

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Pemphigoïde à anticorps anti-p200 : Étude descriptive
rétrospective multicentrique d'une série française de 74 patients.**

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 27 Mai 2020 à 18h00

Au Pôle Recherche de la Faculté de Médecine de Lille

Par Sarah Maanaoui-Jabran

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Assesseurs :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Monsieur le Docteur Vincent SOBANSKI

Madame le Docteur Sophie DUVERT-LEHEMBRE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Philippe MODIANO

La Faculté de médecine Henri Warembourg de Lille n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leur auteur.

Liste des abréviations

Par ordre alphabétique :

BJD : British Journal of Dermatology

BP 180 : Binding Protein 180

BP 230 : Binding Protein 230

CRF : Case-Report Form

DBAI : Dermatose Bulleuse Auto-Immune

DH : Dermatite Herpétiforme

DIGAL : Dermatose à IgA Linéaire

EBA : Epidermolyse Bulleuse Acquise

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

Fc : Fragment crystallizable

IFD : ImmunoFluorescence Directe

IFI : ImmunoFluorescence Indirecte

Ig : Immunoglobulines

JDE : Jonction Dermo-Epidermique

kDa : KiloDaltons

MEC : Matrice Extra cellulaire

MMF : Mycophénolate mofétil

MMP : Matrix Metallo Proteinase

MTX : Méthotrexate

NC : Non Collagenous

PAAP200 : Pemphigoïde A Anticorps anti p200

PB : Pemphigoïde Bulleuse

PM : Pemphigoïde des Muqueuses

PNE : PolyNucléaires Eosinophiles

PNN : PolyNucléaires Neutrophiles

RX : Rituximab

Liste des abréviations	11
RÉSUMÉ	15
INTRODUCTION	17
1. Rappels sur la jonction dermo-épidermique	17
2. Exemple pathogénique d'une DBAI : la Pemphigoïde bulleuse	20
3. Techniques immunologiques de diagnostic des DBAI	21
3.1 Techniques usuelles utilisées au cours des DBAI.	21
3.2 Immunoblot	22
3.3 Immuno-microscopie électronique	23
4. Principales DBAI sous épidermiques	24
4.1 Pemphigoïde bulleuse	24
4.2 Pemphigoïde gravidique	27
4.3 Pemphigoïde des muqueuses	27
4.4 Dermatose à IgA linéaire	28
4.5 Epidermolyse bulleuse acquise	28
5. Rationnel de l'étude	29
6. Objectifs de l'étude	33
MATERIEL ET METHODES	34
1. Patients	34
1.1 Critères d'inclusion	34
1.2 Critères d'exclusion	34
1.3 Critères de non inclusion	34
2. Recueil de données	Erreur ! Le signet n'est pas défini. 5
2.1 Objectif principal	35
2.1.1 Caractéristiques cliniques	35
2.2 Objectifs secondaires	35
2.2.1 Caractéristiques épidémiologiques	35
2.2.2 Caractéristiques biologiques	35
2.2.3 Caractéristiques histologiques	36
2.2.4 Thérapeutiques instaurées	36
2.2.5 Profil de réponse clinique selon la thérapeutique instaurée	36
3. Analyse statistique	37
RÉSULTATS	37
1. Population incluse	37
2. Résultats de l'objectif principal	38
3. Résultats des objectifs secondaires	40
3.1 Caractéristiques épidémiologiques	40

3.2	Caractéristiques biologiques	40
3.3	Caractéristiques histologiques	41
3.4	Profil de réponse selon la thérapeutique instaurée	41
3.5	Taux de contrôle clinique par molécule indépendamment de la ligne de traitement	43
4.	Analyses bivariées	43
4.1	Analyse des patients en fonction du nombre de bulles au diagnostic	43
4.2	Analyse des patients en fonction de l'atteinte palmo-plantaire	44
4.3	Analyse des patients en fonction de la présence ou non d'anticorps anti-BPAG1 et/ou anti-BPAG2	44
4.4	Analyse des patients en fonction de la réponse à la corticothérapie locale	45
	DISCUSSION	45
1.	Principaux résultats	45
2.	Caractéristiques biologiques et histologiques de la PAAP200	47
3.	Hypothèse physiopathologique de la PAAP200, pouvant expliquer son polymorphisme	49
4.	Caractéristiques épidémiologiques	52
4.1	PAAP200 et psoriasis	52
4.2	PAAP200 et iatrogénie	53
4.3	Autres caractéristiques épidémiologiques	54
5.	Profil de réponse selon la thérapeutique instaurée	54
5.1	Corticothérapie	54
5.2	Dapsone	55
5.3	Méthotrexate	55
5.4	Doxycycline	56
5.5	Autres traitements	56
6.	Points faibles et limites de l'étude	58
7.	Points forts de l'étude	60
8.	Perspectives	60
	CONCLUSION	62
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	63
	ANNEXES	74

RÉSUMÉ

Contexte : La pemphigoïde à anticorps anti-p200 (PAAP200) est une entité récemment décrite, avec peu de séries de cas dans la littérature. Il s'agit d'une pathologie sous diagnostiquée dont la présentation clinique peut être trompeuse et s'apparenter initialement à une pemphigoïde bulleuse (PB), à l'origine d'un retard de diagnostic. L'objectif est de réaliser une étude descriptive des patients présentant une PAAP200 afin de décrire leurs caractéristiques cliniques, épidémiologiques, biologiques, histologiques et les profils de réponse thérapeutique selon le traitement instauré.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle multicentrique française réalisée de janvier 2015 à décembre 2019. Le critère d'inclusion était la survenue d'une pemphigoïde avec une immunofluorescence indirecte sur peau clivée positive sur le versant dermique et la présence d'une bande à 200 kiloDaltons sur l'immunoblot dermique.

Résultats : 74 malades étaient inclus. L'âge moyen était de 75,1 ans avec 49 hommes et 25 femmes. 8,3% présentaient un psoriasis, 11% une maladie neurodégénérative. 9,7% des malades étaient sous gliptines, 37,5% sous diurétiques. L'atteinte clinique était polymorphe avec présence de bulles tendues, lésions eczématiformes, urticariennes, et lésions cicatricielles (cicatrices atrophiques/grains de milium). 31,5% des malades présentaient une atteinte muqueuse, 38,6% une atteinte palmo-plantaire, et 60,6 % des lésions localisées sur le haut du tronc. 64% des malades avaient moins de 50 bulles au diagnostic. L'éosinophilie sanguine moyenne était de 0,67 G/L. 70% des malades n'avaient pas d'anticorps anti-BPAG1 ni anti-BPAG2. Sur

70 malades traités par corticothérapie locale, 17 seulement étaient contrôlés (24%). Sur 22 malades sous Dapsone, 16 étaient contrôlés (72%). Sur 21 malades sous Méthotrexate, 13 étaient contrôlés (62%). Malgré ce polymorphisme, 2 profils-types tendent à se dégager : une forme peu bulleuse cutanée exclusive, à prédominance palmo-plantaire, corticosensible, immunologiquement limitée, et une forme sévère cutanéomuqueuse, immunologiquement étendue et intense nécessitant des traitements agressifs.

Conclusion : La PAAP200 a une présentation clinique polymorphe, empruntant des caractères proches de la PB, mais avec des lésions sur le haut du corps, des lésions muqueuses et cicatricielles fréquentes. Dans notre série, la Dapsone et le Méthotrexate semblent être les traitements les plus efficaces.

INTRODUCTION

1. Rappels sur la jonction dermo-épidermique.

La peau est formée de la surface vers la profondeur par l'épiderme, le derme, puis l'hypoderme. Entre le derme et l'épiderme se situe la jonction dermo-épidermique (JDE), qui est le lit de la membrane basale. La JDE est constituée de protéines, de filaments d'ancrage et de différents types de collagène.

La jonction dermo-épidermique est constituée de la surface vers la profondeur par (Figure 1) :

- La membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes, cellules de Merkel)
- La *lamina lucida*
- La *lamina densa*

Il existe au sein des kératinocytes basaux des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme, constitués par les hémidesmosomes ("desmos" qui signifie "le lien" en grec et "soma" qui signifie "le corps"), les filaments d'ancrage, un épaissement de la *lamina densa*, des fibrilles d'ancrage et des plaques d'ancrage [1].

Les hémidesmosomes mesurent environ 200 nm et forment une plaque intracytoplasmique de 15 à 25 nm, la partie externe est accolée à la membrane cytoplasmique des kératinocytes et la partie interne est fixée sur les tonofilaments (filaments de kératine rassemblés en trousseaux au sein du cytoplasme des kératinocytes). Les autres cellules basales de l'épiderme ne présentent pas d'hémidesmosomes.

La *lamina lucida* est traversée en regard des hémidesmosomes et perpendiculairement à la membrane cytoplasmique des kératinocytes par les filaments d'ancrage de 5 à 7 nm de diamètre.

La *lamina densa*, sous la *lamina lucida* constitue une zone d'ancrage pour les filaments d'ancrage issus de l'épiderme.

Les fibrilles d'ancrage naissent perpendiculairement à la *lamina densa* et plongent dans le derme puis s'enchevêtrent à leur extrémités formant des boucles allant d'une partie à l'autre de la *lamina densa*. Elles se terminent sur des structures dites "plaques d'ancrage" [1].

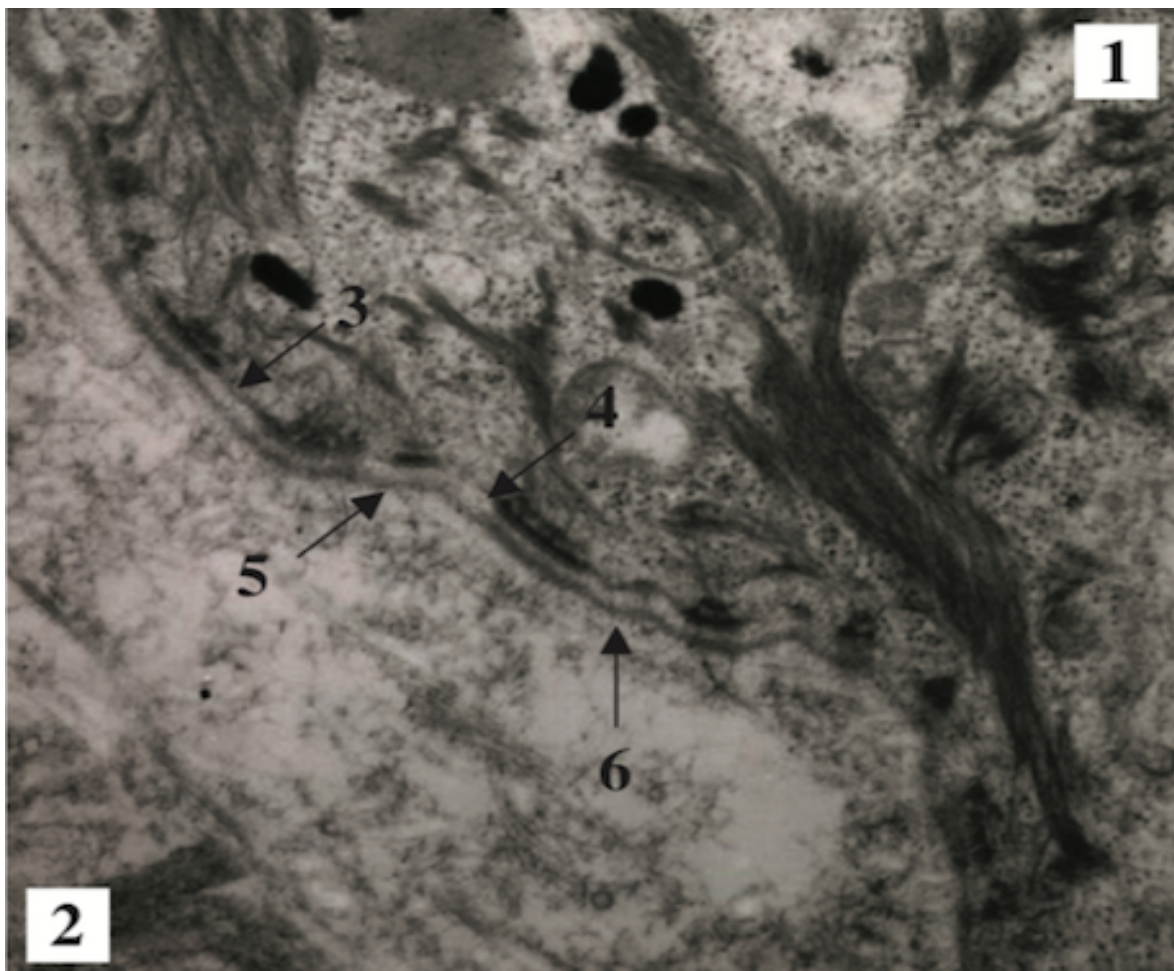


Figure 1 : JDE en microscopie électronique : (1) Epiderme (2) Derme (3) Membrane cytoplasmique (4) Lamina lucida (5) Lamina densa (6) Zones des fibrilles d'ancrage (clichés du Professeur Prost) [1]

La JDE est formée de protéines nécessaires dans le maintien de l'intégrité dermoépidermique (Figure 2) :

- Protéine BP230 (BPAG1), de poids moléculaire 230 kDa, sur la zone d'ancrage des tonofilaments et des hémidesmosomes,
- Intégrine $\alpha 6 \beta 4$, molécule transmembranaire des hémidesmosomes,
- Protéine BP 180 (BPAG2), de poids moléculaire 180 kDa, molécule transmembranaire des hémidesmosomes,
- Filaments d'ancrage, composés en parti de la laminine 332 (laminine 5), laminine 311 (laminine 6), laminine 321 (laminine 7) et laminine 511 (laminine 10), ces 3 derniers étant composés de la laminine $\gamma, 1$
- Collagène VII des fibrilles d'ancrage.

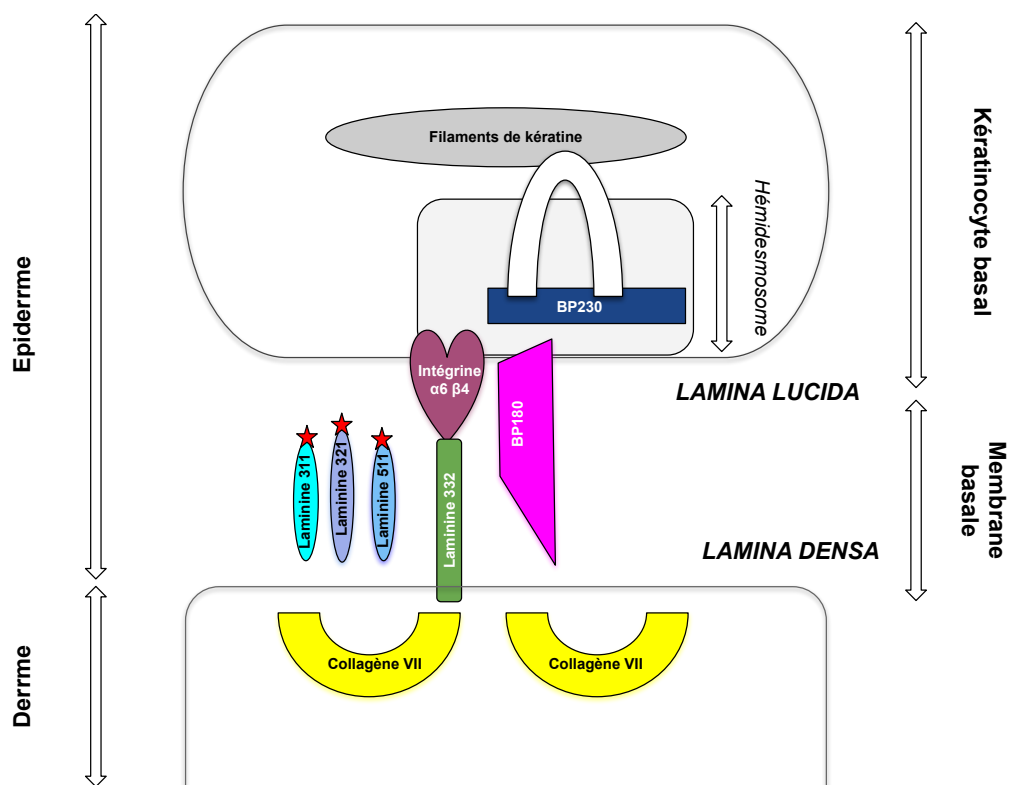


Figure 2 [2-5] : Schéma de la jonction dermo-épidermique.

Les laminines sont des hétérotrimères en forme de T composés de chaînes α , β , γ , avec trois bras courts (chaîne unique) et un bras long formé par chacune des chaînes. 5 chaînes α , 3 chaînes β , et 3 chaînes γ ont été décrites. Chaque chaîne est codée par un gène bien distinct. Les laminines sont impliquées dans de nombreuses fonctions, dont l'adhésion des cellules et leur migration, grâce à des récepteurs de surface. La laminine γ 1 est un constituant de 11 laminines différentes, dont la laminine 311, la laminine 321 et la laminine 511, qui constituent la JDE [5].

Les DBAI sous épidermiques sont un groupe de pathologies dermatologiques liées à la présence d'anticorps circulant ciblant une ou plusieurs protéine(s) constituant la JDE, à l'origine de la formation de bulles cutanées et/ou muqueuses, où chaque entité pathologique correspond à une ou plusieurs protéine(s) ciblée(s).

2. Exemple pathogénique d'une DBAI : la Pemphigoïde Bulleuse.

Le sous domaine NC16A de l'antigène BP 180, situé dans la région non collagénique extra-cellulaire la plus proche de la membrane cellulaire, contient les épitopes immunodominants reconnus par la majorité des auto-anticorps circulants [6-7-8].

Les auto-anticorps anti-BP180 (IgG4 et IgG1) se lient à leur antigène cible BP180, situé dans les hémidesmosomes [6]. Le complexe BP 180-anti BP 180 va entraîner l'activation de la voie classique du complément [9-10]. Puis, un infiltrat inflammatoire composé de PNN et PNE est recruté ainsi que des enzymes protéolytiques. Celles-ci agissent sur la partie extracellulaire de BP180 ainsi que sur les autres protéines de la matrice extra-cellulaire (MEC) et provoquent un clivage dermo-épidermique. Les cellules inflammatoires de l'immunité innée (macrophages, neutrophiles, mastocytes, et éosinophiles) participent également aux dégâts tissulaires en relarguant de

nombreuses cytokines et chimiokines, notamment l'IL-8 [11-12]. Ces dernières vont renforcer la réponse inflammatoire. Des anticorps d'isotype IgE dirigés contre BP-180 et BP-230 seraient responsables de l'activation de mastocytes et d'éosinophiles.

La présence de lymphocytes T autoréactifs contre BP180 et BP230 chez les malades atteints de pemphigoïde semblent également jouer un rôle crucial, via un mécanisme de régulation de la réponse humorale [13].

3. Techniques immunologiques de diagnostic des DBAI.

3.1 Techniques usuelles utilisées au cours des DBAI.

→ **Immunofluorescence directe (IFD) sur peau péri-lésionnelle non bulleuse:**

il s'agit d'une technique consistant à appliquer des anticorps anti-immunoglobulines (Ig) capable de se fixer au domaine Fc des Ig, couplés à des marqueurs fluorescents, sur coupes congelées de prélèvements péri-bulleux. Après lavage, on réalise une révélation par activation lumineuse du fluorochrome. S'il existe un dépôt immun à la JDE, celui-ci apparaît comme fluorescent au microscope à fluorescence.

→ **Immunofluorescence indirecte (IFI) sur peau humaine après séparation dermo-épidermique par NaCl molaire :** l'objectif est de mettre en évidence in vitro la présence d'anticorps circulants. Le sérum à tester est mis en contact avec une coupe de peau normale clivée, exprimant les antigènes cibles de la JDE. Si le sérum à tester contient des auto-anticorps dirigés contre des protéines cutanées ceux-ci vont se fixer au substrat. Une seconde incubation avec des anticorps fluorescents anti-immunoglobulines humaines permet d'identifier et de localiser cette fixation, sur le plancher ou le toit de la bulle.

→ **Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)** : des protéines recombinantes purifiées correspondant à un antigène cible sont incubées avec les séra à tester et des contrôles. Plusieurs étapes de lavage permettent d'éliminer les protéines sériques non fixées. On ajoute alors des anticorps dirigés contre des IgG humaines conjuguées à des enzymes. L'adjonction d'un substrat pour l'enzyme résulte en une réaction colorée qui est ensuite arrêtée et stabilisée. Le dosage se fait par mesure au spectrophotomètre de l'absorbance qui est proportionnelle à la quantité d'auto-anticorps présent dans le sérum.

3.2 Immunoblot.

Cette technique consiste à identifier à partir du sérum du malade une ou plusieurs bandes réactives après migration protéique sur gel d'agarose, correspondant à une cible antigénique donnée. Les extraits épidermiques ou dermiques sont placés sur une plaque, puis séparés par électrophorèse ce qui les dispose selon leur poids moléculaires (en kiloDaltons, 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 couplés à une enzyme sont ajoutés, après un nouveau rinçage on effectue la révélation. Les auto-anticorps ont ainsi pu se déposer sur leurs cibles, et sont marqués. 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 (figure 3). Il s'agit de la technique actuellement utilisée en France pour retenir le diagnostic de PAAP200.

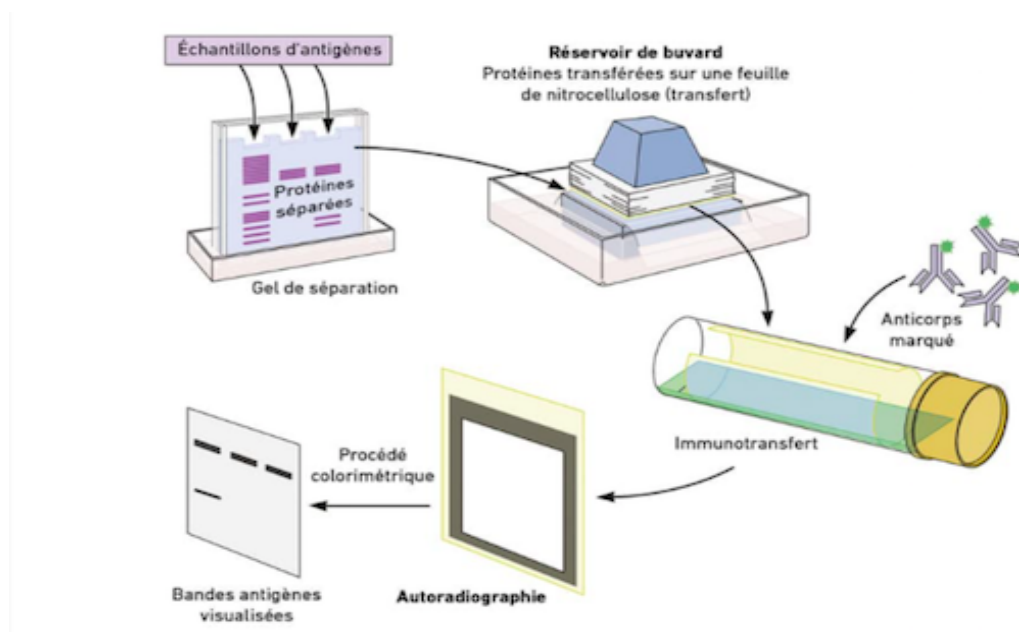


Figure 3 : Illustration du principe de la technique Western Blot [14]

3.3 Immuno-microscopie électronique (IME).

L'immunomicroscopie électronique est l'étude en microscopie électronique d'un fragment de peau immunomarké. Elle permet de visualiser le site des dépôts immuns à l'échelle de l'ultrastructure et d'individualiser les composants de la JDE (partie supérieure et partie inférieure de la *lamina lucida*, *lamina densa*). Elle peut être directe en étudiant un fragment de peau péri-bulleuse du malade, afin de localiser les anticorps du malade déposés sur les zones cibles de la JDE. Elle peut être indirecte en incubant le sérum du malade avec un fragment de peau clivée par le NaCl molaire exprimant les antigènes de la JDE, afin de détecter les anticorps circulants du malade, selon leur localisation sur la JDE.

4. Principales dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques (Annexe-Tableau 1).

Le diagnostic de DBAI sous épidermique est retenu grâce à l'association de critères cliniques (présence d'une bulle tendue ou d'une érosion post bulleuse), histologiques (bulle tendue entre le derme et l'épiderme) et immunopathologiques (dépôts linéaires d'IgG ou IgA et/ou de C3 le long de la JDE en immunofluorescence directe sur une biopsie cutanée péribulleuse). La présence d'anticorps pathologiques dans le sang peut être lié à un terrain génétique prédisposant ou à une altération du système de défense immunitaire (chez la personne âgée, la femme enceinte, ou en cas de néoplasie). L'atteinte clinique correspond à la survenue de bulles liées à un clivage entre le derme et l'épiderme. Le terme "pemphigoïde" vient d'ailleurs du grec "pemphix" signifiant "bulles, pustules, souffle".

4.1 Pemphigoïde bulleuse.

Elle est liée à une réponse auto-immune humorale contre les antigènes cibles BP180 et/ou BP230. Cette pathologie représente 70% des DBAI, avec une incidence annuelle de plus de 400 nouveaux cas par an en France [15]. Elle touche majoritairement les sujets âgés [16]. Il existe une association avec les maladies neurologiques (démence, maladie de Parkinson, accident vasculaire cérébral), ainsi qu'avec la prise de spironolactone, de diurétique de l'anse, de gliptines, et des inhibiteurs de checkpoint PD-1 et PD-L1 [17-18].

La présentation clinique est variée. Il peut s'agir de lésions eczématiformes ou urticariennes sans lésions bulleuses (pemphigoïde pré-bulleuse) ou de bulles tendues à contenu clair en bordure de plaques érythémateuses ou en peau saine sur les racines des membres, les faces antéro-internes des cuisses et l'abdomen

(figure 4). Le prurit est majeur. La guérison est habituellement sans cicatrices. La muqueuse buccale est atteinte dans 10 à 20 % des cas [19].



Figure 4 : Bulles tendues à contenu clair du membre supérieur droit (cliché de la photothèque du service de Dermatologie de l'hôpital Saint-Vincent de Paul).

Le pronostic est morbide, avec un taux de décès situé entre 20 et 40 % [20] en lien avec l'âge du patient et ses comorbidités. Les deux facteurs pronostics majeurs sont l'âge et l'état général. En histologie standard, il est observé un décollement sous épidermique au contenu fibrineux et cellulaire (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles). On peut noter un infiltrat dermique inflammatoire polymorphe, fait de polynucléaires notamment éosinophiles, de lymphocytes, d'histiocytes et de rares mastocytes. Chez les patients ayant une forme de début de pemphigoïde bulleuse ou une forme non bulleuse de pemphigoïde, une image de margination des polynucléaires éosinophiles le long de la jonction dermo-épidermique constitue parfois le seul signe évocateur du diagnostic de pemphigoïde. En IFD, il existe des

dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 (parfois associés à d'autres immunoglobulines) le long de la jonction dermo-épidermique (figure 5).

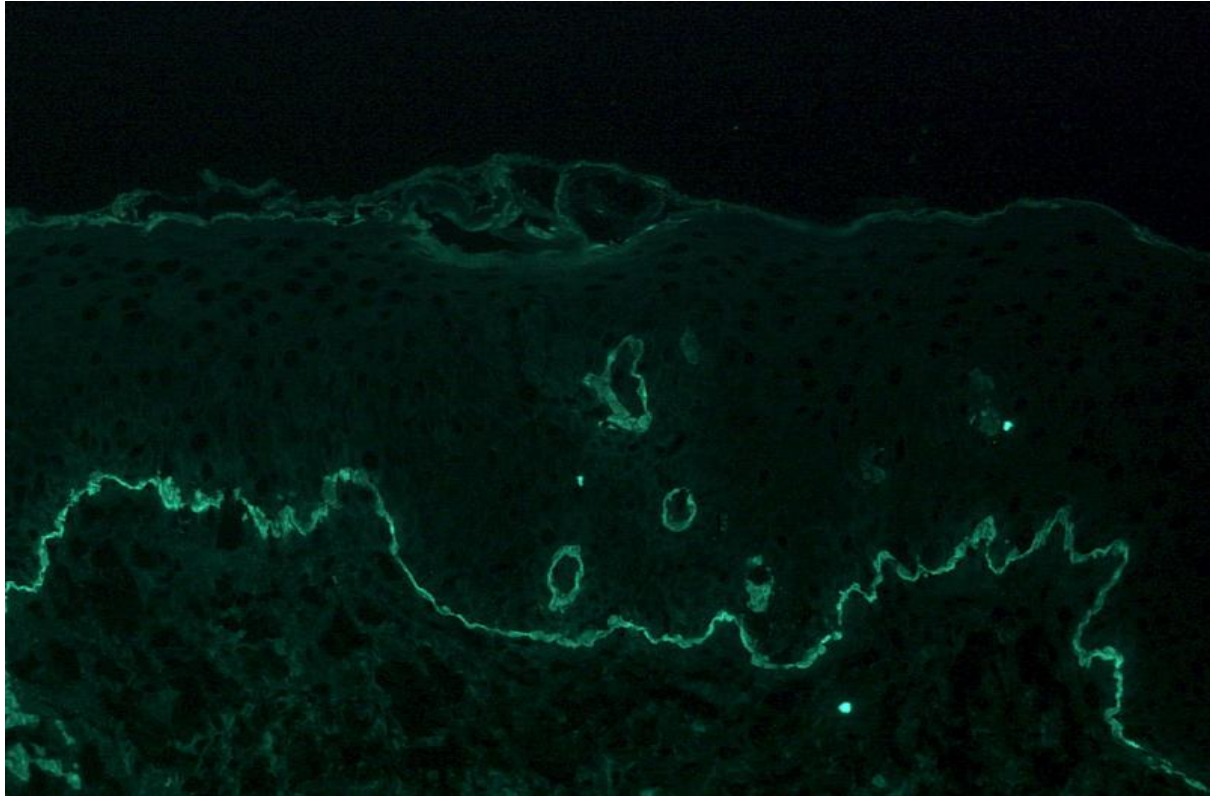


Figure 5 : Dépôts immuns linéaires le long de la JDE (clichés du Dr Marie Crinquette, service d'Anatomopathologie, CHU Lille).

En IFI sur peau clivée, on note la mise en évidence d'anticorps de classe IgG (parfois IgA ou IgE) sur le toit de la zone de clivage (versant épidermique). L'ELISA met en évidence des anticorps anti-BP180 et/ou anti-BP230. Le traitement repose sur les dermocorticoïdes en 1^{ère} intention, le recours aux immunosuppresseurs peut être nécessaire.

4.2 Pemphigoïde gravidique (herpes gestationis).

La prévalence de la pemphigoïde gravidique est estimée entre 1/1700 et 1/50000 grossesses, survenant le plus souvent lors d'une première grossesse. La maladie survient souvent au 3ème trimestre, et débute par un prurit intense associée à la survenue de lésions eczématiformes voire urticariennes ou de vésico-bulles, se localisant sur la région péri-ombilicale. L'évolution est spontanément régressive en quelques semaines voire quelques mois après l'accouchement mais il existe un risque de passage transplacentaire des anticorps avec survenue d'une pemphigoïde néonatale [21]. L'histologie est la même que celle de la PB et l'IFD objective un dépôt linéaire d'IgG et de C3 le long de la JDE ciblé contre le BP180. Le traitement repose sur les dermocorticoïdes.

4.3 Pemphigoïde des muqueuses (pemphigoïde cicatricielle).

Elle est secondaire à une réponse auto-immune humorale contre les antigènes cibles composant l'hémidesmosomes et/ou la MEC. La muqueuse buccale est la plus fréquemment atteinte (80-90% des cas), à type de gingivite érosive. L'atteinte conjonctivale (50-70% des cas) peut évoluer sous la forme d'un symblépharon. L'atteinte génitale survient dans 15 % des cas et l'atteinte pharyngo-laryngée dans 10 à 30% des cas. L'atteinte cutanée n'est observée que dans 25-40% des cas, à type d'érosions post-bulleuses peu nombreuses pouvant laisser des cicatrices atrophiques et des grains de milium. Les lésions prédominent sur la tête, le cou. La forme de Brunsting-Perry correspond à des lésions uniquement sur le haut du corps en l'absence d'atteinte muqueuse [22-23]. L'histologie objective un décollement bulleux sous épidermique. En IFD, il existe un dépôt linéaire d'IgG et de C3 parfois d'IgA, En IFI sur peau clivée, les anticorps fixent le toit ou le plancher de la bulle. Si

l'IFI sur peau clivée est positive sur le versant dermique, il existe en immunomicroscopie électronique directe, les dépôts se localisent sur la *lamina densa* et sur la partie basse de la *lamina lucida*. Les cibles mises en évidence par ELISA ou l'immunoblot sont l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, située sur la *lamina lucida* (bande à 160 et/ou 205 kDa), l'antigène BP180 (bande à 180 kDa), la laminine 332 (= laminine 5) (bande à 105 kDa, 140 kDa, 145 kDa et/ou 165 kDa). Le traitement repose sur la Dapsone, ou la corticothérapie orale et les immunosuppresseurs en cas de forme sévère ou réfractaire à la Dapsone.

4.4 Dermatose à IgA linéaire.

L'éruption cutanée est très polymorphe chez l'adulte et doit faire rechercher une étiologie médicamenteuse (vancomycine) [24]. Elle est bien plus stéréotypée chez l'enfant : lésions disposées en rosette sur la partie inférieure du tronc des fesses et des cuisses [25]. L'histologie met en évidence un afflux de PNN au sommet des papilles dermiques et l'IFD met en évidence des dépôts fins et linéaires d'IgA pouvant être associés à des dépôts d'IgG et de C3. L'IFI sur peau clivée est en général positive sur le versant épidermique. L'antigène cible est une protéine correspondant à un fragment protéolytique de la portion extracellulaire de la BP180, et l'immunoblot montre une bande de 97 ou 120 kDa [26]. Le traitement repose sur l'arrêt du médicament inducteur et la Dapsone.

4.5 Epidermolyse bulleuse acquise (EBA)

Il s'agit d'une maladie bulleuse de la JDE caractérisée par la production d'autoanticorps anti-collagène VII, une protéine de 290 kDa formant les fibrilles d'ancrage du derme superficiel, profondément situé sous la *lamina densa*. La forme chronique se traduit par des lésions bulleuses sur peau saine sur les zones de

frottement (forme mécano-bulleuse, acrale), évoluant vers des lésions cicatricielles atrophiques ou en grains de milium. Il existe des formes d'EBA "inflammatoires" se traduisant par des lésions bulleuses reposant en peau érythémateuses ou urticarienne, et des formes n'atteignant que le visage et le cuir chevelu (forme de Brunsting-Perry). L'histologie objective un décollement sous épidermique avec un faible infiltrat inflammatoire de PNN. L'IFD objective des dépôts d'IgG et de C3 le long de la JDE. L'IFI sur peau clivée montre des dépôts d'IgG et/ou de C3 sur le plancher du décollement [27-28]. Une fixation sur le toit de la bulle seul écarte le diagnostic d'EBA. L'immunoblot met en évidence une bande à 290 kDa, correspondant au collagène VII associée ou non à une bande à 145 kDa correspondant à une portion du collagène VII [29]. Les anticorps anti-collagène VII peuvent également être mis en évidence par ELISA. Le traitement repose sur la corticothérapie orale et les immunosuppresseurs.

5. Rationnel de l'étude.

L'entité PAAP200 a été décrite en 1996 par l'équipe de Zillikens *et al.* [30]. Il s'agissait d'un cas clinique de dermatose bulleuse auto-immune sous épidermique, dont l'immunofluorescence directe (IFD) objectivait des dépôts d'IgG et de C3 le long de la JDE, et dont l'immunofluorescence indirecte (IFI) objectivait une fixation sur le versant dermique. En réalisant un immunoblot dermique, il existait une bande à 200 kDa. En microscopie électronique il existait une fixation sur la partie basse de la *lamina lucida*. Le sérum du patient conservait sa réactivité en présence de substrats cutanés tests dépourvus de laminine 332 (en défaveur d'une pemphigoïde des muqueuses) et collagène VII (en défaveur d'une épidermolyse bulleuse acquise). Ils décidaient de nommer cette entité "pemphigoïde à anticorps anti-p200". En 2003, l'équipe de

Shimanovich *et al.* met en évidence que la protéine à 200 kDa est une glycoprotéine acide non collagénique de la membrane basale [31]. Elle est composée d'un pont disulfure. Elle participe aux interactions moléculaires calcium-dépendantes et sa synthèse est réalisée par les kératinocytes et les fibroblastes [32]. Dainichi met en évidence que l'autoantigène ciblé chez les patients présentant une pemphigoïde à anticorps anti-p200 est la portion C-terminale de la laminine de type $\gamma 1$ (figure 6) [34].

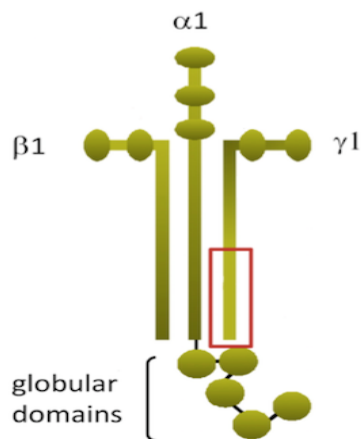


Figure 6 : Schéma d'un hétérotrimère de laminine, composé d'une chaîne de laminine $\gamma 1$. L'encadré rouge correspond à la zone C-terminale, antigène ciblé au cours de la PAAP200 [33].

Cette même équipe met en évidence qu'après réalisation d'une électrophorèse d'extrait dermique et réalisation d'un immunoblot en utilisant le sérum de ces patients, il existait une bande unique à 200 kDa. Puis une batterie d'anticorps anti-anticorps des antigènes de la JDE étaient utilisés et les anticorps anti-anticorps de la laminine $\gamma 1$ étaient tous réactifs. Aucun des patients sains contrôles ne l'était. En ajoutant chez les sérums de patients malades des anticorps inhibiteurs des anticorps de la laminine $\gamma 1$, la positivité de la réaction n'était plus objectivée. En ôtant après purification les

anticorps anti-laminine $\gamma 1$ des sera des patients, et en présence d'anticorps anti-anticorps de la JDE, la positivité n'était plus objectivée [34].

En 2007, Rose *et al.* décrit la première série histologique de 7 cas de pemphigoïdes à anticorps anti-p200 [35], dont les résultats sont en accord avec une revue de la littérature portant sur 29 cas de PAAP200 réalisé par la même équipe la même année[36]. Il semblerait que le clivage s'effectue au sein de la *lamina lucida* de la membrane basale cutanée. Il existerait également un infiltrat inflammatoire majoritairement neutrophilique avec présence d'éosinophiles. L'équipe de Shimizu suggère en 2012 qu'au cours des PAAP200, les anticorps sont de type IgG et se déposent sur la partie basse de la *lamina lucida* sont à l'origine d'un chimiotactisme précoce de PNN [37]. Il s'agirait d'un mécanisme d'inhibition directe, non médiée par le biais de l'IL-8 (contrairement à la PB, où le chimiotactisme des PNN est en parti effectué via l'IL-8). Concernant la méthodologie diagnostique, la réalisation d'une IFI sur peau clivée permet de distinguer la PAAP200 (marquage du versant dermique) de la PB (marquage du versant épidermique) mais pas de la PM (marquage du versant dermique et/ou épidermique) (figure7A). La réalisation d'un immunoblot dermique avec présence d'une bande à 200 kDa est le meilleur moyen de diagnostic en France à l'heure de la mise en place de cette étude pour différencier la PAAP200 de la PM (figure 7B et 7C) [33] [38].

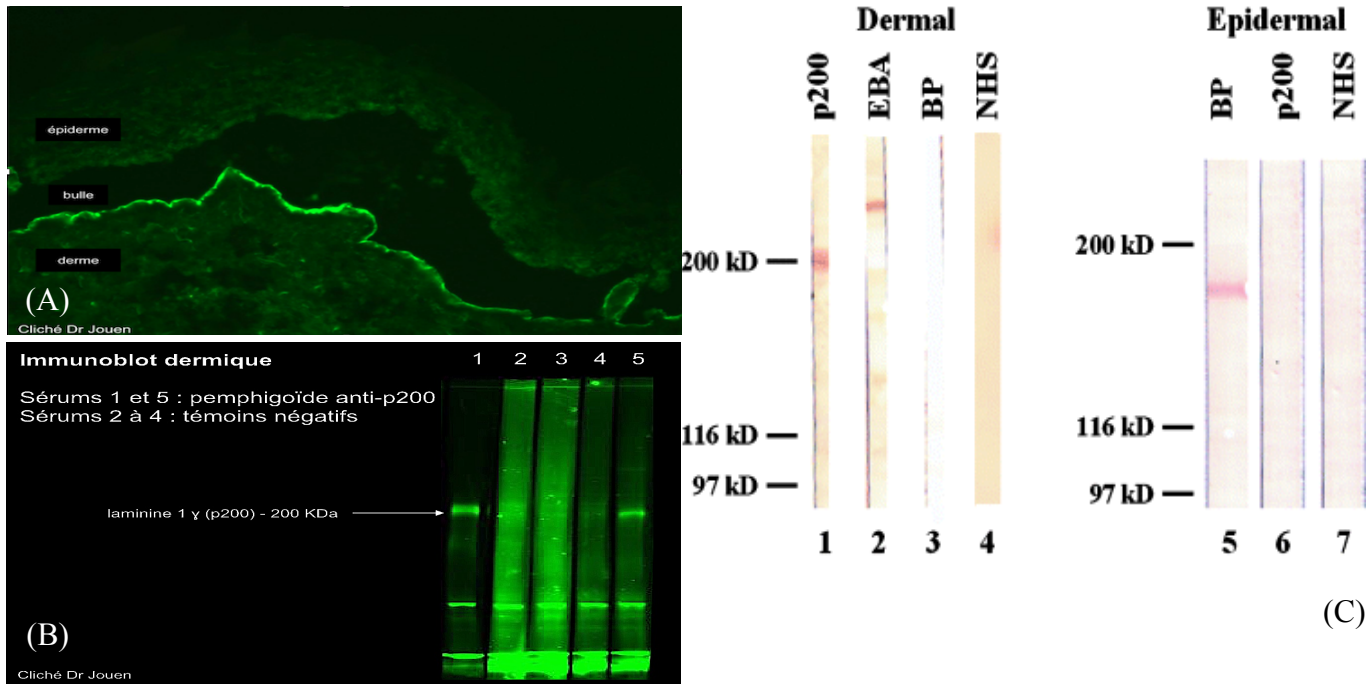


Figure 7 : (A) (B) : Fixation sur le versant dermique en IFI peau clivée et bande à 200 kDa en immunoblot dermique (clichés du Dr Jouen, laboratoire d'immunologie, CHU de Rouen) (C) : Immunoblot dermique d'une PAAP200 positif à 200 kDa et d'une EBA positif à 290 kDa et négatif pour la PB (gauche) et immunoblot épidermique d'une PB positif à 180 kDa et négatif pour la PAAP200 (droite). NHS est le sérum témoin sain [36].

Au total, une centaine de cas de PAAP 200 ont été décrits dans la littérature, le plus souvent sous forme de case reports. Des interrogations sont soulevées concernant les particularités épidémiologiques, cliniques et biologiques de cette pathologie. Les premiers cas décrits d'association de la PAAP 200 avec le psoriasis ont été publiés en 2008 par l'équipe de Miyakura [39] puis Kaminaka en 2010 [40], puis Igarashi en 2014 [41] et Fujimura en 2016 [42]. L'étude rétrospective de Ohata *et al.* en 2015 portant sur 145 patients suggère une association entre le psoriasis et la pemphigoïde à anticorps anti-p200 [43]. Cette association avait d'ores et déjà été décrite au cours de la PB [44]. Ainsi, nous nous interrogeons si la PAAP200 partage des caractéristiques épidémiologiques avec celles de la PB. L'association avec les maladies neurodégénératives, la prise de gliptines, la prise de diurétiques de l'anse et épargneurs potassiques ont d'ores et déjà été décrits avec la pemphigoïde bulleuse

[17][45]. Nous nous interrogeons si ces caractéristiques sont partagées avec la PAAP200. Concernant les caractéristiques cliniques, les case-reports semblent être en défaveur d'un profil "typique" de PAAP200, avec des lésions polymorphes lors du diagnostic. Cependant, se pose la question si la prédominance de bulles sur les paumes et les plantes pourrait être un indice pour émettre le diagnostic, comme décrit par l'étude de Meijer *et al.* [46] La première série française de 14 patients est publiée en 2014, dont les résultats de l'étude sont en faveur de cette présentation non spécifique [47]. Suite à cette publication et l'augmentation des cas dans la littérature, il a été noté en France une augmentation de la demande de réalisation de l'immunoblot dermique à la recherche d'une bande à 200 kDa devant une présentation atypique de DBAI (réalisés au CHU de Rouen, à Paris, à Reims et à Limoges). Nous souhaitons approfondir les connaissances sur la présentation clinique des patients atteints de PAAP200 à plus grande échelle, en réalisant une série nationale française. De plus, la réponse selon le traitement instauré est mal connue. Aucune étude descriptive de la réponse clinique selon le traitement instauré n'avait été publiée à notre connaissance lors de la mise en place de notre étude, hormis celle de Commin *et al.* Notre objectif est de décrire à plus grande échelle les traitements instaurés et la réponse selon le traitement chez les patients atteints de PAAP200 en France.

6. Objectifs de l'étude.

L'objectif principal est de décrire les caractéristiques cliniques des patients atteints de PAAP200 en France entre janvier 2015 et décembre 2019.

Les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques épidémiologiques, biologiques, histologiques, les thérapeutiques instaurées et le profil de réponse selon

le traitement des patients atteints de PAAP200 en France entre janvier 2015 et décembre 2019.

MATERIEL ET METHODES

Ce travail est une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique française.

Cette étude non interventionnelle a bénéficié de l'autorisation du Comité Interne d'Ethique et de la Recherche (CEIR) du GHICL.

1. Patients.

1.1 Critères d'inclusion.

Etaient inclus les patients répondant aux critères suivant entre janvier 2015 et décembre 2019 :

- Tout patient présentant les critères du diagnostic de dermatose bulleuse auto-immune soit :
 - Une présentation clinique compatible avec une dermatose bulleuse auto-immune
 - La présence d'une bulle sous épidermique en histologie
 - La présence d'un dépôt linéaire d'IgG et/ou de C3 en IFD sur la biopsie cutanée
- Une IFI peau clivée positive sur le versant dermique
- La présence d'une bande à 200 kDa sur l'immunoblot dermique.

1.2 Critères d'exclusion

- Dosage des anticorps anti-collagène VII positif

1.3 Critères de non-inclusion

Le critère de non inclusion était l'opposition du patient.

2. Recueil de données

Les séra des patients ayant une IFI sur peau clivée positive sur le versant dermique et une bande à 200 kDa en immunoblot dermique étaient identifiés dans les centres de référence nationaux de DBAI (CHU Rouen, CHU Limoges, Hôpital St-Louis et Hôpital Bichat de l'AP-HP). Les données étaient recueillies à partir des dossiers médicaux des patients (dossier papier et dossiers informatisés). Un case-report form (CRF) standardisé était envoyé à chaque centre au médecin référent, de manière anonymisée, via une messagerie sécurisée (Annexe-Tableau 2).

2.1. Objectif principal.

2.1.1 Caractéristiques cliniques.

Les caractéristiques cliniques du patient étaient collectées. Les caractéristiques suivantes étaient relevées : nombre de bulles au diagnostic ; prédominance des lésions sur le haut du corps/la tête/le cou ; localisation des bulles sur les paumes et les plantes ; localisation des bulles sur les muqueuses ; présentation clinique des lésions (eczématiforme, urticarienne, bulles tendues, localisation cicatricielle de type cicatrices atrophiques ou grains de miliums).

2.2 Objectifs secondaires.

2.2.1 Caractéristiques épidémiologiques.

L'ensemble des variables suivantes ont été recueillies : âge, sexe, psoriasis, maladie neurodégénérative, traitement par gliptines, traitement par diurétique, et type de diurétiques, date de diagnostic de la DBAI, durée moyenne entre la date de diagnostic de la DBAI et date de réalisation de l'immunoblot dermique.

2.2.2 Caractéristiques biologiques.

Les caractéristiques biologiques des patients étaient relevées :

- Taux d'éosinophiles sanguins (G/L)
- Présence ou non d'anticorps anti-BPAG1 et/ou anti-BPAG2, et si oui, taux respectifs (Ui/mL)

2.2.3 Caractéristiques histologiques.

Les caractéristiques histologiques des patients étaient relevées :

- Infiltrat de PNN décrit sur la biopsie cutanée
- Infiltrat de PNE décrit sur la biopsie cutanée

2.2.4 Thérapeutiques instaurées.

Les thérapeutiques instaurées pour chaque patient étaient analysées. Les thérapeutiques suivantes étaient analysées :

- Clobétasol topique
- Doxycycline
- Dapsone
- Méthotrexate
- Corticothérapie orale
- Mycophénolate mofétil
- Rituximab
- Autre. Dans ce cas, le médecin référent indiquait la ou les autres thérapeutiques utilisées.

2.2.5 Profil de réponse clinique selon la/les thérapeutique(s) instaurée(s).

L'efficacité thérapeutique était définie par les mêmes critères que le Protocole National de Diagnostic et de Soins de la PB (survenue d'au maximum 2 nouvelles bulles par jour (ou moins) et le début de cicatrisation des lésions érosives). En cas d'intolérance, le médecin référent indiquait la ou les types d'intolérance(s).

3. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par le Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) du GHICL. Une analyse descriptive des données a été réalisée : les moyennes, écart-types, médianes et quartiles ont été calculés pour les variables quantitatives, et les effectifs et fréquences pour les variables qualitatives. En analyse bivariée, les tests de Student ou de Mann-Whitney-Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les variables quantitatives, et le test du Khi-2 ou de Fisher exact pour les variables qualitatives. Un seuil de significativité de 5% a été considéré pour toutes les analyses. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 3.6.1.

RÉSULTATS

1. Population incluse.

74 patients étaient incluables.

Parmi les patients ayant eu un dosage d'anticorps anti-collagène VII (50 patients sur 74), aucun n'était positif. 34 centres ont été inclus dont la répartition des patients était : Amiens : 3 ; AP-HM : 1 ; AP-HP : 3 ; Avignon : 2 ; Aurillac : 3 ; Bordeaux : 2 ; Boulogne-Billancourt : 1 ; Brest : 2 ; Caen : 3 ; Chalon-sur-Saône : 1 ; Chambéry : 1 ; Cherbourg : 1 ; Clermont-Ferrand : 1 ; Dijon : 1 ; Dunkerque : 2 ; Hospices Civils de Lyon : 3 ; La Roche-sur-Yon : 1 ; Lille CHU : 2 ; Lille GHICL : 5 ; Montpellier : 1 ; Montivilliers : 1 ; Nantes : 3 ; Nice : 2 ; Nîmes : 1 ; Orléans : 3 ; Rennes : 1 ; Rouen : 11 ; Saint-Pierre (Réunion) : 1 ; Strasbourg : 3 ; Thionville : 3 ; Toulouse : 2 ; Valenciennes : 3 ; Valence : 1.

Tous les patients inclus avaient bénéficié de l'IFI sur peau clivée et de l'immunoblot dermique au centre référence du CHU de Rouen.

2. Résultats de l'objectif principal (Annexe-Tableau 3).

Concernant l'atteinte cutanée, 74 patients sur 74 (100%) présentaient une atteinte cutanée, 62 sur 74 (83,8%) malades présentaient des bulles tendues (figure 8A), 30 sur 74 (40,5%) présentaient des lésions urticariennes, 23 sur 74 (31,1%) présentaient des lésions eczématiformes, 14 sur 74 (18,9%) présentaient des lésions cicatricielles (cicatrices atrophiques et/ou grains de milium). Concernant l'atteinte muqueuse, 23 sur 73 (31,5%) malades présentaient une atteinte muqueuse (figure 8C) dont 14 sur 23 (60,9%) malades présentaient une atteinte buccale (6 sur 23 une atteinte buccale seule, 3 sur 23 une atteinte buccale et oculaire, 5 sur 23 une atteinte buccale et génitale), 13 sur 23(56,5%) malades présentaient une atteinte génitale (dont 7 sur 23 une atteinte génitale seule, 5 sur 23 une atteinte génitale et buccale et 1 sur 23 une atteinte génitale et oculaire). 4 sur 23 (17,4%) malades présentaient une atteinte oculaire, aucun n'avait une atteinte oculaire seule. 27 sur 70 (38,6%) malades présentaient une atteinte des paumes et/ou des plantes, dont 12 sur 27 (44,4%) présentaient une atteinte palmaire et plantaire, 9 sur 27 (33,3%) malades présentaient une atteinte palmaire seule et 6 sur 27 (22,2%) présentaient une atteinte plantaire seule (figure 8B).

Concernant le nombre de bulles, 6 patients sur 45(13,3%) malades présentaient moins de 10 bulles, 23 sur 45 (51,1%) présentaient entre 10 et 49 bulles, 3 sur 45(6,7%) présentaient entre 50 et 99 bulles, 3 sur 45(6,7%) présentaient entre 100 et 149 bulles, 10 sur 45(22,2%) présentaient au moins 150 bulles. Enfin, en terme de topographie des lésions, 43 patients sur 71 (60,6%) présentaient des lésions localisées principalement sur le haut du corps (tête, cou, partie supérieure du tronc) (figure 9).



Figure 8 : Lésions cutanées de patients atteints de pemphigoïde à anticorps anti-p200. **(A)** Bulles tendues sur fond érythémateux, photographies recueillies avec l'aimable autorisation du Pr B.Cribier, Service de Dermatologie, CHU Strasbourg. **(B)** Bulles tendues plantaires. Avec l'aimable autorisation du Pr C.Paul, Service de Dermatologie, CHU Toulouse. **(C)** Atteinte muqueuse génitale à type de bulles tendues sur fond érythémateux. Photographies recueillies avec l'aimable autorisation du Pr A.Pham-Ledard, Service de Dermatologie, CHU de Bordeaux.



Figure 9 : Bulles tendues et érosions post-bulleuses prédominante sur le haut du corps **(A)** Service de Dermatologie, hôpital Saint Vincent de Paul **(B)(C)(D)**, Photographies recueillies avec l'aimable autorisation du Pr A.Pham-Ledard, Service de Dermatologie, CHU de Bordeaux.

3. Résultats des objectifs secondaires.

3.1 Caractéristiques épidémiologiques (Annexe-Tableau 4).

L'âge moyen était de 75,1 ans (+/- 10,9). Le sex-ratio était de 49 hommes pour 25 femmes. En terme d'antécédents, 6 patients sur 73 (8,3%) patients présentaient un antécédent de psoriasis. 8 patients sur 73 (11%) patients présentaient un antécédent de maladie neurodégénérative, 7 patients sur 72 (9,7%) étaient sous gliptines lors du diagnostic (3/6 sous Sitagliptine et 3/6 sous Vildagliptine), 27 patients sur 72 (37,5%) malades étaient sous traitement diurétiques, dont 10 sous diurétiques de l'anse, 9 sous diurétiques thiazidiques, 5 sous Spironolactone et 1 sous Sartan.

La durée moyenne entre le diagnostic de DBAI et la réalisation d'un immunoblot dermique était de 17,2 mois (+/- 13 mois), avec une tendance à la diminution entre 2015 et 2019 (tableau 5).

3.2 Caractéristiques biologiques.

L'éosinophilie moyenne au diagnostic était de 0,67 G/L (+/- 0,66 G/L).

Le taux d'anticorps anti-BPAG1 était négatif dans 53 sur 67 cas (79%). Lorsqu'il est positif, chez 6 patients, le dosage était faiblement positif entre 20 et 100 UI/mL, dans 1 cas entre 100 et 200 UI/mL et dans 1 cas supérieur à 200 UI/m. Nous ne disposons pas du titre chez les autres cas. Le taux d'anticorps anti-BPAG2 était négatif chez 51 sur 67 cas (76%). Lorsqu'il est positif, chez 9 patients il était faiblement positif entre 20 et 100UI/mL, chez 1 patient il était positif avec un titre entre 100 et 200UI/mL et chez 4 patients il était supérieur à cas 200 UI/mL. Nous ne disposons pas du titre chez les autres cas.

47 malades sur 67 (70%) des patients n'avaient ni anticorps anti-BPAG1 ni anticorps anti-BPAG2.

3.3 Caractéristiques histologiques.

58 patients sur 68 (85,2%) présentaient un infiltrat de polynucléaires éosinophiles sur la biopsie cutanée. 24 patients sur 67 (35,8%) présentaient un infiltrat à polynucléaires neutrophiles sur la biopsie cutanée

3.4 Profil de réponse selon la thérapeutique instaurée.

73 malades ont été traités (1 patiente était décédée avant de pouvoir instaurer un traitement). 70 patients sur 73 (96%) bénéficiaient en première intention d'une corticothérapie locale. 17 sur 70 (24%) ont répondu au traitement. Un patient a bénéficié en première intention de Dapsone, avec échec. Un patient a bénéficié en première intention de Doxycycline, avec échec. Un patient a bénéficié en première intention de corticothérapie orale, avec échec (Annexe-Tableau 6).

53 malades ont bénéficié d'une seconde ligne de traitement. 19 patients sur 53 (35,8%) patients bénéficiaient en seconde intention d'un traitement par Dapsone, 15 patients sur 19 (79%) ont répondu au traitement dont 3 patients ont présenté une intolérance à type d'anémie avec poursuite du traitement, 4 patients sur 19 (21%) étaient en échec. 17 patients sur 53 (32%) bénéficiaient en seconde intention d'un traitement par Méthotrexate, 11 patients sur 17 (64%) étaient contrôlés, 3 patients sur 17 (17%) étaient en échec et 3 patients sur 17 ont présenté une intolérance de type cytolysse hépatique contre-indiquant rapidement le traitement. 10 patients sur 53 (18,8%) patients bénéficiaient en seconde intention d'un traitement par Doxycycline dont un patient était perdu de vue, 6 patients sur 9 (66%) étaient contrôlés dont un patient a présenté une intolérance de type phototoxicité. 3 patients sur 53 (5,6%) patients bénéficiaient en seconde intention d'un traitement par corticothérapie orale,

dont un patient était perdu de vue, un patient était contrôlé et un patient était en échec. 2 patients sur 53 (3,7%) patients bénéficiaient en seconde intention d'un traitement par Mycophénolate mofétil, sans échec. Enfin 2 patients sur 53 (3,7%) patients bénéficiaient en seconde intention d'un traitement par Rituximab, dont un patient était contrôlé (Annexe-Tableau 7).

19 malades n'étaient pas contrôlés après la seconde ligne thérapeutique, soit en raison d'une inefficacité du traitement, soit en raison d'une intolérance amenant à l'arrêt du traitement. Parmi ces 19 patients, était utilisé en 3^{ème} ligne le Méthotrexate chez 4 patients (21%), dont 2 patients sur 4 (50%) étaient contrôlés. Un patient était en échec et un patient présentait une intolérance de type cytolysé hépatique contre-indiquant rapidement le traitement. 2 patients sur 19 (10,5%) bénéficiaient d'un traitement par Dapsone, dont un patient a répondu au traitement mais avec une intolérance à type d'anémie ne contre-indiquant pas le traitement et un patient était en échec. 2 patients sur 19 (10,5%) bénéficiaient d'un traitement par Doxycycline, tous 2 en échec. Un patient sur 19 (5,25%) patients bénéficiait d'un traitement par Dapsone+ Colchicine, et était contrôlé. Un patient sur 19 (5,25%) patients bénéficiait d'un traitement par Méthotrexate + Doxycycline, et était contrôlé. 2 patients sur 19 (10,5%) bénéficiaient d'un traitement par Rituximab + Méthotrexate dont un était contrôlé. Un patient sur 19 (5,25%) patients bénéficiait d'un traitement par Mycophénolate Mofétil associée au Méthotrexate et était contrôlé. Trois patients sur 19 (15,7%) bénéficiaient d'un traitement par Omalizumab, tous étaient contrôlés. Un patient sur 19 (5,25%) bénéficiait d'un traitement par Immunoglobulines Intraveineuses sans efficacité (Annexe-Tableau 8).

3.5. Taux de contrôle clinique par molécule indépendamment de la ligne de traitement (Annexe-Tableau 9).

70 patients sur 73 (95,8%) étaient traités par corticothérapie locale, dont 17 étaient contrôlés (24%). Il n'y avait pas d'intolérance. 22 patients sur 73 (30,1%) étaient traités par Dapsone, dont 16 (72%) étaient contrôlés. 21 patients sur 73 (28,7%) étaient traités par Méthotrexate, dont 13 (62%) étaient contrôlés. Un malade était sous Dapsone et Colchicine et était contrôlé. Un malade était sous Méthotrexate et Doxycycline et était contrôlé. 13 patients sur 73 (17,8%) étaient traités par Doxycycline, dont 6 (46,2%) étaient contrôlés. 4 patients sur 73 (5,4%) étaient sous corticothérapie orale dont un était contrôlé. 4 patients sur 73 (5,4%) étaient sous Rituximab dont 2 (50%) étaient contrôlés. 2 patients sur 73 (2,7%) étaient sous MMF et étaient tous contrôlés. 2 patients sur 73 (2,7%) malades étaient sous Rituximab et Méthotrexate, dont un était contrôlé. 1 patient sur 73 (1,3%) malades étaient sous MMF et Méthotrexate et était contrôlé. 3 patients sur 73 (4,1%) malades étaient sous Omalizumab et étaient tous contrôlés. Un patient sur 73 (1,3%) malade était sous immunoglobulines par voie veineuse, sans efficacité.

4. Analyses bivariées.

4.1 Analyse des patients en fonction du nombre de bulles au diagnostic (Annexe – Tableau 10).

64,4% des patients avaient moins de 50 bulles au diagnostic.

S'il y avait moins de 50 bulles au diagnostic, il semble exister une tendance à retrouver une atteinte muqueuse moins fréquente (27,6% versus 43,8%), une atteinte palmo-plantaire plus importante (37,9% versus 28,6%), des lésions sur le haut du corps moins fréquentes (58,6% versus 81,2%), un hyperéosinophilie moins fréquente

(48,1% versus 68,8%), la présence d'anticorps anti-BPAG1 et anti-BPAG2 moins fréquente (28,6% versus 38,5%) la présence d'éosinophiles sur la biopsie cutanée moins fréquente (76,9% versus 100%) et la présence de neutrophiles sur la biopsie cutanée plus fréquente (46,2% versus 25%).

4.2 Analyse des patients en fonction de l'atteinte palmo-plantaire (Annexe- Tableau 11).

En cas d'atteinte palmo-plantaire, il semble exister une tendance à retrouver une atteinte muqueuse plus fréquente (44,4% versus 23,3%). Par ailleurs, la proportion de patients avec anticorps anti-BPAG1 et/ou anti-BPAG2 est significativement plus élevée chez les patients sans atteinte palmo-plantaire (respectivement 36,8% versus 7,7% p-valeur = 0.02).

4.3 Analyse des patients en fonction de la présence ou non d'anticorps anti-BPAG1 et/ou anti-BPAG2 (Annexe- Tableau 12).

En cas de présence d'anticorps anti-BPAG1 et/ou anti-BPAG2, il semble exister un nombre moyen de bulles plus élevé (100,2+/- 131 versus 49,8+/-79,3), une atteinte muqueuse et cicatricielle plus fréquentes (respectivement 41,2% versus 28% et 29,4% versus 18%).

Le groupe sans anticorps compte 49% de patients avec présence de lésions sur la tête, le cou, la moitié supérieure du corps, tandis que le groupe avec anticorps en compte 81,2%. Ainsi, la proportion de patients avec présence de lésions sur la tête, le cou, la moitié supérieure du corps est significativement plus élevée dans le groupe avec anticorps (p-valeur = 0.049).

4.4 Analyse des patients en fonction de la réponse à la corticothérapie locale (Annexe- Tableau 13).

En cas de réponse à la corticothérapie locale, il semble exister un nombre moyen de bulles moins élevé (47,6+/-93,9 versus 97+/-117,1), une atteinte muqueuse moins fréquente (29,4% versus 34%), des lésions sur le haut du corps moins fréquentes (58,8% versus 60,8%), et des anticorps anti-BPAG1 et anti-BPAG2 plus souvent absents (20% versus 28%).

L'atteinte palmo-plantaire semble plus fréquente (58,8% versus 32%). Dans le groupe sans réponse à la corticothérapie locale, 60,4% ont une hyperéosinophilie, tandis que dans le groupe avec réponse, 25% ont une hyperéosinophilie. Ainsi, l'hyperéosinophilie est significativement plus fréquente chez les patients n'ayant pas répondu au traitement (p-valeur = 0.03).

DISCUSSION

1. Principaux résultats.

Nous avons décrit une série nationale de 74 patients atteints de pemphigoïdes associée à des anticorps anti-p200, avec des données exhaustives cliniques, biologiques, et histologiques.

Dans notre série, 100% des malades avaient une atteinte cutanée.

Celle-ci était très polymorphe avec à la fois des lésions bulleuses tendues (83,8%), des lésions eczématiformes (31,1%) et des lésions urticariennes (40,5%). Il existait également des lésions cicatricielles (18,9%) habituellement inexistantes au cours d'une PB mais plutôt constatées en cas de PM ou EBA [23] [29]. Concernant l'atteinte muqueuse, 31,5% des malades présentaient une atteinte muqueuse, dont 39%

avaient une atteinte multisite. Cette prévalence est plus importante que dans la PB, qui est de l'ordre de 10 à 20 % et qui est le plus souvent unisite [19] et est moindre que celle de la PM qui atteint de manière élective les muqueuses, et est également multisite [23]. La prédominance des lésions sur le tronc la tête le cou était constatée chez 60,6% des malades, et est surtout objectivée dans la pemphigoïde cicatricielle [23]. Quelques cas de cas d'EBA "Brunsting-Perry like" ont été décrits, avec une prédominance sur le haut du corps, la tête et le cou [29]. 38,6% des patients présentaient une atteinte dyshidrosique, proche de celle de la PB qui est de l'ordre de 30%.

Il semblerait donc exister un polymorphisme lésionnel, avec un tableau clinique de la PAAP200 partageant des caractéristiques cliniques de la PB et de la PM. Kridin *et al.* ont récemment rapporté une méta analyse sur l'ensemble des cas de PAAP200 dans la littérature, et référencent ainsi 113 cas [48]. Nos résultats cliniques sont proches des leurs : 38 % d'atteinte muqueuse (contre 31,5% dans notre étude), dont 83% d'atteinte buccale (60,9% dans notre étude) 32% d'atteinte génitale (56,5% dans notre étude) et 5% d'atteinte oculaire (17,4% dans notre étude). 50% avaient une atteinte palmo-plantaire (38,6% dans notre étude). 40% avaient une atteinte de la tête et du cou et 70% une atteinte du tronc (60,6% dans notre étude avaient une atteinte de la tête du cou et du haut du tronc. Kridin *et al.* ne différencient pas "tronc" et "haut du tronc"). 100% des patients étudiés présentaient des bulles tendues (contre 83,8% dans notre étude), 51 % des plaques urticariennes (contre 40,5% dans notre étude) et 15% des lésions cicatricielles atrophiques (contre 18,9% dans notre étude).

Il semble que nous puissions séparer deux entités cliniques bien distinctes chez les patients atteints de PAAP200.

Premièrement, il semble exister une forme dyshidrosique peu sévère. En effet, les patients présentant une atteinte palmoplantaire (38,6%) semblent avoir un nombre de bulles moins élevé au diagnostic, et une réponse favorable aux dermocorticoïdes locaux seuls. Ils semblent également avoir moins souvent d'atteinte sur le haut du corps. L'hyperéosinophilie semble moindre, les anticorps anti-BPAG1 et/ou anti-BPAG2 semblent plus souvent négatifs, et l'infiltrat inflammatoire de PNN et PNE semble moindre également. Il n'est cependant pas possible de conclure sur ces résultats. Meijer *et al.* soulevait déjà en 2016 que la prédominance de lésions sur les paumes et les plantes devait faire évoquer le diagnostic de PAAP200 [46].

En parallèle, il semble exister une forme sévère de la maladie, avec un nombre de bulles élevé au diagnostic, une atteinte muqueuse plus fréquente. L'atteinte sur le haut du corps semble plus fréquente. Il semble exister une hyperéosinophilie plus fréquente et des anticorps anti-BPAG1 et anti-BPAG2 plus souvent positifs. Ces patients semblent résister aux dermocorticoïdes et semblent avoir recours à des lignes thérapeutiques plus agressives.

2. Caractéristiques biologiques et histologiques de la PAAP200.

L'hyperéosinophilie était modérée (moyenne : 0,67 G/L) dans notre série, et 14,8 % des malades n'avaient pas d'éosinophiles sur les prélèvements cutanés, tandis que 35,8% avaient un infiltrat de PNN, contrairement à la PB où l'éosinophilie sanguine est souvent élevée avec un infiltrat riche de PNE objectivé sur la biopsie cutanée [19]. 70% des malades n'avaient pas d'anticorps anti-BPAG1 et/ou anti-BPAG2, antigènes cibles la PB.

3. Hypothèse physiopathologique de la PAAP200, pouvant expliquer son polymorphisme.

L'étude de Vafia *et al.* a mis en évidence que lors de l'incubation d'un sérum d'un patient atteint de PAAP200 avec un fragment de peau humaine, il existait un recrutement de PNN avec clivage de la JDE, tandis que qu'en cas d'incubation avec un sérum sain, il n'y a ni recrutement de PNN ni clivage de la JDE [49].

Shimizu *et al.* a mis en évidence qu'au cours de la PAAP200 il existait un dépôt d'IgG sur la partie basse de la *lamina lucida*, avec un recrutement précoce de PNN [37].

Iwata *et al.* a mis en évidence qu'en cas d'incubation d'anticorps anti-p200 avec des kératinocytes humains, la production d'interleukine 8 était limitée, et l'activation du complément était faible. Or, celles-ci étaient très importantes en reproduisant la même manipulation en utilisant le sérum d'un malade atteint d'une pemphigoïde bulleuse [50-51]. Au cours de la PB, il existe une production importante d'IL6 et IL8 à l'origine d'un recrutement de cellules inflammatoires, dont les PNE et les PNN [52]. Au cours de la PAAP200, il semble exister un recrutement de PNN par un mécanisme direct sans production d'IL8 ni IL6, grâce au dépôt d'IgG sur la partie basse de la *lamina lucida* [37]. Ainsi, tout comme l'éosinophile semble être l'élément cardinal de la PB, le polynucléaire neutrophile joue un rôle prépondérant lors de l'EBA et la PM et semble jouer également un rôle majeur au cours de la PAAP200. Dans l'étude de Kasperkiewicz *et al.*, le modèle physiopathologique de l'EBA implique majoritairement le PNN, et la formation d'espèces réactives de l'oxygène, à l'origine de la formation de cicatrices atrophiques et de fibrose [53]. Au cours de la PM, les protéases dérivées des PNN entraînent une dégradation de la laminine 332 et de sa chaîne laminine $\gamma 2$, dont les fragments ont une activité chimiotactique pour les PNN [54]. Or, la laminine

γ 1 est proche structurellement la laminine γ 2 [4]. Nous nous interrogeons donc sur un mécanisme immunologique de la PAAP200 proche de celui de la PM et l'EBA. Les laminines sont dégradées par des protéases dérivés des PNN et macrophages, tels que les métalloprotéinases matricielles (MMP), les élastases et les cathepsines [54]. Les produits de dégradation de la laminine ont une activité chimiotactique pour les PNN [55-56]. Notamment, une séquence peptidique de la laminine 511, composée de la chaîne γ 1 et constituant la JDE, aurait des propriétés chimiotactiques pour les PNN et les macrophages, et augmenterait la synthèse de MMP 9 *in vitro* et *in vivo* [57-58]. L'ensemble des ces éléments permettrait d'expliquer le mécanisme de clivage de la JDE au cours de la PAAP200 (figure 10). De plus, la cible de la pemphigoïde à anticorps anti-p200 est la laminine γ 1 située dans la partie basse de la *lamina lucida* [37]. Bernard *et al.* mettait en évidence en 1990 qu'en cas de PB le clivage était dans la partie superficielle de la *lamina lucida*, tandis qu'en cas de PM, le clivage pouvait être dans la *lamina densa* ou la *lamina lucida*, et le clivage était profond dans la *lamina densa* en cas d'EBA [59]. L'évolution cicatricielle des lésions (cicatrices atrophiques, grains de milium) pourrait être expliquée par la localisation profonde du clivage, commune au cours de la PAAP200, l'EBA et la PM.

Ainsi, nous pourrions émettre l'hypothèse qu'il existe deux groupes de dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques, selon le niveau de clivage au sein de la JDE. Il existerait un un groupe avec une atteinte superficielle au sein de la partie haute de la *lamina lucida* avec un mécanisme éosinophilique, auquel appartiendrait la PB, et un groupe avec une atteinte plus profonde à la partie basse de la *lamina lucida* ou au sein de la *lamina densa*, avec un mécanisme neutrophilique, auquel appartiendrait

l'EBA et la PAAP200. La PM ayant des cibles antigéniques à la fois superficielles (intégrine $\alpha6\beta4$ et BPAG2 à la partie supérieure de la *lamina lucida*) et profonde (laminine 332 à la partie basse de la *lamina lucida* et sur la *lamina densa*), sa présentation emprunterait des caractères aux deux groupes.

Le polymorphisme de la PAAP200 pourrait être sous tendu par plusieurs hypothèses. Premièrement, la laminine $\gamma1$ est proche structurellement la laminine $\gamma2$, qui est un constituant de la laminine 332 (laminine 5), cible antigénique de la PM, qui pourrait expliquer la présentation de la PAAP200 proche de celle de la PM [4].

Deuxièmement, les patients présentant des anticorps anti-BPAG1 et/ou anti-BPAG2 semblent avoir une atteinte plus sévère, avec nombre de bulles élevé et une hyperéosinophilie élevée, se rapprochant de la présentation de la PB, mais également une atteinte muqueuse et une atteinte prédominante sur le haut du corps, avec une résistance aux dermocorticoïdes. Nous pourrions émettre l'hypothèse que certaines formes seraient initialement agressives sur le plan immunologique et physiopathologique, avec un taux d'anticorps anti-laminine $\gamma1$ élevé. Cela serait à l'origine à la fois d'un tableau clinique sévère, mais aussi d'une destruction de la JDE avec mise à nu de ses composants, est la survenue d'un phénomène d'« epitope-spreading ». Il s'agit d'un phénomène de "diffusion" de l'auto-immunité qui entraîne une perte de spécificité des cibles antigéniques. Il s'agit d'une poursuite de l'auto-immunisation contre les composants de la jonction dermo-épidermique au fur et à mesure que cette dernière est altérée et que ses composants sont mis à nu [60-61-62]. Cela pourrait expliquer qu'en cas de tableau de PAAP200 sévère, il existe plus souvent des anticorps anti-BPAG1 et/ou anti-BPAG2, traduisant une destruction

massive de la JDE et une auto-immunisation contre les antigènes BPAG1 et/ou anti-BPAG2, plus superficiels, avec une présentation proche de celle de la PB. Ce phénomène avait déjà été soulevé par l'étude de Commin *et al.* qui objectivait des résultats similaires [47].

Concernant l'atteinte dyshidrosique en cas de présentation peu sévère de la PAAP200, nous n'avons pas trouvé d'explications physiopathologiques, mais peut être est-ce lié à une répartition particulière des cibles antigéniques au cours de la PAAP200.

A ce jour, le mécanisme de pathogénicité de la PAAP200 n'est pas parfaitement élucidé. L'étude de Vafia *et al.* en 2012 met en évidence que le sérum d'un patient atteint de PAAP200 mis en présence d'un fragment de peau est à l'origine d'un clivage de celui-ci et d'une formation de bulles. Cependant, les anticorps anti-laminine $\gamma 1$ (IgG) récupérés par purification chez les patients atteints de PAAP200 n'étaient pas pathogènes en présence d'un fragment de peau [49]. D'autres mécanismes de pathogénicité de la PAAP200 sont donc encore à découvrir.

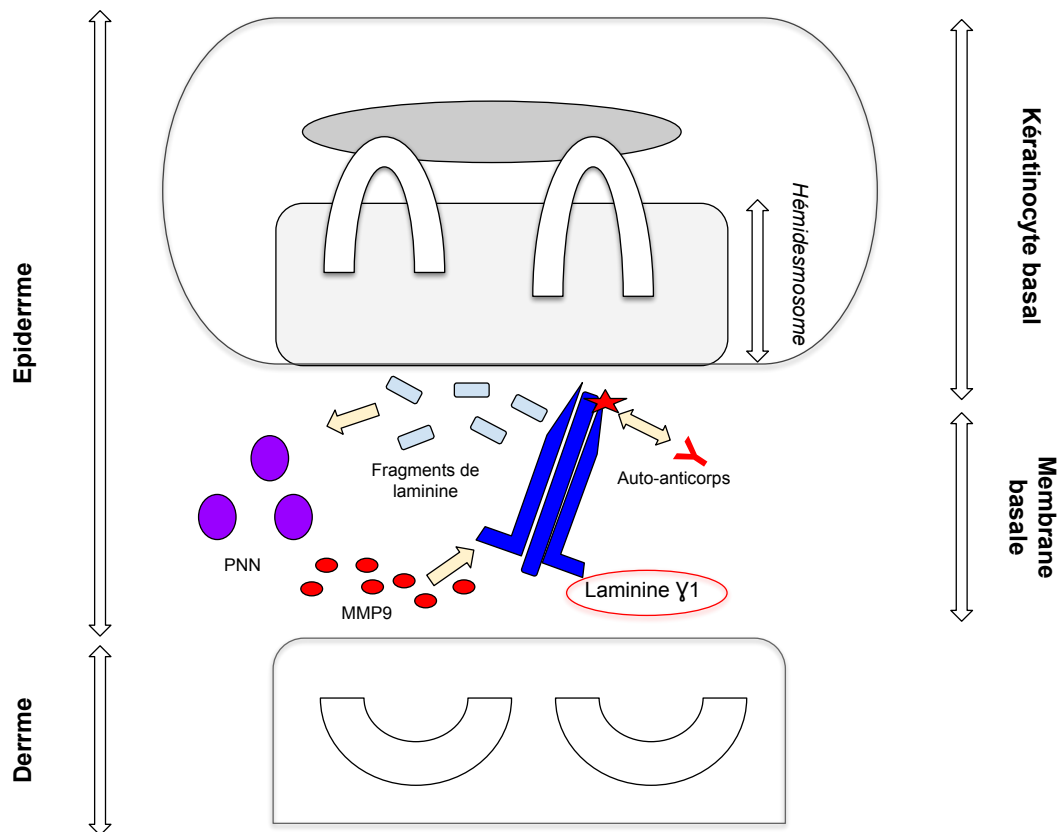


Figure 10 : Hypothèse physiopathologique de mécanisme de clivage de la JDE au cours de la PAAP200. La production d'autoanticorps anti-laminine $\gamma 1$ entraîne une dégradation protéique avec libération de peptides. Ceux-ci déclenchent un chimiotactisme des PNN, qui eux même libèrent des métalloprotéinases matricielles (MMP9). Ces dernières vont dégrader la laminine $\gamma 1$, avec poursuite du mécanisme de clivage de la JDE

4. Caractéristiques épidémiologiques.

4.1. PAAP200 et psoriasis.

La prévalence de cas de psoriasis chez les patients étudiés (8,3%) était moindre que dans les études précédentes japonaises. L'étude de Ohata portant sur 145 patients atteints à la fois d'une dermatose bulleuse auto-immune et d'un psoriasis objectivait 53% de malades ayant une PB et 27 % de malades ayant une PAAP200, ce que l'auteur souligne comme un taux élevé étant donné la fréquence moindre de la PAAP200 par rapport à la PB [43]. L'une des hypothèses expliquant cette différence

de prévalence est le recours aux méthodes diagnostiques de la PAAP200 plus rapide au Japon, car plus accessibles.

De même, l'étude de Kridin *et al.* [48] objectivait 28% des malades qui présentaient un antécédent de psoriasis, cependant 44% des patients de l'étude de Kridin étaient Japonais. Nos résultats sont compatibles avec l'étude de Commin *et al.* qui objectivait 1 cas de psoriasis sur 14 malades [47]. Dans tous les cas, la survenue d'une PAAP200 chez les patients atteints de psoriasis semble plus fréquente qu'en cas de PB, où l'association est de l'ordre de 5% [44]. Elle semble également plus importante que dans la population générale dont la prévalence des patients atteints de psoriasis varie de 1 à 4% [44] [63].

Dainichi *et al.* expliquent qu'il existe une dégradation de la membrane basale chez les patients atteints de psoriasis, notamment liée à un infiltrat de PNN qui relargue des MMP9. Or ces MMP9 vont dégrader les laminines $\gamma 1$ de la JDE. Ils émettent l'hypothèse que l'ensemble de ces éléments pourraient expliquer la formation d'auto-anticorps anti-laminine $\gamma 1$ au cours du psoriasis.

4.2. PAAP200 et iatrogénie.

La prévalence de patients sous gliptines est de 9,7%. Nous n'avons pas trouvé d'étude sur le taux global d'utilisation des gliptines en population générale, mais nos chiffres diffèrent de ceux retrouvés au cours de la PB, où 44% des patients atteints de PB étaient sous gliptines contre 21% dans la population contrôle [45].

Concernant l'utilisation de diurétiques, nos résultats sont proches de ceux de Bastuji-Garin [17]. Leur étude objectivait 36% d'utilisation de diurétiques chez les patients atteints de PB, contre 24% chez les patients contrôles. Nous mettons en évidence

37,5% d'utilisation de diurétiques dans notre série, ce qui peut poser la question d'une imputabilité médicamenteuse au cours de la PAAP200.

4.3 Autres caractéristiques épidémiologiques.

11% des malades de notre série avaient un antécédent de maladie neurodégénérative. Cela semble moindre qu'au cours de la PB au cours de laquelle la prévalence a été décrite entre 22 et 40%, et dans la population générale où la prévalence a été décrite aux alentours de 19% [16].

Concernant la durée moyenne de recours à la réalisation d'un immunoblot dermique après diagnostic de dermatose bulleuse auto-immune, plus nous avançons dans le temps, plus la durée est courte. L'article de Commin *et al.* [47] sur une cohorte de 14 malades atteints de pemphigoïde à anticorps anti-p200 a probablement permis en France une meilleure connaissance de cette entité et donc un diagnostic plus précoce.

5. Profil de réponse selon la thérapeutique instaurée.

5.1 Corticothérapie.

Laufer Britva *et al.* publie en 2020 une étude décrivant les traitements instaurés et la réponse clinique chez 113 malades atteints de PAAP200. 96% des malades de notre série étaient sous corticothérapie locale seule dont 24 % étaient contrôlés, contre 13% traités dans l'étude de Laufer-Britva *et al.* dont 63,6% étaient contrôlés [64].

De même, dans cette étude, 82% de malades étaient sous corticothérapie systémique dont 20 % sous corticothérapie systémique seule (contre 5,4% dans notre étude). 100% des malades sous corticothérapie systémique seule et 90% des malades sous corticothérapie systémique en association avec un autre traitement systémique étaient contrôlés. Cela soulève l'interrogation concernant l'hétérogénéité des pratiques pour la prise en charge de la PAAP200. Il est possible que cette hétérogénéité soit liée à

l'instauration d'un traitement adapté plus rapide dans les pays ayant plus facilement accès aux méthodes diagnostiques de la PAAP200. La corticothérapie locale semble être surtout efficace en cas d'atteinte peu sévère.

5.2 Dapsone.

La 4'4 diaminodiphénylsulfone est un dérivé sulfoné initialement utilisée contre la lèpre. Son mécanisme d'action est anti-inflammatoire en inhibant le chimiotactisme, l'adhérence et la migration des PNN [65]. Dans notre population, 72% des malades sous Dapsone étaient contrôlés. Le rôle de la Dapsone contre la survenue d'un infiltrat inflammatoire de PNN pourrait expliquer son efficacité, notamment en cas d'atteinte muqueuse. Cependant, 18% présentaient des effets indésirables à type d'anémie hémolytique [65-66]. L'anémie est constante en cas d'utilisation de la Dapsone mais celle-ci est à interrompre en cas d'anémie majeure. Nous avons trouvé trois cas décrits dans la littérature de l'efficacité de la Dapsone au cours de la PAAP200 [67-68-69]. Nos résultats sont proches de l'étude de Laufer-Britva *et al.* qui objective 41% de malades sous Dapsone (contre 30% dans notre étude) parmi lesquels 78% étaient contrôlés (72% dans notre étude).

5.3 Méthotrexate.

Le Méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique qui inhibe la synthèse des purines et pyrimidines (composants de l'ADN) utilisé dans les pathologies inflammatoires et dysimmunitaires [70]. Dans notre série, 62% des patients sous Méthotrexate étaient contrôlés. Les mécanismes d'action sont mal élucidés. A faibles doses, le Méthotrexate inhibe le chimiotactisme des polynucléaires, inhibe la réaction inflammatoire cutanée induite par le complément et inhibe la prolifération cellulaire, avec une diminution de la prolifération lymphocytaire T antigène-dépendante. De plus,

par un mécanisme d'oxydoréduction, la concentration intra cellulaire de glutathion est réduite, à l'origine d'une diminution des fonctions lymphocytaires [71]. Nos données diffèrent de l'étude de Laufer-Britva *et al.* [64] qui objective 4,3% de malades sous Méthotrexate (contre 29% dans notre étude) mais pour lesquels nous ne disposons pas de l'efficacité thérapeutique.

5.4 Doxycycline.

La Doxycycline appartient à la famille antibiotique des tétracyclines. Les cyclines sont utilisées pour leur propriété anti-inflammatoire. Elles inhibent la traduction en se fixant à la sous unité 30 S des ribosomes s'opposant à la phase d'élongation de la synthèse protéique et en s'opposant au complexe ARNm-ribosome [72]. Son efficacité est mitigée dans notre étude avec 44% des malades non contrôlés mais elle pourrait être une alternative intéressante en cas de forme minime ou en association en cas de contrôle imparfait sous Méthotrexate seuls, de par ses propriétés anti-inflammatoires. Nos résultats sont proches de ceux de Laufer-Britva *et al.* qui objective 19.6% des malades sous Cyclines (17,8% dans notre étude) [64].

5.5 Autres traitements

Au cours de notre étude, 1 malade était traité par Colchicine en association avec la Dapsone, et permettait d'obtenir un contrôle de la maladie, ce qui n'était pas le cas sous Dapsone seul. Nos résultats sont proches de l'étude de Laufer-Britva *et al.* qui objective 3,3% des malades sous Colchicine (1,3% dans notre étude) [64]. Nous ne disposons de l'efficacité thérapeutique des ces malades. Dans notre série, 4 patients sont traités par Rituximab dont 2 ont répondu au traitement. Un cas de PAAP 200 traité et contrôlé par Rituximab a été décrit dans la littérature [73]. Le Mycophénolate Mofétil est un immunosuppresseur sélectif de la famille des antimétabolites, inhibiteur

sélectif et non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase, inhibant la synthèse des nucléotides à base de guanine (purines). Il inhibe la synthèse de l'ADN *de novo*, sans être intégré à celui-ci. La prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse des purines, par rapport à d'autres types de cellules qui peuvent utiliser des voies métaboliques « de suppléance », le Mycophénolate Mofétil a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules [74]. 1 cas de PAAP200 contrôlé par Mycophénolate Mofétil a été décrit dans la littérature [75], qui a été inclus dans cette étude. Nous avons trouvé 3 autres cas décrits dans la littérature [76-77-78]. Nos résultats diffèrent de l'étude de Laufer-Britva *et al.* qui objective 9.8% des malades sous Mycophénolate Mofétil parmi lesquels 87.5% étaient contrôlés (contre 2,7% dans notre étude, tous contrôlés) [64]. 1 cas de PAAP200 traité efficacement par Omalizumab a été rapporté dans la littérature, qui a été inclus dans cette étude [79]. L'Omalizumab se fixe aux IgE, réduit ainsi la quantité d'IgE circulantes et empêche la fixation des IgE aux récepteurs de haute affinité des IgE des mastocytes, basophiles et/ou éosinophiles, limitant ainsi l'inflammation [80]. Les trois malades contrôlés sous Omalizumab présentaient une éosinophilie élevée au diagnostic, pouvant ainsi expliquer l'efficacité de la molécule, de manière similaire à la PB. Il s'agit d'une perspective thérapeutique, peut être à envisager en cas d'éosinophilie élevée au diagnostic, nécessitant des études complémentaires ultérieures. Des études ont montré l'efficacité des immunoglobulines par voie veineuse au cours de la pemphigoïde bulleuse [81] et de la pemphigoïde des muqueuses [82]. Leur mode d'action supposé est l'augmentation de la "clearance" d'anticorps, notamment les auto-anticorps pathogènes. Ces résultats n'ont pas été objectivés au cours de notre étude avec 1 patient non contrôlé sur 1 patient traité. Il

s'agissait d'un patient présentant un tableau clinique initiale sévère avec plus de 100 bulles au diagnostic, une hyperéosinophilie sanguine à 2,0 G/L, une atteinte muqueuse et palmo-plantaire et résistant à la corticothérapie locale, la Dapsone, et le Rituximab. Nous manquons de recul ce jour quant à l'efficacité des Ig IV au cours de la PAAP200. 1 cas a été décrit en association avec le Mycophénolate Mofétil [78]. Nos résultats diffèrent de l'étude de Laufer-Britva *et al.* qui objective 7.6% des malades sous Immunoglobulines par voie veineuse, parmi lesquels la moitié était contrôlée (contre 1 seul malade dans notre étude, non contrôlé) [64].

6. Points faibles et limites de l'étude.

La limite de cette étude est qu'il s'agit d'une étude descriptive rétrospective. Des études comparatives prospectives seraient à réaliser par la suite entre les patients atteints de PAAP200 et les patients atteints d'autre DBAI pour mieux caractériser la présentation épidémiologique, clinique, biologique et histologique de ces malades. De même, il serait intéressant de réaliser des études comparatives prospectives afin de mieux connaître l'efficacité thérapeutique de chaque molécule et la survie des malades.

L'autre point majeur est la difficulté pour différencier le diagnostic de PAAP200 de la PM et l'EBA. Lors de la mise en place de notre étude, la méthode diagnostique utilisée en France pour retenir le diagnostic de PAAP200 était la mise en évidence d'une bande à 200 kiloDaltons en immunoblot dermique, chez des patients ayant une DBAI sous épidermique avec une IFI peau clivée positive sur le versant dermique. La valeur de la sensibilité et de la spécificité de l'immunoblot dermique au cours de la PAAP200 n'est pas connue, car il n'existe pas de méthode gold standard en France pour retenir ce diagnostic ce jour, et ce dernier est retenu actuellement en France sur une

association de critères, dont la mise en évidence d'une bande à 200 kDa sur l'immunoblot dermique. Dans le cadre de la validation de la méthode de l'immunoblot dermique réalisé au CHU de Rouen, la spécificité a été vérifiée : 30 sujets sains ont été testés, aucun n'était positif. De plus, nous avons récupéré la recherche des anticorps anti-collagène VII (par ELISA ou IFI sur cellules transfectées au collagène VII) afin d'avoir un argument supplémentaire pour éliminer le diagnostic d'EBA. Les anticorps anti-collagène VII étaient négatifs chez tous les patients pour qui nous avons le résultat (50 malades sur 74). Tous les patients avaient une IFI peau clivée positive sur le versant dermique, or, les bandes mises en évidence en immunoblot dermique s'étalent de 105 à 165 kDa en cas de PM avec IFI sur peau clivée positive sur le versant dermique, et à 290 kDa en cas d'EBA, ce qui est éloigné de la bande à 200 kDa. Il aurait été optimal de réaliser une technique ELISA anti-laminine 332 afin d'éliminer le diagnostic de PM, mais cette technique n'est pas disponible en routine ce jour, il ne s'agit que d'ELISA « faites maison » mises en place lors d'études expérimentales. De nouvelles méthodes diagnostiques émergent afin de permettre le diagnostic de PAAP200 et d'écarter les diagnostics différentiels. Groth *et al.* a mis au point depuis 2011 une technique ELISA ciblant les anticorps anti-laminine $\gamma 1$ [38]. Cette technique permettrait l'accès plus rapide au diagnostic de pemphigoïde à anticorps anti-p200 et également de titrer le taux d'anticorps, mais n'est accessible qu'en Allemagne et au Japon. Solimani *et al.* rapporte également une étude sur la réalisation d'un immunoblot utilisant une laminine $\gamma 1$ sous forme de trimère ou sous forme de monomère, dont la sensibilité était de 84 % à 98% selon le trimère ou le

monomère utilisés et dont la spécificité était de 88% [83], mais il s'agit d'une technique ELISA actuellement non accessible en routine.

7. Points forts de l'étude

Il s'agit de la plus grande série de cas de pemphigoïde avec anticorps anti-p200 en France.

Une grande partie de notre travail a été d'identifier les centres demandeurs de chaque patient, puis de contacter les médecins référents à travers toute la France afin de pouvoir ensemble récupérer les données du malade. Le manque de données recueillies était limité hormis pour le nombre de bulles au diagnostic. Les critères d'inclusions reposaient sur des données immunologiques (IFI peau clivée et immunoblot dermique), qui étaient réalisées au sein d'un seul et même laboratoire.

8. Perspectives

La démarche diagnostique et le traitement de la PAAP200 ne sont pas codifiés et doivent encore être définis de manière claire. Comme le montre notre travail, il semble exister une hétérogénéité des pratiques, en France, et dans la littérature. Nos résultats diffèrent de ceux de l'étude de Laufer-Britva *et al.* [65], au cours de laquelle le taux de patients sous dermocorticoïdes est bien moindre que dans de notre étude. Probablement est-ce dû à un recours plus rapide aux méthodes diagnostiques par IFI peau clivée et immunoblot dermique dès le diagnostic de PAAP200 suspecté, en raison de critères cliniques et biologiques compatibles. De plus, au cours de leur étude, les patients sous dermocorticoïdes ont un taux de contrôle bien supérieur au nôtre. Probablement que seuls les patients ayant une présentation clinique peu sévère sont traités par dermocorticoïdes en première

intention. Possiblement qu'à l'heure actuelle, des patients pour qui le diagnostic de PB a été retenu soient, *in fine*, des patients atteints de PAAP200, mais pour qui la réalisation de l'IFI sur peau clivée et de l'immunoblot dermique ne seront réalisés qu'après échec des dermocorticoïdes, aboutissant ainsi à une sous estimation de la maladie et un retard du diagnostic. Actuellement en France, l'accès à la réalisation de l'IFI sur peau clivée et l'immunoblot n'est accessible que dans quelques centres de référence nationaux. Des données robustes et notamment des études comparatives sont nécessaires pour pouvoir prendre en charge cette maladie rare, mais difficile à traiter. Dans l'intervalle, nous proposons un algorithme de diagnostic et un algorithme décisionnel thérapeutique afin d'accéder plus rapidement au diagnostic de PAAP200 et proposer une prise en charge thérapeutique adaptée (Annexe – Figures 11 et 12). Par la suite, il pourrait être intéressant de développer la technique ELISA anti-laminine $\gamma 1$ en France, afin d'accéder plus facilement et plus rapidement au diagnostic, et également afin d'étudier si le taux d'anticorps est corrélé à la sévérité de la maladie.

CONCLUSION

La pemphigoïde à anticorps anti-p200 est une entité récemment décrite. Notre étude est la plus grande série rapportée dans la littérature apportant des données robustes tant épidémiologiques que cliniques et biologiques. La présentation clinique est polymorphe, et il semble exister deux profils distincts : une forme peu bulleuse, cutanée exclusive, à prédominance palmo-plantaire, cortico-sensible immunologiquement limitée, et une forme étendue et intense nécessitant des traitements agressifs. L'immunoblot dermique mettant en évidence une bande à 200 kDa après réalisation d'une IFI peau clivée positive sur le versant dermique est le moyen paraclinique permettant actuellement de retenir le diagnostic. L'ELISA anti-laminine γ 1 semble être une méthode diagnostique prometteuse mais n'est pas accessible en routine actuellement. En cas de présentation clinique peu sévère, un recours à la corticothérapie locale peut être envisagé. En cas d'atteinte plus sévère, un traitement systémique (Dapsone, Méthotrexate en première intention, Rituximab ou Mycophénolate mofétil en seconde intention) peut être envisagé. La corticothérapie systémique semble être efficace, mais n'est pas à envisager au long cours, en raison des effets indésirables induits lors d'un traitement prolongé. Des études comparatives seraient à envisager par la suite pour mieux codifier la prise en charge thérapeutique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Prost-Squarcioni, Catherine. "Histologie de la peau et des follicules pileux." *Ann Dermatol Vénéréol*, 2005, 132 : 8S5-48.
2. 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.
3. Aumailley, Rouselle, Laminins of the dermo-epidermal junction, *Matrix Biol*, 1999, 18(1) : 19-28
4. Goletz, Zillikens, Schmidt, Structural proteins of the dermal-epidermal junction targeted by autoantibodies in pemphigoid diseases, *Exp Dermatol*, 2017, 26(12):1154-1162
5. Dainichi et al, From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin γ 1 pemphigoid, *The Journal of Dermatology*, 2010, 37(3) : 231-38
6. 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.
7. Zillikens et al, A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid, *J Invest Dermatol*, 1997, 109 :679-83
8. Nakatani, Muramatsu, Shirai, Immunoreactivity of bullous pemphigoid (BP) autoantibodies against the NC16a and C-terminal domains of the 180 kDa BP antigen (BP180) : immunoblot analysis and enzyme-linked immunosorbent assay using BP180 recombinant proteins, *Br J Dermatol*, 1998, 139 :365-70

9. Dahl, Falk, Carpenter, Michael, Deposition of the membrane attack complex of complement in bullous pemphigoid, *J Invest Dermatol*, 1984, 82 :132-5
10. Nelson et al, Role of different pathways of the complement cascade in experimental bullous pemphigoid, *J Clin Invest*, 2006, 116 :2892-900
11. D'Auria et al, Increased serum IL-6, TNF-alpha and IL-10 levels in patients with bullous pemphigoid : relationships with disease activity, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1999, 12 :11-5
12. Di Zenzo, Marazza, Borradori, Bullous pemphigoid : physiopathology, clinical features and management, *Adv Dermatol*, 2007, 23 :257-88
13. Thoma-Uszynski, et al, Autoreactive T and B cells from bullous pemphigoid (BP) patients recognize epitopes clustered in distinct regions of BP180 and BP230. *J Immunol* 2006, 176 :2015-23
14. Dereure O., Deux techniques phares pour la détection des anticorps circulants : Western Blot et ELISA, *Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, disponible sur internet, article publié le 06/01/2020
15. Bernard, Vaillant, Labeille et al, Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin disease in three French regions, *Arch Dermatol*, 1995, 131 :48-52
16. Bernard, Philippe, and Frank Antonicelli. "Bullous pemphigoid: a review of its diagnosis, associations and treatment." *American journal of clinical dermatology*, 2017, 18(4) : 513-528.
17. Bastuji-Garin, Sylvie, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid: a case-control study." *Archives of dermatology*, 1996, 132(3): 272-276

18. Lopez, Khanna, Antonov, Audrey-Bayan, Geskin, A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors, *Int J Dermatol*, 2018, 57(6) :664-669
19. Della Torre, Rocco, et al. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: a prospective nationwide cohort." *British journal of dermatology*, 2012, 167 (5) : 1111-1117.
20. Roujeau et al., High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid, *Arch Dermatol*, 1998, 134(4) 465-9
21. Kanwar, Pemphigoid gestationis, *Br J Dermatol*, 2015, 172(1) : 6-7
22. Egan, Conleth A., and Kim B. Yancey. "The clinical and immunopathological manifestations of anti-epiligrin cicatricial pemphigoid, a recently defined subepithelial autoimmune blistering disease." *European Journal of Dermatology*, 2000 10(8) : 585-9.
23. Doffoel-Hantz V, Robert P-Y, Bédane C. Pemphigoïde cicatricielle, pemphigoïde des muqueuses. *La Presse Médicale*, 2010 ;39(10) :1049-57
24. Kuechle, Stegemeir, Maynard, Gibson, Leiferman, Peters, Drug-induced linear IgA bullous disease : report of six cases and review of the literature, *J Am Acad Dermatol*, 1994 ; 30 :187-92
25. Ingen-Housz-Oro, Linear IgA bullous dermatosis : a review, *Ann Dermatol Venerol*, 2011, 138(3) :214-20
26. Zillikens, Herzele, Georgi, Schmidt, Chimanovitch, Schumann, Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16 A domain of BP180, *J Invest Dermatol*, 1999 ; 113 :947-53

27. Chen, Mei, et al. "Epidermolysis bullosa acquisita : autoimmunity to anchoring fibril collagen." *Autoimmunity* 2012, 45(1) : 91-101
28. Hofmann et al., *Epidermolysis bullosa acquisita*, *Der Hautarzt*, 2019, 70 (4) : 265-270
29. Le Roux-Villet, Prost-Squarcioni, « L'épidermolyse bulleuse acquise : revue de la littérature, *Ann Der Vénérol*, 2011, 138 : 22 8-246
30. Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, Shimizu H, Mayer J, et al., A novel subepidermal blistering disease with autoantibodies to a 200-kDa antigen of the basement membrane zone. *J Invest Dermatol*, 1996, 106: 1333–1338.
31. Shimanovich et al. " Anti-p200 pemphigoid-a new bullous autoimmune dermatosis." *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2004, 2(1) : 7-14.
32. Hofmann, Silke C., et al. "The autoantigen in anti-p200 pemphigoid is synthesized by keratinocytes and fibroblasts and is distinct from nidogen-2." *Journal of Investigative Dermatology*, 2008, 128(1): 87-95.
33. Goletz, Hashimoto, Zillikens, Schmidt, *Anti-p200 pemphigoid*, *JAAD*, 2014, 71(1), 185-191
34. Dainichi, Teruki, et al. "Anti-laminin gamma-1 pemphigoid." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009, 106(8) : 2800-2805.
35. Rose, Christian, et al. "Histopathology of anti-p200 pemphigoid." *The American Journal of Dermatopathology* 2007, 29(2) : 119-124.
36. Dilling, A., Rose, C., Hashimoto, T., Zillikens, D., & Shimanovich, I. *Anti-p200 pemphigoid: a novel autoimmune subepidermal blistering disease*. *The Journal of dermatology*, 2007, 34(1), 1-8.

37. Shimizu, A., et al. "Immunoglobulin G deposition to nonhemidesmosomal lamina lucida and early neutrophil involvement are characteristic features in a case of anti-p200 pemphigoid." *British Journal of Dermatology* 2013, 168(3) 647-655.
38. Groth S, Recke A, Vafia K, Ludwig RJ, 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.* janv 2011;164(1):76-82.
39. Miyakura, Takashi, et al. "Anti-p200 pemphigoid associated with annular pustular psoriasis." *European Journal of Dermatology* 200!, 18(4) : 481-482.
40. Kaminaka, Chikako, et al. "Case of anti-laminin- γ 1 pemphigoid associated with psoriatic erythroderma." *The Journal of dermatology* 2010, 37(3) : 272-275.
41. Igarashi, Maki, et al. "Anti-laminin γ 1 pemphigoid associated with pustular psoriasis." *European Journal of Dermatology* 2014, 24(5): 629-630.
42. Fujimura, Yu, et al. "Anti-laminin-gamma 1 pemphigoid with generalized pustular psoriasis and psoriasis vulgaris." *Acta dermato-venereologica* 2016, 96(1):120-121.
43. Ohata, Chika, et al. "Coexistence of autoimmune bullous diseases (AIBDs) and psoriasis: a series of 145 cases." *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015, 73 (1): 50-55.
44. Kridin, Khalaf, and Reuven Bergman. "Association between bullous pemphigoid and psoriasis: a case-control study." *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017 77(2) : 370-372.

45. Kridin, Khalaf, and Reuven Bergman. "Association of bullous pemphigoid with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors in patients with diabetes: estimating the risk of the new agents and characterizing the patients." *JAMA dermatology* 2018 154(10) : 1152-1158.
46. Meijer et al., Laboratory Diagnosis and Clinical Profile of Anti-p200 Pemphigoid, *JAMA Dermatology*, (2016), 152(8): 897-904
47. Commin MH. et al. Clinical and immunological features and outcome of anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2016 Oct ; 175(4) :776-81
48. Kridin, K., & Ahmed, A. R. Anti-p200 Pemphigoid: A Systematic Review. *Frontiers in Immunology*, (2019) 1à :2466
49. 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(7): e41769.
50. Iwata, H., et al. "A case of anti-p200 pemphigoid: evidence for a different pathway in neutrophil recruitment compared with bullous pemphigoid." *British Journal of Dermatology* 160.2 (2009): 462-464.
51. Iwata, Ujie, Complement-independent blistering mechanisms in bullous pemphigoid, *Exp Dermatol*, 2017, (12) :1235-39
52. Schmidt, Enno, et al. "Autoantibodies to BP180 associated with bullous pemphigoid release interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human keratinocytes." *Journal of Investigative Dermatology* 115.5 (2000): 842-848.
53. Kasperkiewicz et al., Epidermolysis Bullosa acquisita: from pathophysiology to novel therapeutic, *Journal of investigative Dermatology*, 2016,136(1): 24-33

54. Mydel et al, Neutrophil elastase cleave laminin-332 generating peptides that are chemotactic for neutrophils, *J Biol Chem*, 2008, 283:9513-9522
55. Steadman et al, Laminin cleavage by activated human neutrophils yields proteolytic fragments with selective migratory properties, *J Leucoc Biol*, 1993, 53:354-365
56. Harvath, Borwnson, Fields, Skubitz, Laminin peptides stimulate neutrophil motility, *J Immunol*, 1994, 152:5447--5456
57. Khan, Falcone, Selective activation of MAPK by laminin-1 peptidase regulates macrophage degradative phenotype, *J Biol Chem* 2000, 275:4492-4498
58. Adair et al., A chemotactic peptide from laminin alpha 5 functions as a regulator of inflammatory immune responses via TNF alpha mediated signaling, *J Immunol*, 2005, 174:1621-1629
59. Bernard, Prost, Lecerf, Intrator, Combemale, Bedane, Roujeau, Revuz, Bonnetblanc, Dubertret, « studies of cicatricial pemphigoid autoantibodies using direct immunoelectron microscopy and immunoblot analysis » *J Invest Dermatol*, 1990, 94(5): 630-5
60. Monshi B, Groth S, Richter L, Schmidt E, Zillikens D, Rappersberger K. A long-term study of a patient with anti-p200 pemphigoid: correlation of autoantibody levels with disease activity and an example of epitope spreading. *British Journal of Dermatology*. 2012 ;167(5) :1179-83.
61. 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.* nov 2011 ; 131(11) :2271-80.
- 62.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(6) :614-7.1.
- 63.Richard et al, Sex and age-adjusted prevalence estimates of ofive chronic inflammatory skin disease in France : results of the « OBJECTIF PEAU » study, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32 (11) : 1967-1971
- 64.Laufer-Britva, Rimma, et al., "Treatment and Clinical Outcomes in Anti-p200 pemphigoid: A Systematic Review." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2019, 34(3) : 465-472
- 65.Begon E, Chosidow O, Wolkenstein P. Disulone. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2004 ; 131(12):1062-73.
- 66.De Prost, Y., et al. "Studies on dapsone induced haemolytic anemia and methaemoglobin production. Methemoglobinemie et anemie hemolytique induites par la disulone." *Annales de Dermatologie et de Venereologie.*, 1982 Vol. 109. No. 12. .
- 67.Yamane, N., et al. "Anti-p200 pemphigoid in a 17-year-old girl successfully treated with systemic corticosteroid and dapsone." *British Journal of Dermatology* 2007, 156 (5) 1075-1078.
- 68.Munsch, C., et al. "Anti-p200 pemphigoid: a spectacular response to dapsone." *Annales de dermatologie et de venereologie.* 2011 Vol. 138. No. 11..

69. Van Lerberghe et al, « Anti-p200 pemphigoid responding to dapsone », *Dermatologica Sinica*, (2014), 32 :51-54
70. Lebrun-Vignes B, Bachelez H, Chosidow O. Le méthotrexate en dermatologie : pharmacologie, indications, utilisation et précautions d'emploi. *La Revue de Médecine Interne*. 1 août 1999 20:384s-92s
71. Phillips, Darren C., Kevin J. Woollard, and Helen R. Griffiths. "The anti-inflammatory actions of methotrexate are critically dependent upon the production of reactive oxygen species." *British journal of pharmacology* 2°°3 138(3) : 501-511.
72. Bonnetblanc JM, Doxycycline, *Ann Der Venereol*, 2002, 129(6-7) :874-82.
73. Rousseau, Lisa, et al. "Successful treatment of severe anti-p200 pemphigoid in a heart transplant recipient with a single cycle of rituximab." *JAAD case reports* 2017, 3(3): 175-177.
74. Zwerner et al, Mycophenolate Mofetil, *Dermatologic therapy*, 2007, 20(4), 229–238.
75. Raffin, D., et al. "Anti-p200 pemphigoid: Remission under mycophenolate mofetil (Cellcept®)." *Annales de dermatologie et de venerologie*. 2013. Vol. 140. No. 12.
76. Gawaz A, Metzler G, Hertl M, Hashimoto T, Schaller M. Treatment of anti-laminin γ 1 pemphigoid with mycophenolate mofetil. *J Dtsch Dermatol Ges*. juill 2015;13(7):696-7.

77. Zhiliang L, Xiaodong Z, Peiyong J, Suying F, Baoxi W. A case of refractory antilaminin γ 1 pemphigoid successfully treated with dexamethasone and mycophenolate mofetil. *Int J Dermatol*. 2015 ;54(5) : e194-196.
78. Alloo A, Strazzula L, Rothschild B, Hawryluk E, Levine D, Hoang MP, et al. Refractory antilaminin γ 1 pemphigoid successfully treated with intravenous immunoglobulin and mycophenolate mofetil. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. oct 2014;28(10):1401-3.
79. Sarrazin, M., F. Jouen, and S. Lehembre. "Pemphigoïde à 200 kDa (P200) réfractaire traitée avec succès par omalizumab." *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2019. Vol. 146. No. 12,.
80. Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, Lowe PJ. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007 ; 6 3(5) :548-61.
81. Amagai, Masayuki, et al. "A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid." *Journal of dermatological science* 2017, 85(2), 77-84.
82. Tavakolpour, Soheil. "The role of intravenous immunoglobulin in treatment of mucous membrane pemphigoid: A review of literature." *Journal of research in medical sciences* (2016), 14 21:37
83. Solimani et al., Diagnosis of anti-laminin γ -1 pemphigoid by immunoblot analysis,, *JEADV*, 2019, 33(4) : 735-741

84. Protocole National de Diagnostic et de Soins Pemphigoïde Bulleuse, Centres de référence des maladies bulleuses-auto-immunes, Avril 2016 (disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé).

ANNEXES

Tableau 2 : Case-report form (CRF)

Epidémiologique	
Age (années)	
Sexe	<input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
Date des dernières nouvelles (MM/AAAA)	
Antécédent de psoriasis	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Antécédent neurodégénératif Si oui, lequel :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Démence <input type="checkbox"/> Maladie de Parkinson <input type="checkbox"/> Accident vasculaire cérébral <input type="checkbox"/> Autres
Autres antécédents	
Prise de gliptines au moment du diagnostic Si oui, type de traitement :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Prise de diurétique au moment du diagnostic Si oui, type de traitement :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Spironolactone <input type="checkbox"/> Diurétique de l'anse <input type="checkbox"/> Diurétiques thiazidiques <input type="checkbox"/> Autres
Date à laquelle a été émise l'hypothèse d'une dermatose bulleuse (quelle qu'en soit le type), au cours d'une consultation / hospitalisation / avis dermatologique... (MM/AAAA)	
Clinique	
Atteinte <u>muqueuse</u> Si oui, lesquelles	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oculaire <input type="checkbox"/> Buccale <input type="checkbox"/> Génitale
Atteinte <u>palmo-plantaire</u> Si oui, laquelle/lesquelles	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Paume <input type="checkbox"/> Plantes
Prédominance des lésions sur la tête, le cou, la moitié supérieure du corps	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Nombre de bulles à la date du diagnostic	
Présentation clinique des lésions	<input type="checkbox"/> Eczématiforme <input type="checkbox"/> Urticarienne <input type="checkbox"/> Bulles tendues <input type="checkbox"/> Localisation cicatricielle (grains de miliums, cicatrices atrophiques) <input type="checkbox"/> Autre : préciser
Biologique	
Taux d'éosinophiles sanguins (G/L)	
Présence d'anticorps anti-BPAG 1 Si oui, taux (Ui/ml) :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Présence d'anticorps anti-BPAG 2 Si oui, taux (Ui/ml) :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Présence d'anticorps anti collagène 7	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Histologique	
Infiltrat à éosinophile décrit sur la biopsie cutanée	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Infiltrat à polynucléaires neutrophiles décrit sur la biopsie cutanée	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Thérapeutique	
Première ligne de traitement	<input type="checkbox"/> Clobétasol topique <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Doxycycline <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Colchicine <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Dapsone <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Méthotrexate <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Corticothérapie orale <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Mycophénolate mofétil <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Rituximab <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Autre : à préciser <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :
Si arrêt première ligne pour intolérance/inefficacité, <u>seconde</u> ligne de traitement	<input type="checkbox"/> Clobétasol topique <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Doxycycline <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Colchicine <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Dapsone <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Méthotrexate <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Corticothérapie orale <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Mycophénolate mofétil <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :

	<p><input type="checkbox"/> Rituximab <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Autre : à préciser <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p>
<p>Si arrêt seconde ligne pour intolérance/inefficacité, <u>troisième</u> ligne de traitement</p>	<p><input type="checkbox"/> Clobétasol topique <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Doxycycline <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Colchicine <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Dapsone <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Méthotrexate <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Corticothérapie orale <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Mycophénolate mofétil <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Rituximab <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Autre : à préciser <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p>
<p>Si arrêt troisième ligne pour intolérance/inefficacité, <u>quatrième</u> ligne de traitement</p>	<p><input type="checkbox"/> Clobétasol topique <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Doxycycline <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Colchicine <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Dapsone <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Méthotrexate <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Corticothérapie orale <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i></p>

	<p><i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Mycophénolate mofétil <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Rituximab <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Autre : à préciser <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p>
<p>Si arrêt quatrième ligne pour intolérance/inefficacité, <u>cinquième</u> ligne de traitement</p>	<p><input type="checkbox"/> Clobétasol topique <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Doxycycline <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Colchicine <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Dapsone <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Méthotrexate <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Corticothérapie orale <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Mycophénolate mofétil <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Rituximab <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Autre : à préciser <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p>
<p>Si arrêt cinquième ligne pour intolérance/inefficacité, <u>sixième</u> ligne de traitement</p>	<p><input type="checkbox"/> Clobétasol topique <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Doxycycline <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Colchicine <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> : <input type="checkbox"/> Dapsone <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p>

	<p><input type="checkbox"/> Méthotrexate <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p> <p><input type="checkbox"/> Corticothérapie orale <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p> <p><input type="checkbox"/> Mycophénolate mofétil <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p> <p><input type="checkbox"/> Rituximab <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p> <p><input type="checkbox"/> Autre : à préciser <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p>
<p>Si arrêt sixième ligne pour intolérance/inefficacité, <u>septième</u> ligne de traitement</p>	<p><input type="checkbox"/> Clobétasol topique <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p> <p><input type="checkbox"/> Doxycycline <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p> <p><input type="checkbox"/> Colchicine <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p> <p><input type="checkbox"/> Dapsone <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p> <p><input type="checkbox"/> Méthotrexate <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p> <p><input type="checkbox"/> Corticothérapie orale <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p> <p><input type="checkbox"/> Mycophénolate mofétil <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p> <p><input type="checkbox"/> Rituximab <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p> <p><input type="checkbox"/> Autre : à préciser <i>Efficacité</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Intolérance</i> : <input type="checkbox"/> <i>Oui</i> <input type="checkbox"/> <i>Non</i> <i>Si oui, type</i> :</p>

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients inclus (n=74).

	n	Effectif (%)
Atteinte des muqueuses	73	23 (31.5%)
		<i>Œil</i>
		4 (17.4%)
		<i>Bouche</i>
		14 (60.9%)
		<i>Génitale</i>
		13 (56.5%)
Atteinte des paumes et/ou plantes	70	27 (38.6%)
		<i>Paumes</i>
		9 (33.3%)
		<i>Plantes</i>
		6 (22.2%)
		<i>Les deux</i>
		12 (44.4%)
Prédominance des lésions sur la tête, le cou, la moitié supérieure du corps	71	43 (60.6%)
Nombre de bulles au diagnostic de DBAI	45	<10
		6(13,3%)
		10-49
		23(51,1%)
		50-99
		3(6,7%)
		100-149
		3(6,7%)
		≥150
		10(22,2%)
Présentation clinique des lésions	74	<i>Atteinte cutanée</i>
		74 (100%)
		<i>Eczématiforme</i>
		23 (31.1%)
		<i>Urticarienne</i>
		30 (40.5%)
		<i>Bulles tendues</i>
		62 (83.8%)
		<i>Localisation cicatricielle</i>
		14 (18.9%)

Tableau 4 : Caractéristiques épidémiologiques des patients (n=74)

	n	Effectif (%) ou moyenne +/- ET
Age	74	75,1 (+/- 10,9)
Sex-ratio	74	49 H (66.2%) /25 F (33,8%)
ATCD de psoriasis	73	6 (8.3%)
ATCD de maladie neurologique	73	8 (11%)
Traitement gliptine au long cours	72	7 (9.7%)
	71	<i>SITAGLIPTINE</i>
		3/6 (50%)
		<i>VILDAGLIPTINE</i>
		3/6 (50%)
Traitement diurétique au long cours	72	27 (37.5%)
		<i>Spironolactone</i>
		5 (18,5%)
		<i>Diurétiques de l'anse</i>
		10 (37%)
		<i>Diurétiques thiazidiques</i>
		9 (33%)
		<i>Sartan</i>
		1 (3,7%)

Tableau 5 : Durée moyenne entre le diagnostic de DBAI et la réalisation de l'immunoblot dermique selon l'année de diagnostic de DBAI.

Année	2015	2016	2017	2018	2019	2015-2019
Durée +/- ET (mois)	38+/-19,4	21+/-18	12+/-9,6	9+/-4,6	6+/-1,4	17,2 +/- 13

Tableau 6 : Efficacité et intolérance selon la molécule instaurée en 1ère intention

Traitement de première ligne administré (n=73)		N patients traités (%)
<i>Clobétasol topique</i>		70 (96%)
<i>Dapsone</i>		1 (1,3%)
<i>Corticothérapie orale</i>		1 (1,3%)
<i>Doxycycline</i>		1 (1,3%)
	<i>Efficacité</i>	17 (24%)
Clobétasol topique	<i>Intolérance</i>	0
	<i>Perdus de vue</i>	3
Si Dapsone:	<i>Efficacité</i>	0
	<i>Intolérance</i>	0
Si corticothérapie orale :	<i>Efficacité</i>	0
	<i>Intolérance</i>	0
Si Doxycycline :	<i>Efficacité</i>	0
	<i>Intolérance</i>	0

Tableau 7 : Efficacité et intolérance selon la molécule instaurée en 2ème intention

Traitement de seconde ligne administré (n=53)		N patients traités (%)
<i>Dapsone</i>		19 (35,8%)
<i>Méthotrexate</i>		17 (32%)
<i>Doxycycline</i>		10 (18,8%)
<i>Corticothérapie orale</i>		3 (5,6%)
<i>Mycophénolate mofétil</i>		2 (3,7%)
<i>Rituximab</i>		2 (3,7%)
Si Doxycycline :	<i>Efficacité</i>	6 (66%)
	<i>Intolérance</i>	1 (11%)
	<i>Perdu de vue</i>	1
Si Dapsone:	<i>Efficacité</i>	15 (79%)
	<i>Intolérance</i>	3 (15,7%)
Si Méthotrexate :	<i>Efficacité</i>	11 (64%)
	<i>Intolérance</i>	3 (17%)
Si corticothérapie orale :	<i>Efficacité</i>	1
	<i>Intolérance</i>	0
	<i>Perdu de vue</i>	1
Si Mycophénolate Mofetil :	<i>Efficacité</i>	2 (100%)
	<i>Intolérance</i>	0
Si Rituximab :	<i>Efficacité</i>	1(50%)
	<i>Intolérance</i>	0

Tableau 8 : Efficacité et intolérance selon la molécule instaurée en 3ème intention et lignes ultérieures thérapeutiques

Traitement de troisième ligne administré (n=19)		N patients traités (%)
	<i>Doxycycline</i>	2 (10,5%)
	<i>Dapsone</i>	2 (10,5%)
	<i>Méthotrexate</i>	4 (21%)
	<i>Doxycycline + Méthotrexate</i>	1 (5,25%)
	<i>Colchicine + Dapsone</i>	1 (5,25%)
	<i>Rituximab + Méthotrexate</i>	2 (10,5%)
	<i>Mycophénolate Mofétil + Méthotrexate</i>	1 (5,25%)
	<i>Rituximab</i>	2 (10,5%)
	<i>IgIV</i>	1(5,25%)
	<i>Omalizumab</i>	3 (15,7%)
Si Doxycycline :	<i>Efficacité</i>	0
	<i>Intolérance</i>	0
Si Dapsone:	<i>Efficacité</i>	1 (50%)
	<i>Intolérance</i>	1 (50%)
Si Dapsone + Colchicine	<i>Efficacité</i>	1 (100%)
	<i>Intolérance</i>	0
Si Méthotrexate :	<i>Efficacité</i>	2 (50%)
	<i>Intolérance</i>	1 (25%)
Si Méthotrexate + Doxycycline	<i>Efficacité</i>	1 (100%)
	<i>Intolérance</i>	0
Si Rituximab :	<i>Efficacité</i>	1 (50%)
	<i>Intolérance</i>	0
Si Rituximab + Méthotrexate:	<i>Efficacité</i>	1 (50%)
	<i>Intolérance</i>	0
Si Mycophénolate Mofétil + Méthotrexate	<i>Efficacité</i>	1 (100%)
	<i>Intolérance</i>	0
Si Omalizumab:	<i>Efficacité</i>	3 (100%)
	<i>Intolérance</i>	1
Si Ig IV	<i>Efficacité</i>	0
	<i>Intolérance</i>	0

Tableau 9 : Efficacité et tolérance du traitement indépendamment de la ligne de traitement .

	CTC Locale	DAPSONE	DAPSONE + COLCHICINE	MTX	MTX + DOXY	MTX + RTX	MTX + MMF
N patients traités (%)	70 (95,8%)	22 (30,1%)	1 (1,3%)	21 (28,7%)	1 (1,3%)	2 (2,7%)	1(1,3%)
Efficacité (%)	17 (24%)	16 (72%)	1 (100%)	13(62%)	1 (100%)	1 (50%)	1(100%)
Intolérance (%)	0	4 (18%)	0	4(19%)	0	0	0

	DOXY	CTC orale	MMF	RTX	OMZ	Ig IV
N patients traités (%)	13 (17,8%)	4 (5,4%)	2(2,7%)	4 (5,4%)	3(4,1%)	1(1,3%)
Efficacité (%)	6(46,2%)	1 (33,3%)	2 (100%)	2(50%)	3 (100%)	0
Intolérance (%)	1(8,3%)	0	0	0	0	0

Tableau 10 : Analyse bivariée selon le nombre de bulles au diagnostic inférieur ou supérieur à 50.

	n	< 50 bulles	≥ 50 bulles	p-valeur
N		29 (64.4%)	16 (35.6%)	/
Atteinte muqueuse	73	8 (27.6%)	7 (43.8%)	0.44
Atteinte palmo-plantaire	70	11 (37.9%)	4 (28.6%)	0.74
Présence de lésions sur la tête, le cou, la moitié supérieure du corps	71	17 (58.6%)	13 (81.2%)	0.23
Hyperéosinophilie	68	13 (48.1%)	11 (68.8%)	0.32
Anticorps anti-BPAG1 et/ou anti-BPAG2	67	8 (28.6%)	5 (38.5%)	0.72
Eosinophiles sur la biopsie cutanée	68	20 (76.9%)	16 (100%)	0.067
Neutrophiles sur la biopsie cutanée	67	12 (46.2%)	4 (25%)	0.3

Tableau 11 : Analyse bi-variée selon la présence ou non d'une atteinte palmo-plantaire

	n	Pas d'atteinte palmo-plantaire	Atteinte palmo-plantaire	p-valeur
N		43 (61.4%)	27 (38.6%)	/
Atteinte muqueuse	73	10 (23.3%)	12 (44.4%)	0.11
Prédominance des lésions sur la tête, le cou, la moitié supérieure du corps	71	28 (66.7%)	13 (50%)	0.27
Hyperéosinophilie	68	22 (57.9%)	11 (42.3%)	0.33
Présence d'anticorps anti-BPAG1 et/ou anti-BPAG2	67	14 (36.8%)	2 (7.7%)	0.019
Présence d'éosinophiles sur la biopsie cutanée	68	35 (89.7%)	20 (80%)	0.3
Présence de neutrophiles sur la biopsie cutanée	67	13 (34.2%)	8 (32%)	1
Nombre moyen de bulles	45	89,8+/-119,4	74,4+/-101	0,67

Tableau 12: Analyse bi-variée selon la présence ou non d'anticorps anti-BPAG1 et/ou anti-BPAG2

	n	Pas d'anticorps	Présence d'anticorps	p-valeur
N		50 (74.6%)	17 (25.4%)	/
Atteinte muqueuse	73	14 (28%)	7 (41.2%)	0.48
Prédominance des lésions sur la tête, le cou, la moitié supérieure du corps	71	24 (49%)	13 (81.2%)	0.049
Hyperéosinophilie	68	21 (45.7%)	10 (66.7%)	0.26
Présentation localisation cicatricielle	14	9 (18%)	5 (29.4%)	0.32
Nombre de bulles	45	49.8 +/-79,3	100.2+/-131	0.093

Tableau 13 : Analyse bi-variée selon la réponse à la corticothérapie locale

	n	Pas de réponse	Réponse	p-valeur
N		53 (75.7%)	17 (24.3%)	
Atteinte muqueuse	73	18 (34%)	5 (29.4%)	0.96
Atteinte palmo-plantaire	70	16 (32%)	10 (58.8%)	0.094
Prédominance des lésions sur la tête, le cou, la moitié supérieure du corps	71	31 (60.8%)	10 (58.8%)	1
Hyperéosinophilie	68	29 (60.4%)	4 (25%)	0.03
Présence d'anticorps anti-BPAG 1 et/ou anti-BPAG2	67	14 (28%)	3 (20%)	0.74
Nombre moyen de bulles	45	97+/-117,1	47.6 +/-93,9	0.14

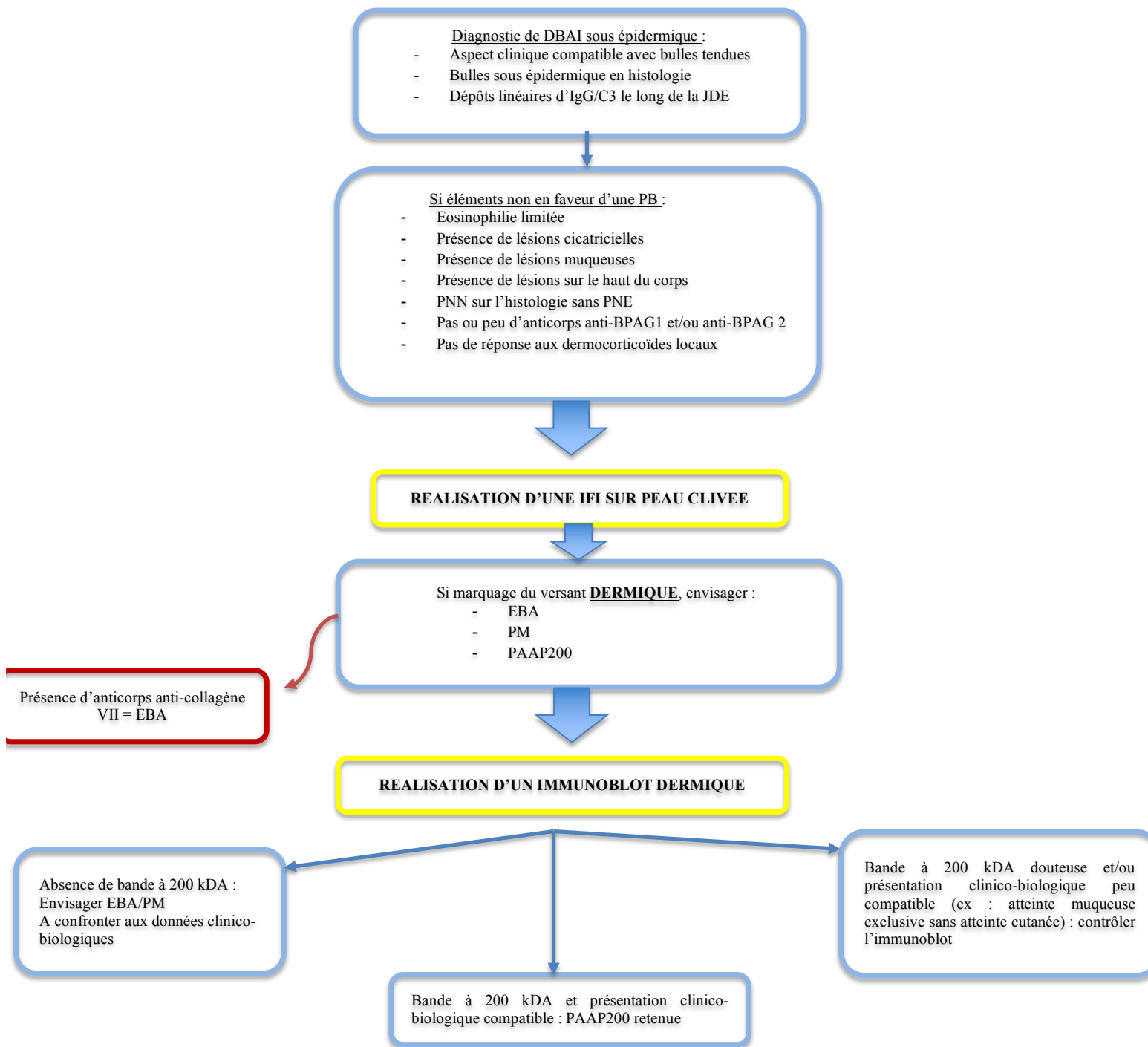


Figure 11 : Proposition d'un algorithme de diagnostic orientant vers une PAAP200 devant amener à réaliser une IFI peau clivée et un immunoblot dermique.

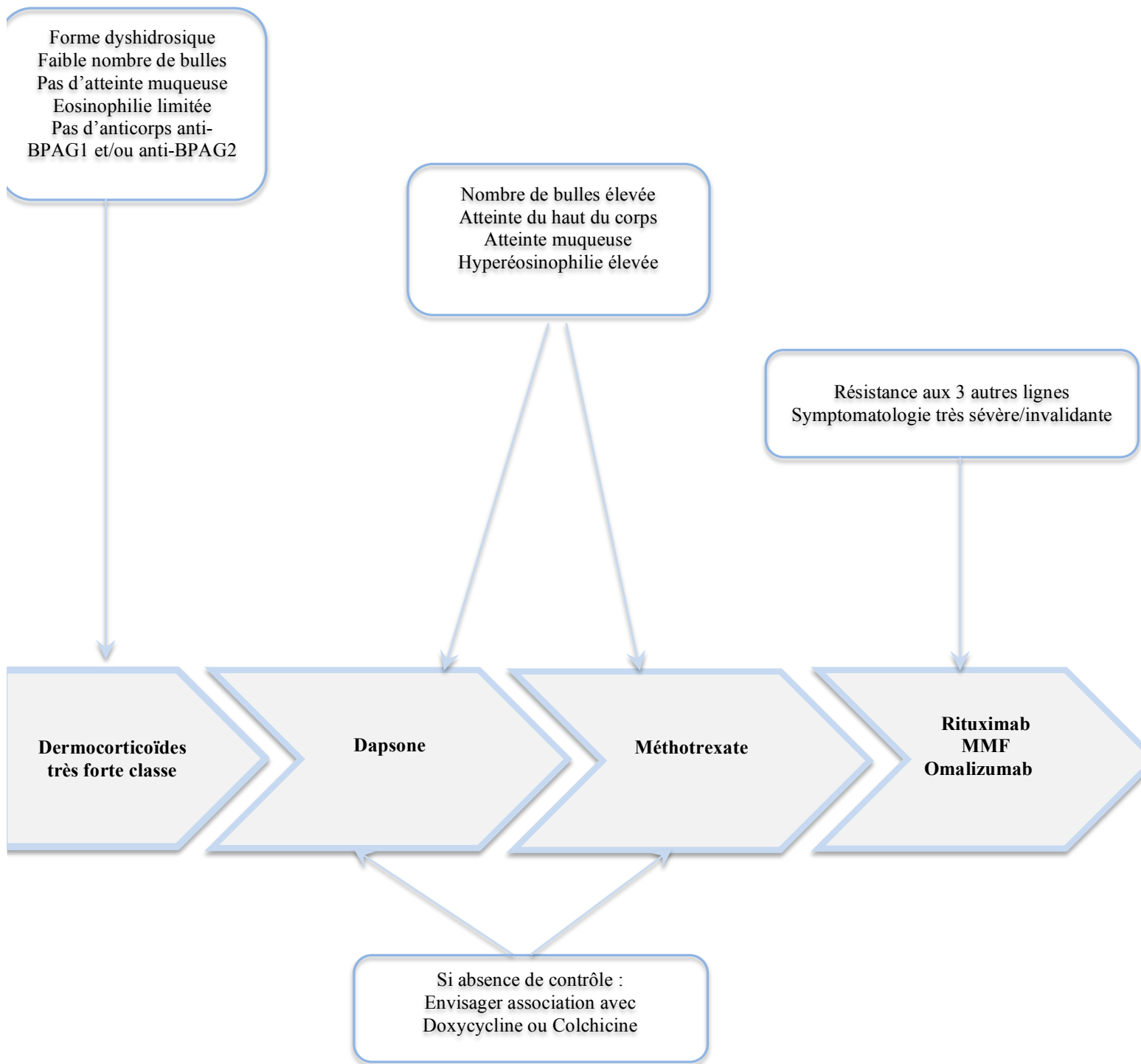


Figure 12 : Proposition d'un algorithme décisionnel thérapeutique au cours de la PAAP200.

AUTEUR : Nom : MAANAOUJ-JABRAN Prénom : Sarah

Date de Soutenance : 27 Mai 2020

Titre de la Thèse : Pemphigoïde à anticorps anti-p200 : étude descriptive rétrospective multicentrique d'une série française de 74 patients.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : DES de Dermatologie et Vénérologie

Mots-clés : dermatose bulleuse auto-immune, pemphigoïde à anticorps anti-p200, immunoblot dermique

Contexte : La pemphigoïde à anticorps anti-p200 (PAAP200) est une entité récemment décrite, avec peu de séries de cas dans la littérature. Il s'agit d'une pathologie sous diagnostiquée dont la présentation clinique peut être trompeuse et s'apparenter initialement à une pemphigoïde bulleuse (PB), à l'origine d'un retard de diagnostic. L'objectif est de réaliser une étude descriptive des patients présentant une PAAP200 afin de décrire leurs caractéristiques cliniques, épidémiologiques, biologiques, histologiques et les profils de réponse thérapeutique selon le traitement instauré.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle multicentrique française réalisée de janvier 2015 à décembre 2019. Le critère d'inclusion était la survenue d'une pemphigoïde avec une immunofluorescence indirecte sur peau clivée positive sur le versant dermique et la présence d'une bande à 200 kiloDaltons sur l'immunoblot dermique.

Résultats : 74 malades étaient inclus. L'âge moyen était de 75,1 ans avec 49 hommes et 25 femmes. 8,3% présentaient un psoriasis, 11% une maladie neurodégénérative. 9,7% des malades étaient sous gliptines, 37,5% sous diurétiques. L'atteinte clinique était polymorphe avec présence de bulles tendues, lésions eczématiformes, urticariennes, et lésions cicatricielles (cicatrices atrophiques/grains de milium). 31,5% des malades présentaient une atteinte muqueuse, 38,6% une atteinte palmo-plantaire, et 60,6 % des lésions localisées sur le haut du tronc. 64% des malades avaient moins de 50 bulles au diagnostic. L'éosinophilie sanguine moyenne était de 0,67 G/L. 70% des malades n'avaient pas d'anticorps anti-BPAG1 ni anti-BPAG2. Sur 70 malades traités par corticothérapie locale, 17 seulement étaient contrôlés (24%). Sur 22 malades sous Dapsone, 16 étaient contrôlés (72%). Sur 21 malades sous Méthotrexate, 13 étaient contrôlés (62%). Malgré ce polymorphisme, 2 profils-types tendent à se dégager : une forme peu bulleuse cutanée exclusive, à prédominance palmo-plantaire, corticosensible, immunologiquement limitée, et une forme sévère cutanéomuqueuse, immunologiquement étendue et intense nécessitant des traitements agressifs.

Conclusion : La PAAP200 a une présentation clinique polymorphe, empruntant des caractères proches de la PB, mais avec des lésions sur le haut du corps, des lésions muqueuses et cicatricielles fréquentes. Dans notre série, la Dapsone et le Méthotrexate semblent avoir la meilleure efficacité thérapeutique.

Composition du Jury :

Président : Pr L. Mortier

Assesseurs : Pr D. Staumont-Sallé, Dr V. Sobanski, Dr S. Duvert-Lehembre

Directeur : Pr P. Modiano

