemphigoïdes entre-elles et de l'EBA. On trouve également peu d'études qui se soient intéressées à identifier des liens entre profil clinique et immunologique, sinon que de montrer l'ELISA BPAG 2 comme facteur pronostic péjoratif, contrairement à l'ELISA BPAG 1 (55,56,67). De plus, reconnaître des profils cliniques et évolutifs, biologiques ou immunologiques particuliers permettrait de mieux cibler et optimiser la prise en charge.

L'aspect thérapeutique soulève également de multiples problématiques. Les malades les plus difficiles à gérer nécessitent le recours à une structure hospitalière du fait de la lourdeur des soins et pansements, la décompensation fréquente de tares associées, mais aussi pour la gestion de traitements nécessairement plus lourds dans les formes sévères. Dans la population habituellement âgée et fragile concernée par les DBAI sous-épidermiques et surtout les pemphigoïdes, la mise en route de tels traitements est délicate : ces maladies sont grevées d'une mortalité importante, tout comme les traitements immunosuppresseurs, ce qui laisse peu de marge de manœuvre. Le traitement de ces maladies chroniques est difficile, l'évolution souvent émaillée de rechutes. L'élargissement de l'arsenal thérapeutique est lent car les essais thérapeutiques sont complexes à mettre en place, peu de

traitements sont donc clairement validés et recommandés (47,59,107,112,160). Ce qui fait que les Services hospitaliers sont parfois amenés à prescrire des thérapeutiques moins établies. Les études sur les malades tels que nous les rencontrons (étude dite « en vraie vie ») sont rares, car ces patients sont souvent difficiles à suivre et l'observance est aléatoire surtout pour les dermocorticoïdes (165) qui sont la base du traitement. Une analyse des habitudes de prescriptions et de leurs effets, tant en termes d'efficacité que de tolérance, serait donc précieuse.

Un état des lieux sur les DBAI sous-épidermiques rencontrées dans notre Service hospitalier et les problématiques rencontrées au quotidien nous a semblé intéressant pour établir des profils de malades particuliers, avec leur lot de questions respectifs. Cela permettra également une évaluation critique et constructive des habitudes de prescription, tant pour l'exploration immunologique que pour la stratégie thérapeutique mise en œuvre.

V. Objectifs

A. Primaire

L'objectif principal de ce travail est de décrire les DBAI sous-épidermiques adultes hospitalisées dans le Service de Dermatologie de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul à Lille de 2013 à 2015.

B. Secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- de décrire et comparer certains groupes cliniques particuliers.
- de rechercher des caractéristiques associées à une cause possiblement inductrice et de les comparer aux formes cliniques.
- d'analyser les pratiques : parcours médical, habitudes de prescription des explorations immunologiques et des traitements systémiques.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, de cohorte, qui concerne les malades adultes successivement hospitalisés dans le Service de Dermatologie de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul à Lille du 1er Janvier 2013 au 31 Décembre 2015, avec comme diagnostic final une DBAI sous-épidermique.

I. Population

A. Recrutement

Le recrutement s'est fait par un médecin du Département d'Information Médicale (DIM) à partir des codages informatiques suivant selon la 10e classification internationale des maladies :

- « pemphigoïde » (L12) sous-divisées en « pemphigoïde bulleux » (L120), « pemphigoïde cicatriciel » (L121), « autres pemphigoïdes » (L128), « pemphigoïde, sans précision » (L129), « dermatose à IgA linéaire » (L108), « dermatite herpétiforme » (L131), et « épidermolyse bulleuse acquise » (L123).
- « autres dermatoses bulleuses » (L13) comprenant pour ce qui nous intéresse « autres dermatoses bulleuses précisées » (L138), « dermatose bulleuse, sans précision » (L139)
- mais également « pemphigus » (L10), afin de ne pas exclure de cas qui aurait été coté à tort ainsi.

B. Critères d'inclusion et d'exclusion

Etaient inclus les cas qui avaient les critères suivants :

- un diagnostic retenu parmi celui de DBAI sous-épidermique avec :
 - une clinique évocatrice et compatible (prurit ou éruption prurigineuse souvent diffuse et bulleuse)
 - au moins un argument immunologique correspondant avec la dermatose bulleuse sous-épidermique en question parmi IFD (marquage jonctionnel), IFI sur peau clivée, ELISA ou blot. L'IFI standard n'était pas suffisante.
- un âge d'au moins 18 ans.

Etaient exclus :

- les cas de pemphigus avérés.
- les cas ayant les principales données manquantes.

II. Données

A. Variables analysées

Les données suivantes ont été recueillies (primaires ou brutes) :

- des données démographiques : l'âge, le sexe
- les caractéristiques cliniques :
 - les comorbidités (pathologies neuro-dégénératives, maladies cardiovasculaires, diabète, psoriasis, obésité, insuffisance rénale chronique, néoplasies en rémission, hépatopathie chronique connue)
 - les signes présentés : bulle et leur nombre (lorsque renseigné), érosions, placards inflammatoires (présence ou non) et leur type (pseudo-urticarien, eczématiforme, non spécifique), prurit, lésions cicatricielles (cicatrice, grain de milium).

- la topographie de l'atteinte : tronc, membres, palmo-plantaire, céphalique, buccale, génitale, ORL, œsophagienne, oculaire.
- le type clinique : bulleuse typique exclusive, pré-bulleuse, à type de prurigo, à type d'érosions prédominantes, à type d'ulcères de jambe, dyshidrosique prédominante, cicatricielle comme seule atypie, céphalique comme seule atypie, buccale comme seule atypie, muqueuse extra-buccale.
- des données évolutives, recueillies jusque Mai 2016 :
 - avant diagnostic : le délai avant diagnostic, le nombre d'avis avant diagnostic, le diagnostic préalablement évoqué.
 - sous traitement : résistance thérapeutique, le type d'échec thérapeutique (absence de contrôle de la poussée, absence de contrôle prolongé, rechute), le nombre de rechutes.
 - complications : les infections cutanées ou autres, les troubles hydro-électrolytiques, les synéchies, la décompensation de diabète, l'anémie, une manifestation thrombo-embolique veineuse, la survenue d'escarre, le décès.
- des données thérapeutiques :
 - le(s) traitement(s) utilisé(s) : propionate de clobétasol seul, corticothérapie orale, MTX, dapsons, doxycycline, MMF, AZA, RTX.
 - pour chaque traitement autre que le propionate de clobétasol : la ligne thérapeutique à laquelle il a été utilisé, l'utilisation d'un traitement systémique d'emblée.
 - la survenue d'effet indésirable pour chaque traitement sus-cité et le type (atrophie, déséquilibre de diabète, Cushing, cataracte, infection, événement thromboembolique veineux, hépatite, anémie et/ou méthémoglobinémie, lymphopénie, thrombopénie, décès); la nécessité d'arrêter le traitement.
 - une situation d'impasse thérapeutique.
- la possibilité d'une association pathologique : médicament potentiellement inducteur (en particulier gliptines, diurétiques, antipsychotiques, antidépresseurs et antiépileptiques), cancer ou hémopathie, gale préalable récente, maladie auto-immune.
- des données biologiques et histologiques : présence d'une éosinophilie

sanguine et le chiffre, présence d'une neutrophilie sanguine, présence d'un infiltrat éosinophilique histologique, présence d'un infiltrat neutrophilique histologique, présence d'une dénutrition selon l'albuminémie (dénutrition présente, dénutrition sévère, chiffre d'albuminémie).

- des données immunologiques : positivité de l'IFD et le type (IgG seul, C3 seul, IgG et C3), positivité de l'IFI sur membrane basale épidermique, positivité de l'IFI sur membrane basale épidermique en peau clivée sur le versant épidermique et/ou dermique, cible antigénique identifiée (BPAG 1, BPAG 2, p200, collagène VII, autres), positivité ainsi que le titre des ELISA BPAG 1 et BPAG 2, positivité du blot épidermique et la cible (BPAG 1 et/ou BPAG 2 ou autre), positivité de l'ELISA collagène VII, positivité du blot dermique (p200, collagène VII ou autre), recherche de pemphigus par IFI sur substance épidermique.
- des données du diagnostic : diagnostic évoqué, retenu, non exclu.
- des données du parcours médical : nombre d'avis préalable, diagnostic préalablement évoqué, délai d'évolution avant diagnostic.
- des données de recueil : suivi disponible, suivi complet jusqu'au décès.

Certaines de ces données ont été combinées pour obtenir des données secondaires :

- analyse du diagnostic : critères de Vaillant présents, difficultés diagnostiques, utilité des tests immunologiques ELISA et blots.
- analyse des traitements : utilité de la dapsone et du MTX.
- concordance concernant les cibles antigéniques de l'ELISA BPAG 1 ou 2 et du blot épidermique.

B. Définitions des variables

Concernant l'âge : était considéré comme « jeune » un malade de < 70 ans, et comme « âgé » un malade de ≥ 70 ans.

Concernant les types cliniques : étaient considéré comme :

- bulleuse typique la pemphigoïde qui présente une éruption bulleuse sans autre caractéristique particulière (dyshidrosique, pseudo-ulcère) et n'a aucune atypie.
- bulleuse dyshidrosique la pemphigoïde avec une atteinte palmo-plantaire prédominante.
- pseudo-ulcère la pemphigoïde ayant des érosions et éventuellement de rares bulles localisées aux jambes de manière isolée.
- prurigo la pemphigoïde ayant eu une présentation à type de prurigo lors du diagnostic (avant éventuellement de devenir bulleuse par la suite), et exclu les formes dites pré-bulleuses.
- pré-bulleuse la pemphigoïde avec présence de placards inflammatoires sans bulle, et exclue les formes de prurigo.
- buccale la pemphigoïde avec atteinte buccale sans autre atypie. Il en est de même pour les dénominations muqueuse non buccale, céphalique, cicatricielle qui sont sans autre atypie.

Concernant l'évolution : étaient considérées comme :

- résistante : ≥ 2 rechutes (sous ou sans traitement).
- en rechute : réapparition de signes cliniques d'activité de la maladie (prurit, placards inflammatoires, bulles).
- absence de contrôle initial : persistance de l'apparition de nouvelles bulles malgré plusieurs jours de traitement adapté en hospitalisation.
- absence de contrôle au long cours : persistance de signes d'activité clinique (prurit, placards inflammatoires, bulles) sous traitement

Concernant la forme clinique : était considéré comme cliniquement atypiques les pemphigoïdes présentant une des caractéristiques suivantes :

- la présence de lésions cicatricielles.
- une atteinte céphalique.
- une atteinte muqueuse (buccale, génitale, anale, ORL, oculaire).

Une forme pré-bulleuse ou à type de prurigo n'était pas considéré comme atypique.

Un cas difficile correspond à l'une des situation suivantes :

- une forme atypique.
- une IFD négative.
- une résistance thérapeutique.

L' « utilité » des tests immunologiques est définie de la façon suivante :

- pour les ELISA ou blots, selon les recommandations et arbres décisionnels déjà existants (43,47,59) :
 - pour les ELISA BPAG 1 et 2, si IFI positive sur le versant épidermique :
 - pour une forme typique de pemphigoïde classique : positivité d'abord de BPAG 2, et si négatif positivité de BPAG 1
 - pour une forme typique de pemphigoïde des muqueuses : BPAG 2 positif
 - pour une forme atypique : positivité de BPAG 1
 - pour les blots
 - pour une forme typique de pemphigoïde avec IFI positive sur le versant épidermique et si les ELISA sont négatifs : blot épidermique avec positivité de BPAG 1 ou 2
 - pour une forme suspecte de pemphigoïde des muqueuses : positivité d'une cible antigénique (au blot épidermique si fixation épidermique à l'IFI peau clivée ou au blot dermique si fixation dermique à l'IFI peau clivée)
 - pour une forme atypique : positivité d'une cible antigénique non BPAG 2 (au blot épidermique si fixation épidermique à l'IFI peau clivée ou au blot dermique si fixation dermique à l'IFI peau clivée)
- Si l'IFI peau clivée est négative, les explorations devant être positives sont ELISA BPAG 2 en cas de forme typique, ELISA BPAG 1 en cas de forme atypique, puis blots épidermique puis dermique en cas de négativité des ELISA BPAG.
- pour la dapsons ou le MTX : efficacité clinique sans effet indésirable majeur risquant de faire arrêter la molécule.

La durée d'évolution avant diagnostic débute à l'apparition du premier signe en lien avec la pemphigoïde (prurit, plaques inflammatoires, bulles ou érosions) jusqu'au diagnostic avec test immunologique positif (IFD cutanée positive, ou sinon IFI sur peau clivée, ELISA ou blot positif).

C. Recueil de données

Le recueil des données s'est fait par un investigateur unique et auteur du travail, interne de Dermatologie-Vénérologie, sur dossier, jusque Mai 2016.

III. Tests immunologiques utilisés

Les tests immunologiques ont été réalisés dans des laboratoires spécialisés, transportés à 4°C :

- pour l'IFI anti-membrane basale standard, le sérum était envoyé au Service d'Immunologie du CHRU de Lille.
- pour l'IFI anti-membrane basale sur peau clivée (peau humaine clivée au NaCl 1M), les tests ELISA (ceux disponibles sont l'anti-BPAG 1 trousse Euroimmun, l'anti-BPAG 2 trousse Euroimmun fragment NC16a et l'anti-collagène VII domaine NC1), l'immuno-empreinte par blot sur extrait épidermique ou dermique, le sérum était envoyé au Centre National de Référence du CHRU de Rouen, ces tests étaient réalisés par le Service d'Immunologie.

IV. Analyses statistiques

Les statistiques ont été réalisées avec l'aide de l'Unité de Biostatistique de la Plateforme d'Aide Méthodologique du CHRU de Lille.

Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage.

Les variables quantitatives ont été présentées en termes de moyenne et d'écart type ou de médiane et d'intervalle interquartile. La normalité de la distribution des paramètres quantitatifs a été étudiée graphiquement et par le test de Shapiro Wilk.

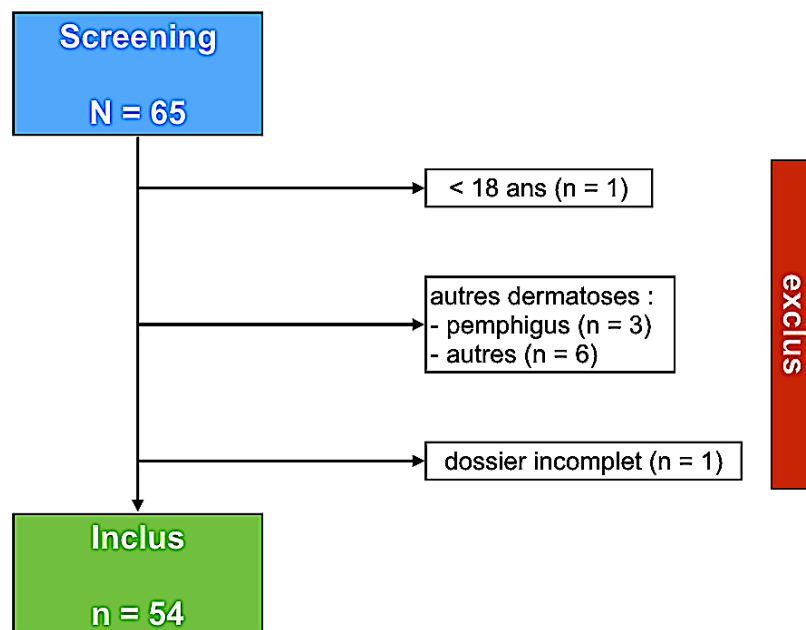
La comparaison des groupes sur les paramètres qualitatifs a été réalisée par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher. Pour comparer les paramètres quantitatifs entre deux groupes, c'est le test U de Mann-Whitney qui a été utilisé puisqu'aucun paramètre ne suivait une loi normale. Les p-value ont été corrigées par la méthode de Dwass-Steel-Critchlow-Fligner. Le coefficient de corrélation de Spearman a été utilisé pour étudier le lien entre deux paramètres quantitatifs.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.4).

RESULTATS

Nous avons identifié 65 dossiers. Après analyse, 11 ont été exclus pour les raisons suivantes : 3 pemphigus, 6 malades pour lesquels le diagnostic de DBAI sous-épidermique n'a finalement pas été retenu, 1 dossier incomplet, 1 enfant (avec comme diagnostic une pemphigoïde). Cinquante-quatre cas ont donc été inclus.

Figure 22 : Flow chart des DBAI sous-épidermiques



I. Diagnostics

Il s'agit de pemphigoïdes uniquement (pemphigoïde classique, des muqueuses ou anti-p200). Aucun cas de pemphigoïde gravidique n'a été reçu en hospitalisation durant la période étudiée, tout comme aucun cas de DIGAL, d'épidermolyse bulleuse acquise ou de dermatite herpétiforme.

Les données présentées ne concerne donc que les pemphigoïdes.

II. Caractérisation des pemphigoïdes

A. Démographie

L'ensemble des données est détaillé dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques générales de la cohorte

Démographie	Age	« jeune » (< 70 ans)	15 (28 %)
		« âgé » (≥ 70 ans)	39 (72 %)
		moyen (en année)	76,72 (+/- 11,55 DS)
	Sexe	femme	38 (70 %)
		homme	16 (30 %)
Comorbidités	Cardio-vasculaires	total	49 (91 %)
		HTA	45 (84 %)
		trouble du rythme supra-ventriculaire	7 (13 %)
		cardiopathie ischémique	6 (11 %)
		valvulopathie	3 (6 %)
		embolie pulmonaire	3 (6 %)
		AOMI	2 (4%)
	Neuro-dégénératives	total	21 (39 %)
		démence dégénérative	7 (13 %)
		AVC / démence vasculaire	6 (11 %)
		démence mixte	6 (11 %)
		tétraparésie de réanimation	1 (2 %)
		hémorragie méningée	1 (2 %)
		méningo-radiculite	1 (2 %)
		myélinolyse centro-pontine	1 (2 %)

Tableau 2 : Caractéristiques générales de la cohorte

		infirmité motrice cérébrale	1 (2 %)
	Diabète		27 (50 %)
	Dermatose chronique	psoriasis	3 (6 %)
		eczéma	3 (6 %)
	Néoplasie en rémission	total	10 (19 %)
		néoplasie solide	6 (12 %)
	Autres	hémopathie	4 (7 %)
		insuffisance rénale chronique	9 (17 %)
		obésité (IMC > 30 Kg / m ²)	6 (11 %)
		hépatopathie chronique	3 (6 %)
Etat général	Autonomie	conservée	26 (50 %)
		limitée / précaire	12 (23 %)
		dépendance	14 (27 %)
	Dénutrition	dénutrition (alb < 35 g / L)	43 (81 %)
		dénutrition sévère (alb < 32 g / L)	31 (57 %)

1. Age et sexe

Les résultats sont détaillés dans le tableau 2. L'âge moyen est de 76,72 ans (+/- 11,55 DS), l'âge médian de 70 ans (Q₁ = 69 ; Q₃ = 85) avec des extrêmes allant de 47 ans à 103 ans. Le détail de la sous-population de sujets « jeunes » est repris plus loin, aux tableaux 13, 15 et 19.

2. Comorbidités

Les résultats concernant les comorbidités cardio-vasculaires, neuro-dégénératives, le diabète sucré, les dermatoses chroniques et les néoplasies en rémission sont reprises dans le tableau 2.

Le détail des néoplasies en rémission est le suivant :

- 6 tumeurs solides (12 %) (1 cas de chaque : cancer du sein, cancer de

prostate, cancer de vessie, cancer de l'ovaire, cancer du poumon, carcinome épidermoïde cutané).

- 4 hémopathies chroniques (7 %) dont 2 (4 %) leucémies lymphoïdes chroniques indolentes et autant de gammopathies monoclonales.

Les autres comorbidités relevées sont :

- une insuffisance rénale chronique chez 9 malades (17 %).
- une obésité dans 6 cas (11 %).
- une hépatopathie chronique chez 3 patients (6 %).
- une fibrose pulmonaire idiopathique et un antécédent de rhumatisme articulaire aigu pour 1 malade (2 %) respectivement.

3. Etat général

Concernant l'autonomie et la dénutrition, les résultats figurent dans le tableau 2. Les données sont manquantes pour 2 patients. L'albuminémie médiane est de 30 g / L ($Q_1 = 27$ g / L ; $Q_3 = 34$ g / L).

B. Parcours médical

1. Délai avant diagnostic

Le délai médian avant diagnostic est de 3 mois avec d'importantes disparités : de 1 semaine à 3 ans ($Q_1 = 1$; $Q_3 = 8$). Les données sont manquantes pour 11 patients.

2. Avis préalable

Sur les 52 malades pour lesquels l'information est disponible, 40 ont eu au moins un avis préalable (77 %) et 5 ont eu 2 avis (10 %), par un Médecin Généraliste ou un Dermatologue.

3. Diagnostics préalablement évoqués

Les diagnostics évoqués alors, lorsqu'ils sont renseignés (pour 32 cas), sont :

- une dermatose bulleuse auto-immune pour 17 malades (53 %), en particulier une pemphigoïde pour la plupart (15 cas), mais suspicion d'EBA pour 2 patients (6 % des diagnostics évoqués).
- un eczéma chronique résistant pour 7 cas (22 % des diagnostics évoqués).
- un prurigo rebelle pour 5 malades (16 % des diagnostics évoqués).
- une gale (traitée en conséquence) pour 4 cas (13 % des diagnostics évoqués).
- une infection cutanée pour 3 patients (9 % des diagnostics évoqués).
- une toxidermie également pour 3 cas (9 % des diagnostics évoqués).

C. Tableau clinique

Les données cliniques sont reprises dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et évolutives des pemphigoïdes

Signes	prurit	présent	49 (96 %)‡
	placards inflammatoires	total	43 (83 %)‡
		eczématiformes	12 (36 %)‡
		pseudo-urticariens	25 (76 %)‡
	bulles	présentes	48 (89 %)
	cicatrices	présentes	9 (17 %)
Topographie	cutanée	diffus	31 (57 %)
		tronc	45 (83 %)
		membres	50 (93 %)
		palmo-plantaire	29 (54 %)
		céphalique	11 (20 %)
	muqueuse	toutes localisations confondues	12 (22 %)

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et évolutives des pemphigoïdes

		buccale	11 (20 %)
		non buccale	5 (9 %)
		pharyngo-laryngée	3 (6 %)
		oculaire	3 (6 %)
		génitale	2 (4 %)
		œsophagienne	1 (2 %)
Formes	classique bulleuse	typique	19 (35 %)
	non bulleuse	prurigo	6 (11 %)
		pré-bulleuse	2 (4 %)
	particulières	érosions cutanées dominantes	10 (19 %)
		dyshidrosique prédominante / isolée	11 (20 %) / 2 (4 %)
	typiques		36 (67 %)
	atypiques	global	18 (33 %)
		cutanée et buccale	3 (6 %)
		cutanée et céphalique	1 (2 %)
		cutanée et cicatricielle	1 (2 %)
		cutané-oculaire	1 (2 %)
			cutanée, cicatricielle, céphalique et muqueuse
Résistance	absente	(non résistante)	34 (63 %) [*]
			(43 %) ^{**}
	présente	(résistante)	20 (37 %) [*]
		(57 %) ^{**}	
	rechute	nombre médian	1 (Q ₁ = 0 ; Q ₃ = 2) ^{**}

‡ : données disponibles lorsque l'effectif n'est pas la population générale

* : population générale (N = 54)

** : nombre de cas suivis (n = 35)

1. Signes

Les principaux résultats sont repris dans le tableau 3 et la figure 23.

Le prurit est présent chez quasiment tous les patients (96 %), il n'est pas

renseigné pour 3 des malades.

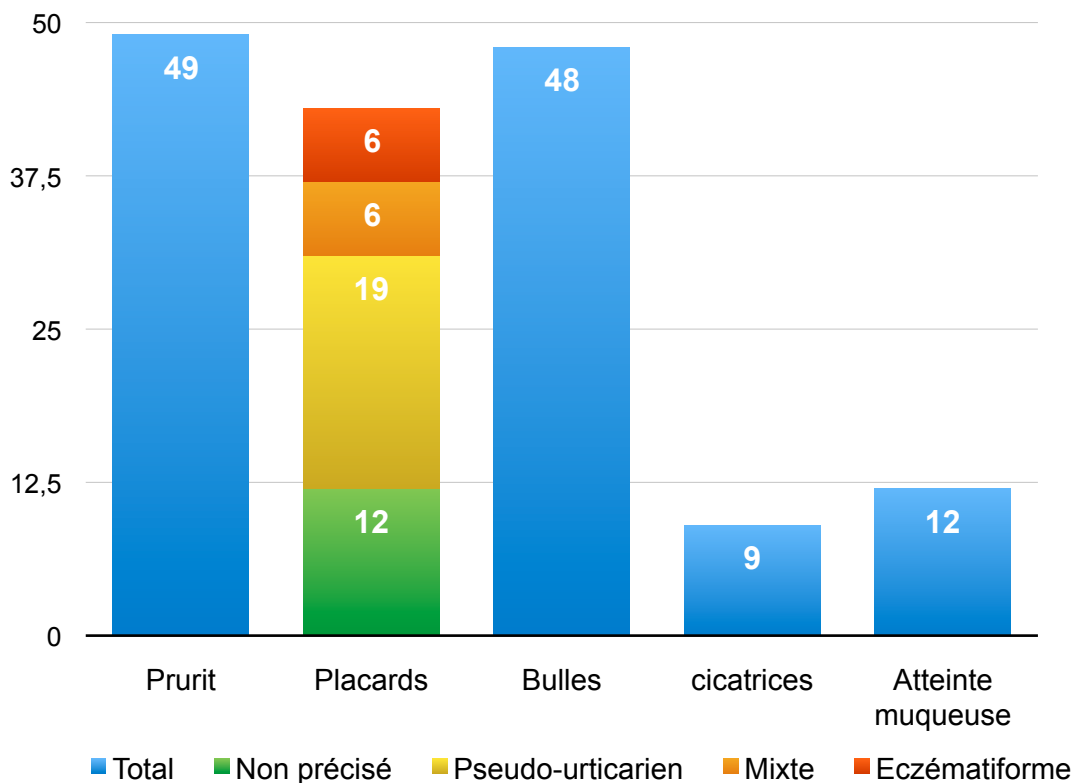
Les placards inflammatoires sont présents lors de l'hospitalisation chez 43 des cas sur les 52 pour lesquels cette donnée est présente dans le dossier (83 %). Le type de placards est renseigné pour 33 cas : ils sont plus souvent pseudo-urticariens uniquement (19 malades soit 58 % des placards), autant uniquement eczématiformes que mixtes (6 malades soit 18 % respectivement), indéterminés pour 2 malades (6 %).

Les bulles sont observées quasi-systématiquement à un moment de l'évolution (48 patients soit 89 %). Leur nombre médian est de 12 bulles ($Q_1 = 3$; $Q_3 = 63$) avec une grande variabilité. Un cas présente de façon exceptionnelle plus de 400 bulles. Ce nombre est renseigné dans 21 dossiers (33 %).

Les érosions sont présentes chez 52 patients au cours de l'évolution (96 %). Ces érosions sont dominantes c'est-à-dire sans bulles ni placards inflammatoires sous-jacents chez au moins 10 malades (donnée non disponible dans l'ensemble des dossiers).

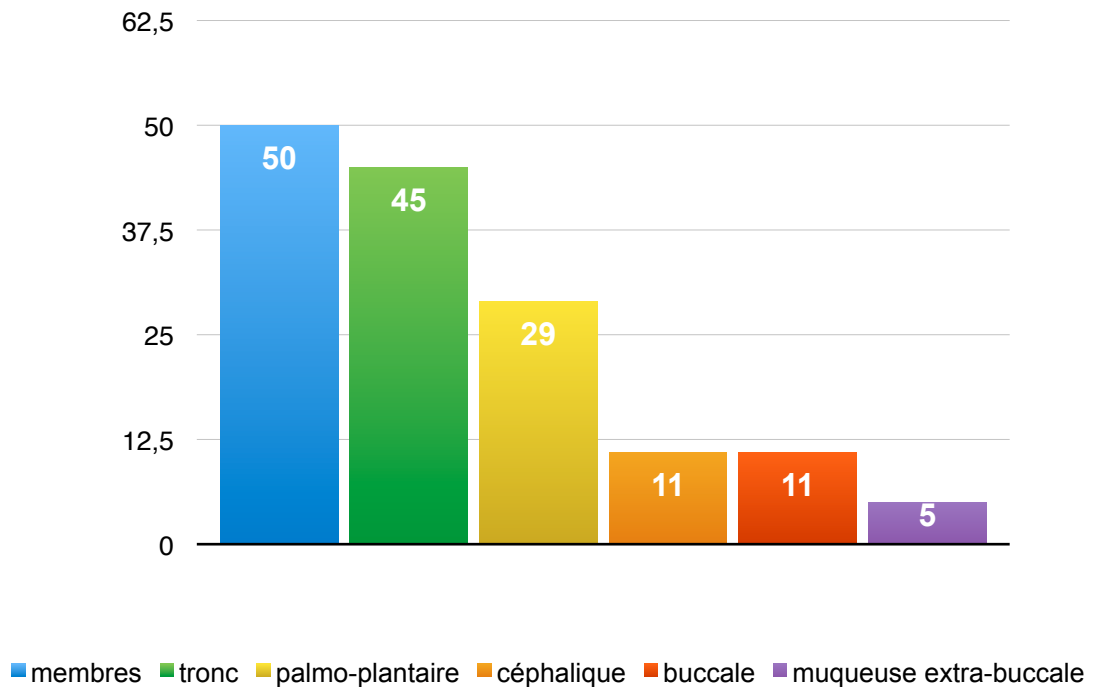
Des cicatrices cutanées atrophiques ou grains de milium sont assez fréquemment notées au cours de l'évolution avec 9 patients concernés (17 %). Il n'a pas été observé de cicatrices muqueuses.

Figure 23 : Répartition des signes cliniques



2. Topographie des placards et/ou bulles ou érosions

Figure 24 : Répartition selon la topographie atteinte



a) Cutanée

Le tronc et les membres sont atteints respectivement chez 45 malades (83 %) et 50 malades (93 %), les paumes et plantes dans 29 cas (54 %). La région céphalique est touchée chez 11 malades (20 %).

L'atteinte est prédominante avec une topographie particulière (« localisée » sans être exclusive) chez 22 malades (41 %), avec dans le détail : une atteinte dyshidrosique chez 11 patients (20 %), une atteinte prédominante aux jambes pour 8 cas (15 %), céphalique chez 3 patients (6 %), du siège chez 2 malades (4 %), les membres supérieurs pour 1 cas (2 %).

b) Muqueuse

L'atteinte muqueuse est présente chez 12 patients (22 %).

La plus fréquente est l'atteinte buccale présente chez 11 malades (20 %), isolée dans 7 cas (13 %). Les autres topographies muqueuses ont toutes été

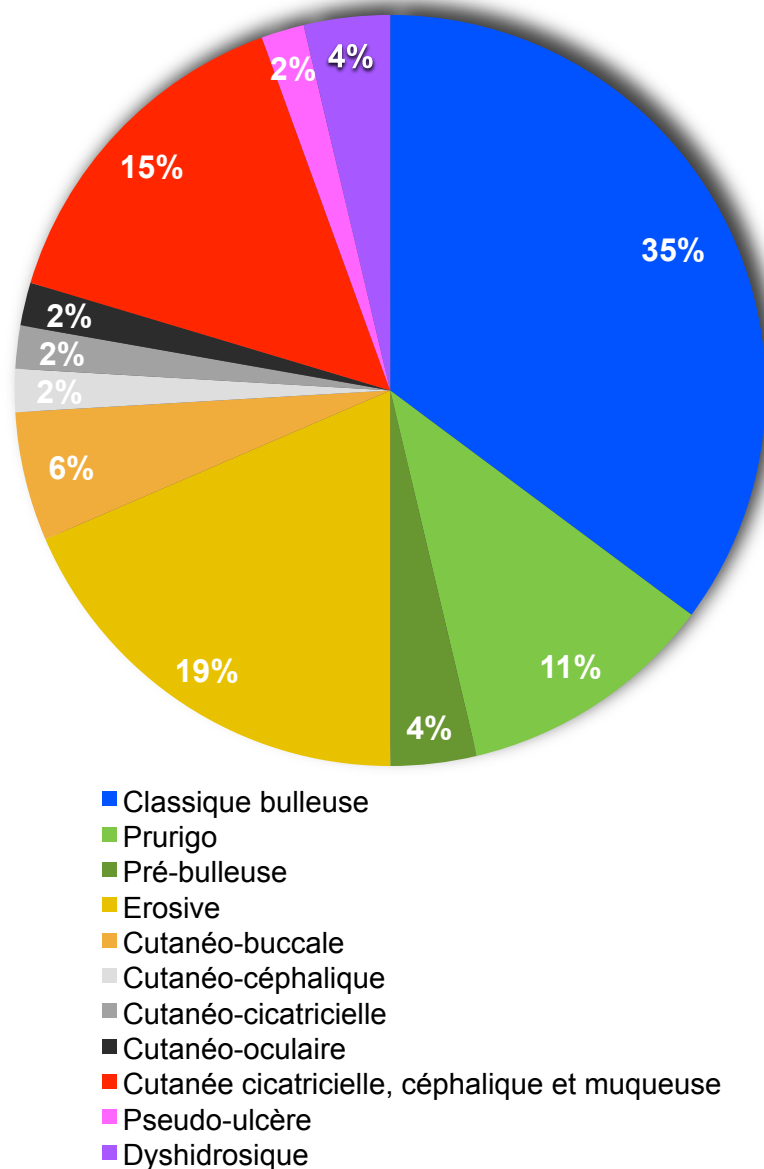
observées, à proportion quasi-similaires : pharyngo-laryngée tout comme oculaire chez 3 patients (6 %), avec pour l'atteinte oculaire un cas 1 avéré et 2 suspects étiquetés blépharite chronique), génitale dans 2 cas (4 %), œsophagienne chez 1 patient (2 %).

Il existe 5 cas d'atteinte muqueuse extra-buccale (9 %), et un 1 cas (2 %) avec une atteinte muqueuse sans atteinte buccale (en l'occurrence atteinte oculaire).

3. Formes cliniques

L'ensemble des données est repris dans la figure 25.

Figure 25 : Répartition des formes cliniques



La pemphigoïde bulleuse typique et sans autre caractéristique est observée chez 19 des malades (35 %).

La pemphigoïde à type de prurigo initialement et observée chez 6 cas (11 %).

La pemphigoïde pré-bulleuse est observée chez 2 patients avant que le diagnostic ne soit posé (4 %).

La pemphigoïde non bulleuse (regroupe les formes à type de de prurigo et pré-bulleuses) au moment du diagnostic est donc fréquemment observée, chez 8 malades (15 %).

La pemphigoïde de forme dyshidrosique prédominante est fréquente avec 11 patients concernés (20 %), la forme dyshidrosique isolée pour 2 d'entre eux (4 %).

La pemphigoïde de forme érosive cutanée prédominante est notée chez 10 patients au moins (19 %).

La pemphigoïde à type de pseudo-ulcères de jambe isolés concerne 1 patient (2 %).

La pemphigoïde avec atteinte cicatricielle, céphalique et muqueuse est observée chez 8 patients (15 %).

La pemphigoïde bulleuse avec atteinte buccale comme seule atypie est observée chez 3 malades (6 %), soit 27 % des atteintes buccales.

La pemphigoïde avec atteinte céphalique et buccale concerne 2 patients (4 %).

La pemphigoïde avec atteinte muqueuse non buccale comme seule atypie est observée chez 1 cas (2 %), il s'agit d'une atteinte oculaire.

La pemphigoïde avec atteinte céphalique et la pemphigoïde avec atteinte cicatricielle sans autre atypie sont également observées dans 1 cas respectivement (2 %).

4. Formes atypiques

La forme clinique typique est majoritaire, présentée par 36 patients (67 %).

La forme clinique atypique est donc assez fréquemment observée dans notre série, chez 18 des patients (33 %).

Le détail de cette sous-population atypique est repris plus loin, aux tableaux 13, 14 et 18.

5. Résistance

La résistance (au moins deux rechutes) est observée chez 20 malades (37 % de l'ensemble des patients, 57 % de ceux suivis). Le suivi est disponible pour 35 malades. Le détail de cette sous-population résistante est repris plus loin, aux tableaux 13, 16 et 20.

D. Examens paracliniques

Les données sont détaillées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats des examens paracliniques

Biologie	PNE	> 0,5 G / L		33 (61 %)	
		chiffre	médian (en G / L)	0,9 (Q ₁ = 0,3 ; Q ₃ = 1,5)	
	PNN	> 7 G / L		15 (28 %)	
Histologie	infiltrat (n =48)	PNE		46 (96 %)*	
		PNN		16 (33 %)*	
		PNE + PNN		14 (29 %)*	
Immunologie	IFD (n = 54)	négative		3 (6 %)	
		positive	IgG + C3	43 (84 % des IFD +)	
			IgG seul	2 (4 % des IFD +)	
			C3 seul	6 (12 % des IFD +)	
	IFI anti- membrane basale	standard (n = 29)		positive	21 (72 %)*
		peau clivée (n =46)	versant épidermique	positive	39 (85 %)*
			versant dermique	positive	2 (4 %)*
			les deux	positives	2 (4 %)*
			négative		7 (15 %)*

Tableau 4 : Résultats des examens paracliniques

	cible antigénique	ELISA	BPAG 1 (n = 36)	positivité	16 (44 %)*
				titre médian (en UI / mL)	16 (Q ₁ = 0 ; Q ₃ = 103)
			BPAG 2 (n = 46)	positivité	36 (78 %)*
				titre médian (en UI / mL)	> 199 (Q ₁ = 30 ; Q ₃ > 199)
			collagène VII (n = 9)		0*
		blot	épidermique (n = 15)	positif	12 (80 %)*
		dermique (n = 4)	positif	1 (25 %)*	

* sur les données disponibles

1. Biologie

Le chiffre de PNE est élevé (> 0,5 G / L) dans 33 cas (61 %). La valeur médiane est de 0,9 G / L avec des chiffres allant de 0 à 4,9 G / L (Q₁ = 0,3 ; Q₃ = 1,5).

Le chiffre de PNN est élevé chez 15 malades (28 %).

2. Histologie

L'infiltrat dermique superficiel comporte des PNE dans 46 cas (96 % des cas renseignés), des PNN dans 16 cas (33 %) qui sont isolés - donc sans PNE - dans 2 cas (4 %). L'infiltrat est mixte - PNE et PNN - chez 14 patients (29 %). L'information est manquante dans 6 dossiers.

3. Immunologie

a) IFD

L'IFD est positive dans 51 cas (94 %), le plus souvent à la fois en IgG et en C3 dans 43 cas (84 % des IFD positives, 80 % de l'ensemble des pemphigoïdes),

positive uniquement en C3 dans 6 cas (12 % des IFD positives) et uniquement en IgG chez 2 malades (4 %).

Elle est négative dans 3 cas (6 %).

b) IFI

L'IFI standard anti-membrane basale est réalisée 29 fois (54 %), elle est positive dans 21 cas (72 %).

L'IFI anti-membrane basale sur peau clivée est positive dans 39 cas (85 %) sur les 46 tests réalisés (85 % des patients). La positivité concerne le versant épidermique pour les 39 cas (100 % des IFI positives) et le versant dermique pour 2 cas (5 % des IFI positives).

c) Test d'identification antigénique (ELISA et blot)

Un test d'identification antigénique par l'ELISA ou le blot a été réalisé pour 46 malades (85 %).

La technique ELISA a été employée pour 46 patients (85 % des patients).

La recherche d'auto-anticorps dirigés contre :

- BPAG 1 en ELISA a été réalisée pour 36 des 54 malades (67 % de l'ensemble des patients, 78 % des cas où un ELISA a été réalisé), positif dans 16 cas (44 %), avec un titre médian à 16 UI / mL, un premier quartile à 0 et un dernier quartile à 103 UI / mL. Il apporte une réponse diagnostique (positivité dans une forme atypique ou en cas de BPAG 2 négatif) dans 13 cas sur les 17 (76 % des ELISA BPAG 1 concernés) ; il n'a pas été prescrit alors qu'il aurait dû dans 2 cas.
- BPAG 2 en ELISA a été réalisée à 46 reprises (100 % des cas où un ELISA a été réalisé), positif dans 36 cas (78 %), avec un titre médian particulièrement élevé puisque au seuil supérieur (> 199 UI / mL), ($Q_1 = 30$; $Q_3 = > 199$ UI / mL).
- collagène VII a été prescrit chez 9 patients (17 %), aucun n'est revenu positif. A chaque fois, cet ELISA est couplé à la recherche d'auto-anticorps dirigés contre BPAG 1 et 2, mais pas toujours au blot dermique (4 blots dermiques seulement).

A noter que la recherche d'auto-anticorps dirigés contre BPAG 1 et/ou 2 n'est

pas nul mais n'atteint pas le seuil de signification (valeur comprise entre 10 et 20 UI / mL) pour 10 malades (19 %).

Le blot épidermique a été réalisé chez 15 malades (28 %), il est positif dans 12 cas (80 %). BPAG 1 est reconnu à 6 reprises (50 % des blots positifs) et BPAG 2 à 9 reprises (75 % des blots positifs), ils sont tous deux reconnus chez un même malade pour 3 cas (25 % des blots positifs).

Le blot dermique a été prescrit chez 4 malades (7 %), positif pour 1 cas. La bande mise en évidence est celle de 200 KDa, correspondant à p200. Aucune bande correspondant à une EBA n'a été mise en évidence, la recherche d'auto-anticorps dirigés contre le collagène VII a été associée à chaque fois.

Rétrospectivement, 8 blots supplémentaires auraient éventuellement pu être prescrits pour des observations difficiles (blots épidermiques à chaque fois). Cinq blots épidermiques et 2 blots dermiques ont par été prescrit inutilement.

Les deux tests (ELISA BPAG et blot épidermique) ont été employés chez 15 patients (28 %). La concordance entre l'ELISA et le blot lorsqu'ils ont tous deux été réalisés est bonne : 80 % pour BPAG 1 (12 cas positifs avec les deux techniques) et 73 % pour BPAG 2 (11 cas positifs avec les deux techniques).

Au total, une cible antigénique est identifiée pour la grande majorité des patients qui ont eu un de ces tests (38 malades soit 82 %). Le tableau 5 reprend les principales données.

Il s'agit alors de :

- BPAG 1 pour 18 cas (47 % des patients ayant eu un de ces tests), par ELISA seul dans 12 cas (78 % des tests positifs) et par blot seul dans 2 cas (11 % des tests positifs), les deux techniques sont positives dans 4 cas (27 % lorsqu'elles sont réalisées conjointement).
- BPAG 2 pour 37 cas (97 % des patients ayant eu un de ces tests), grâce à l'ELISA seul dans 28 cas (76 % des tests positifs) et au blot seul dans 1 cas (3 % des tests positifs), les deux techniques sont positives pour 8 cas (66 %).
- BPAG 1 et BPAG 2 simultanément pour 15 patients (42 % lorsque les deux ont été cherchés).
- p200 pour 1 cas, par blot dermique.

Tableau 5 : Cibles antigéniques des pemphigoïdes et leurs tests respectifs

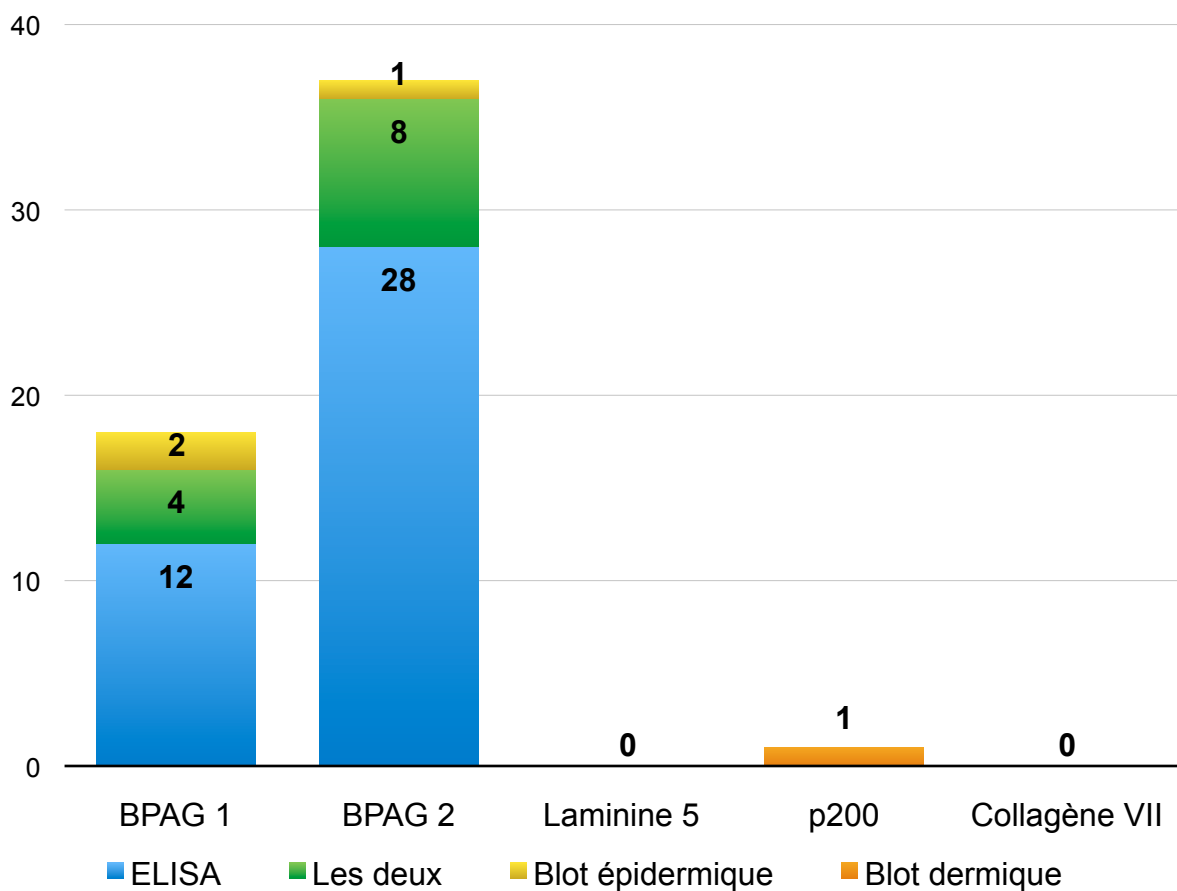
	BPAG 1	BPAG 2	p200	collagène VII	autres	Total (sur le nombre de patients)
ELISA	16 (44 %) * (89 %)	36 (78 %) * (97 %)	-	0	-	46 (85 %)
Blot épidermique	6 (40 %) * (33 %)	9 (60 %) * (24 %)	-	-	0	15 (28 %)
Blot dermique	-	-	1 (25 %) * (25 %)	0	0	4 (7 %)
Total *	18 (47 %)	37 (97 %)	1 (25 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	

Les résultats sont présentés de la manière suivante :

nombre concerné (pourcentage rapporté à la variable de la ligne)

(pourcentage rapporté à la variable de la colonne)

* sur le nombre de test concerné

Figure 26 : Répartition des tests immunologiques selon les cibles antigéniques positives

Les titres de BPAG 1 et 2 sont corrélés au chiffre et à la positivité des PNE sanguins, les résultats sont détaillés dans le tableau 6.

Tableau 6 : association entre PNE sanguin et titre de BPAG 1 et 2 en ELISA

	PNE normaux (< 0,5 G / L)	PNE élevés (> 0,5 G / L)	p	coefficient de corrélation avec le chiffre PNE sanguin
BPAG 1	0 UI / mL (Q ₁ = 0 ; Q ₃ = 17)	80 UI / mL (Q ₁ = 15 ; Q ₃ = 115)	0,001	0,44 (p = 0,007)
BPAG 2	74 UI / mL (Q ₁ = 16 ; Q ₃ = 166)	> 199 UI / mL (Q ₁ = 147 ; Q ₃ > 199)	0,006	0,46 (p = 0,001)

d) Diagnostics différentiels avec les autres DBAI

L'IFD cutanée a systématiquement été réalisée et permet d'exclure une DIGAL ou une dermatite herpétiforme par l'absence de dépôt immun d'IgA.

Une IFI anti-substance épidermique et une recherche d'anticorps anti-desmogléine par ELISA a été réalisé dans 2 cas (4 %).

La recherche d'anticorps anti-collagène VII (ELISA ou blot dermique) a été réalisé dans 9 cas, négatif à chaque fois (tableau 5).

E. Problématiques diagnostiques

1. Diagnostic évoqué

Les diagnostics évoqués en ce qui concerne les DBAI sous-épidermiques sont détaillés dans le tableau 7. Il est important de noter qu'il n'y a pas eu de suspicion de DIGAL ou de dermatite herpétiforme.

D'autres diagnostics ont été évoqués cliniquement, à savoir un pemphigus (1 cas), une porphyrie cutané tardive (chez 1 patient atteint d'une hémochromatose), un lupus bulleux (chez 1 malade connu pour une vascularite urticarienne), une pustulose érosive (pour 1 patient présentant une atteinte érosive localisée aux jambes), un lymphome T cutané (dans 2 cas avec une éruption eczématiforme non bulleuse résistante aux dermocorticoïdes).

2. Diagnostic retenu

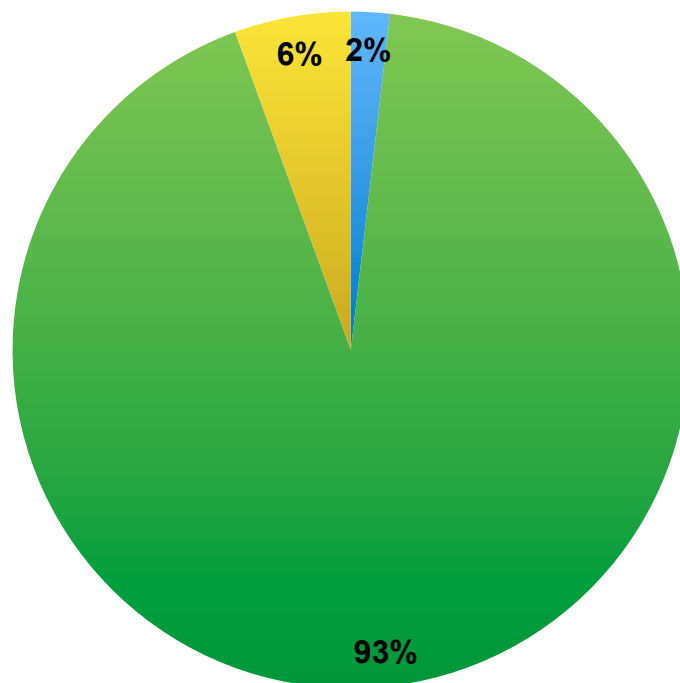
Les diagnostics retenus sont repris dans le tableau 7 et la figure 27.

A noter que l'EBA n'est pas formellement exclue pour 1 cas sans cible antigénique identifiée malgré une exploration exhaustive, même si finalement ce n'est pas le diagnostic retenu.

Tableau 7 : Diagnostics suspectés, retenus et non exclus

	PB	PdM	anti-p200	EBA
diagnostic évoqué	53 (98 %)	9 (17 %)	0	9 (17 %)
diagnostic retenu	50 (93 %)	3 (6 %)	1 (2 %)	0
diagnostic non exclu	2 (4 %)	3 (6 %)	1 (2 %)	1 (2 %)

Figure 27 : Répartition des diagnostics retenus



■ Pp200 ■ PB ■ PdM ■ EBA

nota bene : 3 cas (6 %) ont un diagnostic incertain et 2 cas (4 %) ont un diagnostic non confirmé

3. Problématiques diagnostiques et apport des explorations immunologiques

Des problèmes diagnostiques sont rencontrés pour les cas difficiles (clinique atypique et/ou résistance et/ou IFD est négative), ce qui représente 31 cas (63 %). Le diagnostic peut alors hésiter entre pemphigoïde classique ou pemphigoïde des muqueuses principalement, parfois avec une pemphigoïde anti-p200 ou une EBA. Seul le cas avec atteinte oculaire comme seule atypie est aisément identifié comme pemphigoïde des muqueuses après confirmation par l'immunologie.

Les critères diagnostiques de Vaillant et al. sont remplis pour 37 cas (74 %).

Lorsque le diagnostic retenu est celui de pemphigoïde classique, ils sont remplis dans 79 % des cas. Lorsque le diagnostic retenu est différent d'une pemphigoïde classique, ces critères ne sont pas remplis (4 cas concernés).

Il reste 10 cas où les critères de Vaillant *et al.* ne sont pas remplis malgré un diagnostic final retenu de pemphigoïde classique (21 %).

On observe que dans la grande majorité des cas, les critères d'atypie utilisés par Vaillant *et al.* pour exclure le diagnostic de pemphigoïde classique aboutissent malgré tout au diagnostic final de pemphigoïde classique (tableau 8).

Tableau 8 : Critères d'atypie et proportion rapportée au diagnostic de pemphigoïde classique

	nombre (pourcentage) des pemphigoïdes classiques	pourcentage correspondant de la caractéristique pour l'ensemble des pemphigoïdes
âge < 70 ans	12 (24 %)	80 %
atteinte céphalique	8 (16 %)	72 %
lésions cicatricielles	7 (14 %)	78 %
atteinte muqueuse	8 (16 %)	67 %
atteinte buccale	7 (14 %)	63 %
atteinte muqueuse extra-buccale	1 (2 %) *	20 % *

* diagnostic retenu de pemphigoïde classique mais une pemphigoïde des muqueuses n'est pas exclue (exploration immunologique incomplète), sinon le chiffre serait de 0 % dans les deux colonnes.

Dans ces situations diagnostiques difficiles, l'immunologie est particulièrement utile.

- L'ELISA BPAG 1 est positif lorsque l'ELISA BPAG 2 est négatif dans seulement 1 cas et rattrape donc peu de cas par manque de sensibilité de BPAG2 (6 % des ELISA réalisés). Il est surtout utile en apportant une réponse dans les formes atypiques dans 13 cas (76 % des cas difficiles avec ELISA BPAG 1 réalisé) et le blot (épidermique et/ou dermique) dans 4 cas (33 % des cas difficiles avec blot réalisé).
- Le blot épidermique a permis d'identifier une cible antigénique lorsque l'ELISA était négatif dans 2 cas (13 % des blots épidermiques prescrits sont donc utiles), dont BPAG 1 lorsque l'ELISA est pris en défaut pour 1 cas (7 % des blots épidermiques). Sur les 10 cas où il est nécessaire (lorsque l'ELISA est négatif) et réalisé, il permet d'apporter le diagnostic de pemphigoïde classique en identifiant BPAG 1 pour 1 cas (10 % des blots concernés), d'identifier une cible antigénique sans emporter le diagnostic final (BPAG 2 positif seul et forme atypique) pour 1 cas (10 %) ; l'exploration bien menée est restée négative (sans cible antigénique) pour 2 cas (20 %) et le blot n'a donc pas apporté d'aide dans 6 cas (60 %). Le blot dermique a permis de diagnostiquer dans notre série une pemphigoïde anti-p200 et d'exclure une EBA lorsque l'IFI sur peau clivée est positive sur le versant dermique (2 cas).

Au total, 17 dossiers sont clarifiés par l'immunologie (55 % des cas difficiles), dont 12 cas (46 %) où l'immunologie apporte le diagnostic. Après exploration immunologique, il reste 5 observations pour lesquels le diagnostic n'est pas tranché (9 % de l'ensemble des pemphigoïdes). L'exploration immunologique n'est pas optimale pour 10 (32 %) voire 14 cas (45 %) si les cas avec résistance sont intégrés. Ainsi, il pourrait être prescrit 8 ELISA (5 BPAG 2 seuls, 2 BPAG 1 seuls et 3 les 2) et 8 blots supplémentaires (blots épidermiques à chaque fois).

Dans la démarche diagnostique, l'IME directe a un intérêt certain pour 3 cas atypiques et résistants (6 % de l'ensemble des patients) et pourrait l'être potentiellement, si le blot non réalisé était négatif, pour 3 autres cas.

Tableau 9 : Analyse des prescriptions pour les examens immunologiques

		situation où il devrait être prescrit	prescrit	manquant	réponse apportée
IFI	standard	—	29 (54 %)	—	—
	peau clivée	54 (100 %)	46 (85 %)	8 (15 %)	39 (85 %)* (72 %)**
ELISA	BPAG 1	38 (70 %)	36 (67 %)	8 (15 %)	13 (36 %)* (34 %)**
	BPAG 2	54 (100 %)	46 (85 %)	8 (15 %)	36 (78 %)* (67 %)**
blot	épidermique	20 (37 %)	15 (28 %)	8 (15 %)	2 (13 %)* (10 %)**
	dermique	2 (4 %)	4 (7 %)	0	1 (25 %)* (50 %)**

Les résultats sont présentés de la manière suivante :
 nombre concerné (pourcentage rapporté à la variable de la ligne)
 (pourcentage rapporté à la variable de la colonne)

* par rapport aux tests prescrits

** par rapport aux tests qui devraient être prescrit

Les facteurs clinico-biologiques entraînant des difficultés diagnostiques sont détaillés dans le tableau 10. On ne trouve pas de lien statistiquement significatif avec l'âge, avec la présentation dyshidrosique ou la forme avec érosions cutanées prédominantes. Nous observons une tendance à des difficultés diagnostiques lorsqu'il y a une absence de placards inflammatoires (26 % versus 5 %, $p = 0,07$).

**Tableau 10 :
Caractéristiques clinico-biologiques soumises à difficultés diagnostiques**

		Difficulté	Absence de difficulté	p
Clinique	âge jeune	9 (29 %)	6 (26 %)	0,81
	forme dyshidrosique	6 (19 %)	5 (22 %)	1
	absence de placards	8 (26 %)	1 (5 %)	0,07
	forme avec érosions cutanées dominantes	8 (26 %)	2 (9 %)	0,16
Immunologie	cible BPAG 1	11 (46 %)	7 (58 %)	0,48
	cible BPAG 2	22 (79 %)	15 (83 %)	0,69

F. Evolution

Le suivi est disponible la majorité des malades (35 patients soit 65 %). Le recul est complet (jusqu'au décès connu) pour 5 patients (9 %) et le recul médian est de 13 mois (cas décédés exclus).

1. Rechutes

Plus de la moitié des malades a présenté au moins une rechute (22 patients soit 56 % des patients pour lesquels l'information est renseignée). Sur les 39 patients pour lesquels les données sont disponibles, la médiane est de 1 ($Q_1 = 0$; $Q_3 = 2$), avec un maximum de 9 rechutes. La discordance entre le nombre de malades suivis et ces malades vient des patients hospitalisés dans le Service pour déjà une rechute mais non suivis par nos soins.

2. Evolution sous traitement

L'absence de contrôle initial sous traitement lors d'une poussée est notée chez 12 malades (22 % de l'ensemble des patients).

L'absence de contrôle sous traitement par la suite (persistance d'une maladie active) concerne 16 patients (46 % des patients suivis).

Treize cas d'évolution favorable ont été renvoyés pour le suivi vers leur Dermatologue libéral et sont gérés en ambulatoire, en lien avec le Médecin Généraliste.

G. Traitements

1. Dermocorticoïdes de classe très forte (propionate de clobétasol : DERMOVAL[®])

Tous les malades ont été traités par dermocorticoïdes selon les recommandations. Le nombre de traitement d'attaque médian est de 2 ($Q_1 = 1,5$; $Q_3 = 3$), avec un maximum de 10. Le DERMOVAL[®] est le seul traitement utilisé chez 24 des malades, soit presque la moitié des pemphigoïdes (44 %).

2. Traitements systémiques

Un traitement systémique est prescrit chez 30 patients (56 % de l'ensemble des patients), d'emblée chez 10 malades (33 %). La médiane d'introduction du traitement systémique est à la 2^e rechute ($Q_1 = 1$; $Q_3 = 2$) avec un maximum à la 4^e rechute.

Une partie des données est reprise dans le tableau 11. Dans le détail :

- La corticothérapie orale est utilisée chez 9 malades (17 % de l'ensemble des cas et 30 % des traitements systémiques). Elle est prescrite en première ligne de traitement systémique pour 5 cas (56 %), en deuxième ligne pour 2 cas, en troisième et quatrième ligne 1 fois.
- Le MTX est utilisé chez 22 patients (41 % de l'ensemble des cas et 65 % des traitements systémiques). Il est prescrit en première ligne pour 21 cas (95 %), en deuxième ligne chez 1 patient. Il est utile (efficace et bien toléré) chez 12 malades (63 % des malades sous MTX).
- La dapsonsone est prescrite chez 12 malades (22 % de l'ensemble des cas et 40 % des traitements systémiques). Elle est prescrite en première ligne de traitement systémique dans 8 cas (67 %), en deuxième ligne dans 3 cas et en troisième ligne dans 1 cas. Elle est utile chez 4 patients (36 % des malades sous dapsonsone).
- La doxycycline est employée pour 2 patients (4 % de l'ensemble des cas et 7 % des traitements systémiques), en deuxième ligne de traitement systémique.

- Le MMF est utilisé chez 2 patients (4 % de l'ensemble des cas et 7 % des traitements systémiques), en deuxième ligne de traitement systémique.
- L'AZA est employée dans 1 cas (2 % de l'ensemble des cas et 3 % des traitements systémiques), en première ligne de traitement systémique.
- Le RTX est utilisé pour 4 malades (7 % de l'ensemble des cas et 13 % des traitements systémiques), en deuxième ligne de traitement systémique dans 2 cas, en cinquième et sixième lignes dans 1 cas respectivement.

Une alternative est discutée pour 7 patients (23 %), soit du fait d'une intolérance ou d'une efficacité insuffisante. Lorsqu'elle est renseignée, il s'agit du RTX dans 1 cas et MTX dans 2 cas.

H. Complications

1. Propres à la pemphigoïde

Trente et un patients (57 %) ont présenté au moins une complication due à la pemphigoïde.

Les complications observées sont :

- des troubles hydro-électrolytiques chez 14 patients (26 %), subdivisés en 9 insuffisances rénales aiguës (17 % de l'ensemble des cas), 3 hyponatrémies (6 %) et 1 hypokaliémie (2 %).
- des infections cutanées chez 13 cas (24 %), avec majoritairement des dermohypodermes non nécrosantes (9 cas).
- des complications de décubitus chez 7 patients (13 %) dont 4 épisodes thrombo-emboliques veineux (7 %) et 3 escarres (6 %).
- l'apparition d'une anémie chez 6 patients (11 %).
- le décès de 4 malades (7 %).

Des pneumonies d'inhalation sont également observées chez 4 malades (7 %), elle peut parfois être en lien avec la pemphigoïde en cas d'atteinte pharyngo-laryngée.

Il n'y a pas eu de synéchie muqueuse.

2. Imputables aux traitements

Dix-huit patients ont présentés au moins une complication attribuée au traitement de la pemphigoïde (33 % de l'ensemble des malades et 60 % de ceux sous traitement systémique).

Les complications observées sont reprises dans le tableau 11. Pour le MMF, 1 patient est décédé sur les 2 malades traités par la molécule.

Tableau 11 : Prescriptions et effets indésirables selon les molécules

Molécule	prescription	ligne majoritaire	effets indésirables *
propionate de clobétasol	54 (100 %)	1	8 (23 %)
MTX	22 (41 %)	2	5 (23 %)
dapsone	12 (22 %)	2	6 (50 %)
corticothérapie orale	9 (17 %)	2	6 (67 %)
RTX	4 (7 %)	3	0 (0 %)
doxycycline	2 (4 %)	3	0 (0 %)
MMF	2 (4 %)	3	1 (50 %)
AZA	1 (2 %)	2	1 (100 %)

* sur le nombre de cas suivis

Dans le détail, les complications sont :

- spécifiques de la corticothérapie locale ou systémique (parfois cumulés chez un même patient) :
 - une atrophie cutanée chez 8 malades (23 % des malades suivis).
 - un déséquilibre du diabète chez 4 malades (11 % des malades suivis).
 - une morphologie cushingoïde dans 2 cas (6 % des malades suivis).
 - une cataracte chez 1 patient (3 % des malades suivis).
 - une excitation psycho-motrice chez 1 patient (3 % des malades suivis).
 - une embolie pulmonaire chez 1 malade (3 % des malades suivis).
- des infections dans 6 cas (20 % des malades sous traitements systémiques).
- une hépatite toxique sous MTX pour 2 patients (7 % des malades sous traitements systémiques et 9 % des malades sous MTX).

- une anémie sous dapsons chez 3 malades ; une méthémoglobinémie sans anémie sous dapsons dans 3 autres cas (10 % des patients sous traitements systémiques et 25 % des patients sous dapsons).
- une thrombopénie asymptomatique chez 1 patient sous MTX, une lymphopénie sans infection chez 1 autre patient sous MTX également (respectivement 5 % des malades sous MTX).
- un décès pour 1 malade (pneumopathie à CMV et aspergillose invasive sous MMF, soit 3 % des malades sous traitement systémique et sur les 2 malades sous MMF).

L'effet indésirable nécessite l'arrêt du traitement dans 9 cas (50 % des effets indésirables), ce qui entraîne une impasse thérapeutique pour 3 cas (6 % de la série).

I. Associations pathologiques

1. Médicaments

a) Gliptines

Une prescription de gliptine est présente chez 11 malades au moment du diagnostic (20 %). Il s'agit de la vildagliptine dans 7 cas (63 %) et de la sitagliptine dans les 4 autres cas (36 %). Le délai d'introduction avant la survenue des signes est connu pour 6 de ces cas, la médiane est de 22 mois ($Q_1 = 12$; $Q_3 = 25$) avec un minimum de 6 mois et un maximum de 29 mois. L'ensemble est repris dans le tableau 12.

Lorsque nous nous intéressons au diagnostic retenu pour ces malades, la prescriptions de gliptines concerne 9 cas de pemphigoïde classique (82 %), 1 cas de pemphigoïde anti-p200 et 1 cas de pemphigoïde des muqueuses (9 % respectivement).

Le détail de ces formes associées aux gliptines est repris plus loin, aux tableaux 13, 17 et 21.

b) Autres molécules

Pour les autres molécules étudiées (psychotropes, anti-épileptiques, antidépresseurs et diurétiques), nous notons 33 cas traités par l'un de ces médicaments (61 %). L'ensemble est détaillé dans le tableau 12.

Tableau 12 :
Détail de certaines classes thérapeutiques observées dans notre cohorte

Gliptines	total		11 (20 %)	
	vildagliptine		7 (13 %) (63 % des gliptines)	
	sitagliptine		4 (7 %) (36 % des gliptines)	
	délai médian (en mois)		22 (Q ₁ = 12 - Q ₃ = 25)	
Diurétiques	total		27 (50 %)	
	diurétique anti-aldostérone	spironolactone	3 (6 %)	
	diurétique de l'anse	total		14 (26 %)
		furosémide		8 (15 %)
		indapamide		6 (11 %)
	diurétique thiazidique	hydrochlorothiazide		6 (11 %)
Psychotropes	antidépresseurs	total	8 (15 %)	
		paroxétine	3 (6 %)	
		mirtazapine	1 (2 %)	
		escitalopram	1 (2 %)	
		vanlafaxine	1 (2 %)	
		miansérine	1 (2 %)	
		amitriptiline	1 (2 %)	
	antipsychotiques	cymémazine	1 (2 %)	
		total	5 (9 %)	
	antiépileptiques	total		5 (9 %)
		gabapentine		3 (6 %)
		carbamazépine		2 (4 %)
		prégabaline		2 (4 %)
		valproate		1 (2 %)

2. Gale

Nous recensons 6 cas associés à la survenue d'une gale préalable (11 %) dont 3 cas sont certains et 3 autres plausibles (6 % respectivement).

3. Néoplasie évolutive

Nous observons 5 cas associés à une néoplasie évolutive (9 %).

Il s'agit dans le détail :

- d'hémopathie chronique chez 4 malades (8 %), lymphoïde pour 3 d'entre-eux (75 %) :
 - leucémie lymphoïde chronique dans 2 cas (4 %).
 - lymphome non Hodgkinien dans 1 cas (2 %).
 - syndrome myélodysplasique dans 1 cas (2 %).
- de cancer solide (cancer du colon) chez 1 patient (2 %).

Une recherche de néoplasie a été menée dans 12 cas (22 %), permettant d'identifier 1 cancer du colon (8 % des bilans réalisés).

4. Maladie auto-immune

Nous dénombrons 9 cas associés à une maladie auto-immune (17 %).

Ces maladies auto-immunes sont :

- une thyroïdite auto-immune dans 3 cas (6 %) dont 1 cas intégré à une polyendocrinopathie (cf infra).
- une dermatite herpétiforme ancienne quiescente dans 1 cas (2 %).
- une vascularite urticarienne dans 1 cas.
- une vascularite pustuleuse cutanée dans 1 cas.
- une polyendocrinopathie auto-immune (diabète de type I, anémie de Biermer, thyroïdite d'Hashimoto) dans 1 cas.
- une connectivite de chevauchement chez 1 patient (association dermatomyosite et syndrome de Gougerot-Sjögren).

- une polyarthrite rhumatoïde dans 1 cas.
- un purpura thrombopénique immunologique dans 1 cas.

III. Etude en sous-groupes

Afin de tenter d'identifier des caractéristiques utiles au Dermatologue pour la prise en charge des pemphigoïdes, les patients ont été regroupés en formes du sujet « jeune », forme atypique, forme résistante et forme associée aux gliptines. Les caractéristiques de ces sous-populations sont présentées dans le tableau 13.

**Tableau 13 : Descriptif des sous-groupes
(atypique, « jeune », résistant, associé à une gliptine)**

			atypique (n = 18)	« jeune » (n = 15)	résistant (n = 20)	gliptine (n = 11)	total (N = 54)
Clinique	Démographie	sujet jeune	7 (46 %) (39 %)	—	4 (27 %) (20 %)	4 (27 %) (36 %)	15 (28 %)
		sexe F/M (ratio)	14/4 (3,5)	12/3 (4)	14/6 (2,3)	7/4 (1,8)	38/16 (2,1)
	Signes	bulles	16 (33 %) (89 %)	14 (29 %) (93 %)	18 (38 %) (90 %)	9 (19 %) (82 %)	48 (89 %)
		placards absents	6 (67 %) (33 %)	4 (44 %) (29 %)	4 (44 %) (20 %)	3 (33 %) (30 %)	9 (17 %)*
		cicatrices cutanées	8 (89 %) (44 %)	2 (22 %) (13 %)	5 (45 %) (25 %)	3 (33 %) (27 %)	9 (17 %)
		céphalique	11 (100 %) (61 %)	4 (36 %) (27 %)	4 (36 %) (20 %)	3 (27 %) (27 %)	11 (20 %)
		buccale	11 (100 %) (61 %)	5 (45 %) (33 %)	5 (26 %) (25 %)	3 (27 %) (27 %)	11 (21 %)
	Forme	muqueuse non buccale	5 (100 %) (28 %)	3 (60 %) (20 %)	7 (39 %) (0,35 %)	3 (60 %) (27 %)	5 (9 %)
		classique bulleuse	—	6 (32 %) (40 %)	4 (40 %) (20 %)	0	19 (35 %)
		dyshidrosique	1 (9 %) (6 %)	1 (9 %) (7 %)	5 (45 %) (25 %)	1 (9 %) (9 %)	11 (20 %)
		érosions cutanées prédominantes	6 (60 %) (33 %)	5 (50 %) (33 %)	6 (67 %) (30 %)	3 (30 %) (27 %)	10 (19 %)

**Tableau 13 : Descriptif des sous-groupes
(atypique, « jeune », résistant, associé à une gliptine)**

			atypique (n = 18)	« jeune » (n = 15)	résistant (n = 20)	gliptine (n = 11)	total (N = 54)
		cicatricielle, céphalique et muqueuse	8 (100 %) (44 %)	4 (50 %) (27 %)	3 (38 %) (15 %)	4 (50 %) (36 %)	8 (15 %)
Biologie	PNE	> 0,5 G / L	8 (24 %) (44 %)	6 (18 %) (40 %)	13 (39 %) (65 %)	4 (12 %) (36 %)	33 (61 %)
		chiffre médian (en G / L)	0,5 (Q ₁ = 0,3 ; Q ₃ = 1,1)	0,4 (Q ₁ = 0,3 ; Q ₃ = 1)	0,8 (Q ₁ = 0,5 ; Q ₃ = 1,4)	0,5 (Q ₁ = 0,2 ; Q ₃ = 0,9)	0,9 (Q ₁ = 0,3 ; Q ₃ = 1,5)
	PNN	> 7 G / L	4 (27 %) (22 %)	3 (20 %) (20 %)	8 (53 %) (40 %)	2 (13 %) (18 %)	15 (28 %)
Histologie	PNE		16 (35 %) (89 %)	14 (30 %) (100 %)	16 (35 %) (80 %)	10 (22 %) (91 %)	46 (96 %)
	PNN		9 (56 %) (50 %)	5 (31 %) (36 %)	9 (56 %) (45 %)	6 (38 %) (55 %)	16 (33 %)
Immunologie	IFI peau clivée	versant épidermique	16 (41 %) (94 %)	13 (33 %) (87 %)	15 (38 %) (79 %)	8 (21 %) (89 %)	39 (85 %)
		versant dermique	2 (100 %) (12 %)	0	1 (50 %) (5 %)	1 (50 %) (11 %)	2 (4 %)
	Cible	BPAG 1	4 (22 %) (24 %)	8 (44 %) (73 %)	8 (44 %) (50 %)	1 (6 %) (17 %)	18 (47 %)
		BPAG 2	14 (38 %) (82 %)	12 (32 %) (80 %)	12 (32 %) (67 %)	7 (19 %) (78 %)	37 (97 %)
		p200	1 (100 %) (25 %)	0	0	1 (100 %) (33 %)	1 (25 %)
	ELISA	BPAG 1	3 (19 %) (18 %)	4 (25 %) (36 %)	7 (44 %) (44 %)	1 (6 %) (17 %)	16 (44 %)
		BPAG 2	13 (36 %) (76 %)	12 (33 %) (80 %)	13 (36 %) (72 %)	8 (22 %) (89 %)	36 (78 %)
	Blot	épidermique	8 (67 %) (89 %)	7 (58 %) (78 %)	6 (50 %) (86 %)	4 (33 %) (100 %)	12 (80 %)
dermique		1 (25 %) (25 %)	0	1 (100 %) (5 %)	1 (100 %) (33 %)	1 (25 %)	
Evolution	Rechutes		10 (45 %) (77 %)	9 (41 %) (90 %)	—	7 (32 %) (78 %)	22 (63 %)
	Absence de contrôle initial		6 (50 %) (33 %)	4 (33 %) (27 %)	9 (75 %) (45 %)	2 (17 %) (18 %)	12 (22 %)
	Absence de contrôle prolongé		8 (50 %) (62 %)	5 (31 %) (56 %)	10 (63 %) (50 %)	6 (38 %) (75 %)	16 (46 %)
Diagnostic	PB		14 (28 %) (78 %)	13 (26 %) (87 %)	19 (38 %) (95 %)	9 (18 %) (82 %)	50 (93 %)
	PdM		3 (100 %) (17 %)	2 (67 %) (13 %)	1 (33 %) (5 %)	1 (33 %) (9 %)	3 (6 %)

**Tableau 13 : Descriptif des sous-groupes
(atypique, « jeune », résistant, associé à une gliptine)**

		atypique (n = 18)	« jeune » (n = 15)	résistant (n = 20)	gliptine (n = 11)	total (N = 54)
	anti-p200	1 (100 %) (6 %)	0	0	1 (100 %) (9 %)	1 (2 %)
Complication des pemphigoïdes		10 (32 %) (56 %)	7 (23 %) (47 %)	15 (48 %) (75 %)	5 (16 %) (45 %)	31 (57 %)
Effets indésirables des traitements		6 (33 %) (56 %)	5 (28 %) (56 %)	15 (83 %) (75 %)	4 (22 %) (50 %)	18 (33 %) (51 %)
Comorbidités	Neuro-dégénératives	5 (24 %) (28 %)	4 (5 %) (27 %)	7 (33 %) (35 %)	1 (5 %) (9 %)	21 (39 %)
	Diabète	12 (44 %) (67 %)	10 (37 %) (67 %)	9 (33 %) (45 %)	11 (41 %) -	27 (50 %)
	Néoplasie en rémission	3 (30 %) (17 %)	1 (10 %) (7 %)	5 (50 %) (25 %)	4 (40 %) (36 %)	10 (19 %)
	Dénutrition sévère	9 (29 %) (53 %)	7 (23 %) (47 %)	11 (35 %) (55 %)	4 (13 %) (40 %)	31 (58 %)
Cause inductrice potentielle	Gliptine	6 (55 %) (33 %)	4 (36 %) (27 %)	4 (36 %) (20 %)	—	11 (20 %)
	Gale	3 (50 %) (17 %)	0	4 (67 %) (20 %)	1 (17 %) (9 %)	6 (11 %)
	Néoplasie	2 (40 %) (11 %)	1 (20 %) (7 %)	3 (60 %) (15 %)	1 (20 %) (9 %)	5 (9 %)
	Maladie auto-immune	3 (33 %) (17 %)	6 (67 %) (40 %)	4 (44 %) (20 %)	2 (22 %) (18 %)	9 (17 %)
Total		18 (33 %)	15 (28 %)	20 (57 %)	11 (20 %)	—

Les résultats sont présentés de la manière suivante :

nombre concerné (pourcentage rapporté à la variable de la ligne)

(pourcentage rapporté à la variable de la colonne)

* sur le nombre de cas disponible sur la variable concernée

Les sous-groupes ont été comparés entre-eux, l'ensemble est résumé dans les tableaux 14, 15, 16 et 17.

Tableau 14 :
Comparaison des formes typiques et atypiques avec les autres sous-groupes

	Atypique (n = 18)	Typique (n = 36)	p
Jeune	7 (39 %)	8 (22 %)	0,20
Résistant	7 (39 %)	13 (36 %)	0,84
Gliptine	7 (39 %)	4 (11 %)	0,03

Tableau 15 :
Comparaison des formes « jeunes » et « âgés » avec les autres sous-groupes

	Jeune (n = 15)	Agé (n = 39)	p
Atypique	7 (47 %)	11 (28 %)	0,22
Résistant	4 (27 %)	16 (41 %)	0,33
Gliptine	4 (27 %)	7 (18 %)	0,48

Tableau 16 :
Comparaison des formes résistantes et non résistantes avec les autres sous-groupes

	Résistant (n = 20)	Non résistant (n = 34)	p
Jeune	4 (20 %)	11 (32 %)	0,33
Atypique	7 (35 %)	11 (32 %)	0,84
Gliptine	4 (20 %)	7 (21 %)	1

Tableau 17 :
Comparaison des cas associées ou non gliptines avec les autres sous-groupes

	Gliptine (n = 11)	Non gliptine (n = 43)	p
Jeune	4 (36 %)	11 (26 %)	0,48
Atypique	7 (64 %)	11 (26 %)	0,03
Résistant	4 (36 %)	16 (37 %)	1

Nous observons qu'il existe un taux plus important de formes atypiques sous gliptines (64 % sous gliptines contre 26 % sans ces molécules, $p = 0,03$).

Les pemphigoïdes des sujets « jeunes » ne sont pas plus résistantes, atypiques ou associées aux gliptines. Les formes atypiques ne sont pas plus résistantes. Les cas associés à la prise de gliptine n'entraînent pas non plus d'avantage de formes résistantes.

A. Formes cliniques typiques et atypiques

Les formes typiques ont été comparées aux formes atypiques, les principaux résultats sont détaillés dans le tableau 18.

Tableau 18 :
Caractéristiques et comparaison des formes typiques et atypiques

			Atypique (n = 18)	Typique (n = 36)	p
Clinique	Age	sujet jeune	7 (39 %)	8 (22 %)	0,20
	Sexe	homme	4 (22 %)	12 (33 %)	0,40
	Signes	placards absents	6 (33 %)	3 (9 %)	0,05
	Formes	dyshydrosique	1 (6 %)	10 (28 %)	0,08
érosions cutanées dominantes		6 (33 %)	4 (11 %)	0,07	
diffuse		15 (83 %)	16 (44 %)	0,01	
Biologie	PNE	> 0,5 G / L	9 (50 %)	24 (67 %)	0,24
		médian (en G / L)	0,7	0,9	0,11
	PNN	> 7 G / L	4 (22 %)	11 (31 %)	0,52
Histologie	PNN		9 (50 %)	7 (23 %)	0,06
Immunologie	Cible	BPAG 1	4 (27 %)	14 (67 %)	0,04
		BPAG 2	14 (82 %)	23 (79 %)	1
Evolution		Résistance	7 (39 %)	13 (36 %)	0,84
Effets indésirables			8 (44 %)	10 (28 %)	0,22
Comorbidités		Neuro-dégénératives	4 (22 %)	17 (47 %)	0,08
		Diabète	12 (67 %)	15 (42 %)	0,08

Tableau 18 :
Caractéristiques et comparaison des formes typiques et atypiques

		Atypique (n = 18)	Typique (n = 36)	p
Cause potentielle	Néoplasie en rémission	2 (11 %)	8 (22 %)	0,47
	Dénutrition sévère	9 (47 %)	23 (64 %)	0,25
	Gliptines	7 (39 %)	4 (11 %)	0,03

Les formes atypiques sont caractérisées par d'avantage d'absence de placards inflammatoires, de formes diffuses, de négativité de BPAG 1 et de prise de gliptines. Nous notons une tendance à la présence d'érosions cutanées dominantes, l'absence de forme dyshidrosique, l'absence de comorbidités neuro-dégénératives et la présence de diabète pour les formes atypiques mais sans atteindre le seuil de signification.

L'âge, la présence de PNN à l'histologie et les comorbidités ne sont pas différents entre les formes typiques et atypiques.

Le chiffre de PNE sanguin est moins souvent élevé dans les formes atypiques, sans atteindre le seuil de significativité.

B. Formes selon l'âge

Les formes du sujet « jeune » ont été comparées aux formes du sujet « âgé », les principaux résultats sont détaillés dans le tableau 19.

Tableau 19 : Caractéristiques et comparaison des formes du sujet « jeune » et du sujet « âgé »

		Jeune (n = 15)	Agé (n = 39)	p	
Clinique	Sexe	homme	3 (20 %)	13 (33 %)	0,51
	Signes	placards absents	4 (29 %)	5 (13 %)	0,23
		cicatrices	2 (13 %)	7 (18 %)	1
		céphalique	4 (27 %)	7 (18 %)	0,48
		buccale	5 (33 %)	6 (15 %)	0,26

Tableau 19 : Caractéristiques et comparaison des formes du sujet « jeune » et du sujet « âgé »

			Jeune (n = 15)	Agé (n = 39)	p
	Formes	bulleuse typique	6 (40 %)	13 (33 %)	0,75
		atypique	7 (47 %)	11 (28 %)	0,22
		érosions cutanées dominantes	5 (33 %)	5 (13 %)	0,12
		dyshydrosique	1 (7 %)	10 (26 %)	0,15
		cicatricielle, céphalique et muqueuse	4 (26 %)	4 (10 %)	0,20
		diffuse	8 (26 %)	7 (30 %)	0,71
		Biologie	PNE	> 0,5 G / L	6 (40 %)
médian (en G / L)	0,4			1,1	0,12
	PNN	> 7 G / L	3 (20 %)	12 (31 %)	0,52
Histologie	PNN		5 (36 %)	11 (32 %)	1
Immunologie	Cible	BPAG 1	6 (35 %)	12 (48 %)	1
		BPAG 2	13 (87 %)	24 (77 %)	0,70
	Titre médian	EILSA BPAG 2 (en UI / mL)	147	> 199	0,46
Evolution		Résistance	4 (27 %)	16 (41 %)	0,33
Effets indésirables			5 (33 %)	13 (33 %)	1
Comorbidités	Pathologies	neuro-dégénératives	4 (27 %)	17 (44 %)	0,25
		diabète	10 (67 %)	17 (44 %)	0,13
		néoplasie en rémission	1 (7 %)	9 (23 %)	0,25
		dénutrition sévère	7 (47 %)	24 (63 %)	0,27
	Autonomie	conservée	11 (79 %)	15 (39 %)	0,03
Cause potentielle		Gliptines	4 (27 %)	7 (18 %)	0,48

Nous observons chez les patients « jeunes » une meilleure autonomie.

Il n'y a pas de plus de formes résistantes ou de cas associés aux gliptines, il n'est pas observé de différence clinique ni d'avantage d'effets indésirables des

traitements de la pemphigoïde.

Le groupe des sujets « jeunes » présente également une discrète tendance sans différence significative à moins de comorbidités sauf pour le diabète, ainsi qu'à moins de cas avec éosinophilie sanguine.

Globalement, les pemphigoïdes des sujets « jeunes » ont donc des caractéristiques superposables à celles des sujets « âgés ».

C. Formes résistantes

Les patients résistants ont été comparés aux patients non connus pour être résistants, les principaux résultats sont détaillés dans le tableau 20.

Tableau 20 :
Caractéristiques et comparaison des formes résistantes et non résistantes

			Résistant (n = 20)	Non résistant (n = 34)	p	
Clinique	Age	sujet jeune	4 (20 %)	11 (32 %)	0,33	
	Sexe	homme	6 (30 %)	10 (29 %)	0,96	
	Signes		placards absents	4 (20 %)	5 (16 %)	0,72
			cicatrices	6 (30 %)	3 (9 %)	0,06
			céphalique	5 (25 %)	6 (18 %)	0,73
			buccale	4 (20 %)	7 (21 %)	1
			Formes	bulleuse typique	5 (25 %)	14 (41 %)
		atypique	7 (35 %)	11 (32 %)	0,84	
		érosions cutanées dominantes	4 (20 %)	6 (18 %)	1	
		dyshydrosique	5 (25 %)	6 (18 %)	0,73	
		cicatricielle, céphalique et muqueuse	3 (15 %)	5 (15 %)	1	
		diffuse	11 (55 %)	20 (59 %)	0,78	
Biologie	PNE	> 0,5 G / L	13 (65 %)	20 (59 %)	0,65	
		médian (en G / L)	0,8	0,9	0,65	
	PNN	> 7 G / L	8 (35 %)	7 (24 %)	0,36	
Histologie	PNN		9 (53 %)	7 (23 %)	0,03	

Tableau 20 :
Caractéristiques et comparaison des formes résistantes et non résistantes

			Résistant (n = 20)	Non résistant (n = 34)	p
Immunologie	Cible	BPAG 1	8 (50 %)	10 (50 %)	1
		BPAG 2	13 (72 %)	24 (86 %)	0,28
	Titre médian	ELISA BPAG 1 (en UI / mL)	12	16	0,97
		ELISA BPAG 2 (en UI / mL)	136	> 199	0,29
Evolution	Absence de contrôle	initial	9 (45 %)	3 (9 %)	0,005
		prolongé	10 (50 %)	6 (18 %)	0,01
Effets indésirables			15 (75 %)	3 (9 %)	< 0,001
Comorbidités		Neuro-dégénératives	7 (35 %)	14 (41 %)	0,65
		Diabète	9 (45 %)	18 (53 %)	0,57
		Néoplasie en rémission	5 (25 %)	5 (15 %)	0,47
		Dénutrition sévère	11 (55 %)	20 (61 %)	0,69
Cause potentielle		Gliptines	4 (20 %)	7 (21 %)	1

Les patients résistants sont caractérisés par la présence plus fréquente de PNN à l'histologie. Ils présentent plus souvent un échappement d'emblée ou à distance, et d'avantage d'effets indésirables des médicaments, ce qui est attendu.

Il existe une tendance non significative à la présence d'érosions dominantes.

A noter que nous n'observons pas de différence pour le titre médian de BPAG 2 entre les formes résistantes ou non résistantes.

D. Pemphigoïdes associées aux gliptines

Les formes associées aux gliptines ont été comparées à l'ensemble des autres patients, les principaux résultats sont détaillés dans le tableau 21.

Tableau 21 :
Caractéristiques et comparaison des formes associées au gliptines ou non

			Gliptine (n = 11)	Non gliptine (n = 43)	p
Clinique	Age	sujet jeune	4 (36 %)	11 (26 %)	0,48
	Signes	placards absents	3 (30 %)	6 (67 %)	0,35
		cicatrices	3 (27 %)	6 (14 %)	0,37
		céphalique	3 (27 %)	8 (19 %)	0,68
		buccale	3 (27 %)	8 (19 %)	0,68
		Formes	bulleuse typique	0 (0 %)	19 (44 %)
		atypique	7 (64 %)	11 (26 %)	0,03
		érosions cutanées dominantes	3 (27 %)	7 (16 %)	0,41
		dyshidrosique	1 (9 %)	10 (23 %)	0,43
		cicatricielle, céphalique et muqueuse	4 (36 %)	4 (9 %)	0,05
	diffuse	7 (64 %)	24 (56 %)	0,74	
Biologie	PNE	> 0,5 G / L	4 (36 %)	29 (67 %)	0,09
	PNN	> 7 G / L	2 (18 %)	13 (30 %)	0,71
Histologie	PNN		6 (55 %)	10 (27 %)	0,14
Immunologie	Cible	BPAG 1	2 (33 %)	16 (53 %)	0,69
		BPAG 2	7 (78 %)	30 (81 %)	1
Evolution		Résistante	4 (36 %)	16 (37 %)	1

Les cas de pemphigoïdes associés à la prise de gliptine sont plus souvent des formes atypiques, notamment avec une forme qui cumule les atypies (atteinte cicatricielle, céphalique et muqueuse) pour 4 patients. La présentation bulleuse typique est donc logiquement moins fréquente.

Nous observons sur le plan biologique une tendance non significative à une absence d'éosinophilie sanguine chez ces patients.

Nous n'observons pas plus de cas avec absence de placards inflammatoires ni l'absence de résistance chez les malades prenant des gliptines.

IV. Quelques observations cliniques démonstratives

Enfin nous exposons quelques cas bien particuliers qui permettent d'illustrer le propos, bien qu'il soit impossible d'en tirer des conclusions plus générales.

Patient 1 : Un homme jeune de 55 ans présente une pemphigoïde classique résistante depuis 9 ans, avec au moins 9 rechutes malgré dermocorticoïdes et plusieurs lignes de traitements systémiques (dapsons, MMF, MTX, AZA, prednisone). Il présente également une hémochromatose et un diabète. Pour ultime ligne thérapeutique, il reçoit du RTX, permettant une rémission prolongée. Il présente une rechute plus d'un an après, et bénéficie d'un retraitement par RTX lors de la réapparition des signes (traitement « à la demande ») avec un intervalle entre deux poussées de un an depuis.

Ce cas illustre la situation du sujet jeune avec maladie typique mais résistante, et le bénéfice que pourrait apporter le RTX chez des patients jeunes et sélectionnés.

Patient 2 : Une femme de 63 ans présente une atteinte cutanée et oculaire sans autre localisation muqueuse, évocatrice de pemphigoïde des muqueuses. Le diagnostic est confirmé par l'IFD cutanée, l'IFI positive sur le versant épidermique, la présence d'anticorps anti-BPAG 2 au blot épidermique avec un blot dermique négatif tout comme l'ELISA collagène VII (qui éliminent une EBA). Elle échappe aux dermocorticoïdes et à la dapsons, le RTX est alors utilisé devant le risque de synéchies oculaires si l'évolution persiste à bas bruit, avec une bonne efficacité et surtout une rémission oculaire.

Cette patiente illustre une pemphigoïde atypique correspondant à une pemphigoïde des muqueuses, avec peu de problème diagnostique ce qui est rare pour cette pemphigoïde. Il souligne également l'intérêt d'une intensification thérapeutique précoce, par une biothérapie en particulier, en cas de résistance pour la pemphigoïde des muqueuses.

Patient 3 : Une femme de 79 ans, obèse et diabétique, non psoriasique, en bon état général, est atteinte d'une pemphigoïde profuse et sévère avec plus de 400

bulles cutanées, une atteinte céphalique prédominante, une atteinte muqueuse également majeure : érosions multiples buccales, pharyngo-laryngées et génitales. Son traitement comporte entre autres de la vildagliptine depuis 4 ans et de la spiroloactone depuis plus d'un an. La biopsie cutanée montre un infiltrat dermique à PNE et PNN, l'IFD est positive linéaire en IgG et C3 sur la membrane basale. Le diagnostic s'est finalement avéré être une pemphigoïde anti-p200 : IFI sur peau clivée avec positivité du versant dermique et épidermique, ELISA BPAG 1 négatif (< 2 UI / mL) et BPAG 2 positif (> 199 UI /mL), blot épidermique avec une bande à 180 KDa et blot dermique avec une bande à 200 KDa. Elle a présenté une rechute malgré le traitement par dermocorticoïdes associé à la dapsons et l'arrêt des deux médicaments suspects.

Cette observation illustre une forme de pemphigoïde atypique et profuse associée à la prise de gliptine, qui s'avère être une pemphigoïde anti-p200, entité rare, et avec un contrôle difficile sous traitement.

Patient 4 : Une femme de 73 ans présente une pemphigoïde atypique et résistante malgré dermocorticoïdes associés à de la dapsons, du MTX et de la prednisone 1 mg/Kg/jour. L'IFD est positive, en IgG et C3, linéaire à la membrane basale épidermique. L'IFI sur peau clivée montre une fixation sur le versant épidermique et dermique, les ELISA BPAG 1 et 2, l'ELISA collagène VII et les blots épidermiques et dermiques répétés sont restés négatifs. Il s'agit d'une pemphigoïde indéterminée.

Cette observation illustre une pemphigoïde atypique, résistante, sans cible immunologique malgré une exploration exhaustive, pour laquelle la question du recours à l'IME s'est posé. L'indication du RTX a été envisagée mais réfutée devant un risque infectieux jugé trop élevé (pyélonéphrites à répétition sur rein unique).

Patient 5 : Une femme jeune de 67 ans présente une pemphigoïde classique, associée à une dermatomyosite amyopathique anti-MAD 5, un syndrome de Gougerot-Sjögren avec des anti-SSA anti-SSB et anti-RNP U1, paranéoplasique dans le cadre d'un lymphome du MALT gastrique. Elle est mise sous RTX pour l'indication hématologique, entraînant une rémission clinique.

Ce cas illustre l'association possible avec une néoplasie (en particulier une hémopathie lymphoïde) et un syndrome dysimmunitaire.

Patient 6 : Un homme de 74 ans au moment du diagnostic, obèse, présente une pemphigoïde classique avec auto-anticorps dirigés contre BPAG 1 et 2 (avec titre élevé de BPAG 2) et résistante malgré dermocorticoïdes et MTX. Du MMF est introduit, le malade décède d'une pneumopathie (à cytomégalovirus et aspergillose invasive).

Cette observation illustre la complexité des choix thérapeutiques et le fragile équilibre de la balance bénéfice-risque chez les sujets âgés résistants.

Ces quelques cas non exhaustifs illustrent la diversité et le polymorphisme des pemphigoïdes, ainsi que les problématiques propres à chaque profil : sujet jeune multirésistant tirant bénéfice du RTX, sujet âgé résistant présentant de lourdes complications du traitement allant jusqu'au décès, pemphigoïde atypique avec exploration immunologique identifiant parfois une cible antigénique rare, parfois sans cible antigénique et nécessitant recours à l'IME (surtout du fait de la résistance), pemphigoïde atypique secondaire à la prise gliptine, pemphigoïde paranéoplasique intégrée à un syndrome dysimmunitaire.

DISCUSSION

I. Description de la cohorte

A. Diagnostics

L'ensemble de la cohorte de malades hospitalisés ne comporte que des pemphigoïdes. Les autres DBAI sous-épidermiques sont plus rares, ce qui explique avant tout leur absence, malgré une période d'inclusion de 3 ans. Nous n'avons pas non plus identifié de pemphigoïde gravidique, rare mais non exceptionnelle, les formes modérées peuvent être gérées en ambulatoire chez ces sujets jeunes. De même, la DIGAL ou la dermatite herpétiforme peuvent se gérer exclusivement en ambulatoire, il en résulte que les cas consultant dans le Service mais non hospitalisés ont pu ne pas être sélectionnés pour l'analyse de la cohorte. Pour l'EBA, bien que la question de son diagnostic se soit posée, il n'en a pas été observé même si un cas reste douteux. Enfin, il y a eu un cas pédiatrique de pemphigoïde localisée à la sphère génitale chez un jeune garçon.

Ces DBAI sous-épidermiques non rencontrées ne posent pas les mêmes problèmes de prise en charge, diagnostiques et éventuellement thérapeutiques. En effet, l'IFD cutanée, grâce à la présence d'IgA, permet de reconnaître une dermatite herpétiforme ou une DIGAL - bien que l'on puisse apparenter cette dernière à une « pemphigoïde à IgA ». Restent les cas où il existe un dépôt linéaire d'IgG et/ou C3 linéaire sur la membrane basale épidermique : il s'agit des pemphigoïdes et de l'EBA, non distinguables par cet examen. La pemphigoïde gravidique se distingue aisément des autres DBAI sous-épidermiques par son contexte de survenue particulier et son évolution stéréotypée, favorable en post-partum. Les pemphigoïdes sont largement plus fréquentes que l'EBA, ce qui en pratique impose la démarche premièrement de confirmer la pemphigoïde (versus l'EBA), et dans un second temps reconnaître le type de pemphigoïde.

B. Démographie des pemphigoïdes

1. Age et sexe

L'âge moyen est inférieur aux grandes séries françaises (77 ans versus 83 ans) (9,18). Nous observons en effet une **proportion assez élevée de sujets « jeunes » (23 %)**. La littérature ne propose pas de définition des sujets « jeunes », nous avons choisi le seuil de 70 ans utilisé par Vaillant *et al.* pour ses critères diagnostiques (60). Notre limite d'âge diffère très légèrement (pour Vaillant *et al.* les sujets âgés sont strictement > 70 ans), sans véritable impact sur les résultats puisque seul un patient est âgé d'exactly de 70 ans.

On note un déséquilibre en faveur des femmes, dans notre série le sex-ratio est de 2,1, plus élevé que dans la littérature où il est à 1,5 (9,18,42,166). La différence de ratio peut s'expliquer par l'espérance de vie plus élevée chez les femmes dans nos pays, la pemphigoïde est une maladie du sujet âgé.

2. Comorbidités générales

Les comorbidités neuro-dégénératives sont présentes dans une proportion similaire à la littérature (39 % dans notre étude proche des 40 % de la littérature), avec également en premier lieu les maladies dégénératives (Alzheimer, Parkinson) et les AVC (10–13). L'hypothèse avancée pour expliquer ce lien est une auto-immunisation envers l'isoforme cutanée de BPAG 1 de par une similitude antigénique avec l'isoforme neuronale exposée au système immunitaire du fait de la maladie (13).

Pour de ce qui est des comorbidités cardio-vasculaires, elles sont extrêmement fréquentes (91%) au vu de l'âge avancé de la population. Il n'y a pas de sur-risque reconnu de pemphigoïde (166).

Le diabète est particulièrement fréquent dans notre série, 50% contre 10 à 30 % dans la littérature (18,166). Son implication en tant que facteur de risque de

pemphigoïde a été envisagé (167) par l'intermédiaire d'une glycosylation de la membrane basale qui rendrait ses composants sujets à une auto-immunisation, mais cela n'a pas été retenu (17,18,166). La différence de diabétiques observée peut s'expliquer par la prévalence plus importante de cette maladie dans notre Région selon l'InVS (5,15 % dans le Nord-Pas-de-Calais versus 4,67 % en France) (168) mais surtout par l'usage de la (dermo)corticothérapie qui induit ou démasque un diabète puisqu'il s'agit d'un diabète soit antérieur au diagnostic de BDAI ou consécutif aux traitements ce qui constitue un biais important.

Un lien avec une dermatose chronique comme le lichen plan ou le psoriasis, en particulier dans les populations asiatiques pour ce dernier, a été avancé (146,169) mais n'a pas été confirmé (18). Nous n'observons pas de taux élevé de dermatose chronique (11%). L'hypothèse évoquée par les auteurs est une altération des structures de la jonction dermo-épidermique associée à une inflammation locale chronique qui favoriseraient une auto-immunisation via des néo-antigènes démasqués.

D'autres auteurs se sont également penchés sur l'association d'une pemphigoïde avec une maladie auto-immune et ont observé des taux semblables aux nôtres (17 %) de ces maladies dans leur échantillon sans mettre en évidence de surrisque de pemphigoïde (157,166,170).

3. Associations pathologiques

a) La gale

Nous observons une **proportion significative de patients ayant présentés une gale avant la pemphigoïde** (6 malades soit 11 %), dont au moins 3 considérés comme certains, bien qu'il s'agisse d'une dermatose fréquente. Les informations sur les arguments diagnostiques sont incomplètes dans 3 dossiers.

Il existe parfois une difficulté à distinguer gale et pemphigoïde, la clinique peut comporter des éléments communs : prurit, placards eczématiformes voire bulles

(171,172). Dans une revue de la littérature de Nakamura *et al.* la majorité des cas de gale bulleuse ont ainsi une IFD positive (73 %), principalement en C3 isolé (173), ce qui suggère une auto-immunisation réelle mais transitoire. L'IFD positive est d'interprétation délicate dans ces cas pour poser seule le diagnostic de pemphigoïde (44), la possibilité de faux positifs pour le diagnostic de pemphigoïde n'a pas été étudiée à notre connaissance. La réponse au traitement d'épreuve anti-scabieux est alors une option pragmatique, le dosage de l'ELISA BPAG 2 pour son coté quantitatif devrait lever un éventuel doute.

Dans la littérature, il existe des arguments pour une telle association. Plusieurs cas de pemphigoïdes classiques ou de « pseudo-pemphigoïde » succédant à une gale ont été rapportés (173–175). Une étude met d'ailleurs en avant un **surrisque** de pemphigoïde classique chez les sujets ayant présentés une gale, avec un **hazard ratio à 5,93**. Comme explication, les auteurs suggèrent que les lésions épidermiques mettent à nu de nouveaux antigènes potentiels lors de l'infestation parasitaire et l'inflammation locale en réponse au sarcopte, ce qui favoriseraient une auto-immunisation (23).

La gale semble donc pouvoir induire une authentique pemphigoïde avec IFD positive, **mais transitoire** et d'évolution favorable après traitement anti-scabieux. Il nous semble malgré tout légitime en ce de proposer en sus du traitement anti-parasitaire un **protocole allégé de DERMOVAL®**.

b) Néoplasie évolutive

Nous avons observé une proportion modérée de cas associés à une néoplasie évolutive (9 %), principalement une hémopathie chronique (4 cas sur 5). Même s'il s'agit de sujets d'âge avancé, ce taux est plus élevé que l'incidence dans la population générale de même âge : incidence de 4 000 cas / 100 000 habitants / an en France soit 4 % pour la tranche 75 - 79 ans en France d'après l'InVS (176).

Une recherche de néoplasie a été fréquemment réalisée (22 %) pour certaines pemphigoïdes atypiques voire résistantes. La « **rentabilité** » de ces explorations est cependant **faible**, seul 1 malade s'est vu découvrir un cancer et il présentait

d'autres signes d'appel (altération de l'état général et anémie, dans le cadre d'un carcinome colique). D'autant que la recherche d'une néoplasie chez un sujet *altéré* qui ne pourra pas être traité est injustifiée : cela risque de l'exposer à des complications liées aux examens, entraîne des coûts et de l'anxiété inutiles. La réalisation d'un bilan paranéoplasique ne correspond à aucune recommandation des sociétés savantes.

La littérature fait état de rares pemphigoïdes paranéoplasiques. Ces publications suggèrent un rôle de la néoplasie dans la genèse ou le déclenchement de la maladie (177,178), et observent même parfois une amélioration de la pemphigoïde lors du traitement de la néoplasie (179). Cette association de causalité entre pemphigoïde et cancer est controversée (19,20,169), il existe de plus en plus de données dans le sens d'un lien avéré bien qu'avec un **risque relatif modeste**, proche de **2** (21,180). Il est également significatif pour les hémopathies (180). Les proportions observées dans la littérature sont similaires aux nôtres (169,181). Les pemphigoïdes classiques (19,180,182) ou les pemphigoïdes des muqueuses (94,110,178) sont toutes deux concernées.

Pour expliquer l'auto-immunisation dans un contexte de cancer, certains auteurs évoquent une réaction croisée entre les antigènes produits par la tumeur et la jonction dermo-épidermique (19,94,178,182) dans un contexte d'auto-immunité activée par la réponse anti-tumorale. Le parallèle avec le pemphigus, connu pour être régulièrement paranéoplasique, abonde en ce sens.

Lorsque l'on s'intéresse aux néoplasies présentées en fonction du type de DBAI, il semble dans notre travail que la pemphigoïde classique ait tendance à être associée à des hémopathies plutôt qu'à des cancers solides. Dans la littérature, les données sont insuffisantes car les hémopathies sont plus rares que les tumeurs solides (180). Le risque semble néanmoins dominer pour les tumeurs rénales, voire les tumeurs du larynx et la leucémie lymphoïde chronique (21). La pemphigoïde des muqueuses serait elle plutôt associée à des tumeurs solides de type adénocarcinome (178), bien que la rareté de cette dernière et des hémopathies rendent difficile ce type de conclusion.

Certaines cibles antigéniques sont associées à un risque plus élevé de cancer. Cela est désormais bien documenté pour la **pemphigoïde à anti-épiligrine (anti-laminine 5 = anti-laminine 332)** (93,110,178).

Nous n'avons pas pu comparer les caractéristiques de ces observations associées à une néoplasie, le faible nombre de cas ne permet pas d'analyse statistique. La littérature suggère que les formes des sujets jeunes (surtout avant 50 ans) seraient plus à risque mais sans sévérité plus importante (181). Les formes atypiques ou variants pourraient également être suspectes, notamment la présentation à type d'érythema gyratum repens (183) qui est exceptionnelle.

Figure 28 : pemphigoïde paranéoplasique à type d'érythema gyratum repens

Tiré de Hauschild *et al.* (183)



Au total, il n'est **pas raisonnable de rechercher systématiquement une néoplasie sous-jacente**, mais un bilan peut se justifier chez certains patients. **Reste à définir les particularités clinico-biologiques qui doivent alerter** (182). Certains auteurs proposent de rechercher une tumeur chez les malades jeunes, ceux ayant une histoire de néoplasie, ceux présentant des signes d'appels évocateurs de tumeur et ceux présentant une résistance aux immunosuppresseurs (19). Enfin, soulignons qu'un traitement immunosuppresseur utilisé pour le traitement de la pemphigoïde peut être néfaste dans la prise en charge de la néoplasie, une alternative semble souhaitable : dermocorticoïdes seuls ou traitement immunomodulateur.

c) Maladies auto-immunes

Nous avons observé une fréquence élevée de pemphigoïdes associées à une maladie auto-immune (17 %), dont 2 cas s'intègrent dans un contexte dysimmunitaire évident : une poly-endocrinopathie auto-immune et un syndrome de chevauchement avec plusieurs connectivites. Alors que ces maladies auto-immunes sont plutôt rares, la fréquence élevée observée évoque un lien.

Il y a peu de données dans la littérature sur le sujet, la question a été soulevée pour des maladies comme les dysthyroïdites auto-immunes (184) ou le vitiligo (185,186) par exemple, **souvent groupées en syndromes**. Il ne semble cependant pas y avoir d'augmentation significative d'incidence de ces maladies (157,166,187).

Si ces associations auto-immunes ne semblent pas être la règle, il semble que certaines pemphigoïdes s'intègrent dans un syndrome dysimmunitaire plus large. Un traitement immunosuppresseur commun, efficace sur la pemphigoïde et la maladie auto-immune, pourrait alors être l'option thérapeutique de choix ; en particulier le RTX, illustré dans notre série par la pemphigoïde avec association dermatomyosite et syndrome de Gougerot-Sjögren, traitée avec une bonne efficacité.

d) Autres associations suspectées

Nous n'avons pas rencontré d'association avec une radio- ou photo-thérapie, avec un traumatisme et ou une brûlure bien que cela ait été décrit dans de rares cas par d'autres auteurs (25–32).

4. Etat général et autonomie

La moitié des patients sont autonomes dans notre série. Les sujets « jeunes » de notre série sont plus fréquemment autonomes que les sujets « âgés », ce qui paraît logique.

Un mauvais état général est associé à un risque de survenue de la pemphigoïde (17,18). C'est également un facteur pronostique en terme de mortalité (33). Les comorbidités neuro-dégénératives en sont en grande partie à l'origine, l'autonomie étant un reflet indirect, bien que non exclusif, de ces pathologies.

C. Tableau clinique des pemphigoïdes

1. Signes

Le prurit est quasi-constant (96 %), même d'avantage que les bulles, son absence peut s'expliquer par la prescription préalable de dermocorticoïdes.

Les bulles sont presque toujours présentes au cours de l'évolution (89 %) avec de grandes variations quant à leur chiffre (médiane de 53 bulles avec un cas exceptionnel à plus de 400 bulles). Le chiffre est possiblement sous-estimé car compter les bulles est un travail fastidieux inconstamment réalisé ou renseigné dans les dossiers. Le nombre de bulle est associé à l'activité de la maladie, il avait même été proposé comme facteur pronostique (63) mais n'a pas été retenu (33).

Les placards inflammatoires sont un peu moins fréquents que les bulles, ce qui montre qu'il existe des formes sans placards sous-jacents. L'absence de placard inflammatoire pourrait être fonction de l'épitope antigénique (188). Lorsqu'ils sont présents, les placards sont plus souvent pseudo-urticariens qu'eczématiformes (76 % contre 36 %), ils s'associent parfois (18 %). La proportion de pemphigoïde à placards eczématiformes est cependant importante, ce qui peut conduire à une errance diagnostique surtout en l'absence de bulles.

Les lésions cicatricielles (cicatrices atrophiques, grain de millium) sont **assez fréquemment observées** (17 %). Elles peuvent être liées à une pemphigoïde des muqueuses ou éventuellement une EBA. En faire un critère d'atypie pour le diagnostic peut constituer un biais lié à la fragilité cutanée sous une corticothérapie (locale voire systémique) ou du fait de l'âge avancé. Il est plus fréquent d'observer des cicatrices dues à la fragilité qu'à une pemphigoïde des muqueuses ou une EBA que la pemphigoïde classique puisque 78 % des cas avec cicatrices sont des pemphigoïdes classiques dans notre étude.

2. Topographie des placards et/ou bulles ou érosions

a) cutanée

Les membres et le tronc sont majoritairement touchés, les membres en priorité (93 % versus 83 %). Ceci est en accord avec les descriptions habituelles et l'étude de della Torre *et al.* qui analyse l'atteinte clinique de 117 patients atteints de pemphigoïde classique (42), les données comparatives sont détaillées dans le tableau 22.

L'atteinte est diffuse dans plus d'un cas sur deux (57 %), ce qui suggère la sévérité globale des cas de notre série puisque ces formes diffuses ont été suspectées d'être grevées d'un mauvais pronostic (63) même si cela n'a pas été confirmé par une étude de Joly *et al.* (33). Nous avons d'ailleurs observé une fréquence plus élevée de ces formes diffuses chez les pemphigoïdes atypiques (83 % versus 44 %, $p = 0,01$) **ce qui pourrait éventuellement expliquer le caractère atypique** si ce dernier repose sur une atteinte céphalique ou muqueuse.

L'atteinte céphalique est fréquente (20 %), avec très majoritairement un diagnostic retenu de pemphigoïde classique. Elle peut témoigner de formes sévères étendues et/ou atypiques telles qu'une pemphigoïde des muqueuses ou une EBA).

Pour les formes localisées, les pemphigoïdes à expression dyshidrosique marquée sont les plus fréquentes. Suit l'atteinte préférentielle des jambes qui, si elle est isolée, peut prendre l'allure trompeuse de pseudo-ulcères au stade d'érosions, ce n'était le cas que chez un seul malade. Cette localisation peut s'expliquer par une fragilité cutanée plus marquée chez des sujets pouvant avoir une insuffisance veineuse associée. Le phénomène de Köebner pourrait expliquer les atteintes localisées du siège chez des malades alités.

b) muqueuse

L'atteinte muqueuse tout type confondu est fréquente (20 %). Toutes les topographies ont été observées. Les mêmes remarques en terme de sévérité ou d'atypie peuvent être formulées que pour de l'atteinte céphalique.

La fréquence de l'atteinte buccale est élevée (20 %), avec majoritairement un diagnostic retenu de pemphigoïde classique (63 %). L'atteinte buccale est observée

plus d'un tiers de pemphigoïdes autres que la pemphigoïde classique : ce chiffre est important au vu de la rareté des autres pemphigoïdes et de l'EBA. Elle est **plus d'une fois sur trois associée à une autre atteinte muqueuse** (36 %), ce qui suggère qu'elle est associée à des formes particulièrement atypiques et donc suspectes de pemphigoïde des muqueuses ou anti-p200 voire d'EBA. Elle n'est donc pas à minimiser. Un **examen spécialisé** des autres muqueuses (**Ophtalmologue et ORL**), paraît donc **indispensable devant une atteinte buccale**.

L'atteinte ophtalmologique est difficile à authentifier, en particulier lorsque les signes sont précoces et donc les cicatrices pas encore présentes (forme paucisymptomatique et/ou non spécifique). De plus la rareté de la pathologie fait qu'un examinateur peu expérimenté pourrait ne pas la reconnaître au stade initial, alors qu'une prise en charge précoce permet d'éviter les complications redoutables.

3. Formes cliniques

La pemphigoïde classique typique bulleuse et sans autre caractéristique, la **forme « des livres »**, est **moins fréquente** que ce à quoi nous aurions pu nous attendre (33 %). Ce résultat pourrait s'expliquer en partie par un effet centre où les cas atypiques ont tendance à converger.

Les formes non bulleuses - prurigo ou pré-bulleuses - **représentent 15 %** des malades dans notre série, et ce malgré l'effet centre alors que ces patients pourraient avoir un diagnostic ambulatoire. Mais cela illustre les problèmes diagnostiques et thérapeutiques rencontrés en pratique, avec parfois une errance diagnostique. Les chiffres de 17 à 20 % (42,43) sont avancés dans la littérature, concordants avec nos données. On peut supposer qu'il s'agisse de pemphigoïdes peu sévères et/ou de diagnostic précoce.

La pemphigoïde avec atteinte buccale comme seule atypie est observée chez peu de malades (36 %), ce qui laisse la **majorité des cas d'atteinte buccale associés à une autre atypie clinique** (73 %). L'atteinte buccale isolée est l'atypie clinique la plus difficile sur le plan diagnostique, car elle ne permet pas cliniquement de distinguer une pemphigoïde classique d'une pemphigoïde des muqueuses, d'une EBA voire d'un pemphigus.

La pemphigoïde avec atteinte céphalique, cicatricielle et muqueuse est **fréquente (15 %)**, ce qui suggère que les atypies cliniques ont tendance à s'associer

chez certains malades. Il peut s'agir théoriquement de tout type de pemphigoïde voire même d'EBA. Ces formes sont peut-être également le reflet de formes sévères et résistantes de pemphigoïde classique, pour lesquelles l'atteinte diffuse n'épargne pas les zones habituellement respectées et où la résistance entraîne l'apparition de cicatrices.

Au final, il existe donc une **hétérogénéité des pemphigoïdes et un grand polymorphisme**, comme le souligne la revue récente de Cozzani *et al.* de 2015 (30). Le tableau 22 reprend les données de notre série pour les comparer à celles de della Torre *et al.* (42). Celui-ci doit être interprété avec précaution, notamment en ce qui concerne les atteintes muqueuses et les cicatrices, car notre série comprend toutes les pemphigoïdes alors que celle de della Torre *et al.* ne s'intéresse qu'aux pemphigoïdes classiques. Néanmoins, avec seulement 4 cas de pemphigoïdes différentes de la pemphigoïde classique (8 %), cette approche comparative demeure intéressante et s'approche de la réalité observée en pratique dans un Service hospitalier.

Tableau 22 : Proportion des manifestations cliniques observé dans notre série et dans la littérature

			Notre série toutes les pemphigoïdes (N= 54)	della Torre <i>et al.</i> pemphigoïdes classiques (N = 117)
Topographie	<u>cutanée</u>	membres	93 %	88 %
		tronc	83 %	76 %
		palmo-plantaire	20 %	20 %
		céphalique	20 % 16 % pour les PB	20 %
		cicatrices et millium	17 % 14 % pour les PB	20 %
	<u>muqueuse</u>	général	22 % 16 % pour les PB	15 %
		buccale	20 % 14 % pour les PB	14 %
		génitale	4 %	3 %
		Forme	non bulleuse	15 %

D. Examens paracliniques

1. Biologie et Histologie

L'infiltrat éosinophile histologique est quasi-constant, contrairement à l'éosinophilie sanguine (96 versus 61 %). Le taux de PNE sanguin n'est pas un facteur pronostique dans la littérature (64). Le chiffre de PNE sanguin est moyennement corrélé aux titres de BPAG 1 et 2 en ELISA, donc au diagnostic de pemphigoïde et à l'activité de la maladie.

Une neutrophilie sanguine et histologique sont assez fréquemment observées (28 et 33 % respectivement). L'infiltrat neutrophile histologique peut s'observer dans tous les types de pemphigoïdes. Le chiffre sanguin peut s'expliquer par un syndrome inflammatoire lié directement à la maladie : au même titre que l'éosinophilie, les PNN sanguins pourraient être un reflet de l'infiltrat cutané. Le mode de recueil a permis de minimiser les interférences liées aux infections.

2. Immunologie

a) IFD

L'IFD est quasi-constamment positive (94%), il s'agit en effet du critère diagnostique paraclinique essentiel. Les cas négatifs peuvent s'expliquer par l'application préalable de dermocorticoïdes.

b) IFI anti-membrane basale épidermique standard et sur peau clivée ; ELISA ; immuno-empreinte (blot)

Les résultats des tests immunologiques (IFI, ELISA, blot) sont globalement proches des données de la littérature, bien qu'on note un taux plutôt faible d'anti-BPAG 2 détectés (43,51–54,56,61,189).

Tableau 23 :
Sensibilité des différents ELISA de notre série comparées à la littérature

		notre série	littérature
ELISA	BPAG 1	44 %	60 %
	BPAG 2	78 %	85 %
	collagène VII	non applicable	70 %

E. Complications propres aux pemphigoïdes

Plus d'un malade sur deux a présenté au moins une complication propre à la pemphigoïde (56 %). Ceci confirme la morbidité importante, voire une mortalité conséquente avec 4 décès recensés dans notre série, chez des malades souvent âgés, fragiles, pour lesquels une complication peut aboutir à des décompensations de tares en cascade. Cela illustre encore la gravité potentielle de la pemphigoïde, dont la mortalité est liée à un mauvais état général (33,190).

Nous observons **autant de troubles hydro-électrolytiques que d'infections cutanées**, respectivement **26 et 24 %**. De plus, des pneumonies d'inhalation sont parfois observées (4 observations), parfois directement liées à la pemphigoïde : il s'agit de la cause de décès la plus fréquente dans la série de Sobocinski *et al.* (165).

La morbidité est une fois de plus illustrée avec le nombre non négligeable de complications de décubitus (13 %), malgré une population plus jeune que dans d'autres séries (28 % de sujets « jeunes »). La perte d'autonomie peut être due à la maladie, ses complications ou simplement à l'hospitalisation chez des malades à l'état général précaire. Ceci devrait faire peser avec précaution les indications d'hospitalisation et surtout éviter les hospitalisations prolongées.

Enfin, la fréquence de l'anémie (11 %) peut paraître surprenante mais s'expliquer par des pertes sanguines via les érosions chez des patients souvent sous traitements anti-thrombotiques ou par l'inflammation chronique due à la maladie. Les anémies attribuables à un traitement (MTX, dapsonne, AZA, MMF) n'ont pas été comptabilisées afin de ne pas induire de biais.

F. Evolution

1. Suivi

Le suivi est disponible pour une majorité de malades (65 %), le recul médian de 13 mois permet d'évaluer correctement les rechutes, l'efficacité des traitements et les complications pour ces patients.

Le suivi complet (jusqu'au décès connu) est largement sous-évalué dans notre série (9 %) puisque la mortalité moyenne à 1 an est habituellement de 30 à 40 % (9).

Une bonne coopération entre les soins ambulatoires libéraux et le Service hospitalier est à souligner, puisque 26 % des malades ont été renvoyés pour le suivi vers le Dermatologue libéral à l'origine de l'hospitalisation.

2. Rechutes

Dans notre cohorte, **la majorité des patients ont rechuté (au moins 56 %)**, avec une médiane de 1 rechute. Les problèmes d'observance ou de compréhension peuvent en partie expliquer ce résultat. Les données sur les rechutes sont probablement sous-estimées du fait d'un biais de mémoire des malades (patients âgés et pathologies neuro-dégénératives) et de possibles poussées occultées traitées en ambulatoire par le Médecin généraliste ou le Dermatologue.

3. Evolution sous traitement

Nous remarquons que les **pemphigoïdes hospitalisées** dans le Service sont **souvent sévères voire corticorésistantes** puisque **22 % sont difficilement contrôlées initialement**. Ceci explique en partie le **recours fréquent aux traitements systémiques d'emblée** (33 %).

Les patients suivis ont une **maladie** qui demeure **active ou sévère, corticodépendante** dans **presque une fois sur deux** (46 %).

On connaît cependant les **difficultés d'observance** des traitements, en particulierité les difficultés d'application des **dermocorticoïdes** selon le protocole prescrit, à l'origine de rechutes ou de persistance de l'activité de la pemphigoïde

(165). L'évolution sous traitement est donc particulièrement sujette à des variations liées à une observance difficile, ces résultats illustrent les difficultés de prise en charge rencontrées en pratique une fois le patient retourné à domicile.

Une dernière explication au taux important de formes sévères ou résistantes est l'effet centre, qui voit se concentrer les cas difficiles en milieu hospitalier.

II. Formes cliniques de pemphigoïdes étudiées

A. Selon l'âge : pemphigoïdes des sujets « jeunes »

Les comorbidités ont une tendance à être moins fréquentes chez les « jeunes » hormis pour le diabète. L'autonomie est plus souvent conservée chez ces sujets « jeunes » (79 % versus 39 %, $p = 0,03$), ce qui est un argument indirect pour des comorbidités moins fréquentes ou moins lourdes. Ce résultat semble logique, les comorbidités augmentent avec l'âge et l'autonomie se dégrade avec leur accumulation. Ces résultats sont en accord avec la littérature (170).

La présentation clinique est superposable dans notre série entre les 2 groupes d'âge. Seule la forme dyshidrosique pourrait être plus fréquente chez les sujets « âgés » et la forme avec érosions cutanées prédominantes plus fréquente chez les plus jeunes.

Les caractéristiques paracliniques sont également les mêmes, hormis une tendance à une moindre éosinophilie sanguine chez les sujets « jeunes ». Les cibles antigéniques sont identiques.

Les formes résistantes ne sont pas plus fréquentes chez les sujets « jeunes ». C'est d'ailleurs plutôt l'inverse.

Au total, les **formes des sujets « jeunes » sont globalement identiques à celles des sujets « âgés »** dans notre série.

La littérature est peu fournie à ce sujet. Dans le l'étude de Bourdon-Lanoy *et al.*, les formes des sujets « jeunes » seraient plus résistantes, plus actives et plus

sévères. Dans cette étude portant sur 74 patients de moins de 60 ans, il est également mis en évidence des formes multi-bulleuses et une atteinte céphalique plus fréquente chez les sujets « jeunes », ainsi qu'un taux de BPAG 2 plus élevé par rapport aux sujets plus « âgés » (170) que nous ne sommes pas parvenus à retrouver. Il est cependant difficile de comparer cette étude à la nôtre car la définition de sujet « jeune » diffère sensiblement (< 70 ans pour la notre et < 60 ans pour Bourdon-Lanoy *et al.*).

B. Pemphigoïdes atypiques

Les formes cliniquement atypiques sont présentes chez un tiers des malades de notre cohorte (33 %). Ceci peut en partie s'expliquer par le recrutement hospitalier (malades posant des problèmes diagnostiques ou ayant des formes sévères). Cette proportion est plus élevée mais assez proche des 21 % observée dans l'étude épidémiologique de Joly *et al.* (9). Il n'existe pas de définition dans la littérature de ce qu'est une pemphigoïde « atypique ». Certains auteurs désignent par ce terme une forme clinique inhabituelle dite « variant » : pemphigoïde nodulaire, eczématiforme, à type d'érythème polymorphe, lichen-pemphigoïde, *etc.* (30) ; alors que pour d'autres, c'est la présence de signes pouvant correspondre aux autres DBAI, en particulier la pemphigoïde des muqueuses ou anti-p200 et l'EBA.

Les caractéristiques spécifiques des formes atypiques sont l'**absence de placards inflammatoires** et une **prise de gliptines**. Il existe également d'avantage d'atteinte diffuse, ce qui pourrait éventuellement expliquer le caractère atypique (s'il s'agit d'une atteinte céphalique ou muqueuse).

Nous avons également noté une tendance à d'avantage d'érosions cutanées dominantes et d'avantage d'infiltrat à PNN histologique pour ces formes atypiques.

Nous n'avons pas mis en évidence d'avantage de sujets « jeunes » avec une forme atypique.

Il existe une tendance statistiquement non significative à moins de comorbidités neuro-dégénératives et plus de diabète. S'il était confirmé que les gliptines induisent des formes atypiques, comme le suggèrent nos données, il paraîtrait logique d'observer d'avantage de diabétiques dans ce groupe.

Les formes typiques sont caractérisées par la plus grande fréquence d'anticorps anti-BPAG 1. Il existe une tendance à d'avantage de forme à prédominance dyshidrosique et d'avantage de cas avec éosinophilie élevée.

C. Formes résistantes

Plus d'un tiers des malades de la cohorte sont résistants (37 %). Ce chiffre peut être sous-estimé du fait qu'une partie de la population n'a pas été suivi par le Service (suivi ambulatoire ou patient perdu de vue). Mais il peut aussi être sur-estimé car confondu avec un défaut d'observance ou une mauvaise compréhension du traitement, situation fréquente puisque relevée chez 15 % des malades de la série de Sobocinski *et al.* (165). Toujours est-il que les cas les plus résistants ont vraisemblablement été suivis dans le Service. Ce taux est vraisemblablement le reflet de ce qui est observé en pratique, et entraîne un enjeu thérapeutique.

Chez les sujets « jeunes », nous n'avons pas observé d'avantage de malades résistants contrairement à ce qui a été rapporté dans l'étude de Bourdon-Lanoy *et al.* (170). On peut cependant penser que les problèmes d'observance des traitements, en particulier pour les dermocorticoïdes qui nécessitent de l'aide et une bonne compréhension, concernent d'avantage les sujets âgés, plus souvent dépendants ou dément ; ce qui est source de rechutes et donc des résistances, non liées à la maladie. Il semble difficile de s'affranchir d'un tel biais, il explique que chez ces patients tout venants on n'observe peu ou pas de différence en pratique.

Les formes résistantes sont caractérisées par la présence d'un **infiltrat histologique à PNN plus fréquent** (53 % des formes résistantes contre 23 % des non résistantes suivies, $p = 0,03$). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que ce groupe résistants inclut les observations de pemphigoïdes des muqueuses et anti-p200 pour lesquelles l'infiltrat histologique est habituellement à PNN ; cependant, ces 4 cas seulement ne peuvent constituer la seule explication. Un traitement par **dapsone**, seul ou associé, pourrait éventuellement être efficace sur des considérations physiopathologiques dans les cas de forme résistante avec infiltrat à PNN histologique, mais ceci nécessite une étude spécifique.

Nous observons logiquement un échappement initial (résistance primaire) et

l'absence de contrôle prolongé (résistance secondaire) chez les malades résistants, ce qui confirme que ces pemphigoïdes sont plus actives et/ou sévères. Il existe plus d'effets indésirables sous traitement, puisque ces patients sont traités plus longtemps et/ou avec des traitements plus lourds (corticothérapie systémique, AZA, MMF, RTX).

Nous observons une tendance à un plus grand nombre de cicatrices chez les sujets résistants. Cela peut s'expliquer par une durée d'activité plus longue de la pemphigoïde qui expose au risque de développer des cicatrices liées à la maladie en particulier s'il s'agit d'une pemphigoïde des muqueuses, ou alors liées à la corticothérapie prolongée.

Il n'a pas été montré de lien statistique avec nos autres groupes, c'est-à-dire que les formes atypiques ou les cas associés à la prise de gliptines soient plus résistants, comme pour les sujets « jeunes ».

Enfin, nous n'avons pas observé de titre d'anticorps anti-BPAG 2 en ELISA plus élevé dans les formes résistantes (136 versus 199 UI / mL, $p = 0,29$) alors que la littérature a clairement démontrée que ce titre est un facteur pronostique défavorable, avec un plus haut taux d'activité, de rechute et de mortalité (55,65,66,64). Plusieurs biais peuvent expliquer ce résultat : confusion entre les formes résistantes vraies et les rechutes liées au défaut d'observance, manque de puissance statistique.

D. Induction médicamenteuse

Notre travail apporte des données supplémentaires dans ce domaine qui pourront être confirmées pour des études ultérieures.

1. Gliptines

La proportion de patients ayant présenté une pemphigoïde sous gliptines est élevée dans notre série (11 cas soit **20 %**), conséquence de la proportion élevée de patients diabétiques (mais le chiffre de diabétique ne reflète qu'une partie des patients diabétiques au moment du diagnostic, donc une partie des patients potentiellement exposés à ces molécules). Le médicament a été arrêté rapidement

après le diagnostic dans la majorité des cas. Il est difficile de savoir si la prédominance de la vildagliptine sur la siltagliptine (7 versus 4 cas) est liée à une habitude de prescription ou à un mécanisme dépendant de la molécule, mais les prescriptions sont plutôt en faveur de la siltagliptine et non de la vildagliptine à l'échelon national (191). Ce déséquilibre se retrouve dans la littérature (cf infra). Le **déla**i de survenue de la pemphigoïde est très variable de 6 à 29 mois avec une **médiane longue** (22 mois), mais cette information n'était pas toujours disponible. **Tous les types de pemphigoïde ont été observés sous gliptine : pemphigoïde classique, des muqueuses et même anti-p200.** Trois de ces malades ont pris un autre médicament également suspect d'être inducteur de pemphigoïde (2 cas sous spironolactone et 1 cas sous cymémazine), ce qui peut faire discuter l'imputabilité de la gliptine. A noter que la spécialité prescrite est souvent une association entre une gliptine et la metformine, mais cette dernière est employée avec plus de recul et à très large échelle sans qu'aucun cas de pemphigoïde ne lui est imputé (192).

Les travaux qui se sont intéressés aux médicaments inducteurs ne s'étaient pas intéressés spécifiquement à cette classe thérapeutique (15–17). Il s'agit en effet d'une classe récente, disponible en France depuis 2007. Ces spécialités comprennent une gliptine seule ou associée à la metformine. L'ensemble des spécialités disponibles en France sont reprises dans le tableau 24.

Tableau 23 : Récapitulatif des spécialités comprenant une gliptine disponibles

	gliptine seule	gliptine + metformine
viltagliptine	GLAVUS®	EUCREAS®
sitagliptine	JANUVIA® XELEVIA®	JANUMET® VELMETIA®
lanagliptine	TRAJENTA®	JENTADUETO®
saxagliptine	ONGLYZA®	KOMBOGLYZE®
alogliptine	VIPIDIA®	VIPDOMET®

Des cas de pemphigoïdes sous gliptines émergent de plus en plus dans la littérature. Dix-neuf observations sont publiées à notre connaissance : 3 associés à

la sitagliptine, 13 à la vildagliptine et 3 à la lanagliptine. Le délai d'introduction est variable : comme dans notre série il peut être long, de 1 à 37 mois. L'imputabilité est estimée de « possible » à « probable » (193–198). L'ensemble de ces données est détaillée dans le tableau 25.

La revue très récente de Garcia *et al.*, identifie de plus 170 pemphigoïdes sous gliptines colligées dans une base de pharmacovigilance Européenne. Comme dans notre cohorte, les cas rapportés sont majoritairement associés à la vildagliptine (66 %, proche des 64% de nos observations) (198). Des données similaires sont également apportées par l'exploitation de la base de pharmacovigilance française récente par Béné *et al* avec 42 pemphigoïdes sous gliptines comparées à des témoins, elle montre un rapport des odds ratio à 67,5 (intervalle de confiance à 95 % : 47,1 – 96,9). Les auteurs concluent à un **signal d'alerte fort, surtout pour la vildagliptine** (191). Néanmoins, étant donné le recul de plusieurs années et le nombre important de patients déjà traité par cette classe pharmacologique, le risque de développer une pemphigoïde sous gliptine s'il existe est faible. Une étude prospective de grande ampleur pourrait confirmer ou non cette tendance observée.

Tableau 24 : Synthèse des principales publications sur les gliptines associées aux pemphigoïdes

	année	diagnostic	nombre de cas	molécule	délai (en mois)	probabilité
Pasmazi <i>et al.</i>	2011	pemphigoïde classique	2	vildagliptine vildagliptine	2 2	probable/vraisemblable probable/vraisemblable
Skandalis <i>et al.</i>	2012	pemphigoïde classique	5	vildagliptine vildagliptine vildagliptine vildagliptine sitagliptine	13 8 10 2 4	possible probable/vraisemblable probable/vraisemblable possible possible
Aouidad <i>et al.</i>	2013	pemphigoïde classique	3	vildagliptine sitagliptine sitagliptine	6 6 5	probable/vraisemblable probable/vraisemblable probable/vraisemblable
Béné <i>et al.</i>	2014	pemphigoïde classique	3	vildagliptine vildagliptine vildagliptine	1 37 26	probable/vraisemblable probable/vraisemblable probable/vraisemblable
Attaway <i>et al.</i>	2014	pemphigoïde classique	1	sitagliptine	12	probable/vraisemblable
Mendonça <i>et al.</i>	2016	pemphigoïde classique	3	linagliptine vildagliptine vildagliptine	1,5 > 6 3	probable/vraisemblable possible probable
Haber <i>et al.</i>	2016	pemphigoïde classique	2	linagliptine linagliptine	4 3	non renseigné

Tableau 24 : Synthèse des principales publications sur les gliptines associées aux pemphigoïdes

	année	diagnostic	nombre de cas	molécule	délai (en mois)	probabilité
Garcia <i>et al.</i>	2016	pemphigoïde classique	1	vildagliptine	12	non renseigné

La littérature pose la question du rôle inducteur. Les gliptines sont des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase - 4 (DPP-4). Cette enzyme inactive le glucagon-like peptide - 1 (GLP-1) et le glucose-dépendant insulino-tropique peptide (GIP). Ces deux hormones entraînent, lorsque leurs taux sont élevés, une sécrétion d'insuline post-prandiale. Les gliptines ont donc un rôle anti-diabétique, en permettant aux taux de GLP-1 et GIP de rester élevés (annexe 4). La DPP-4 est majoritairement présente dans le tube digestif mais plusieurs isoformes existent de manière ubiquitaire dans l'organisme, dont l'épiderme (199–201). Cette dernière a un rôle mal élucidé, mais l'inhibition de l'activité de la DPP-4 cutanée pourrait altérer la jonction dermo-épidermique et/ou modifier la réponse immunitaire, ce qui entraînerait la reconnaissance de nouveaux auto-antigènes (193,199,202). Izumi *et al.* ont observés que des formes associées aux gliptines présentaient plus fréquemment une cible antigénique de BPAG 2 non NC16a (188) : l'inhibition de la DPP-4 aboutirait à cibler un épitope moins fréquent et se manifesterait cliniquement par une forme peu inflammatoire. La pemphigoïde peut par la suite évoluer de façon autonome, malgré l'arrêt de la molécule. Un traitement spécifique est nécessaire, en plus de l'arrêt de la molécule.

Plusieurs autres arguments plaident en faveur d'un mécanisme de toxicité enzymatique plutôt qu'une réaction immuno-allergique avec la molécule : le délai d'apparition (long, parfois plusieurs mois), l'effet de classe et non d'une seule molécule (191), la possible autonomisation après l'arrêt de la molécule, et éventuellement les multiples cibles antigéniques (BPAG 1, BPAG 2, p200). Cependant, tous les patients sous gliptine ne présentent pas cet effet indésirable qui reste rare. Plus qu'un médicament inducteur, **la gliptine pourrait être un accélérateur ou « catalyseur » de la survenue d'une pemphigoïde**, même si la fréquence pour les sujets « jeunes » n'est pas supérieure dans notre étude.

Les formes associées aux gliptines ont pour caractéristiques des atypies plus

fréquentes (64 % de formes atypiques sous gliptine versus 26 % sans, $p = 0,03$), notamment avec d'avantage de **formes très atypiques qui associent une atteinte céphalique, cicatricielle et muqueuse** (36 % versus 9 %, $p = 0,05$).

Il existe une tendance à moins d'éosinophilie sanguine.

Un article récent suggère également que les patients sous gliptine présentent des pemphigoïdes différentes : Izumi *et al.* observent que des formes atypiques, sans placards inflammatoires et avec un infiltrat histologique pauvre en PNE, sont plus fréquemment associées à une cible antigénique de BPAG 2 non NC16a ; et ces formes seraient plus fréquemment observées pour les pemphigoïdes associées aux gliptines (188). Nous n'avons cependant pas pu retrouver ces différences chez nos malades sous gliptines en ce qui concerne l'absence de plaques inflammatoires ou l'absence d'infiltrat éosinophilique. Enfin, nous rapportons un cas de pemphigoïde des muqueuses et un cas de pemphigoïde anti-p200 associés à la prise de gliptine, ce qui n'est pas décrit dans la littérature. S'il est confirmé que les épitopes induits sous gliptine sont différents du domaine NC16a de BPAG 2 (188), il s'agirait d'un mécanisme possible pour ces deux observations.

Nous craignons une augmentation de l'incidence des pemphigoïdes induites par les gliptines pour les prochaines années **si leur implication était confirmée**. En effet, elles risquent d'être encore plus prescrites du fait de l'efficacité de cette classe thérapeutique et du nombre croissant de diabétiques de type II. Ceci est à contrebalancer avec la proportion faible de malades sous gliptines qui développent une pemphigoïde. Cependant, il convient donc d'être particulièrement **vigilant** à l'avenir **avec cette classe thérapeutique**, en particulier avec la **vildagliptine**. Nous suggérons que leur prise doit être systématiquement recherchée lors du diagnostic de pemphigoïde, même si les recommandations françaises de 2011 ne les citent pas (59). Une plus **large information des prescripteurs**, Endocrinologues, Gériatres et Médecins Généralistes, est indispensable. Une information simple à délivrer serait que l'apparition d'une éruption prurigineuse chronique (et a fortiori bulleuse) sous gliptine doit faire adresser le malade chez un Dermatologue dans les meilleurs délais pour suspicion de pemphigoïde et faire réaliser une IFD cutanée le cas échéant. Enfin, même si cet effet indésirable reste rare, peut-être faudrait-il éviter la prescription de vildagliptine et **limiter la prescription de gliptines au-delà d'un certain âge** (ce d'autant que le bénéfice thérapeutique attendu diminue avec l'âge).

2. Autres molécules

Les autres molécules considérées comme inductrices de pemphigoïde sont les diurétiques (spironolactone et diurétiques de l'anse) et les psychotropes (principalement les dérivés de la phénothiazine) (15,16,18). Notre série ne montre qu'une proportion importante de pemphigoïdes sous diurétique de l'anse avec 26 % (14 cas : furosémide pour 8 cas et indapamide dans 6 cas). Ceci est à confronter à la prescription fréquente de cette classe thérapeutique, en raison des comorbidités cardio-vasculaires et de l'insuffisance rénale chronique pourvoyeurs de telles prescriptions dans cette population âgée. Aucune des autres molécules à risque d'après la littérature n'est observée avec des taux élevés dans notre série (3 patients sous spironolactone et 1 sous cymémazine) ; a contrario, les autres diurétiques et psychotropes sont d'avantage prescrits dans cette cohorte. De plus, il peut exister un biais entre la présence d'une comorbidité neuro-dégénérative, connue pour être associée à la pemphigoïde classique, et la prescription d'un psychotrope.

Enfin, il existe dans la littérature de nombreuses observations d'autres molécules inductrices : citons entre-autres les β -bloquants (203), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antibiotiques comme les pénicillines (204) et même des biothérapies telles que les anti-TNF α (205,206) dont l'etanercept (207), l'ustikinumab (208) ou le pembrolizumab (209), même si certaines étaient prescrites pour un psoriasis. Dans sa revue de la littérature Oh *et al.* concluent que des liens existent avec certains de ces médicaments mais que les données actuelles n'établissent pas de surrisque prouvé (17).

Il est recommandé devant tout diagnostic de pemphigoïde classique de rechercher une prise médicamenteuse récente, inférieure à 6 mois (59). Nous proposons de ne pas limiter le délai à 6 mois, et d'élargir cette démarche à tous les types de pemphigoïdes.

III. Analyse de pratique

A. Parcours médical

Le délai médian de diagnostic est comparable avec celui observé dans la littérature : l'étude de Ingen-Housz-Oro *et al.* montre un délai de 60 à 90 jours (210) pour 3 mois dans notre étude. Mais le parcours médical est inégal, il existe une grande variabilité (de 1 semaine à 3 ans dans notre série). Ces auteurs n'ont identifié comme seul facteur de diagnostic précoce qu'un indice de Karnofsky élevé (mauvais état général et/ou autonomie limitée), ce qui conduit chez des malades déjà médicalisés à une hospitalisation plus rapide, sans trouver de facteur de retard diagnostic.

La connaissance des pemphigoïdes pourrait être améliorée et le recours au spécialiste facilité devant toute éruption prurigineuse résistante aux dermocorticoïdes ou bulleuse. Une meilleure sensibilisation des Généralistes est donc souhaitable (210), la pemphigoïde étant une maladie non rare chez le sujet âgé. Même si le diagnostic tardif n'est pas un facteur pronostique défavorable dans l'étude de della Torre *et al.* (42), un diagnostic précoce doit permettre de limiter les complications qui surviennent avec l'apparition des bulles.

B. Prescriptions des examens paracliniques

La biopsie cutanée avec IFD est constamment réalisée, elle est indispensable au diagnostic. Les praticiens du Service, sensibilisés au problème des formes non bulleuses et/ou précoces, réalisent à partir d'un certain âge une biopsie cutanée avec IFD systématiquement devant un prurit ou une éruption eczématiforme/pseudo-urticarienne rebelles. Cette attitude pourrait être recommandée et diffusée afin d'optimiser le délai diagnostique (210) et minimiser les complications.

Une IFI sur peau clivée et un test d'identification par ELISA BPAG sont prescrit

dans une très grande majorité des cas (85 %) comme recommandé (47,59).

L'IFI sur peau clivée est d'avantage prescrite que l'IFI standard. Lorsqu'elle est positive sur le versant dermique, dans 2 cas, le blot dermique a été systématiquement réalisé, ce qui a permis le diagnostic de pemphigoïde anti-p200.

Le BPAG 2 a été réalisé systématiquement lorsqu'un des ELISA a été prescrit, conformément aux recommandations. L'ELISA BPAG 1 est moins prescrit (67 %), il est optionnel (59). L'ELISA collagène VII a été réalisé dans les 2 cas où il était indispensable, ou lorsqu'une EBA était cliniquement suspectée.

Les blots nous semblent par contre prescrit à moins bon escient, puisque les 7 prescriptions n'ont pas apporté d'information diagnostique supplémentaire et que 8 blots ne sont pas réalisés alors qu'ils étaient indiqués. Seuls 3 blots ont apporté une réponse diagnostique. Leur prescription a cependant permis de diagnostiquer une pemphigoïde anti-p200, le blot étant le seul examen disponible en routine.

Des améliorations sont donc encore possibles, tant en terme d'optimisation de l'exploration diagnostique que de rationnel médico-économique et d'organisation logistique ; ces techniques étant réalisées au Centre de Référence à Rouen ce qui entraîne un coût et un délai de réponse supplémentaires.

C. Problèmes diagnostiques des DBAI sous-épidermiques et des pemphigoïdes

1. Diagnostics évoqués et retenus

Les diagnostics de pemphigoïde des muqueuses ou d'EBA sont plus fréquemment évoqués que retenu. Nous observons le même nombre de suspicion d'EBA que de pemphigoïde des muqueuses (9 pour chacune), ce qui illustre la possibilité qu'elles soient confondues cliniquement. En pratique, il reste des situations difficiles où un diagnostic ne peut être formellement exclu, même si c'est un autre qui lui a été préféré, du fait d'un doute persistant (5 cas dans notre série soit 9 %). Nous avons observé 1 cas de pemphigoïde anti-p200, entité rare mais qui mérite d'être individualisée pour ses caractéristiques cliniques et immunologiques (138,139,141).

De part le contexte (l'âge surtout) et la présentation clinique, aucune DIGAL ou

dermatite herpétiforme n'a été évoquée, aucune IFD cutanée n'a montrée de dépôts d'IgA ce qui élimine ces diagnostics. A noter que la DIGAL est considérée par certains comme une pemphigoïde à IgA.

Enfin, d'autres dermatoses qu'une DBAI sont parfois évoquées cliniquement, en cas de présentation trompeuse ou d'un contexte clinique particulier, mais l'immunologie et en premier lieu l'IFD cutanée, permet de réorienter facilement le diagnostic vers une DBAI sous-épidermique.

2. Problématiques diagnostiques et explorations immunologiques

Les difficultés liées aux formes atypiques ou résistantes sont fréquentes dans notre série, concernant 63 % des patients. Le recrutement hospitalier peut partiellement expliquer cette proportion élevée. Les formes résistantes peuvent conduire à des explorations immunologiques supplémentaires, la résistance thérapeutique peut être due à une erreur diagnostique et donc une thérapeutique inadaptée.

Les critères diagnostiques proposés par Vaillant *et al.* sont validés mais ne résolvent pas toutes les difficultés diagnostiques. Ils sont utiles dans la majorité des cas : 79 % des pemphigoïdes classiques remplissent ces critères et ils sont négatifs pour toutes les autres pemphigoïdes (pemphigoïde des muqueuses ou anti-p200) soit 4 cas (8 %), il n'y a donc pas de faux positif dans notre série. Mais **il reste beaucoup de cas qui ne remplissent pas ces critères alors que diagnostic final est celui de pemphigoïde classique (21 %)**. Si l'on ne se fiait qu'à ces critères, de nombreux cas seraient donc réfutés à tort. Leur valeur réside principalement dans leur **excellente valeur prédictive positive (95 %** dans l'étude princeps), soulignée par les auteurs (60). Mais il s'agit de critères exclusivement cliniques, l'analyse des cas négatifs pour ces critères peut encore être affinée par l'immunologie.

L'âge > 70 ans est un critère qui pourrait induire des faux négatifs, puisque nous avons observé une proportion significative de malades plus jeunes pour lesquels le diagnostic retenu est celui de pemphigoïde classique (23 %). Ce critère pourrait éventuellement être remplacé, au vue de nos données, par la présence de placards inflammatoires (en présence de bulles ou d'érosions), élément qui a un odds ratio un peu plus bas dans le travail de Vaillant *et al* (7,1 versus 8) mais proche

des autres critères utilisés (60), alors qu'il pourrait être plus spécifique.

Du fait de ces limites, d'autres auteurs ont proposé des critères diagnostiques différents, en y associant les critères histologiques (30,211) ou immunologiques (211) et en tentant parfois de tenir compte du polymorphisme clinique. Mais ils n'ont pas été confrontés à la pratique clinique et se positionnent après la réalisation d'examens paracliniques, contrairement à ceux de Vaillant *et al.*, ce qui les placent à un moment différent de la démarche diagnostique.

Ce sont principalement les formes cliniques atypiques qui posent ces problèmes diagnostiques, et elles sont fréquentes (33 %). Il existe en particulier dans notre cohorte une forme qui cumule les atypies avec atteinte céphalique, cicatricielle et muqueuse et qui n'est pas exceptionnelle (15 %).

L'âge « jeune », les cicatrices, l'atteinte céphalique, l'atteinte muqueuse ont une fréquence comprise entre 17 et 23 % et aucun de ces critères d'atypie ne paraît a priori plus discriminant. Mais l'**atteinte muqueuse** nous semble **plus discriminante** à la vue de nos données, ce qui paraît logique : lorsqu'il existe une atteinte buccale, elle est dans 63 % des cas seulement en lien avec une pemphigoïde classique ; lorsque cette localisation muqueuse est extra buccale il s'agit quasi-toujours de pemphigoïde des muqueuses ou anti-p200 (au moins 4 cas sur 5, soit ≥ 80 %, le cinquième cas restant incertain).

La mise en évidence d'une cible antigénique spécifique est une aide précieuse dans les cas difficiles. Elle s'effectue par ELISA ou si besoin par le blot, guidée par l'IFI sur peau clivée.

L'ELISA BPAG 2 est utile pour différencier une pemphigoïde, quelque soit le type, de l'EBA. Lorsqu'il est négatif avec l'épitope NC16a, d'autres épitopes peuvent être recherchés, mais ne sont pas disponibles en routine.

L'ELISA BPAG 1 apporte peu de sensibilité supplémentaire lors que BPAG 2 est négatif (6 % dans notre série, en accord avec la littérature (53)) mais **apporte souvent une réponse diagnostique s'il existe un signe atypique** susceptible d'évoquer une pemphigoïde des muqueuses (53) (36 % dans notre série), c'est donc **dans cette situation qu'il est le plus utile**. L'ELISA collagène VII a été utile dans notre série pour exclure l'EBA dans 2 cas.

Les blots ont apporté une aide dans 4 cas. Le blot épidermique a permis

d'identifier une cible antigénique alors que les ELISA étaient négatifs et donc augmenter la sensibilité dans 2 cas ; il a apporté le diagnostic de pemphigoïde classique dans 1 cas. Les blots épidermique ou dermique sont également utiles dans les formes atypiques afin de chercher une cible antigénique spécifique des pemphigoïdes des muqueuses, ce n'a cependant pas été le cas dans notre série, sachant que le blot dermique a permis d'identifier la pemphigoïde anti-p200.

Au total, **un peu plus de la moitié des cas difficiles sont clarifiés par l'immunologie** (55 %), avec un **diagnostic certain pour quasiment la moitié** de ces patients (46 %). Il reste **5 cas** pour lesquels le **diagnostic n'est pas formellement tranché** (9 % de l'ensemble de la cohorte), nécessitant éventuellement le recours à l'IME.

L'immunologie a ses limites, outre la sensibilité imparfaite et variable selon les techniques, le **phénomène de diffusion de l'auto-immunité (epitope-spreading) complexifie parfois l'analyse des résultats et fait perdre de la spécificité aux cibles antigéniques** : une pemphigoïde anti-p200 peut finir par avoir des anticorps anti-BPAG 2 ou une pemphigoïde des muqueuses peut finir par avoir des anticorps anti-BPAG 1 par exemple. Ce phénomène correspond à la poursuite de l'auto-immunisation contre les composants de la jonction dermo-épidermique au fur et à mesure que cette dernière est altérée et ses composants mis à nu par l'activité de la DBAI sous-épidermique (34,37,148).

De plus, les échantillons de sérum des patients sont envoyés à Rouen (Centre de Référence National) ce qui fait que les résultats parviennent plus de 10 jours après leur envoi. La poussée est souvent contrôlée et les malades sont déjà retournés à leur domicile lorsque le Service récupère les résultats. Il peut parfois en résulter une perte d'information ou une moindre confrontation des données immunologiques à la clinique, alors que les deux sont complémentaires. Bien que ces techniques soient spécialisées et complexes, ce qui justifie l'expertise des Centres de Références, l'organisation **logistique** des tests immunologiques peut parfois altérer l'intérêt pratique de ces derniers.

Les cas suspects de pemphigoïde des muqueuses voire d'EBA n'ont pas pu bénéficier de l'IME directe. Ce d'autant que l'exploration immunologique, en particulier les blots, n'ont pas permis dans notre série de mettre en évidence les

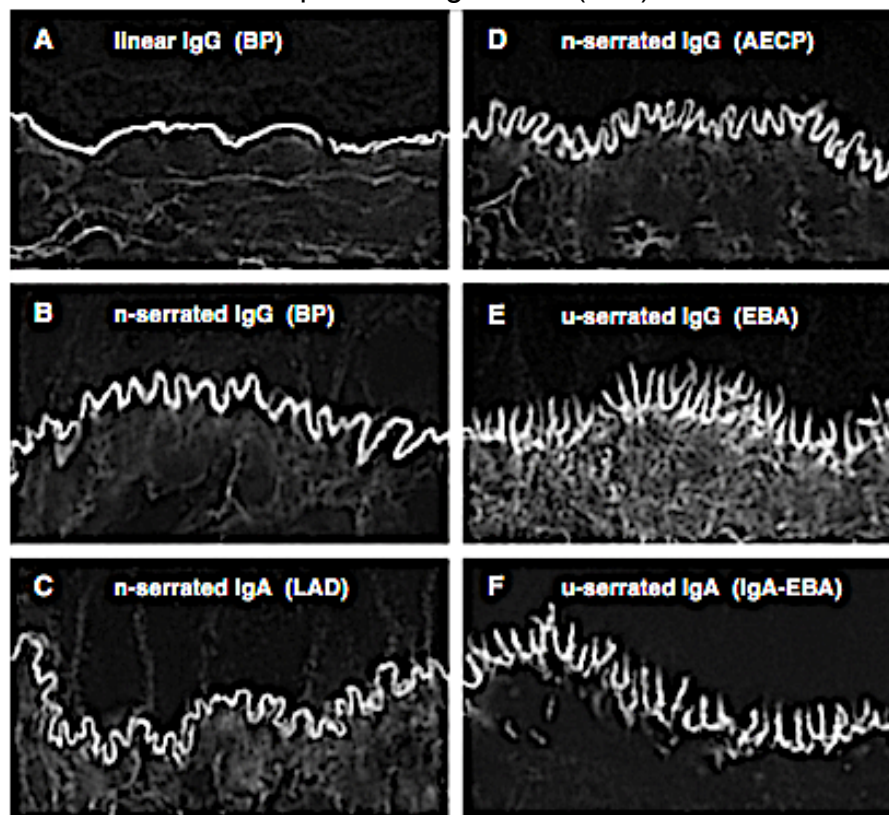
cibles antigéniques spécifiques de ces entités. Deux cas avec une clinique typique et une immunologie compatible n'ont pas posé de réels soucis. Mais ce sont les **3 cas** douteux où la **pemphigoïde** reste « **indéterminée** » (2 classés pemphigoïdes classiques par défaut et 1 pemphigoïde des muqueuses sans cible antigénique, soit 6 % de la cohorte), **pour lesquels** seule l'**IME** aurait un intérêt diagnostique. Cette technique lourde nécessite le déplacement d'un malade dans un centre de Référence et est difficile d'interprétation : **ce n'est pas une solution pratique**. Si elle est indiquée, elle doit néanmoins être réalisée en cas de maladie sévère et résistante chez des sujets en bon état général. Elle n'en **reste** pas moins **la technique de référence**. La réunion de concertation pluridisciplinaire nationale peut également être un recours pour les cas les plus complexes.

Certaines techniques récentes d'immunologie pourraient dans l'avenir être d'avantage développées entre les tests sus-cités (IFI, ELISA et blots), désormais de routine, et l'IME, trop lourde.

Nous avons déjà évoqué des **ELISA** qui ne font pas partie du panel de routine mais **que certains laboratoires ont développés**, parfois disponible dans les Centres de Référence, tels que des anti-BPAG 2 non NC16a, un anti-laminine 332 ou anti-p200 (1–3).

L'analyse du patron d'immunofluorescence indirecte cutanée est utile dans certains cas douteux. Trois modèles d'immunofluorescence peuvent être observés : un patron linéaire qui seul évoque une pemphigoïde classique ou s'associe aux patrons suivants, un patron **crénelé en « U » en faveur d'une pemphigoïde** (quelque soit son type) ou d'une DIGAL, et un patron **crénelé en « N » en faveur d'une EBA** ou un lupus vésiculo-bulleux (139,212) (figure 25). Sa place dans l'exploration immunologique se trouve essentiellement en cas de positivité de l'IFI sur le versant dermique, afin de distinguer une pemphigoïde des muqueuses (à anti-laminine 5 particulièrement) ou anti-p200 d'une EBA (139).

Figure 29 : différents patrons d'IFI peau clivée versant dermique
 (AECp : pemphigoïde des muqueuses. serrated : crénelé)
 D'après Vodegel *et al.* (212)



Pour la recherche d'anticorps anti-collagène VII, une autre technique alternative a été développée car la sensibilité de l'ELISA et du blot sont moyennes (environ respectivement 70 % et 60 %). Il s'agit **d'une IFI sur cellules transfectées au collagène VII**, qui pourrait être demandée en cas d'IFI positive sur le versant dermique avec ELISA anti-collagène VII et blot dermique négatif.

D. Traitements : prescriptions et impact

1. Dermocorticoïdes de classe très forte (propionate de clobétasol : le DERMOVAL[®])

Les dermocorticoïdes de classe très forte restent la **pierre angulaire** et la **variable d'ajustement** du traitement, c'est également la thérapeutique « par défaut » dans les impasses thérapeutiques, mais ils exposent à des effets indésirables fréquents (23 % des patients suivis). Les principaux effets indésirables relevés,

surtout chez les malades corticodépendants ou multi-rechuteurs, sont surtout l'**atrophie cutanée**, ou sinon le déséquilibre ou l'apparition d'un **diabète** sucré d'ailleurs probablement sous-estimé, et les **surinfections cutanées**. Ils sont cependant peu sévères, mais le plus gênant est l'atrophie cutanée observée chez les malades traités sur de longues périodes. De plus, on connaît les **difficultés pratiques** de ce traitement en terme d'**observance et/ou compréhension** (165) qui sont l'autre difficulté majeure avec les dermocorticoïdes ; des fiches de **recommandations** pour les soignants sont désormais disponibles (http://www.chu-rouen.fr/crnmba/Guide_info_PB_prof.pdf), elles **gagneraient à être plus largement distribuées**. L'implication du médecin traitant et du Dermatologue de ville est également utile pour relayer l'information et coordonner les soins.

2. Traitements systémiques

Dans notre série, le **recours aux traitements systémiques est rapide** (65 % des malades dont 33 % sont instaurés d'emblée), probablement du fait de **formes sévères**, difficiles à contrôler et/ou d'une première ligne de dermocorticoïdes en ambulatoire qui s'est soldée par un échec.

Il existe une nette préférence pour le MTX (65 % des malades traités par voie générale et 41% de l'ensemble de la série). Il est prescrit essentiellement en **première ligne** lorsqu'un traitement systémique est utilisé (95 % des cas), en accord avec les données de la littérature et les recommandations (47,59). La **tolérance est globalement correcte** aux posologies employées, avec 23 % d'effets indésirables souvent transitoires et **peu d'effets indésirables sévères** (cytolyse hépatique, infection par exemple) et. Au final, le MTX est utile puisqu'efficace et bien toléré chez 12 malades (63 %).

La dapsonne vient au deuxième rang des prescriptions (40 % des malades sous médicament systémique), en **première ligne** de traitement systémique le plus souvent (67 %). Cette attitude trouve plusieurs justifications : traitement « d'épreuve » dans les formes atypiques pouvant éventuellement correspondre à des pemphigoïdes des muqueuses pour laquelle la dapsonne est recommandée ; alternative thérapeutique aux immunosuppresseurs lorsque l'on craint les effets

indésirables des autres molécules et à titre d'épargne cortisonique. La tolérance est cependant moins bonne (**50 % d'effets indésirables**) avec en conséquence un **arrêt** du traitement **fréquent**. Au final, la dapsonsone est utile (efficace et bien tolérée) chez 4 patients seulement soit un peu plus d'un tiers des prescriptions (36%), ce qui **devrait en restreindre l'usage**. Elle pourrait être **réservée** aux **formes modérées avec doute** entre **pemphigoïde des muqueuses** ou des pemphigoïde classique chez des malades jeunes et sans grande comorbidité en particulier cardiovasculaire, pour laquelle l'anémie est pénalisante ; ou éventuellement en cas de **résistance avec infiltrat histologique à PNN**. Les recommandations françaises concernant la pemphigoïde classique ne la préconisent pas (59), contrairement aux recommandations européennes (47).

La corticothérapie orale est moins prescrite (30 % des malades sous systémique), en **première ligne** de traitement systémique dans environ **50 %** des cas et en deuxième ligne dans 25 % des cas, ce qui confirme la **réticence** à son utilisation. Sa place privilégiée pourrait être les formes d'emblée résistantes aux dermocorticoïdes ou les malades présentant une **contre-indication aux dermocorticoïdes** (souvent une **atrophie** et une fragilité cutanée extrême). La **tolérance** est d'ailleurs **mauvaise** (67 % d'effets indésirables), c'est le traitement le moins bien toléré. Ces résultats sont en accord avec la littérature (33,63,70), avec des effets indésirables parfois cumulés chez un même malade. L'utiliser comme « variable d'ajustement » lorsqu'une maladie active persiste expose à la mauvaise tolérance particulièrement chez les sujets âgés (33,63), mais aussi chez les patients jeunes qui ont une maladie souvent active et sévère (170), corticodépendants, chez lesquels le traitement risque d'être prolongé et un traitement d'épargne cortisonique est préférable (souvent un immunosuppresseur). Un **usage court, pour passer un cap**, peut néanmoins rendre des services. Les recommandations européennes laissent malgré tout une place pour la corticothérapie générale en première ligne dans les formes généralisées (47) contrairement aux recommandations françaises où elle n'a sa place qu'en l'absence de contrôle sous dermocorticoïdes (59). L'étude de Joly *et al.* de 2002 a en effet démontré la **supériorité des dermocorticoïdes versus la corticothérapie orale** (70).

La doxycycline est peu employée (7 % des patients sous traitement

systémique), elle est utilisée en deuxième ligne de traitement systémique, elle est bien tolérée (aucun effet indésirable relevé). Nous pouvons expliquer le peu de prescription de cette molécule par la fréquence élevée des formes sévères ou atypiques dans notre cohorte pour lesquelles ce traitement risque de ne pas être efficace. Elle est recommandée surtout pour les formes pauci-bulleuses résistantes (59). Elle pourrait avoir une place plus importante et plus précoce dans les habitudes du Service pour les **formes peu sévères en première rechute** (en prévention d'une rechute ultérieure) ou pour les formes corticodépendantes, seule ou en association, à la place de la dapsonne.

L'AZA et le MMF sont très peu prescrits (respectivement 3 et 7 % des malades sous traitement systémique). La survenue d'un **décès sous MMF** a été un **frein à sa prescription ultérieure** et induit un biais en terme de tolérance comparativement à la littérature (81,82,123). Ces immunosuppresseurs représentent cependant une alternative en cas d'échec des traitements systémiques de première ligne (en particulier le MTX) chez les malades corticodépendants (47,59). Ils nous semblent indiqués préférentiellement chez les sujets jeunes sans comorbidité.

Le RTX est utilisé dans un nombre croissant de situations (13 % des malades sous traitement systémique) soit 1 patient traité depuis 2013 et 3 cas depuis 2016. Les résultats sont bons, sans problème de tolérance, malgré le faible recul pour certains cas.

Le premier malade traité dans le Service a bénéficié de 3 séries de cures depuis 2013 : chaque cure est efficace environ 1 an. En l'absence de protocole dans la littérature, l'option choisie est celle d'un re-traitement « à la demande » dès la réapparition de signes d'activité de la pemphigoïde. Un autre cas, une pemphigoïde des muqueuses, a été traitée rapidement par RTX (en seconde ligne) du fait du risque de séquelles oculaires. Chez un patient, il a été envisagé devant la sévérité et la résistance à la corticothérapie n'a pas été retenu car le risque infectieux était jugé trop important (pyélonéphrites récidivantes sur rein unique). Le RTX pourrait à l'avenir avoir une place de choix dans l'arsenal thérapeutique. Les nombreuses thérapeutiques disponibles ont d'avantage de recul mais nous en avons vu les limites : soit une efficacité moyenne et/ou inconstante (dapsonne, doxycycline), soit une tolérance médiocre (corticothérapie, dapsonne, MMF et AZA). Des données

commencent à apparaître dans la littérature pour son usage dans les pemphigoïdes, il semble efficace mais expose à risque important d'infections parfois sévères (86,87). Il n'est pas cité dans les recommandations françaises de 2011 (59) mais est évoqué dans les recommandations européennes (47). A noter que la littérature fait état d'une tendance à la **récidive rapide des pemphigoïdes des muqueuses** sous RTX (avec un délai médian de rechute à 4 mois), sa place devra être précisée dans la stratégie thérapeutique et faire discuter une autre traitement d'entretien (213). Même si le même problème de tolérance soit prévisible chez des malades souvent âgés et souvent fragiles, il semble y avoir une indication pour ce traitement : chez les **sujets jeunes** ou **sans comorbidité** majeure ; pour les formes **réfractaires** aux autres traitements (« **ultime ligne** ») ; dans les formes corticodépendantes restant actives (« **en entretien** ») ; et pour les formes à risque de cicatrices muqueuses non rapidement contrôlées, avec un pronostic fonctionnel engagé, (« **en traitement d'attaque / intensification thérapeutique** »).

Il n'y a pas de malade traité par immunoglobulines polyvalentes ou par omalizumab dans notre série.

Il n'y a pas d'**atteinte muqueuse mettant en jeu le pronostic** fonctionnel ni de mise en jeu du pronostic vital dans notre série, alors que c'est une indication des immunoglobulines polyvalentes (90), ce qui explique l'absence de prescription. De plus, leur coût élevé doit en limiter l'usage aux strictes indications. Elles peuvent constituer une alternative lorsque la corticothérapie et les **immunosuppresseurs** sont **contre-indiqués** du fait d'une **infection** sévère, ou en cas d'échappement aux traitements habituels (47,89,90).

Pour l'omalizumab, il **semble efficace** mais il existe peu de données, la littérature ne comporte qu'une dizaine d'observations sans essai comparatif (88). Cette molécule pourrait avoir d'autant plus d'intérêt que la présence d'IgE dirigées contre BPAG 2 sont un facteur de résistance thérapeutique (57) et que les IgE dirigées contre BPAG 1 sont un marqueur de forme sévère (67). Il faudra éventuellement cibler des **facteurs prédictifs** de réponse comme la présence d'auto-anticorps de type IgE dirigés contre BPAG 1 ou 2 (57,66,67,214,215), ou plus simplement le **taux d'IgE total** puisqu'il est corrélé au taux d'auto-anticorps de type IgE anti-BPAG 1 (216).

IV. Limites

L'étude des dossiers s'est fait uniquement sur les **malades hospitalisés**. Les DBAI sous-épidermiques possiblement moins lourdes telles que la DIGAL, la dermatite herpétiforme ou la pemphigoïde gravidique sont plutôt reçues en consultation et auraient pu échapper à l'analyse.

Les pemphigoïdes vues en ambulatoire pourraient différer dans leur présentation clinique et leur évolution de notre cohorte hospitalière : les formes atypiques, sévères et résistantes se concentrent d'avantage dans notre Service. De plus, la **proximité du CHRU** de Lille biaise le recrutement : les consultations spécialisées (pathologie buccale surtout) sont absentes à l'Hôpital Saint-Vincent de Paul ce qui pourraient modifier la proportion de DBAI sous-épidermiques avec atteinte muqueuse, singulièrement les pemphigoïdes des muqueuses, ainsi sous-représentées ou avec une présentation clinique différente (atteinte muqueuse moins prononcée, ce qui augmente l'indécision entre pemphigoïde classique et pemphigoïde des muqueuses). Enfin, le CHRU représente une structure de soins tertiaire et de référence. L'ensemble de ces éléments pourrait rendre notre cohorte imparfaitement représentative de l'ensemble des pemphigoïdes.

Les **effectifs** de nos **sous-groupes** sont **limités**, ce qui peut entrainer un manque de puissance statistique et ne permet pas d'analyser d'autres sous-groupes (cas de pemphigoïde associées à une gale, formes cliniques comme la pemphigoïde à type de prurigo). L'effectif aurait pu être plus important si la période étudiée avait été plus longue, antérieure à 2013. Mais les dossiers n'étaient pas informatisés avant cette date, le recueil de données aurait été inégal entre les données antérieures ou postérieures à 2013.

Cette **étude non contrôlée ne permet pas d'établir de conclusion définitive concernant les facteurs inducteurs potentiels**, dont les gliptines.

Enfin, le recueil rétrospectif des données peut introduire des biais.

V. Propositions

En pratique, devant une DBAI sous-épidermique (dermatose potentiellement compatible avec IFD positive le long de la membrane basale épidermique), il s'agit de savoir si le tableau clinique est celui d'une pemphigoïde classique, plutôt qu'une pemphigoïde des muqueuses voire anti-p200, ou qu'une épidermolyse bulleuse acquise.

Du fait des difficultés diagnostiques, et d'un recours à l'IME directe difficile, nous proposons une attitude diagnostique et thérapeutique pragmatique.

A. Des critères pour repérer les formes atypiques nécessitant un bilan immunologique

Il s'agit d'une attitude pratique avec des **drapeaux rouges et oranges** pour identifier, devant une **DBAI sous-épidermique** à dépôts linéaires, celles **qui ne correspondent pas à une pemphigoïde classique**.

Les critères : dans tous les cas la dermatose est prurigineuse et potentiellement bulleuse, et l'IFD est positive avec des dépôts linéaires le long de la membrane basale épidermique. Les critères cliniques sont :

- *des drapeaux rouges* (incompatibilité, exclusion) :
 - cicatrice muqueuse
 - absence d'atteinte cutanée
 - ≥ 3 atteintes muqueuses
- *des drapeaux oranges* (atypie : exploration immunologique supplémentaire indispensable) :
 - érosions post-bulleuses ou bulles sans placards inflammatoires
 - atteinte buccale ou génitale
 - atteinte céphalique
 - cicatrice cutanée
 - âge < 70 ans

En cas d'atypie, une exploration immunologique doit impérativement être réalisée. Ces examens (détaillés à la figure 30) ne sont pas disponibles en ambulatoire, il est donc préférable que les **malades** concernés soient **adressés à un Service hospitalier**. En cas de forme résistante, l'absence d'auto-anticorps anti-BPAG 1 doit faire envisager sérieusement l'IME si l'état général est conservé.

La présence d'une atteinte muqueuse doit faire réaliser un examen par un spécialiste des autres muqueuses (Stomatologue, ORL, Ophtalmologue).

Nous proposons donc d'ajouter l'absence de placards inflammatoires comme critère supplémentaire d'atypie ; l'absence de comorbidité neuro-dégénérative pourrait éventuellement aussi y trouver sa place.

Les atypies cliniques et l'âge < 70 ans n'excluent pas la pemphigoïde classique. Cependant, il serait utile d'établir une hiérarchie entre ces critères, afin de tenter de déterminer si certains sont plus atypiques que d'autres.

Pour ce qui est de la résistance thérapeutique, il semble logique qu'une pemphigoïde des muqueuses résiste au traitement de la pemphigoïde classique, notamment les dermocorticoïdes, mais de nombreux facteurs confondants existent et nous n'avons pas pu apporter de données en ce sens : il nous semble que la résistance thérapeutique ne devrait pas faire partie des critères d'atypies.

Nous plaçons ces éléments de manière différente dans la démarche que les critères diagnostiques de Vaillant et al. : ces derniers sont utiles pour confirmer la pemphigoïde classique typique car ils ont une excellente valeur prédictive positive. Notre démarche consiste plutôt à repérer les formes atypiques, afin de les orienter vers un Service hospitalier et leur faire bénéficier des explorations immunologiques utiles.

Une révision des critères diagnostiques nous semble désormais vivement **souhaitable**, au vu des progrès de l'immunologie, d'**incorporer** aux critères diagnostiques **des critères immunologiques**.

B. Un arbre décisionnel pour la prise en charge des pemphigoïdes

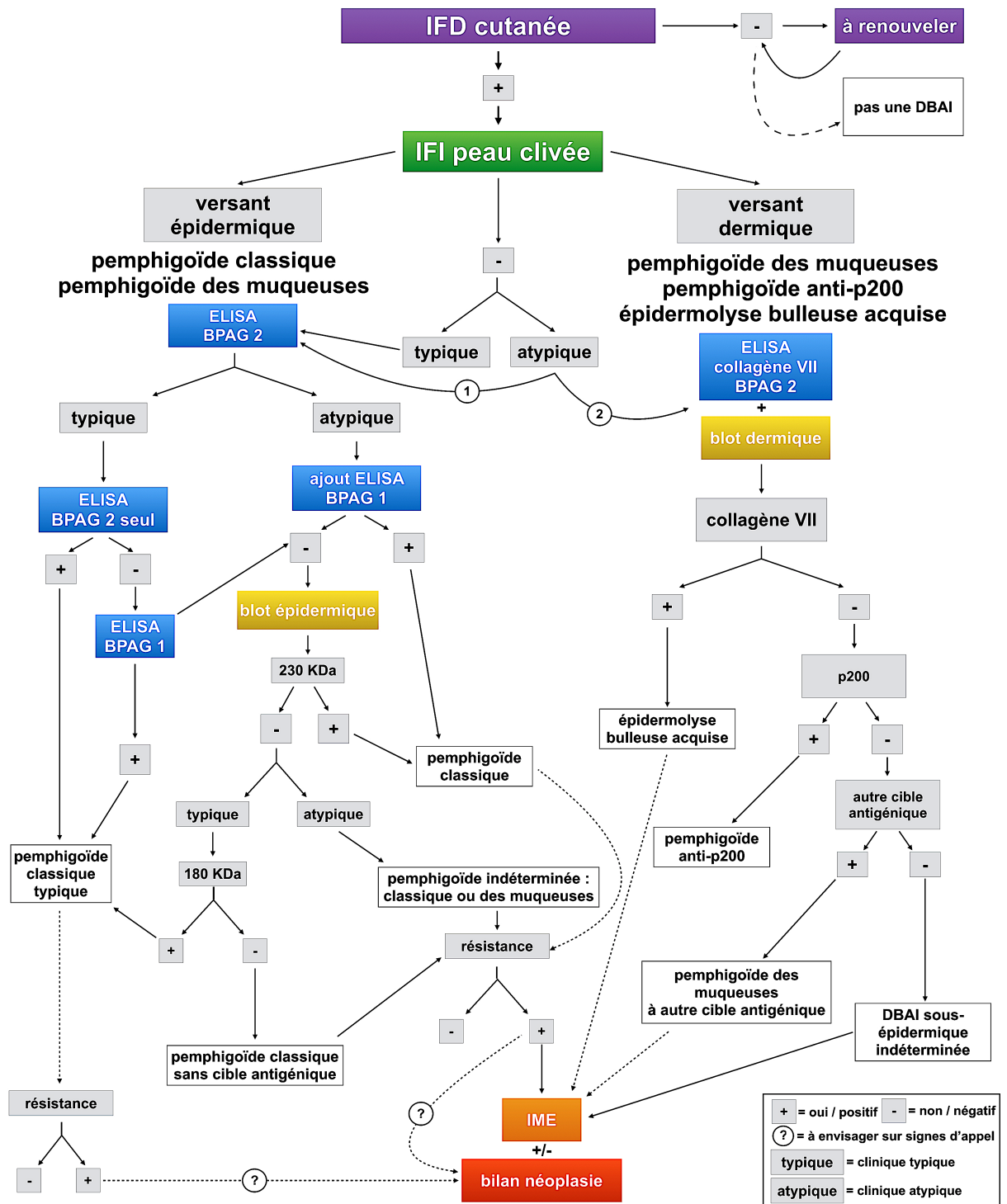
Nous proposons de « compléter », dans le cadre de cette démarche pragmatique, les arbres décisionnels proposés (43,47,54,59) : un algorithme décisionnel pour optimiser l'exploration immunologique des DBAI sous-épidermiques suspectes de pemphigoïde (figure 30), une proposition de prise en charge thérapeutique des pemphigoïdes atypiques et indéterminées (figure 31) et enfin une proposition pour la décision d'arrêt du traitement (figure 32).

L'exploration des pemphigoïdes ou des EBA (figure 30) se fait selon une progression logique, **guidée par l'IFI sur peau clivée**. Ensuite, la **clinique influe sur les choix des examens** nécessaires : les **formes atypiques et résistantes** doivent être **d'avantage explorées**. En cas d'absence de diagnostic malgré une exploration immunologique bien menée, l'IME doit s'imposer pour les formes sévères et résistantes mais nécessite des sujets en bon état général. La réalisation d'un bilan paranéoplasique pourra également éventuellement se poser, en fonction des facteurs de risque et signes d'appel.

En cas d'IFI positive sur le versant dermique et en cas de négativité du blot et de l'ELISA collagène VII, l'analyse du patron de l'IFI sur peau clivée (crénelure en U ou N) ou bien l'IFI sur cellules transfectées au collagène VII pourraient être généralisées dans les prochaines années.

Enfin, **bénéficier des résultats des tests immunologiques plus rapidement, lorsque le malade est encore hospitalisé**, serait un élément supplémentaire important **pour guider au mieux la prise en charge des patients**. Ceci serait possible dès lors que les techniques d'immunologie se reprendront au delà des Centres de Références Nationaux, ce qui pourrait progressivement se mettre en place.

Figure 30 :
Algorithme diagnostique pragmatique pour les explorations immunologiques
suspicion de pemphigoïde ou d'EBA



Le traitement des cas indéterminés après confrontation clinico-immunologique, ou en attendant les résultats de l'immunologie, pourrait suivre l'arbre décisionnel de la figure 31.

**Figure 31 :
Arbre décisionnel thérapeutique pour les pemphigoïdes indéterminés**

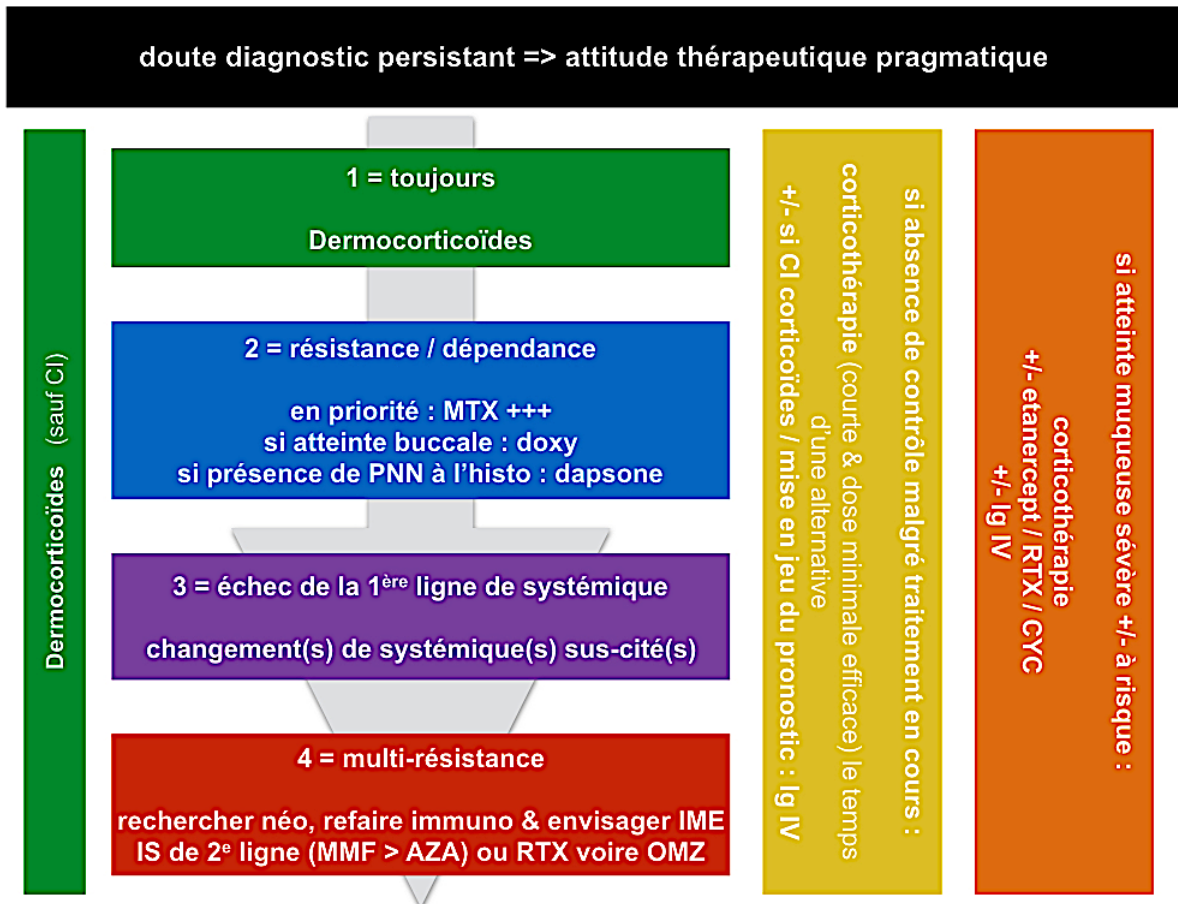
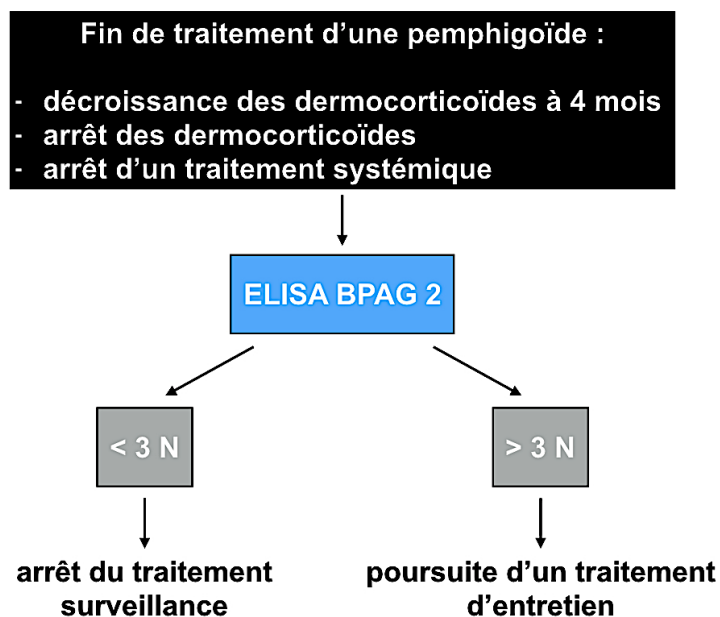


Figure 32 : Aide à la décision d'arrêt de traitement



Enfin, pour **guider l'arrêt du traitement** des malades contrôlés, un **dosage de l'ELISA BPAG 2 à la fin de la décroissance des dermocorticoïdes (à 4 mois)** ou en fin de traitement pourrait être systématiquement réalisé, à but pronostique, selon les recommandations (47,59,65). Un sevrage rapide en dermocorticoïdes (protocole allégé) pourrait être tenté en cas de taux faibles ou le traitement d'entretien prolongé en cas de taux élevés persistants (> 3 fois la norme) (figure 32).

C. La recherche d'une cause sous-jacente pour les formes atypiques

Nous proposons que pour les formes atypiques non expliquées ou avec une résistance thérapeutique inexpliquée, une cause sous-jacente soit systématiquement évoquée. Il s'agit essentiellement d'un médicament inducteur voire d'une néoplasie. Rappelons que pour les **pemphigoïdes des muqueuses**, en particulier à **anti-laminine 5**, la **recherche d'une néoplasie** est déjà communément acceptée.

L'anamnèse doit s'intéresser aux **médicaments** connus ou suspectés d'être inducteurs de pemphigoïde, sans restriction quant à la date d'introduction. Une attention particulière sera portée aux gliptines, aux diurétiques anti-aldostérones tels que la spironolactone voire ceux de l'anse, ainsi que les psychotropes dont les dérivés de la phénothiazine à chaîne aliphatique. L'interrogatoire cherche les facteurs de risque de cancer, une altération de l'état général, les **signes d'appels de néoplasie** ; le **bilan** paraclinique est **décidé au cas par cas et si l'état général est conservé**, permettant une prise en charge thérapeutique. Des signes de scabiose doivent être cherchés. En cas de forme localisée, un traumatisme physique (mécanique ou rayonnement) sur la zone concernée peut également être recherché.

Si une cause potentielle a été trouvée, elle devra être prise en charge : le traitement d'une gale paraît évident, celui néoplasie également mais il ne faudra pas oublier l'arrêt du médicament potentiellement inducteur. En cas de néoplasie active sous-jacente, il est préférable d'éviter les immunosuppresseurs.

CONCLUSION

Par cette étude exhaustive « en vraie vie » d'une série conséquente et récente de DBAI sous-épidermiques, nous avons tenté de contribuer à actualiser les connaissances de ces maladies.

Il s'agit essentiellement de pemphigoïdes, qui constituent le recrutement hospitalier de DBAI sous-épidermiques rencontrées dans la pratique courante et dont le pronostic reste sévère.

Nous confirmons que les pemphigoïdes sont polymorphes. L'immunologie est une aide précieuse dans les formes atypiques mais il reste une faible proportion de cas où elle n'apporte pas la solution. L'IME peut alors parfois se discuter mais reste très difficile à mettre en œuvre en pratique. Une présentation clinique n'est pas exclusive d'une cible antigénique, on pourrait donc parler de « syndrome pemphigoïde ».

Ainsi nous avons observé de nombreuses pemphigoïdes cliniquement atypiques, même s'il s'agit très majoritairement de pemphigoïdes classiques. L'atteinte buccale ne doit pas être négligée, elle s'observe dans plus d'un tiers des cas pour une pemphigoïde différente de la pemphigoïde classique et elle est souvent associée à d'autres atypies. Dans notre expérience, l'ELISA BPAG 1 est très souvent précieux en cas de difficulté diagnostique.

Il ressort de notre étude que les formes typiques ont plus souvent des anticorps anti-BPAG 1 ; alors que les formes atypiques sont caractérisées par l'absence de placards inflammatoires ainsi qu'une atteinte diffuse. La présence d'un infiltrat histologique à PNN est un marqueur de résistance thérapeutique. Les pemphigoïdes du sujet « jeune » sont globalement superposables à celles du sujet « âgé ».

Bien que les pemphigoïdes soient essentiellement primitives, il existe des

pemphigoïdes induites. Notre série argumente en faveur d'un probable rôle déjà décrit pour les gliptines, en particulier la vildagliptine. Ceci reste à confirmer par la pharmacovigilance, le risque est probablement faible eu égard au nombre de prescriptions. Ces molécules sont associées à des pemphigoïdes atypiques avec plus souvent une atteinte conjointe cicatricielle, céphalique et muqueuse dans notre série.

Le MTX est le traitement systémique de choix en première intention, une étude en cours vise à en documenter clairement les bénéfices. La dapsonne doit être replacée dans la stratégie thérapeutique : moins prescrite de manière générale, mais elle pourrait garder une indication pour les formes résistantes avec infiltrat à PNN histologique. La doxycycline pourrait être d'avantage prescrite lors d'une première rechute pour les formes peu sévères. Les biothérapies dont le RTX ou l'OMZ sont des traitements d'avenir, il faudra définir des profils précis de patients éligibles.

Nous proposons une démarche pragmatique basée sur des critères cliniques pour identifier les DBAI sous-épidermiques atypiques qui nécessitent une exploration immunologique supplémentaire, complétée par une stratégie thérapeutique pour les cas difficiles. Ces propositions mériteraient d'être affinées et pourraient être évaluées par une étude prospective.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mouquet H, Gilbert D, Musette P, Tron F, Joly P. Avancées moléculaires dans la physiopathologie des maladies bulleuses autoimmunes. *Ann Dermatol Venereol.* 2005; 132:231-42.
2. Groth S, Recke A, Vafia K, Ludwig R j., Hashimoto T, Zillikens D, et al. Development of a simple enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of autoantibodies in anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2011; 164:76-82.
3. Bernard P, Antonicelli F, Bedane C, et al. Prevalence and clinical significance of anti-laminin 332 autoantibodies detected by a novel enzyme-linked immunosorbent assay in mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2013; 149:533-40.
4. Wieland CN, Comfere NI, Gibson LE, Weaver AL, Krause PK, Murray JA. Anti-bullous pemphigoid 180 and 230 antibodies in a sample of unaffected subjects. *Arch Dermatol.* 2010; 146:21-5.
5. Lee JB, Liu Y, Hashimoto T. Cicatricial pemphigoid sera specifically react with the most C-terminal portion of BP180. *J Dermatol Sci.* 2003; 32:59-64.
6. Balding SD, Prost C, Diaz LA, Bernard P, Bedane C, Aberdam D, et al. Cicatricial Pemphigoid Autoantibodies React with Multiple Sites on the BP180 Extracellular Domain. *J Invest Dermatol.* 1996; 106:141-6.
7. Doffoel-Hantz V, Cogné M, Drouet M, Sparsa A, Bonnetblanc J-M, Bédane C. Physiopathologie de la pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol.* 2009; 136:740-7.
8. Duvert-Lehembre S, Joly P. Les maladies bulleuses auto-immunes. *Rev Médecine Interne.* 2014; 35:166-73.
9. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and Mortality of Bullous Pemphigoid in France. *J Invest Dermatol.* 2012; 132:1998-2004.
10. Kibsgaard L, Bay B, Deleuran M, Vestergaard C. A Retrospective Consecutive Case-series Study on The Effect of Systemic Treatment, Length of Admission Time, and Comorbidities in 98 Bullous Pemphigoid Patients Admitted to a Tertiary Centre. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95:307-11.

11. Langan SM, Groves RW, West J. The Relationship between Neurological Disease and Bullous Pemphigoid: A Population-Based Case–Control Study. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:631-6.
12. Taghipour K, Chi C, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: A case-control study. *Arch Dermatol.* 2010; 146:1251-4.
13. Laffitte E, Burkhard P r., Fontao L, Jaunin F, Saurat J-H, Chofflon M, et al. Bullous pemphigoid antigen 1 isoforms: potential new target autoantigens in multiple sclerosis? *Br J Dermatol.* 2005; 152:537-40.
14. Brick KE, Weaver CH, Savica R, Lohse CM, Pittelkow MR, Boeve BF, et al. A population-based study of the association between bullous pemphigoid and neurologic disorders. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71:1191-7.
15. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid: A case-control study. *Arch Dermatol.* 1996; 132:272-6.
16. Lloyd-Lavery A, Chi C, Wojnarowska F, Taghipour K. The associations between bullous pemphigoid and drug use: A uk case-control study. *JAMA Dermatol.* 2013; 149:58-62.
17. Oh D d., Zhao C y., Murrell D f. A review of case–control studies on the risk factors for the development of autoimmune blistering diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30:595-603.
18. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. Risk Factors for Bullous Pemphigoid in the Elderly: A Prospective Case–Control Study. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:637-43.
19. Balestri R, Magnano M, La Placa M, Patrizi A, Angileri L, Tengattini V, et al. Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association. *J Dermatol.* 2016; 43:125-33.
20. Cai SCS, Allen JC, Lim YL, Tan SH, Tang MBY. Association of Bullous Pemphigoid and Malignant Neoplasms. *JAMA Dermatol.* 2015; 151:665-7.
21. Ong E, Goldacre R, Hoang U, Sinclair R, Goldacre M. Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: an English national record linkage study, 1999–2011. *Arch Dermatol Res.* 2013; 306:75-80.
22. Konishi N, Suzuki K, Tokura Y, Hashimoto T, Takigawa M. Bullous eruption associated with scabies: evidence for scabetic induction of true bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2000; 80:281-3.
23. Chung S-D, Lin H-C, Wang K-H. Increased risk of pemphigoid following scabies: a population-based matched-cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28:558-64.

24. Murphy J k., Ralfs I g. Bullous pemphigoid complicating human orf. *Br J Dermatol.* 1996; 134:929-30.
25. Pfau A, Hohenleutner U, Hohenleutner S, Eckert F, Landthaler M. UV-A-provoked localized bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 1994; 74:314-6.
26. Perl S, Rappersberger K, Födinger D, Anegg B, Hönigsmann H, Ortel B. Bullous pemphigoid induced by PUVA therapy. *Dermatol Basel Switz.* 1996;193:245-7.
27. George PM. Bullous pemphigoid possibly induced by psoralen plus ultraviolet A therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1995; 11:185-7.
28. Dănescu S, Chiorean R, Macovei V, Sitaru C, Baican A. Role of physical factors in the pathogenesis of bullous pemphigoid: Case report series and a comprehensive review of the published work. *J Dermatol.* 2016; 43:134-40.
29. Rakvit P, Kerr AC, Ibbotson SH. Localized bullous pemphigoid induced by photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011; 27:251-3.
30. Cozzani E, Gasparini G, Burlando M, Drago F, Parodi A. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev.* 2015; 14:438-45.
31. Mul VEM, Geest AJ van, Pijls-Johannesma MCG, Theys J, Verschueren TAM, Jager JJ, et al. Radiation-induced bullous pemphigoid: A systematic review of an unusual radiation side effect. *Radiother Oncol.* 2007; 82:5-9.
32. Morita R, Oiso N, Ishii N, Tatebayashi M, Matsuda H, Hashimoto T, et al. Case of burn-associated bullous pemphigoid caused by anti-BP230 immunoglobulin G autoantibodies. *J Dermatol.* 2015; 42:657-8.
33. Joly P, Benichou J, Lok C, Hellot MF, Saiag P, Tancrede-Bohin E, et al. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol.* 2005; 141:691-8.
34. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *The Lancet.* 2013; 381:320-32.
35. Bernard P, Prost C, Durepaire N, Basset-Seguin N, Didierjean L, Saurat J-H. The Major Cicatricial Pemphigoid Antigen Is a 180-kD Protein that Shows Immunologic Cross-Reactivities with the Bullous Pemphigoid Antigen. *J Invest Dermatol.* 1992; 99:174-9.
36. Tani N, Kimura Y, Koga H, Kawakami T, Ohata C, Ishii N, et al. Clinical and immunological profiles of 25 patients with pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol.* 2015; 172:120-9.
37. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Calabresi V, Fontao L, Hofmann SC, Lacour J-P, et al. Demonstration of Epitope-Spreading Phenomena in Bullous Pemphigoid: Results of a Prospective Multicenter Study. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:2271-80.

38. Skaria M, Jaunin F, Hunziker T, Riou S, Schumann H, Bruckner-Tuderman L, et al. IgG autoantibodies from bullous pemphigoid patients recognize multiple antigenic reactive sites located predominantly within the B and C subdomains of the COOH-terminus of BP230. *J Invest Dermatol.* 2000; 114:998-1004.
39. Di Zenzo G, Grosso F, Terracina M, Mariotti F, Mastrogiamomo A, Sera F, et al. Characterization of the Anti-BP180 Autoantibody Reactivity Profile and Epitope Mapping in Bullous Pemphigoid Patients. *J Invest Dermatol.* 2004; 122:103-10.
40. Messingham KN, Srikantha R, DeGueme AM, Fairley JA. FcR-Independent Effects of IgE and IgG Autoantibodies in Bullous Pemphigoid. *J Immunol.* 2011; 187:553-60.
41. Ujiie H. IgE autoantibodies in bullous pemphigoid: Supporting role, or leading player? *J Dermatol Sci.* 2015; 78:5-10.
42. della Torre R, Combescure C, Cortés B, Marazza G, Beltraminelli H, Naldi L, et al. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: a prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol.* 2012; 167:1111-7.
43. Di Zenzo G, della Torre R, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: From the clinic to the bench. *Clin Dermatol.* 2012; 30:3-16.
44. Lipsker D, Borradori L. 'Bullous' Pemphigoid: What Are You? Urgent Need of Definitions and Diagnostic Criteria. *Dermatology.* 2010; 221:131-4.
45. Breathnach S m., Wilkinson J d., Black M m. Erythema gyratum repens-like figurate eruption in bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* 1982; 7:401-6.
46. Joly P, Tanasescu S, Wolkenstein P, Bocquet H, Gilbert D, Thomine E, et al. Lichenoid erythrodermic bullous pemphigoid of the African patient. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39:691-7.
47. Feliciani C, Joly P, Jonkman M f., Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol.* 2015; 172:867-77.
48. Marathe K, Lu J, Morel KD. Bullous diseases: Kids are not just little people. *Clin Dermatol.* 2015; 33:644-56.
49. Bénétou-Benhard N. Pemphigoïde bulleuse. *Presse Médicale.* 2010; 39:1058-65.
50. Battistella M. Dermatoses bulleuses jonctionnelles. *Ann Dermatol Venereol.* 2011; 138:447-50.
51. Ghohestani R, Kanitakis J, Nicolas J f., Cozzani E, Claudy A. Comparative sensitivity of indirect immunofluorescence to immunoblot assay for the detection of circulating antibodies to bullous pemphigoid antigens 1 and 2. *Br J Dermatol.* 1996; 135:74-9.

52. Sárdy M, Kostaki D, Varga R, Peris K, Ruzicka T. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69:748-53.
53. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany Z, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2011; 147:293-8.
54. Charneux J, Lorin J, Vitry F, et al. Usefulness of BP230 and BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assays in the initial diagnosis of bullous pemphigoid: A retrospective study of 138 patients. *Arch Dermatol*. 2011; 147:286-91.
55. Feng S, Wu Q, Jin P, Lin L, Zhou W, Sang H, et al. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Int J Dermatol*. 2008; 47:225-8.
56. Kobayashi M, Amagai M, Kuroda-Kinoshita K, Hashimoto T, Shirakata Y, Hashimoto K, et al. BP180 ELISA using bacterial recombinant NC16a protein as a diagnostic and monitoring tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2002; 30:224-32.
57. Iwata Y, Komura K, Koder M, et al. Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2008; 144:41-8.
58. Bédane C, Prost C, Bernard P, Catanzano G, Bonnetblanc JM, Dubertret L. Cicatricial pemphigoid antigen differs from bullous pemphigoid antigen by its exclusive extracellular localization: a study by indirect immunoelectronmicroscopy. *J Invest Dermatol*. 1991; 97:3-9.
59. Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol*. 2011; 138:247-51.
60. Vaillant L, Bernard P, Joly P, et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1998;134:1075-80.
61. Joly P, Courville P, Lok C, Bernard P, Saiag P, Dreno B, et al. Clinical Criteria for the Diagnosis of Bullous Pemphigoid: A Reevaluation according to Immunoblot Analysis of Patient Sera. *Dermatology*. 2004; 208:16-20.
62. Rzany B, Partscht K, Jung M, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: Low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol*. 2002; 138:903-8.
63. Roujeau J, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Enginger V, Bernard P. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1998; 134:465-9.

64. Bernard P, Bedane C, Bonnetblanc J-M. Anti-BP180 autoantibodies as a marker of poor prognosis in bullous pemphigoid: a cohort analysis of 94 elderly patients. *Br J Dermatol*. 1997; 136:694-8.
65. Bernard P, Reguiat Z, Tancrede-Bohin E, et al. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: A multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol*. 2009; 145:537-42.
66. Döpp R, Schmidt E, Chimanovitch I, Leverkus M, Bröcker E-B, Zillikens D. IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in bullous pemphigoid: Serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:577-83.
67. Delaporte E, Dubost-Brama A, Ghohestani R, Nicolas JF, Neyrinck JL, Bergoend H, et al. IgE autoantibodies directed against the major bullous pemphigoid antigen in patients with a severe form of pemphigoid. *J Immunol*. 1996; 157:3642-7.
68. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP. Interventions for bullous pemphigoid. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cité 20 juill 2016].
69. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al. A Comparison of Two Regimens of Topical Corticosteroids in the Treatment of Patients with Bullous Pemphigoid: A Multicenter Randomized Study. *J Invest Dermatol*. 2009; 129:1681-7.
70. Joly P, Roujeau J-C, 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; 346:321-7.
71. Chu J, Bradley M, Marinkovich M. Topical tacrolimus is a useful adjunctive therapy for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2003; 139:813-5.
72. Calcaterra R, Carducci M, Franco G, Mussi A, Morrone A. Topical tacrolimus treatment for localized pretibial bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23:177-9.
73. Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C, Sakiz V, Crickx B, Prost C, et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: Retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34:683-4.
74. Bédane C, Doffoel Hantz V. Pemphigoïde cicatricielle : revue de la littérature. *Ann Dermatol Venereol*. 2011; 138:201-8.
75. Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, Hersh CS, Cardone S, Mutasim D. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1994; 130:753-8.
76. Paul MA, Jorizzo JL, Fleischer AB, White WL. Low-dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31:620-5.

77. Dereure O, Bessis D, Guillot B, Guilhou J. Treatment of bullous pemphigoid by low-dose methotrexate associated with short-term potent topical steroids: An open prospective study of 18 cases. *Arch Dermatol.* 2002; 138:1255-6.
78. Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H, Bernard P, Joly P, Estève E, et al. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol.* 2011; 165:1337-43.
79. Gürcan HM, Razzaque Ahmed A. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2009; 161:723-31.
80. Kjellman P, Eriksson H, Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol.* 2008; 144:612-6.
81. Bystryn J. Comparative effectiveness of azathioprine or mycophenolate mofetil as an adjuvant for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2008;144:946-946.
82. Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2007; 143:1536-42.
83. Gual A, Iranzo P, Mascaró Jr J m. Treatment of bullous pemphigoid with low-dose oral cyclophosphamide: a case series of 20 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28:814-8.
84. Roujeau J-C, Morel P, Dalle E, Guillot B, Gorin I, Lorette G, et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *The Lancet.* 1984; 324:486-9.
85. Guillaume J, Vaillant L, Bernard P, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1993; 129:49-53.
86. Ahmed AR, Shetty S, Kaveri S, Spigelman ZS. Treatment of recalcitrant bullous pemphigoid (BP) with a novel protocol: A retrospective study with a 6-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74:700-8.e3.
87. Cho Y t., Chu C y., Wang L f. First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids provides a high complete remission rate in moderate-to-severe bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2015; 173:302-4.
88. Balakirski G, Alkhateeb A, Merk H f., Leverkus M, Megahed M. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab as corticosteroid-sparing agent: report of two cases and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; n/a-n/a.
89. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45:825-35.

90. Ahmed A, Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol.* 2003; 139:1051-9.
91. Lazarova Z, Salato VK, Lanschuetzer CM, Janson M, Fairley JA, Yancey KB. IgG anti-laminin-332 autoantibodies are present in a subset of patients with mucous membrane, but not bullous, pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:951-8.
92. Li X, Qian H, Sogame R, Hirako Y, Tsuruta D, Ishii N, et al. Integrin β 4 is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol.* 2016; 26:247-53.
93. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid: clinical findings, immunopathogenesis, and significant associations. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82:177-86.
94. Setterfield, Shirlaw, Lazarova, Bryant, Bhogal, Harman, et al. Paraneoplastic cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol.* 1999; 141:127-31.
95. Caproni M, Calzolari A, Salvatore E, Giomi B, Volpi W, D'Agata A, et al. Cytokine profile and supposed contribution to scarring in cicatricial pemphigoid. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32:34-40.
96. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1986; 84:527-663.
97. Alexandre M, Brette M-D, Pascal F, Tsianakas P, Fraitag S, Doan S, et al. A prospective study of upper aerodigestive tract manifestations of mucous membrane pemphigoid. *Medicine (Baltimore).* 2006; 85:239-52.
98. Hoang-Xuan T, Robin H, Demers PE, Heller M, Toutblanc M, Dubertret L, et al. Pure ocular cicatricial pemphigoid: A distinct immunopathologic subset of cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology.* 1999; 106:355-61.
99. Pazderka Smith E, Taylor TB, Meyer LJ, Zone JJ. Identification of a Basement Membrane Zone Antigen Reactive with Circulating IgA Antibody in Ocular Cicatricial Pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 1993; 101:619-23.
100. Brunsting LA, Perry HO. Benign pemphigoid; a report of seven cases with chronic, scarring, herpetiform plaques about the head and neck. *AMA Arch Dermatol.* 1957; 75:489-501.
101. Minato H, Ishii N, Fukuda S, Wakasa T, Wakasa K, Sogame R, et al. Heterogeneity of Brunsting-Perry type pemphigoid: A case showing blister formation at the lamina lucida, immune deposition beneath the lamina densa and autoantibodies against the 290-kD polypeptide along the lamina densa. *J Dermatol.* 2011; 38:887-92.
102. Jedlickova H, Niedermeier A, Zgařarová S, Hertl M. Brunsting-Perry Pemphigoid of the Scalp with Antibodies against Laminin 332. *Dermatology.* 2011; 222:193-5.

103. Fukuda S, Tsuruta D, Uchiyama M, Mitsuhashi Y, Kobayashi H, Ishikawa T, et al. Brunsting–Perry type pemphigoid with IgG autoantibodies to laminin-332, BP230 and desmoplakins I/II. *Br J Dermatol*. 2011; 165:433-5.
104. Joly P, Ruto F, Thomine E, Delpech A, Balguerie X, Tron F, et al. Brunsting-Perry cicatricial bullous pemphigoid: a clinical variant of localized acquired epidermolysis bullosa? *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28:89-92.
105. Tanaka N, Dainichi T, Ohyama B, Yasumoto S, Oono T, Iwatsuki K, et al. A case of epidermolysis bullosa acquisita with clinical features of Brunsting-Perry pemphigoid showing an excellent response to colchicine. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61:715-9.
106. Murakami H, Nishioka S, Setterfield J, Bhogal BS, Black MM, Zillikens D, et al. Analysis of antigens targeted by circulating IgG and IgA autoantibodies in 50 patients with cicatricial pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 1998; 17:39-44.
107. Taylor J, McMillan R, Shephard M, Setterfield J, Ahmed R, Carrozzo M, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015; 120:161-71.e20.
108. Bernard P, Prost C, Lecerf V, Intrator L, Combemale P, Bedane C, et al. Studies of Cicatricial Pemphigoid Autoantibodies Using Direct Immunoelectron Microscopy and Immunoblot Analysis. *J Invest Dermatol*. 1990; 94:630-5.
109. Chan LS, Ahmed A, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: Definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol*. 2002; 138:370-9.
110. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Cote T, Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *The Lancet*. 2001; 357:1850-1.
111. Gamm DM, Harris A, Mehran RJ, Wood M, Foster CS, Mootha VV. Mucous membrane pemphigoid with fatal bronchial involvement in a seventeen-year-old girl. *Cornea*. 2006; 25:474-8.
112. Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P, Bernard P. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la pemphigoïde cicatricielle. *Ann Dermatol Venereol*. 2011; 138:259-63.
113. Rogers RS, Seehafer JR, Perry HO. Treatment of cicatricial (benign mucous membrane) pemphigoid with dapsone. *J Am Acad Dermatol*. 1982; 6:215-23.
114. Ciarrocca KN, Greenberg MS. A retrospective study of the management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1999; 88:159-63.
115. Fern AI, Jay JL, Young H, MacKie R. Dapsone therapy for the acute inflammatory phase of ocular pemphigoid. *Br J Ophthalmol*. 1992; 76:332-5.

116. Matthews RW, Pinkney RC, Scully C. The management of intransigent desquamative gingivitis with Dapsone. *Ann Dent.* 1989; 48:41-3.
117. Thornhill M, Pemberton M, Buchanan J, Theaker E. An open clinical trial of sulphamethoxy pyridazine in the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2000; 143:117-26.
118. Elder MJ, Leonard J, Dart JK. Sulphapyridine: a new agent for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol.* 1996; 80:549-52.
119. Reiche, Wojnarowska, Mallon. Combination therapy with nicotinamide and tetracyclines for cicatricial pemphigoid: further support for its efficacy. *Clin Exp Dermatol.* 1998; 23:254-7.
120. Musette P, Pascal F, Hoang-Xuan T, Heller M, Lok C, Deboise A, et al. Treatment of cicatricial pemphigoid with pulse intravenous cyclophosphamide. *Arch Dermatol.* 2001; 137:101-2.
121. Friedman J, Marcovich AL, Kleinmann G, Schattner A. Low-dose pulsed intravenous cyclophosphamide for severe ocular cicatricial pemphigoid in elderly patients. *Cornea.* 2014; 33:1066-70.
122. Munyangango E m., Le Roux-Villet C, Doan S, Pascal F, Soued I, Alexandre M, et al. Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2013; 168:381-90.
123. Megahed M, Schmiedeberg S, Becker J, Ruzicka T. Treatment of cicatricial pemphigoid with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45:256-9.
124. Ingen-Housz-Oro S, Prost-Squarcioni C, Pascal F, Doan S, Brette M-D, Bachelez H, et al. Pemphigoïde cicatricielle: traitement par mycophénolate mofétil. *Ann Dermatol Venereol.* 2008; 132:13-6.
125. Sami N, Letko E, Androudi S, Daoud Y, Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with Ocular–Cicatricial pemphigoid: A long-term follow-up. *Ophthalmology.* 2004; 111:1380-2.
126. Sami N, Bhol KC, Razzaque Ahmed A. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients with Multiple Mucosal Involvement in Mucous Membrane Pemphigoid. *Clin Immunol.* 2002; 102:59-67.
127. Sacher C, Rubbert A, König C, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N. Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46:113-5.
128. Canizares MJ, Smith DI, Connors MS, Maverick KJ, Heffernan MP. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. *Arch Dermatol.* 2006; 142:1457-61.

129. Doffoel-Hantz V, Robert PY, Livideanu C, C D, Sparsa A, M D, et al. Évaluation de l'efficacité de l'étanercept dans le traitement de la pemphigoïde cicatricielle oculaire. *Ann Dermatol Venereol*. 2008; 135:A238-9.
130. Doffoel-Hantz V, Robert P-Y, Lividéanu C, Muraine M, Bonnetblanc J-M, Drouet M, et al. L'étanercept permet le contrôle de l'inflammation oculaire et peut faire régresser la fibrose au cours la pemphigoïde cicatricielle. *Ann Dermatol Venereol*. 2011; 138:A65-6.
131. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M, et al. Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2011; 147:843-9.
132. Estève E. Pemphigoïde gravidique. *Presse Médicale*. 2010; 39:1071-5.
133. Shornick JK, Black MM. Secondary autoimmune diseases in herpes gestationis (pemphigoid gestationis). *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26:563-6.
134. Ingen-Housz-Oro S. Pemphigoïde de la grossesse : revue de la littérature. *Ann Dermatol Venereol*. 2011; 138:209-13.
135. Sitaru C, Powell J, Messer G, Bröcker E-B, Wojnarowska F, Zillikens D. Immunoblotting and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Diagnosis of Pemphigoid Gestationis: *Obstet Gynecol*. 2004; 103:757-63.
136. Saidi W, Joly P. Corticothérapie locale ou générale chez les femmes atteintes de pemphigoïde gravidique et d'éruption polymorphe de la grossesse. *Ann Dermatol Venereol*. 2008; 135:865-6.
137. Ingen-Housz-Oro S, Bedane C, Prost C, Joly P, Bernard P. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la pemphigoïde de la grossesse. *Ann Dermatol Venereol*. 2011; 138:264-6.
138. Commin M-H, Schmidt E, Duvert-Lehembre S, Lasek A, Morice C, Estival J-L, et al. Clinical and immunological features and outcome of anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol*. 1 avr 2016; n/a - n/a.
139. Meijer JM, Diercks GH, Schmidt E, Pas HH, Jonkman MF. Laboratory diagnosis and clinical profile of anti-p200 pemphigoid. *JAMA Dermatol*. 2016; 152:897-904.
140. Goletz S, Hashimoto T, Zillikens D, Schmidt E. Anti-p200 pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71:185-91.
141. Zillikens D, Kawahara Y, ishiko A, Shimizu H, Mayer J, Rank CV, et al. A Novel Subepidermal Blistering Disease with Autoantibodies to a 200-kDa antigen of the Basement Membrane Zone. *J Invest Dermatol*. 1996; 106:1333-8.
142. Dainichi T, Kurono S, Ohyama B, Ishii N, Sanzen N, Hayashi M, et al. Anti-laminin gamma-1 pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106:2800-5.

143. Florea F, Koch M, Hashimoto T, Sitaru C. Autoimmunity against laminins. *Clin Immunol.* 2016; 170:39-52
144. Vafia K, Groth S, Beckmann T, Hirose M, Dworschak J, Recke A, et al. Pathogenicity of Autoantibodies in Anti-p200 Pemphigoid. *PLOS ONE.* 2012; 7:e41769.
145. Shimizu A, Funakoshi T, Ishibashi M, Yoshida T, Koga H, Hashimoto T, et al. Immunoglobulin G deposition to nonhemidesmosomal lamina lucida and early neutrophil involvement are characteristic features in a case of anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2013; 168:647-55.
146. Ohata C, Ishii N, Koga H, Fukuda S, Tateishi C, Tsuruta D, et al. Coexistence of autoimmune bullous diseases (AIBDs) and psoriasis: A series of 145 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73:50-5.
147. Munsch C, Prey S, Joly P, Meyer N, Lamant L, Livideanu C, et al. Pemphigoïde anti-p200 : réponse spectaculaire à la dapsonne. *Ann Dermatol Venereol.* 2011; 138:739-42.
148. Kasperkiewicz M, Hoppe U, Zillikens D, Schmidt E. Relapse-associated autoantibodies to BP180 in a patient with anti-p200 pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35:614-7.
149. Kirtschig, Wojnarowska. IgA basement membrane zone autoantibodies in bullous pemphigoid detect epidermal antigens of 270–280 kDa, 230 kDa, and 180 kDa molecular weight by immunoblotting. *Clin Exp Dermatol.* 1999; 24:302-7.
150. Kanitakis J, Mauduit G, Cozzani E, Badinand P, Faure M, Claudy A. Linear IgA Bullous Dermatitis of Childhood with Autoantibodies to a 230 kDa Epidermal Antigen. *Pediatr Dermatol.* 1994; 11:139-44.
151. Bérard F, Kanitakis J, Di Maio M, Ghohestani R, Hermier C, David L, et al. Dermatose bulleuse à IgA linéaire de l'enfant avec autoanticorps dirigés contre l'antigène 180 kDa de la pemphigoïde. *Arch Pédiatrie.* 1996; 3:345-7.
152. Wozniak K, Hashimoto T, Fukuda S, et al. IgA anti-p200 pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2011; 147:1306-10.
153. Vodegel RM, de Jong MCJM, Pas HH, Jonkman MF. IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita: two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47:919-25.
154. Ingen-Housz-Oro S. Dermatose à IgA linéaire: revue de la littérature. *Ann Dermatol Venereol.* 2011; 138:214-20.
155. Lorette G, Georgesco G. Dermatose bulleuse à IgA linéaires. *Presse Médicale.* 2010; 39:1076-80.
156. Prost C, De Leca AC, Combemale P, Labeille B, Martin N, Cosnes A, et al. Diagnosis of adult linear IgA dermatosis by immunoelectronmicroscopy in 16 patients with linear IgA deposits. *J Invest Dermatol.* 1989; 92:39-45.

157. Ljubojevic S, Lipozenčić J. Autoimmune bullous diseases associations. *Clin Dermatol*. 2012; 30:17-33.
158. Ingen-Housz-Oro S, Bernard P, Bedane C, Prost C, Joly P. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la dermatose à IgA linéaire. *Ann Dermatol Venereol*. 2011; 138:267-70.
159. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C. L'épidermolyse bulleuse acquise : revue de la littérature. *Ann Dermatol Venereol*. 2011; 138:228-46.
160. Prost-Squarcioni C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P, Bernard P, Bedane C. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de l'épidermolyse bulleuse acquise. *Ann Dermatol Venereol*. 2011; 138:274-9.
161. Lioger B, Machet M-C, Machet L. Dermatite herpétiforme. *Presse Médicale*. 2010; 39:1042-8.
162. Ingen-Housz-Oro S, Amiot A, Ortonne N, Hüe S. Anticorps de la dermatite herpétiforme: ce que le dermatologue doit savoir. *Ann Dermatol Venereol*. 2014; 141:387-91.
163. Ingen-Housz-Oro S, Joly P, Bernard P, Bedane C, Prost C. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la dermatite herpétiforme. *Ann Dermatol Venereol*. 2011; 138:271-3.
164. Labib RS, Anhalt GJ, Patel HP, Mutasim DF, Diaz LA. Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1986; 136:1231-5.
165. Sobocinski V, Duvert-Lehembre S, Bubenheim M, Lesage C, Bernard P, Bénichou J, et al. Assessment of adherence to topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2016; 174:919-21.
166. Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z. Bullous pemphigoid and internal diseases - A case-control study. *Eur J Dermatol*. 2010; 20:96-101.
167. Chuang TY, Korkij W, Soltani K, Clayman J, Cook J. Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoid: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 11:1099-102.
168. Prévalence et incidence du diabète / Données épidémiologiques / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 30 août 2016]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>
169. Ruocco E, Wolf R, Caccavale S, Brancaccio G, Ruocco V, Lo Schiavo A. Bullous pemphigoid: Associations and management guidelines: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013; 31:400-12.

170. Bourdon-Lanoy E, Roujeau J-C, Joly P, Guillaume J-C, Bernard P, Prost C, et al. Pemphigoïde du sujet jeune. *Ann Dermatol Venereol*. 2005; 132:115-22.
171. Shahab RKA, Loo DS. Bullous scabies. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:346-50.
172. Luo D-Q, Huang M-X, Liu J-H, Tang W, Zhao Y-K, Sarkar R. Bullous Scabies: A Case Report and Literature Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2016; 95:689-93.
173. Nakamura E, Taniguchi H, Ohtaki N. A case of crusted scabies with a bullous pemphigoid-like eruption and nail involvement. *J Dermatol*. 2006; 33:196-201.
174. Bhawan J, Milstone E, Malhotra R, Rosenfeld T, Appel M. Scabies presenting as bullous pemphigoid-like eruption. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24:179-81.
175. Slawsky LD, Maroon M, Tyler WB, Miller OF. Association of scabies with a bullous pemphigoid-like eruption. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34:878-9.
176. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. [Internet]. Vol. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2013; 122 p. [cité 30 août 2016]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
177. Modiano P, Reichert S, Barbaud A, Bernard P, Weber M, Schmutz J I. Bullous pemphigoid in association with cutaneous lesions specific to a myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol*. 1997; 136:402-5.
178. Young AL, Bailey EE, Colaço SM, Engler DE, Grossman ME. Anti-laminin-332 mucous membrane pemphigoid associated with recurrent metastatic prostate carcinoma: hypothesis for a paraneoplastic phenomenon. *Eur J Dermatol*. 2011; 21:401-4.
179. Ding D-C, Chu T-Y, Hsu Y-H. Remission of anti-epiligrin cicatricial pemphigoid after excision of cervical adenocarcinoma. *J Cutan Pathol*. 2014; 41:692-3.
180. Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Malignancies in Pemphigus and Pemphigoid Diseases. *J Invest Dermatol*. 2015; 135:1445-7.
181. Iwashita K, Matsuyama T, Akasaka E, Mizutani K, Yamamoto K, Kondoh A, et al. The incidence of internal malignancies in autoimmune bullous diseases. *Tokai J Exp Clin Med*. 2007; 32:42-7.
182. Venning V a., Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid and malignant disease: a case control study. *Br J Dermatol*. 1990; 123:439-45.
183. Hauschild, Swensson, Christophers. Paraneoplastic bullous pemphigoid resembling erythema gyratum repens. *Br J Dermatol*. 1999; 140:550-2.

184. Fiorucci MC, Cozzani E, Casu M, Murialdo G, Parodi A, Rebora A. Bullous pemphigoid and Graves' disease: an association between skin and thyroid autoimmunity. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85:560-1.
185. Jankowski M, Czajkowski R, Ścibior K, Schwartz RA. Coexistence of psoriasis vulgaris and vitiligo with bullous pemphigoid: a case report. *Int J Dermatol.* 2014; 53:e359-61.
186. Marcet B, Sibaud V, Géniaux M, Taieb A. Bullous pemphigoid, primary biliary cirrhosis and vitiligo: a multiple autoimmune syndrome?. *Ann Médecine Interne.* 2002; 153:349-50.
187. Taylor G, Venning V, Wojnarowska F, Welch K. Bullous pemphigoid and autoimmunity. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29:181-4.
188. Izumi K, Nishie W, Mai Y, Wada M, Natsuga K, Ujiie H, et al. Autoantibody profile differentiates between inflammatory and non-inflammatory bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 2016; n/a-n/a
189. Ingen-Housz-Oro S, Hüe S, Grootenboer-Mignot S, André C. Auto-anticorps des dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigus, pemphigoïde bulleuse) : ce que le dermatologue doit savoir. *Ann Dermatol Venereol.* 2013; 140:563-70.
190. Parker SRS, Dyson S, Brisman S, Pennie M, Swerlick RA, Khan R, et al. Mortality of bullous pemphigoid: An evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59:582-8.
191. Béné J, Moulis G, Bennani I, Auffret M, Coupe P, Babai S, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case–noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol.* 2016; 175:296-301.
192. Pasmatzis E, Monastirli A, Habeos J, Georgiou S, Tsambaos D. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Cause Bullous Pemphigoid in Diabetic Patients: Report of Two Cases. *Diabetes Care.* 2011; 34:e133.
193. Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas I d. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26:249-53.
194. Aouidad I, Fite C, Marinho E, Deschamps L, Crickx B, Descamps V. A case report of bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *JAMA Dermatol.* 2013; 149:243-5.
195. Attaway A, Mersfelder TL, Vaishnav S, Baker JK. Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. A case report and review of literature. *J Dermatol Case Rep.* 2014; 8:24-8.

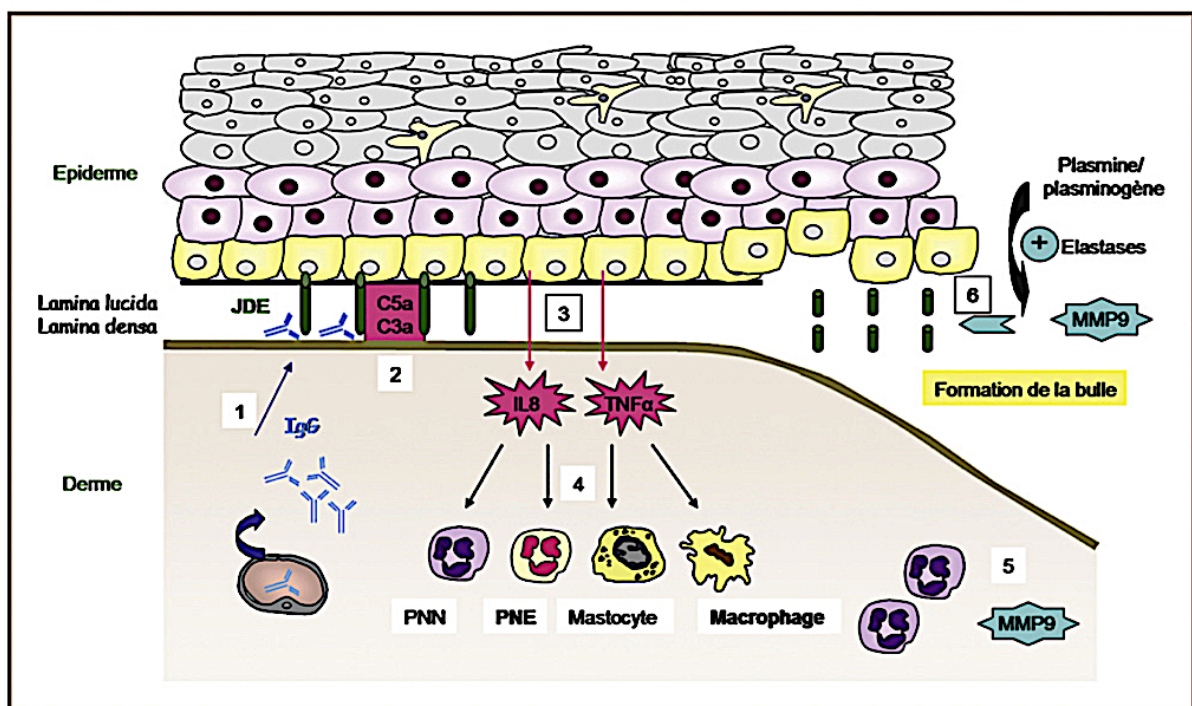
196. Béné J, Jacobsoone A, Coupe P, Auffret M, Babai S, Hillaire-Buys D, et al. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015; 29:112-4.
197. Mendonça FMI, Martín-Gutierrez FJ, Ríos-Martín JJ, Camacho-Martinez F. Three Cases of Bullous Pemphigoid Associated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors - One due to Linagliptin. *Dermatol Basel Switz*. 2016; 232:249-53.
198. García M, Aranburu MA, Palacios-Zabalza I, Lertxundi U, Aguirre C. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors induced bullous pemphigoid: a case report and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. *J Clin Pharm Ther*. 2016; 41:368-70.
199. O'Brien P, O'Connor BF. Seprase: An overview of an important matrix serine protease. *Biochim Biophys Acta BBA - Proteins Proteomics*. 2008; 1784:1130-45.
200. List JF, He H, Habener JF. Glucagon-like peptide-1 receptor and proglucagon expression in mouse skin. *Regul Pept*. 2006; 134:149-57.
201. Thielitz A, Ansorge S, Bank U, Tager M, Wrenger S, Gollnick H, et al. The ectopeptidases dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and aminopeptidase N (APN) and their related enzymes as possible targets in the treatment of skin diseases. *Front Biosci J Virtual Libr*. 2008; 13:2364-75.
202. Forssmann U, Stoetzer C, Stephan M, Kruschinski C, Skripuletz T, Schade J, et al. Inhibition of CD26/Dipeptidyl Peptidase IV Enhances CCL11/Eotaxin-Mediated Recruitment of Eosinophils In Vivo. *J Immunol*. 2008; 181:1120-7.
203. Perry A, Sparling JD, Pennington M. Bullous pemphigoid following therapy with an oral beta-blocker. *J Drugs Dermatol*. 2005; 4:746-8.
204. Hodak E, Ben-Shetrit A, Ingber A, Sandbank M. Bullous pemphigoid—an adverse effect of ampicillin. *Clin Exp Dermatol*. 1990; 15:50-2.
205. Boussemart L, Jacobelli S, Batteux F, Goulvestre C, Grange P, Carlotti A, et al. Autoimmune bullous skin diseases occurring under anti-tumor necrosis factor therapy: two case reports. *Dermatol Basel Switz*. 2010; 221:201-5.
206. Ricci M, Zauli S, Zelante A, Trevisani L, Virgili A, Bettoli V. Bullous pemphigoid occurring under anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2014; 29:1573-4.
207. Bordignon M, Belloni-Fortina A, Pigozzi B, Tarantello M, Alaibac M. Bullous Pemphigoid during Long-Term TNF- α Blocker Therapy. *Dermatology*. 2009; 219:357-8.
208. Le Guern A, Alkeraye S, Vermersch-Langlin A, Coupe P, Vonarx M. Bullous pemphigoid during ustekinumab therapy. *JAAD Case Rep*. 2015; 1:359-60.

209. Carlos G, Anforth R, Chou S, Clements A, Fernandez-Peñas P. A case of bullous pemphigoid in a patient with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *Melanoma Res.* 2015; 25:265-8.
210. Ingen-Housz-Oro S, Roujeau J-C, Ferranti V, Le Roux-Villet C, Joly P. Facteurs associés au retard diagnostique dans la pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venereol.* 2009; 136:696-701.
211. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev.* 2014; 13:477-81.
212. Vodegel R m., Jonkman M f., Pas H h., De Jong M c. j. m. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol.* 2004; 151:112-8.
213. Shetty S, Ahmed AR. Critical analysis of the use of rituximab in mucous membrane pemphigoid: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68:499-506.
214. Kamiya K, Aoyama Y, Noda K, Miyake T, Yamaguchi M, Hamada T, et al. Possible correlation of IgE autoantibody to BP180 with disease activity in bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2015; 78:77-9.
215. Ishiura N, Fujimoto M, Watanabe R, Nakashima H, Kuwano Y, Yazawa N, et al. Serum levels of IgE anti-BP180 and anti-BP230 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2008; 49:153-61.
216. Messingham KN, Holahan HM, Frydman AS, Fullenkamp C, Srikantha R, Fairley JA. Human Eosinophils Express the High Affinity IgE Receptor, FcεRI, in Bullous Pemphigoid. *PLoS ONE.* 2014; 9:e107725

ANNEXES

Annexe 1 : Physiopathologie de la pemphigoïde

(tiré de Physiopathologie de la pemphigoïde bulleuse par Doffoel-Hantz *et al.* (7) et de Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management par Di Zenzo *et al.*)



Mécanismes de formation des bulles (d'après Di Zenzo *et al.*) 1. Sécrétion des autoanticorps spécifiques de l'hémidesmosome. 2. Activation du complément. 3. Activation des kératinocytes basaux. 4. Recrutement des cellules inflammatoires: polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, mastocytes et macrophages. 5. Sécrétion de la MMP9. 6. Clivage du domaine extracellulaire collagénique de BP180, clivage dermoépidermique et formation d'une bulle. JDE: jonction dermoépidermique; C3a, C5a: fractions 3a et 5a du complément; PNN: polynucléaire neutrophile; PNE: polynucléaire éosinophile; MMP9: métalloprotéinase matricielle 9; IL-8: interleukine-8; TNF- α : *tumor necrosis factor- α* .

Annexe 2 : Différentes formes cliniques de pemphigoïde



A - Atteinte céphalique

B à D -Dyshidrosique (B : palmaire

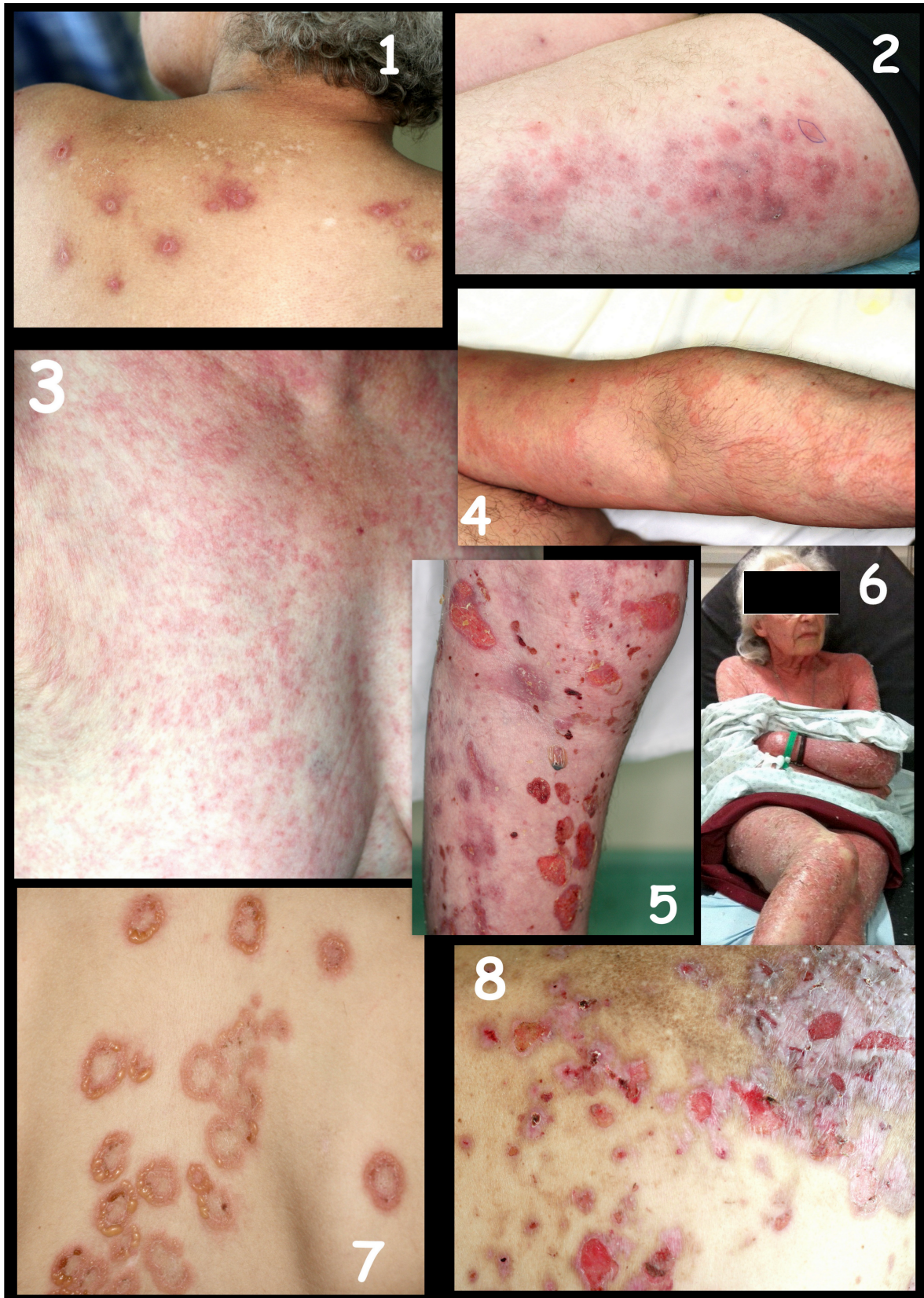
C : bulle interdigitale D : plantaire)

E - Pseudo ulcère

F - Erosion buccale

G - Pemphigoïde localisée génitale de l'enfant

H - Pemphigoïde du sujet jeune



1 - Prurigo 2 à 4 - Pré-bulleuses 3 - Placards eczématiformes 4 - Placards pseudo-urticariens
 5- Erosions cutanées prédominantes
 6- Erythrodermique
 7- En rosette
 8- Cicatricielle

Annexe 3 : Différentes DBAI sous-épidermiques



a à e - Pemphigoïde classique (aspect typique avec bulles tendues sur placards pseudo-urticariens, atteinte préférentielle des membres aux face d'extension)
 f et i - Pemphigoïde gravidique (f - Atteinte ombilicale i - Aspect d'herpès gestationis)



j à q - Pemphigoïde des muqueuses

j - Erosions et cicatrices à prédominance ½ supérieure du corps. k - grains de milium.

m - Atteinte vulvaire. n et o - Atteinte buccale typique à type de gingivite érosive

p et q - Atteinte oculaire (p : conjonctivite érosive, q : symblépharon = synéchie)



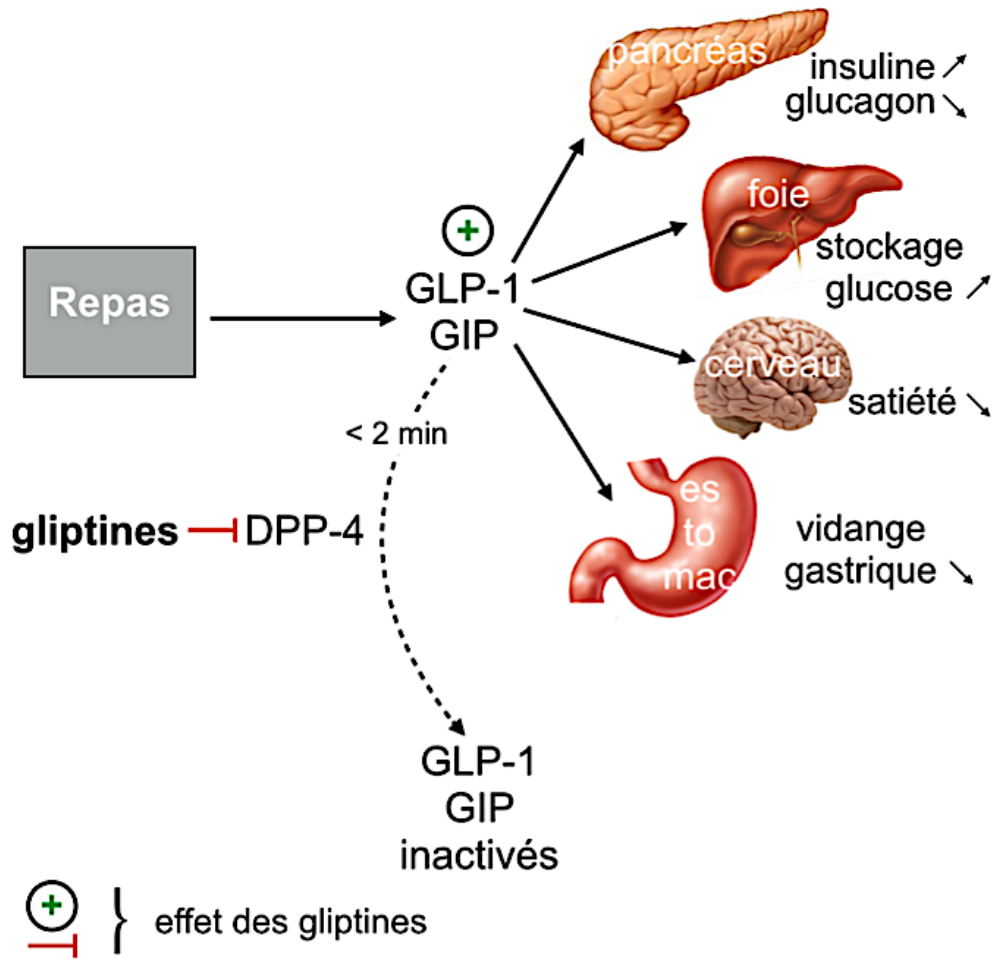
r - Pemphigoïde anti-p200.

s à u - EBA (s - Forme inflammatoire t - Bulles aux zones de frottements
u - Erosion buccale).

v à z - DIGAL (v et w - Atteinte typique de l'enfant x - Aspect en rosette
y et z - Atteinte muqueuse possible).

aa à ac - Dermatite herpétiforme (aa et ac - Aspect polycyclique atteinte du dos et des
lombes ainsi que les faces d'extensions des membres ab - Vésicules érosives)

Annexe 4 : Pharmacodynamie des gliptines, inhibitrices de DPP-4



en vert : effet positif, avec maintien de taux de GIP et GLP-1 élevés (maintien de l'effet incrétine)
 en rouge : effet négatif, inhibiteur

AUTEUR : BATAILLE Mathieu

Date de Soutenance : 20 Septembre 2016

Titre de la Thèse : Exploitation d'une cohorte de maladies bulleuses auto-immunes sous-épidermiques du Service de Dermatologie de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul à Lille de 2013 à 2015.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement et DES: Dermatologie-Vénérologie

Mots-clés : maladies bulleuses auto-immunes sous-épidermiques ; pemphigoïde ; cohorte

Résumé :

Introduction : Les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) sous-épidermiques posent fréquemment des problèmes diagnostiques et des difficultés de prise en charge. L'objectif est de décrire une population hospitalière de DBAI sous-épidermiques afin d'établir d'éventuels profils particuliers et de les comparer.

Méthode : Etude rétrospective des cas de DBAI sous-épidermiques adultes hospitalisés dans le Service de Dermatologie de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul à Lille sur les années 2013 à 2015. Un descriptif de l'ensemble de la population a été réalisé pour les caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques et les traitements. Puis un descriptif et une comparaison ont été effectués pour certaines caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques.

Résultats : Cinquante-quatre DBAI sous-épidermiques sont recensées. Les diagnostics retenus sont 50 pemphigoïdes bulleuses (PB) (93%), 3 pemphigoïdes des muqueuses (6%) et 1 pemphigoïde anti-p200. Aucun cas de pemphigoïde gravidique, de dermatose à IgA linéaire, de dermatite herpétiforme ou d'épidermolyse bulleuse acquise n'est observé. Quinze patients sont jeunes (23%). Dix-huit patients sont atypiques (33%), avec préférentiellement l'association aux gliptines (39% versus 11%, $p=0,03$), une atteinte diffuse (83% versus 44%, $p=0,01$), une absence de placard inflammatoire (33% versus 9%, $p=0,05$), une moindre positivité de BPAG 1 (27% versus 67%, $p=0,04$). Seules 7 atteintes buccales sur les 11 correspondent au diagnostic de PB (63%). Vingt cas ont une forme résistante (37%), avec préférentiellement la présence d'un infiltrat neutrophilique à l'histologie (53% versus 23%, $p=0,03$). Onze cas sont associés aux gliptines (20%), plus souvent atypiques avec association d'une atteinte cicatricielle, céphalique et muqueuse (36% versus 9%, $p=0,05$). Les pemphigoïdes du sujet jeune sont superposables à celles du sujet âgé. Il n'y a pas de lien entre âge jeune, forme atypique et résistance. L'ELISA BPAG 1 est utile au diagnostic pour 13 des 17 cas difficiles où il est réalisé (76%). Trois patients sont théoriquement éligibles à l'immuno-électromicroscopie.

Conclusion : Les DBAI sous-épidermiques hospitalisées sont essentiellement représentées par les pemphigoïdes. Elles sont polymorphes, la corrélation immuno-clinique est variable mais certaines caractéristiques s'associent pour former des profils particuliers, comme la pemphigoïde associée aux gliptines qui revêt une présentation clinique plus atypique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel DELAPORTE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Philippe MODIANO, Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE, Monsieur le Professeur Sylvain DUBUCQUOI, Madame le Docteur Sophie DUVERT-LEHEMBRE