



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de  
Médecine Spécialisée

Par Henry Julie

Le 26 janvier 2018

Epidermolyse bulleuse acquise de type Brunsting-Perry,  
diagnostiquée par immunomicroscopie électronique :  
difficultés diagnostiques et thérapeutiques

**Président du jury :**

**Monsieur le Professeur Schmutz Jean-Luc**

**Membres du jury :**

**Madame le Docteur Bursztejn Anne-Claire, Maître de Conférences**

**Madame le Docteur Blanchard-Laumonier Emmanuelle, Maître de Conférences**

**Madame le Docteur Bonhomme Axelle**



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**  
**Doyen de la Faculté de Médecine :**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Pr Guillaume GAUCHOTTE  
**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER  
**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE  
*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL  
*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT  
*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY  
*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN  
*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT  
*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES :* Dr Mathias POUSSEL  
*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP  
*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PER-RIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE  
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

### **47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN  
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie générale*)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*



## **REMERCIEMENTS**

## **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

### **Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ**

Professeur des universités – Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie,  
CHRU Nancy

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Vous nous avez accueillis dans votre spécialité et transmis vos connaissances et votre passion pour la dermatologie.

Vous nous avez encouragés avec bienveillance tout au long de notre cursus.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

## **A NOTRE JUGE**

### **Madame le Docteur Anne-Claire BURSZTEJN**

Maître de conférences des universités - Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger et corriger ce travail.

Merci de nous avoir toujours aidés, soutenus et conseillés tout au long de ces années d'internat.

Merci de nous avoir transmis vos connaissances et votre passion pour notre spécialité.

Merci de votre implication au sein du service de dermatologie et dans tous les travaux des internes.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

## **A NOTRE JUGE**

**Madame le Docteur Emmanuelle BLANCHARD-LAUMONNIER**

Maître de conférences des universités – Praticien Hospitalier de Biologie cellulaire et Microscopie électronique, CHU Tours

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Merci de votre implication et de votre collaboration avec notre service, qui a permis de poser ce diagnostic rare.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

## **A NOTRE JUGE**

### **Madame le Docteur Axelle BONHOMME**

Praticien Hospitalier Contactuel de Dermatologie et Vénérologie, CHR Metz-Thionville

Je te remercie de l'honneur que tu me fais en acceptant de juger ce travail.

Merci pour tout ce que tu m'as appris lors de mon stage à Legouest.

Merci de ton soutien et de ta disponibilité durant ces six mois, plus particulièrement pour les contre-visites (bien plus détendue qu'avec ma co-interne).

Tu trouveras dans ce travail toute l'expression de mon respect et de notre amitié.

Merci, Dr Bonhomme, comme un bonhomme.

## **A ma famille**

A mes parents qui m'ont toujours soutenu, un grand merci. Je vous remercie de m'avoir transmis vos valeurs de la famille mais aussi le sens du travail bien fait (sans la moindre pression). Même si vous êtes bien loin du milieu médical, c'est en partie grâce à vous que j'en suis là. Merci pour votre patience et votre aide durant tous ces années d'étude. Je vous aime.

A ma petite sœur, Elise, merci pour cette complicité que nous partageons, tous ces bons moments entre sœurs et futures mamans. Merci à toi Mickaël, pour toutes ces plaisanteries lors des week-ends à Liffol, et surtout de rendre ma sœur si heureuse !

A toi, Victor, qui me soutient maintenant depuis 7 ans et demi et à notre future famille !!! Merci de m'avoir encouragée durant ces longues années d'étude. Parfois tellement stressée pour l'ECN, tu savais me rassurer ! En cette année 2018, tout va changer, une page se tourne pour tous les deux...

A ma belle-sœur, si loin des yeux mais si proche dans mon cœur (même si on n'a pas la même conception de la médecine !!!). A mes futurs beaux-parents, merci de votre aide et de votre soutien ; Joëlle et ses bons petits plats, et Jean-Pierre et le bricolage façon ORL dans l'appartement.

A mes grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines, merci pour tous ces chaleureux moments en famille, qui sont si précieux à mes yeux.

## **Aux médecins qui ont participé à ma formation**

Au Dr Cuny Jean-François, je vous remercie de nous stimuler intellectuellement en permanence, lors des staffs du vendredi, lors de la visite. Merci de votre soutien pour les publications.

Au Dr Truchetet François, je vous remercie pour votre investissement dans la formation des internes et de transmettre au quotidien votre passion pour la dermatologie.

Au Dr Poreaux Claire : merci pour ton investissement et ton aide, aussi bien en Hospit qu'en Allergo.

Au Dr Granel-Brocard Florence : merci de ton soutien lorsque nous avons tous la tête dans le guidon en UMA.

Au Dr Doumat-Batch Fadia : merci de ta disponibilité et de ton sourire, lors des consultations et des astreintes.

Aux allergologues, les Drs Waton Julie, Mouton-Faivre Claudie, Flabbee Jenny : merci pour tout ce que vous m'avez appris en Allergo pendant ces quelques mois, pour votre sympathie et votre disponibilité.

A l'équipe de Metz-Thionville, Dr Schoeffler Amélie, Dr Muller Philippe et Dr Pouaha Jean : merci pour votre accueil dans le service et votre travail toujours dans la bonne humeur.

A mes chefs de cliniques et assistants préférés, devenus Docteurs désormais :  
Dr Reigneau Marie, ma première chef, qui a su me soutenir pendant ces six mois d'Hospit. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris, toujours avec le sourire. Merci pour les contre-visites très conviviale autour d'un thé !

Dr Charbit Laurent, merci de m'avoir reconforter pendant mon premier semestre, avec ces quelques calories (brookies, gâteau à l'orange, chocolats...), puis merci d'être devenu un super chef, soutien incontestable pour le CHU ! Merci pour les bons moments passés ensemble et les supers surnoms donnés aux internes !

Dr Liegeon Anne-Laure, merci pour ta gentillesse et ta patience, tant avec nous, qu'avec les patients et merci de nous avoir fait voyager à travers tes photos pendant 1 an.

Dr Brault Fanny, merci pour les quelques mois en Allergo, endroit tout de même stratégique dans le service, bonne humeur et bon goûter assurés. Merci de m'avoir éclairée sur tous ces pricks, patchs et IDR ! J'espère que tu viendras à ma thèse avec ton diadème !

## **A mes amis et co-internes**

A mes copines de fac, Anne (futur endoscopiste) et Chloé (futur hépato), merci pour tous ces bons moments de la P2 (WEI and Co) à la thèse. Vous étiez mes plus fidèles soutiens de D4, et maintenant de vraies amies pour la vie ! A Sophie et Margaux, merci à Amis d'gens qui m'a permis de vous rencontrer !

A mes amis vosgiens, Solène, Emel, Rémy et Thomas : après le lycée, l'aventure de la P1 et des écoles d'ingé, nous a bien rapprochés. Merci pour tout ce qu'on n'a pu partager !

A mes co-internes de dermatologie,

A celles de ma super promo : Anne, merci pour les fous rires et ta joie de vivre au quotidien à Saint-Vallier. Merci pour ta gentillesse et ton aide en stage ! Héliène, merci pour ton grain de folie ! Ambre et Camille, les messines (je n'ai pas osé mettre vos surnoms), merci de votre sympathie et de votre bonne humeur, j'espère qu'on travaillera quand même un jour ensemble !

Aux plus vieilles, Sophie et Gaby, merci de m'avoir accompagné quand j'étais un « bébé » interne et merci à Valérie, Marie, Tannvir, Zinneb !

Aux plus jeunes Léa et Héliène, merci pour les chorés de Céline et la folle ambiance de cet été ; Marion, Béatrice, Emma, Laurie, Diane, Jordane, Chloé, Estelle et Elodie !

A Thomas, mon co-interne d'allergo, qui m'a quand même supporté enceinte et en train de passer ma thèse, merci !

A mes co-internes de chirurgie, Laetitia, merci pour ton accueil et ta gentillesse dans ce monde si hostile (RDV dans quelques années pour corriger les dégâts) ; Claire, ma pédicure préférée, et Julie, la Bretonne de chir orale !

## **Aux équipes paramédicales**

Aux infirmières, aides-soignantes et secrétaires avec qui j'ai travaillé !

**A tous ceux que j'ai pu oublier et qui me sont chers !**



## SERMENT

«**A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque».

# TABLES DES MATIERES

## Epidermolyse bulleuse acquise de type Brunsting-Perry, diagnostiquée par immunomicroscopie électronique : difficultés diagnostiques et thérapeutiques

ABREVIATIONS.....	18
INTRODUCTION .....	19
1. Historique de la pemphigoïde de Brunsting-Perry et de l'EBA .....	20
2. Epidémiologie .....	21
3. Physiopathologie .....	21
4. Clinique.....	22
a. Forme classique d'EBA .....	22
b. Formes inflammatoires d'EBA.....	23
c. Critères diagnostiques.....	24
d. Pathologies associées à l'EBA.....	25
e. Complications.....	25
5. Examens complémentaires diagnostiques.....	26
a. Microscopie optique.....	26
b. Immunofluorescence directe .....	26
c. Immunofluorescence indirecte .....	26
d. Immunofluorescence directe et indirecte sur peau clivée.....	27
e. Microscopie électronique et immuno-microscopie électronique.....	27
f. Immunotransfert / immunoblot.....	28
g. Technique ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay).....	28
6. Traitement.....	29
a. Différents traitements disponibles.....	29
b. Algorithme thérapeutique.....	32
ARTICLE.....	34
CONCLUSION ET PERCEPTIVES .....	56
BIBLIOGRAPHIE.....	61
ANNEXES.....	65

## ABREVIATIONS

C7 : Collagène 7

CMP : Protéine matricielle du cartilage

CP : Pemphigoïde cicatricielle

EBA : Epidermolyse bulleuse acquise

ELISA : Enzyme linked immunosorbent assay

FOAM : Fluorescent overlay antigen mapping

HLA : Complexe majeur d'histocompatibilité humaine

IFD : Immunofluorescence directe

IFI : Immunofluorescence indirecte

Ig : Immunoglobuline

IME : Immunomicroscopie électronique

JDE : Jonction dermo-épidermique

MB : Membrane basale

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie inflammatoire chronique intestinale

NaCl : Chlorure de sodium

NC1 : Domaine amino-terminal non collagénique 1

NC2 : Domaine carboxy-terminal non collagénique 2

PB : Pemphigoïde bulleuse

PG : Pemphigoïde gestationnelle

SAPL : Syndrome des anti-phospholipides

TEM : Microscopie électronique par transmission

TEP : Tomographie par émission de positons

## INTRODUCTION

L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) est une dermatose bulleuse auto-immune, sous-épidermique, caractérisée par la présence d'anticorps anti-collagène VII (C7). Le C7 est l'un des principaux composants des fibrilles d'ancrage de la membrane basale (MB) des épithéliums malpighiens (1). L'EBA se distingue de l'épidermolyse bulleuse dystrophique, qui est héréditaire (2). Les patients atteints de la forme génétique présentent un déficit quantitatif congénital et permanent de C7. Dans les deux cas, ceci aboutit à un dysfonctionnement des fibrilles d'ancrage et à une fragilité cutanée. Cliniquement, l'EBA se manifeste par une fragilité cutanée sévère, des vésicules, des érosions, des cicatrices atrophiques et des grains de milium (2–4). Ces symptômes prédominent sur les zones de frottement dans la forme classique de l'EBA. Mais plusieurs types d'EBA inflammatoires ont été décrits, ayant des caractéristiques communes à d'autres dermatoses bulleuses auto-immunes jonctionnelles, telles que la pemphigoïde bulleuse, la pemphigoïde cicatricielle, la dermatose à IgA linéaire et la pemphigoïde de Brunsting-Perry. Le fait que les différentes formes d'EBA inflammatoires, s'apparentent à d'autres dermatoses bulleuses jonctionnelles, rend parfois le diagnostic difficile.

En effet dans toutes ces dermatoses bulleuses, le clivage a lieu au sein de la jonction dermo-épidermique (JDE). La pemphigoïde bulleuse (PB) est le principal diagnostic différentiel de l'EBA. Les caractéristiques cliniques communes aux deux pathologies sont les vésiculo-bulles à toit tendu, sur peau saine ou inflammatoire, le prurit et la rareté de l'atteinte muqueuse (5). Dans l'EBA, on observe la formation de grains de milium et des cicatrices dystrophiques (Tableau 1). Cette évolution cicatricielle est la conséquence d'un clivage profond de la MB, au sein de la *lamina densa* (Figure 1). En effet, l'antigène cible de l'EBA est le C7 formant les fibrilles d'ancrage. En revanche, la PB n'entraîne pas de cicatrices atrophiques. A la biologie, on constate fréquemment une hyperéosinophilie. Le clivage se situe dans la partie supérieure de la MB, dans la *lamina lucida*. Effectivement, les protéines de structures, BP180 et BP230, des hémidesmosomes sont les antigènes cibles de la PB. Les différents phénotypes cliniques des dermatoses bulleuses jonctionnelles, s'expliquent

donc par l'existence de cibles antigéniques différentes, entraînant des clivages à des niveaux différents de la MB.

De plus, la prise en charge thérapeutique doit être adaptée à chaque dermatose bulleuse jonctionnelle auto-immune. Alors que le traitement de la PB repose sur une corticothérapie locale, celui des EBA est souvent difficile. Dans le cadre de l'EBA, le recours à de multiples traitements systémiques est fréquent car la corticothérapie est souvent inefficace.

## 1. Historique de la pemphigoïde de Brunsting-Perry et de l'EBA

En 1957, Brunsting et Perry ont décrit plusieurs cas de dermatoses bulleuses sous-épidermiques, localisées au visage et au cou. Les lésions vésiculeuses, récurrentes, évoluaient vers des cicatrices atrophiques. Certaines formes étaient associées à une atteinte muqueuse. L'histologie trouvait typiquement une bulle sous-épidermique avec des dépôts linéaires d'immunoglobulines (Ig) G le long de la JDE (6). La pemphigoïde de Brunsting-Perry était initialement considérée comme un sous type de pemphigoïde cicatricielle (CP) (7), puisque cette dermatose bulleuse prédomine au visage et évolue vers la formation de cicatrices atrophiques.

Quelques dizaines d'années plus tard, grâce à l'utilisation de nouvelles techniques histologiques et immunologiques, Gammon et *al.* suggéraient l'existence de différentes formes d'EBA, de type PB et pemphigoïde cicatricielle. En effet, ils rapportaient cinq cas d'EBA ayant des caractéristiques cliniques ou immuno-histologiques communes à la PB ou à la pemphigoïde cicatricielle (8).

Enfin, dans leurs observations, Kurzhals et Joly, ont décrit une troisième forme d'EBA inflammatoire, de type Brunsting-Perry (7,9). Effectivement, des pemphigoïdes de Brunsting-Perry, ont été étudiés en immunofluorescence indirecte (IFI) et en immunomicroscopie électronique (IME). Ces examens montraient finalement des signes typiques d'EBA. Finalement, ces études supposaient que la pemphigoïde de Brunsting-Perry soit un sous-type d'EBA, localisée uniquement au visage et à la région cervicale. Mais la classification nosologique de la pemphigoïde de Brunsting-Perry restait imprécise.

## 2. Epidémiologie

L'EBA est une dermatose bulleuse exceptionnelle, avec une prévalence de 0,2 cas par million d'habitants (2). En France, seul deux patients pour 3,5 millions d'habitants souffraient d'une EBA selon l'étude de Bernard et *al.*, réalisée en 1995 (10). L'incidence était ainsi estimée entre 11 à 17 cas français par an (10). Dans une étude plus récente, l'EBA représentait 0,8% des dermatoses bulleuses auto-immunes, soit 2 cas sur 599 patients (11). La population Coréenne semble avoir une prévalence plus élevée, sans qu'une prédominance ethnique ou de genre n'ait été identifiée (2). De plus, l'EBA est associée à un complexe majeur d'histocompatibilité de type HLA DR2. Les personnes d'ascendance africaine portant l'allèle HLADRB1 \* 15: 03 semblent courir un risque accru de développer une EBA (8).

L'EBA de type de Brunsting-Perry ne représentait que 6,7 % des patients (2 cas) dans une étude rétrospective coréenne, de 30 cas d'EBA. Le plus souvent, l'EBA se manifeste entre la quatrième et la cinquième décennie (2). Cependant dans le sous-type de Brunsting-Perry, leur âge était plus jeune que la moyenne : respectivement 24 et 25 ans contre 44 ans en moyenne (3). Bernard et *al.* rapportait un âge moyen de 34 ans en France (10).

## 3. Physiopathologie

L'EBA est caractérisée par la présence d'anticorps anti-C7 circulants, tout comme le lupus érythémateux bulleux (5). Dans ces deux maladies bulleuses auto-immunes, un complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA) commun, de type HLA-DR2, a été mis en évidence (2). Le C7 est l'un des principaux composants des fibrilles d'ancrage, qui permet une adhésion entre les papilles dermiques et l'épiderme (Figure 1). L'agrégation antiparallèle des C7 forme les fibrilles d'ancrage (1). Le C7 est constitué de trois chaînes  $\alpha$ , chacune composée d'un domaine collagénique central tri-hélicoïdal de 145 kDa (Figure 2) (5). De part et d'autre, il existe un domaine amino-terminal non collagénique (NC1) de 145 kDa et un plus petit domaine carboxy-terminal non collagénique (NC2) de 34 kDa (1). Le domaine NC1 peut également interagir avec la fibronectine, la laminine 5, le collagène de type I et IV, ce qui lui confère des propriétés d'adhésion et de stabilisation de la MB (2). Les domaines NC2

interviennent dans l'assemblage antiparallèle des dimères, stabilisés par des ponts disulfures. Cet assemblage forme les fibrilles d'ancrage. Les principaux épitopes de l'EBA sont situés sur le domaine NC1, mais certains sont également présents sur le domaine NC2 et dans la région hélicoïdale centrale. Ceci suggère qu'il existe de nombreux épitopes dans l'EBA, qui pourraient expliquer les différents sous-types clinico-pathologiques de cette dermatose.

La physiopathologie exacte de l'EBA est inconnue et plusieurs hypothèses ont été formulées. L'une d'elle, suggère que les différents épitopes ciblant le NC1 compromettent la fonction du C7 (2). Cela entraînerait une perte d'adhésion entre le C7 et les composants extracellulaires jonctionnels, la fibronectine, la laminine 5 et le collagène de type I ou IV (1). La seconde hypothèse serait que les anticorps perturbent directement la formation des fibrilles d'ancrage, en interagissant avec les dimères antiparallèles. Enfin, on peut supposer que les anticorps de l'EBA ciblant différents domaines du C7, induisent une inflammation puis une destruction protéolytique des composants matriciels de la JDE (2). Cette inflammation aboutirait à la formation de bulles et de dépôts de compléments le long de la JDE. Seule la dernière hypothèse expliquerait le mécanisme des EBA inflammatoires.

Chen et *al.* ont défini le premier épitope du domaine NC1 du C7, pathogène dans l'EBA. Il s'agit d'une sous-unité d'une protéine matricielle du cartilage (CMP). Cet épitope était détecté dans 26 des 32 sérums de patients atteints d'EBA. Les anti-CMP inoculés à des souris exemptes de poils, reproduisaient les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de l'EBA (13), confirmant la pathogénicité des anticorps anti-C7.

## 4. Clinique

### a. Forme classique d'EBA

Cinq types d'EBA ont été décrits (Tableau 1). La forme classique non inflammatoire est la plus commune. Cette forme correspond à des vésicules, sur peau saine évoluant vers des érosions, des cicatrices atrophiques et des grains de milium. L'EBA classique prédomine dans les régions acrales et soumises à des microtraumatismes : dos des mains, pieds, genoux, coudes et la région sacrée. Les patients ont

une fragilité cutanée dans ces territoires (2). Dans cette forme d'EBA, les principaux diagnostics différentiels sont la porphyrie cutanée tardive et l'épidermolyse bulleuse dystrophique lors d'une atteinte sévère. Une alopecie cicatricielle et une onychodystrophie à type d'anonychie peuvent également être constatées (1). Des érosions muqueuses sont trouvées dans 50 % des cas. Une atteinte de la muqueuse buccale et œsophagienne peut être associée dans les formes sévères (4).

## b. Formes inflammatoires d'EBA

Gupta et *al.* ont décrit quatre types d'EBA inflammatoires, s'apparentant à d'autres dermatoses bulleuses auto-immunes telles que la PB, la CP, la dermatose à IgA linéaires et la pemphigoïde de Brunsting-Perry (2) (Tableau 1). Dans ces formes d'EBA, les lésions surviennent sur une peau inflammatoire. Cliniquement, ces sous-types d'EBA sont difficiles à distinguer des autres dermatoses bulleuses jonctionnelles. Seuls des critères histologiques et immunologiques, tels que la présence d'anticorps anti-C7 et/ou un clivage au sein de la *lamina densa*, permettent de poser un diagnostic précis. Les différentes formes d'EBA inflammatoires sont les suivantes :

- L'EBA de type PB se manifeste par des vésicules et des bulles à toit tendu, reposant sur une peau saine ou inflammatoire. Les patients présentent également des placards urticariens et un prurit invalidant. En revanche, dans cette forme d'EBA, il n'y a pas d'évolution vers des cicatrices atrophiques ou des grains de milium, ni fragilité cutanée. Les lésions sont plus diffuses que dans la forme classique, et prédominent sur le tronc, les extrémités et dans les plis.
- Dans la forme muqueuse de l'EBA, encore appelée EBA de type CP, les patients présentent de nombreuses caractéristiques de la pemphigoïde des muqueuses. Les ulcérations et les cicatrices peuvent siéger sur les muqueuses buccales, nasales, œsophagiennes, laryngées, génitales, anales et les conjonctives (2). Exceptionnellement, on trouve des lésions sur peau glabre. L'EBA muqueuse se différencie de la CP par ces lésions buccales qui prédominent sur les lèvres et la langue. De plus, les ulcérations buccales ont un fond fibrineux, sans érythème. Sur le plan ORL, on observe une rhinite crou-



teuse, un érythème pharyngé, des érosions et sténoses laryngées. L'atteinte digestive se complique parfois de sténoses œsophagiennes hautes. Les symptômes oculaires consistent en un érythème et une fibrose conjonctivale, évoluant vers des synéchies et une cécité (1). La fragilité cutanée est absente, tout comme le lien avec les microtraumatismes, présent dans la forme classique d'EBA.

- L'EBA de type dermatose à IgA linéaires se manifeste par des lésions vésiculo-bulleuses de disposition annulaire, des placards urticariens et des cocardes (2). Les patients rapportent souvent un prurit intense. Dans 30 % des cas, une atteinte muqueuse est décrite, surtout au niveau de la muqueuse buccale. En revanche, cette forme n'évolue pas vers la formation de kystes milium et de cicatrices atrophiques (1).
- Enfin, l'EBA de type Brunsting-Perry a la particularité d'atteindre uniquement la tête, le cou et la partie supérieure du tronc (1). Ce sont des lésions vésiculo-bulleuses récurrentes localisées, généralement très prurigineuses. Elles évoluent également vers des cicatrices atrophiques et des grains de milium. En revanche, l'atteinte muqueuse est plus rare que dans la forme classique (2).

### c. Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques des EBA sont les suivants : une dermatose bulleuse appartenant à l'une des formes précédemment décrites, l'absence d'histoire familiale bulleuse, la présence d'une bulle sous-épidermique à l'histologie, une immunofluorescence directe (IFD) positive avec des dépôts d'IgG jonctionnels ainsi qu'une IME montrant des IgG sur la *lamina densa* (4). L'IME peut être substituée par une autre analyse positive parmi l'IFD ou IFI sur peau clivée, l'IFD sur peau déficiente en C7, un immunoblot, un test *Fluorescent Overlay Antigen Mapping* (FOAM), réalisant une cartographie de l'antigène par fluorescence ou un test *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

#### d. Pathologies associées à l'EBA

Les dermatoses bulleuses auto-immunes sont souvent associées à d'autres pathologies inflammatoires, auto-immunes. L'EBA est fréquemment associée aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), à la polyarthrite rhumatoïde, au diabète, au psoriasis et au lupus érythémateux systémique (2). Une MICI est trouvée chez 25 à 50 % des patients atteints d'EBA, et plus fréquemment la maladie de Crohn (MC). Chen et *al.*, trouvaient 25% à 35% d'association entre la MC et l'EBA (14). En cas de troubles digestifs ou malabsorption, il faut donc réaliser une exploration digestive endoscopique. Effectivement, des anticorps anti-C7 sont détectés dans 67 % des MC (2). Plusieurs hypothèses ont été élaborées concernant cette association. La première consisterait à dire que les anticorps anti-C7 circulants altèrent l'épithélium digestif et entraînent une MC. La seconde supposerait que l'inflammation digestive liée à la MICI, stimulerait l'auto-immunité puis la formation d'anticorps anti-C7 (14,15). Sur 30 patients, Kim et *al.* trouvaient trois cas de lupus érythémateux et deux cas de diabète associés à l'EBA (3). Le lupus érythémateux disséminé peut survenir avant, simultanément ou après les manifestations d'EBA. Lors d'un lupus, une immunité se développe contre le C7 et peut entraîner une EBA (1).

#### e. Complications

Les complications cutanées sont essentiellement des infections. Il peut y avoir un préjudice esthétique avec les cicatrices atrophiques ou encore la formation de grains de milium. Des sténoses œsophagiennes ont été décrites dans les EBA de forme muqueuse (3) mais également dans les EBA classiques (16). Cette complication est plus fréquemment décrite dans les épidermolyses bulleuses dystrophiques. Un cas de fibrose cutanée des mains et des doigts a également été rapporté (2). Les principales complications sont secondaires aux traitements de l'EBA qui induisent une immunosuppression (1) puis des complications infectieuses.

## 5. Examens complémentaires diagnostiques

### a. Microscopie optique

L'examen histologique met en évidence une bulle sous-épidermique, associée à un œdème papillaire et une vacuolisation de la basale (2). L'épiderme est intact et l'infiltrat inflammatoire est moins important dans la forme classique d'EBA, que dans les formes inflammatoires. Il est généralement polymorphe avec une prédominance de neutrophiles et d'éosinophiles (4).

### b. Immunofluorescence directe

Réalisée sur peau péri-lésionnelle, l'IFD met en évidence des dépôts intenses, linéaires d'IgG le long de la MB, mais aussi des dépôts d'IgA, d'IgM et de compléments (2). La présence de dépôts d'IgG en IFD fait partie des critères diagnostiques d'EBA. Cependant, ceci n'est pas valable pour les cas d'EBA de type dermatose à IgA linéaires.

Finalement, la microscopie optique et l'IFD ne permettent pas d'affirmer le diagnostic d'EBA, mais seulement de l'évoquer. Il faudra donc avoir recours à d'autres analyses, moins accessibles pour confirmer le diagnostic (1).

### c. Immunofluorescence indirecte

Les anticorps anti-MB circulants sont rarement mis en évidence dans l'EBA, et ne permettent pas de différencier l'EBA des autres dermatoses bulleuses auto-immunes jonctionnelles. Dans les formes inflammatoires, ils sont plus souvent mis en évidence que dans la forme classique. Une série d'EBA trouvait des anticorps anti-MB chez 37% des patients (17).

Dans la pemphigoïde de Brunsting-Perry, seul 11 des 60 cas publiés avaient une IFI positive. Le C7 était le deuxième antigène mis en évidence (3 des 11 cas), après

l'antigène BP180 (4 des 11 cas) (4). Dans quatre cas, il y avait une association de deux cibles antigéniques, mais cela ne concernait jamais le C7.

Parfois, les anticorps anti-MB sont corrélés à l'évolution clinique. Selon les différents traitements utilisés et leur efficacité, on peut observer des variations des taux d'anticorps (18).

#### d. Immunofluorescence directe et indirecte sur peau clivée

Le clivage de la peau péri lésionnelle est effectué en laissant le prélèvement pendant 3 jours dans une solution saline de 1 mol/L de NaCl à 4°C. Puis une technique classique d'immunofluorescence est réalisée. Cela permet de distinguer la PB, où des dépôts fluorescents sont sur le versant épidermique de la JDE, de l'EBA où les dépôts sont sur le versant dermique (2). Pour réaliser ce clivage, on peut également utiliser une pompe d'aspiration manuelle. Cette technique est plus rapide et moins coûteuse car le prélèvement peut subir d'autres traitements par la suite (2).

On peut également réaliser une IFI sur peau clivée. Dans ce cas, on réalise un clivage sur peau saine avec la solution de NaCl. On place ensuite le sérum du patient avec ce prélèvement. Puis, on observe le lieu de fixation des anticorps sur le versant dermique, qui permet d'exclure une PB. Cette technique a une sensibilité moyenne de 74,7 % (19).

#### e. Microscopie électronique et immunomicroscopie électronique

La microscopie électronique montre que les fibrilles d'ancrage sont rares au sein de la MB. Une bande amorphe d'électrons denses est visible sous la *lamina densa*. Celle-ci pourrait correspondre aux dépôts d'IgG (2), mais cet examen est peu spécifique.

En revanche, l'IME est l'examen de référence pour les EBA. Cet examen permet de visualiser exactement où se déposent les auto-anticorps au sein de la MB *in vivo* (1). En effet, on observe des dépôts immuns sous la *lamina densa* ou dans sa partie inférieure. Ceci la distingue des autres dermatoses bulleuses sous-épidermiques avec notamment un immunomarquage au sein des hémidesmosomes et dans la *lamina lucida* au cours de la PB (2). Dans les CP, les anticorps anti-p200 et anti-laminine 5

forment des dépôts qui se localisent dans la *lamina densa* et/ou la *lamina lucida* (1). Un clivage au sein de la *lamina lucida*, n'exclut pas le diagnostic d'EBA (4).

Associée à l'IME, une cartographie de l'antigène par recouvrement fluorescent (FOAM : *fluorescent overlay antigen mapping*) permet de localiser précisément les dépôts d'IgG par rapport à la *lamina densa*, pour différencier l'EBA d'une PB. Cette technique est la plus performante et la moins chère des études ultra structurales de la MB. Elle peut aussi être utile pour différencier une EBA d'une dermatose à IgA linéaires, puisque les IgA se fixent au C7 dans les EBA (20).

#### f. Immunotransfert / immunoblot

L'immunotransfert peut également permettre de diagnostiquer une EBA et la différencier des autres dermatoses bulleuses. Des protéines, cellules ou anions sont mélangés avec du dodécylate de sodium sur un gel d'électrophorèse de sulfate de polyacrylamide puis transférés sur une membrane. Les protéines sont immobilisées sur la membrane puis mises en contact avec le sérum du patient. Dans le cas d'une EBA, on obtient deux bandes. Celle de 290 kDa correspond à la chaîne  $\alpha$ -C7. La seconde de 145 kDa, représente le domaine amino-terminal globulaire (NC1) de la chaîne  $\alpha$ -C7 (2). L'étude de Schmidt et *al.*, trouvait une sensibilité de 85,3 % pour l'analyse en immunotransfert avec le domaine NC1 (19). Cependant, dans certains cas de pemphigoïde de type Brunsting-Perry, l'analyse en immunoblot peut s'avérer négative (21).

#### g. Technique ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)

La technique ELISA permet, tout comme l'immunotransfert, de mettre en évidence des anticorps anti-C7. L'utilisation de protéines recombinantes simplifie cette analyse par rapport à l'immunotransfert (1). L'analyse C7/NC1/NC2 en ELISA présente une bonne sensibilité (97,9%) pour la détection des anticorps anti-C7, avec une spécificité de 99,3%. Cette technique dirigée uniquement contre le domaine NC1 du C7 était également performante : sensibilité de 89,5% et spécificité de 98,7 % (19). Seuls

sont commercialisés les tests ELISA utilisant les protéines recombinantes NC1 et NC2 (4).

## 6. Traitement

Le traitement de l'EBA est souvent difficile, et dépend des différentes formes de la maladie.

Dans les formes classiques, des mesures préventives doivent être mise en place telles que l'éviction des traumatismes et des frictions de la peau (1). L'exposition solaire est également un facteur déclenchant des poussées d'EBA et doit être évitée. L'objectif du traitement est d'améliorer la qualité de vie du patient et d'éviter les complications. Des soins locaux adaptés doivent être proposés pour éviter les surinfections cutanées. Le patient doit également être informé des complications ophtalmologiques, ORL ou œsophagiennes, qui doivent le faire consulter dans de brefs délais. Une thérapie de soutien est parfois nécessaire pour une bonne adhésion du patient aux règles hygiéno-diététiques (2).

### a. Différents traitements disponibles

- Le premier traitement à proposer, est la colchicine (22) grâce à son action sur le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles. Elle stimule également les prostaglandines E2, qui inhibe les neutrophiles. Ce mécanisme d'action induit une inactivation de l'inflammasome et une réduction de production d'anticorps et de présentation de l'antigène aux cellules T. Adachi et *al.* rapportent un cas d'EBA avec atteinte muqueuse qui a répondu à la colchicine à 1mg/j, au bout de cinq jours. Après deux semaines de traitement, les érosions œsophagiennes avaient nettement régressé. L'efficacité thérapeutique se traduisait aussi par une diminution de plus de 50% du taux d'anticorps anti-C7 au bout de six semaines (23). La colchicine est généralement bien supportée au long cours. Le principal effet secondaire est la diarrhée, ce qui est minime par rapport aux autres thérapeutiques. Ce traitement avait été préféré chez ce patient diabétique, qui refusait l'insulinothérapie dans la cadre d'une corticothérapie générale.

- La corticothérapie systémique à forte dose peut être prescrite, dans les formes d'EBA de type PB. En monothérapie, elle n'a pas montré d'efficacité dans les EBA classiques. Les effets secondaires sont également non négligeables : troubles métaboliques, dépression, syndrome de Cushing, maladies cardio-vasculaires. La cortisone peut être associée à la dapsonne ou à la colchicine dans les EBA inflammatoires, avec un infiltrat neutrophilique important.

- De nombreux patients répondent à la dapsonne, débutée à 50 mg par jour, puis augmentée de 50 mg par semaine jusqu'à des doses de 100-250 mg/j (24). Le traitement peut être maintenu plusieurs mois à fortes doses, puis une fois la rémission obtenue, les doses peuvent être réduites progressivement. Le traitement par dapsonne est d'autant plus efficace qu'il y existe un infiltrat à prédominance neutrophilique.

-La ciclosporine a également été efficace dans une quinzaine d'observation d'EBA. Les doses proposées variaient de 4 à 9mg/kg/j dans le traitement des formes récalcitrantes (25). La durée de traitement était de 1 à 24 mois (24). Ses limites résident dans les toxicités rénale et cardio-vasculaire, qui empêchent de la prescrire sur une longue période. En cas d'échec thérapeutique après quelques semaines, il est préférable d'arrêter la ciclosporine. Crow et *al.* ont décrit un des premiers succès du traitement par ciclosporine en 1988, après l'échec de nombreux immunosuppresseurs. Les doses avaient été augmentées progressivement de 2 à 6 mg/kg/j en 15 jours. La patiente ne présentait plus de bulles après 2 semaines de traitement, et les érosions ont cicatrisé en 5 semaines (26).

- D'autres immunosuppresseurs peuvent également être proposés dans l'EBA. L'azathioprine, dérivé de la mercaptopurine, est utilisée à des doses de 4-5 mg/kg/j, après avoir vérifié l'absence de déficit en thiopurine méthyltransférase. La toxicité est principalement hématologique avec des cytopénies. L'azathioprine induit aussi des toxicités hépatique et gastro-intestinale, des alopecies, des pancréatites et augmente le risque de néoplasie (24) . L'azathioprine a permis de traiter une EBA avec atteinte œsophagienne sévère. En effet, après l'échec de la corticothérapie, l'azathioprine à 150 mg/j permettait une amélioration clinique, une négativité des anticorps circulants et une épargne cortisonique (27).

- Le mycophénolate mofétil est un précurseur biodisponible de l'acide mycophénolique, soit un anti métabolite purique. Il supprime la prolifération des lymphocytes en inhibant la synthèse de purine. Ceci entraîne une diminution de la production d'anticorps. Généralement bien tolérée, la dose habituelle est 0,5 à 1,5 g deux fois par jour. Les principaux effets indésirables sont les cytopénies et les infections en particulier le zona (24). Naveed regroupait 4 cas d'EBA traités par mycophénolate mofétil à la dose journalière de 2 à 3 g, après l'échec de nombreux immunosuppresseurs. L'efficacité thérapeutique était observée après 7 mois de traitement en moyenne. Trois patients ont obtenu une réponse complète et le quatrième a eu un contrôle partiel de l'EBA puisque la corticothérapie n'avait pas pu être diminuée à moins de 10mg/j (28).

- Le cyclophosphamide est un agent alkylant qui inhibe la réparation de l'ADN et entraîne un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. La toxicité hématologique du cyclophosphamide est nettement supérieure à celle de l'azathioprine. Il intervient à la fois sur les cellules de l'immunité innée et acquise (24). De plus, le cyclophosphamide provoque des ulcérations muqueuses, des alopecies, une néphrotoxicité, une urotoxicité (cystite hémorragique), des fibroses pulmonaires interstitielles, une toxicité gonadique et une augmentation du risque cancérigène. Cependant, il existe peu d'études rapportant l'utilisation de la cyclophosphamide dans l'EBA, rendant difficile l'interprétation des résultats (29).

- Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, cible spécifiquement les lymphocytes B et induit leur apoptose. Ceci entraîne une diminution du nombre d'anticorps circulants. Des perfusions hebdomadaires de 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximab étaient réalisées pendant 4 semaines (30). Ce traitement a montré son efficacité dans certaines formes d'EBA résistantes à toute thérapeutique, le plus souvent en association avec d'autres immunosuppresseurs. L'efficacité pouvait être observée dès 3 semaines de traitement (31), et était durable, de 4 à 24 mois. Des complications infectieuses étaient le plus souvent observées.

- En cas de résistance aux thérapeutiques précédentes, les Ig intraveineuses peuvent être proposées, à la posologie de 2g/kg par mois jusqu'à guérison (22) . De faibles doses, ont également été efficaces (40mg/kg pendant 5 jours toutes les 3-4



semaines). L'avantage des Ig, est une réponse rapide et son efficacité peut être maintenue plusieurs mois après l'arrêt (24).

- On peut proposer au patient une plasmaphérèse, suite à l'échec thérapeutique de ces immunosuppresseurs. Furue et *al.* présentaient un patient qui a bénéficié d'une plasmaphérèse pendant 3 mois, avec une séance tous les 7 à 10 jours associée à de la bétaméthasone (3mg/j) et du cyclophosphamide (50mg/j). Les échanges plasmatiques ont permis une nette diminution du taux d'anticorps anti-MB circulants, cela dès la troisième séance (18).

-La photophérèse extracorporelle a également été efficace chez une dizaine de patients ayant une atteinte sévère d'EBA, réfractaire aux autres traitements. Les cures étaient programmées tous les deux semaines initialement, puis espacées progressivement. Ce traitement entraînait une réduction du taux d'anticorps anti-C7 et une meilleure adhérence dermo-épidermique. L'efficacité était rapide, en moyenne entre 6 et 8 semaines, et durable dans le temps (32). Environ 87,5 % des patients répondaient à la photophorèse.

## b. Algorithme thérapeutique

Un schéma thérapeutique peut être proposé (Figure 3), en fonction de la sévérité de l'EBA, et repose sur diverses associations thérapeutiques (22). Dans les formes mineures, où les lésions cutanées recouvrent moins de 5% du tégument et sans atteinte muqueuse, Intong et Murrell préconisent une corticothérapie générale à 0,5 à 1 mg/kg/j, associée à la colchicine à 0,5 à 1 mg/j, et plus ou moins la dapsonsone à 1-2 mg/kg/j (25).

Lorsque l'EBA atteint 5 à 15 % du revêtement cutané et/ou avec au moins deux lésions muqueuses, sans atteinte ophtalmologique (forme modérée), une trithérapie est également indiquée avec des doses supérieures : cortisone de 1 à 1,5 mg/kg/j, colchicine de 1 à 3 mg/j et dapsonsone 1 à 2 mg/kg/j. L'association corticothérapie générale, colchicine et dapsonsone a été évaluée chez une trentaine de patient (3). Selon la sévérité des lésions cutanées, les patients étaient traités par faible dose ( $\leq 8$  mg/j) ou forte dose de méthylprednisolone ( $> 8$  mg/j). Le temps de rémission était significativement plus court dans le groupe « forte dose », avec un temps médian de 3 mois

contre 12 mois dans l'autre groupe. L'utilisation de la corticothérapie générale à 40 mg/j, associée à la dapsonne 50 mg/j, a également fait la preuve de son efficacité. Puis le maintien de la dapsonne permettait le contrôle de la maladie (4).

Enfin, dans les formes sévères (atteinte de plus de 5% du tégument et/ou au moins 2 atteintes muqueuses ou lésion oculaire), des associations thérapeutiques multiples peuvent être proposées. A la triade cortisone, colchicine et dapsonne, peuvent être associés des bolus de solumédrol intraveineux ou de la ciclosporine entre 3 et 6 mg/kg/j. L'association de la ciclosporine (3 à 6 mg/kg/j) à la prednisone (1 mg/kg) peut être proposée dans les formes inflammatoires.

La seconde proposition thérapeutique, dans les formes sévères, associe le mycophénolate mofétil à 1-2 mg/kg/j, à la plasmaphérèse ou la photophérèse, +/- des Ig intraveineuses à 1-2 g/kg par mois, +/- le rituximab à 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines (25).

Le rituximab a été associé à la méthylprednisone, à la colchicine et à la dapsonne (30) et permettait un contrôle de la dermatose bulleuse. Ce dernier traitement peut être complété par des perfusions d'Ig intraveineuses (33). Après 1 ou 2 cycles de rituximab, les patients étaient traités par 2g/kg d'Ig tous les mois. Ceci entraînait une efficacité durable de 24 à 28 mois. Le rituximab a également été associé à l'immunoabsorption à la protéine A avec de faibles doses de prednisone et de dapsonne. Kolesnik et *al.* ont étudié l'efficacité de l'immunoabsorption à la protéine A et du rituximab dans 15 cas de dermatoses bulleuses auto-immunes récalcitrantes aux immunosuppresseurs, dont un cas d'EBA. Le traitement était bien toléré et entraînait une rémission chez 12 des 15 patients (34).

## **ARTICLE**

# Epidermolyse bulleuse acquise de type Brunsting-Perry, diagnostiquée par immunomicroscopie électronique : difficultés diagnostiques et thérapeutiques

*Epidermolysis bullosa acquisita of Brunsting – Perry type, diagnosed by immunoelectron microscopy: diagnostic and therapeutic difficulties*

Henry J.<sup>(1)</sup>, Bursztejn A-C.<sup>(1)</sup>, Bonhomme A.<sup>(2)</sup>, Cuny J-F.<sup>(2)</sup>, Mitcov M.<sup>(3)</sup>, Blanchard-Laumonnier E.<sup>(4)</sup>, Schmutz J-L.<sup>(1)</sup>

(1) Service de Dermatologie et Allergologie, CHRU Nancy, 54000 Nancy

(2) Service de Dermatologie, Hôpital d'Instruction des Armées Legouest, 57000 Metz

(3) Service de Dermatologie, Laboratoire d'histologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg

(4) Service d'Anatomie et cytologie pathologique, CHU Bretonneau, 37044 Tours Cedex

**Mots clés** : épidermolyse bulleuse acquise, pemphigoïde de Brunsting-Perry, immunomicroscopie électronique, pemphigoïde bulleuse localisée, traitement

**Keywords** : epidermolysis bullosa acquisita, Brunsting – Perry pemphigoid, immunoelectron microscopy, localized bullous pemphigoid, treatment

## RESUME

**Introduction.** L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) est une maladie bulleuse auto-immune rare. Nous en rapportons un cas de type pemphigoïde de Brunsting-Perry, diagnostiquée par immunomicroscopie électronique (IME).

**Observation.** Un homme de 46 ans présentait depuis 6 ans des vésicules très prurigineuses du visage et du cou de diagnostic et de traitement difficile. L'apparition de cicatrices atrophiques et des grains de millium faisait évoquer une EBA confirmée à l'IME. L'atteinte limitée au visage et au cou, nous faisait conclure à une EBA de type pemphigoïde de Brunsting-Perry. Un traitement par dapsons permettait une évolution favorable.

**Discussion.** Le diagnostic d'EBA est souvent difficile. Au cours d'une revue, Asfour et al. ont colligé 60 cas de pemphigoïdes de Brunsting-Perry. Ces patients avaient des anticorps soit anti-collagène VII soit anti-BP180 et anti-BP230. L'IME montrait un clivage soit au sein de la *lamina densa*, soit de la *lamina lucida*, suggérant que la pemphigoïde de Brunsting-Perry est un sous-type d'EBA ou de pemphigoïde bulleuse (PB) en fonction des éléments paracliniques, localisée à la tête et au cou. La majorité des cas s'apparentant à une EBA nécessitaient la mise en place d'un traitement systémique, alors qu'en présence d'anticorps de PB les dermocorticoïdes pouvaient être efficaces.

**Conclusion.** Nous rapportons un cas d'EBA de type pemphigoïde de Brunsting-Perry, diagnostiquée par IME après 6 ans d'évolution. Nous soulignons les difficultés diagnostiques et nosologiques de la pemphigoïde de Brunsting-Perry. La classification de cette dermatose en sous-type d'EBA ou de PB, pourrait permettre d'adapter la prise en charge thérapeutique, actuellement non codifiée.

## SUMMARY

**Introduction.** Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) is a rare auto-immune blistering disease. We report a case of pemphigoid Brunsting-Perry, diagnosed by immunoelectron microscopy (IEM).

**Observation.** A 46 year old man presented for 6 years, very pruriginous vesicles face and neck diagnosis and difficult treatment. The appearance of atrophic scars and millium grains evoked an EBA confirmed at the IEM. The limited involvement of

the face and neck, led us to conclude a EBA of pemphigoid Brunsting-Perry. A treatment with dapsons allowed a favorable evolution.

**Discussion.** The diagnosis of EBA is often difficult. In a review, Asfour et al. collected 60 cases of pemphigoid Brunsting-Perry. These patients had either anti-C7 or anti-BP180 and anti-BP230 antibodies. The IEM showed cleavage either within the *lamina densa* or the *lamina lucida*, suggesting that the pemphigoid Brunsting-Perry is a subtype of EBA or pemphigoid bullous (BP), depending on the paraclinical elements, localized to the head and neck. The majority of EBA-like cases required systemic therapy, whereas in the presence of BP antibodies, topical corticosteroids could be effective.

**Conclusion.** We report a case of EBA of Brunsting-Perry pemphigoid type, diagnosed by IEM after 6 years of evolution. We highlight the diagnostic and nosological difficulties of Brunsting-Perry pemphigoid. The classification of this dermatosis as a subtype of EBA or BP could make it possible to adapt the currently unregulated therapeutic management.

## INTRODUCTION

L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) est une dermatose bulleuse auto-immune, dont l'antigène cible est le collagène VII (C7) qui est l'un des principal composant des fibrilles d'ancrage situées à la jonction dermo-épidermique (JDE) (1). L'incidence est de 0,2 cas par million d'habitants (2). L'EBA se manifeste par des vésicules et des bulles à toit tendu, reposant sur une peau non inflammatoire. Elles siègent dans les régions acrales et les faces d'extension des membres : genoux, coudes, dos des mains, chevilles et orteils. En guérissant, ces lésions vésiculeuses et prurigineuses, laissent place à des grains de milium et des cicatrices atrophiques (1).

Classiquement, l'histologie montre une bulle sous-épidermique, associée à un infiltrat neutrophilique minime et des dépôts immuns jonctionnels à l'immunofluorescence directe (IFD) (3). Des anticorps anti-membrane basale (MB) et anti-C7 peuvent être mis en évidence. En immunofluorescence indirecte (IFI) sur peau clivée, l'immunomarquage se localise sur le versant dermique de la bulle. Enfin une immunomicroscopie électronique (IME) peut être réalisée. Cet examen, plus spécifique de l'EBA, trouve des immunoglobulines (Ig) G au sein de la *lamina densa* (6).

Les EBA se présentent sous diverses formes cliniques. La forme classique, précédemment décrite, est la plus fréquente. Les 4 autres types d'EBA sont dits « inflammatoires » et ont des caractéristiques communes à d'autres dermatoses bulleuses jonctionnelles. Gupta et *al.* ont décrit des EBA de type pemphigoïde bulleuse (PB), pemphigoïde cicatricielle (CP), dermatose à IgA linéaires et pemphigoïde de Brunsting-Perry (2). Le diagnostic est parfois difficile, en l'absence d'anticorps anti-C7, dans ses formes inflammatoires.

Nous rapportons une observation d'EBA localisée au visage et au cou, de type pemphigoïde de Brunsting-Perry, diagnostiquée par l'IME et résistante à des nombreux immunosuppresseurs.

## OBSERVATION

Un patient a vu apparaître des vésicules sur le visage à l'âge de 40 ans au printemps 2011. Il avait pour antécédent une intolérance au glucose, une butée cotyloïdienne droite, une appendicectomie et un tabagisme sevré en 2009, évalué à 10 paquets-années. Quinze ans plus tôt, ce patient avait consommé de l'héroïne mais était désormais sevré avec un traitement substitutif par méthadone. Le patient n'avait pas

d'allergie connue. Il exerçait la profession de chef d'équipe de logistique et était père de trois enfants.

Ses lésions vésiculeuses, à liquide clair et à toit tendu, touchaient uniquement le visage. Elles étaient très prurigineuses et laissaient place à de multiples excoriations (Figure 1). De disposition aspécifique, elles reposaient sur une peau inflammatoire ou non. Plusieurs examens histologiques ont été réalisés entre 2011 et 2016, montrant une dermite bulleuse intense, associée à un infiltrat dermique polymorphe fait de lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. En IFD, on observait des dépôts linéaires d'IgA, d'IgG et de C3, en plus faible quantité, le long de la MB. Les diagnostics de lupus érythémateux bulleux et PB avaient été évoqués, mais les anticorps anti-MB et anti-C7 n'étaient pas mis en évidence en IFI.

L'ensemble des examens complémentaires, répété à plusieurs reprises ne montrait pas d'argument pour un lupus érythémateux systémique. En effet, la numération formule sanguine, la fonction rénale et le bilan d'hémostase étaient normaux. Le bilan auto-immun avec les anticorps anti-nucléaires, anti-DNA natifs et anti-antigènes solubles était négatif. De plus, il ne présentait pas de syndrome des anti-phospholipides (SAPL), ni de protéinurie. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien mettait en évidence une discrète inflammation de la dernière anse iléale et plusieurs adénomégalies mésentériques juxta-centimétriques. La tomographie par émissions de positons (TEP)-scanner était sans particularité. Macroscopiquement, l'endoscopie digestive montrait un érythème modéré de l'iléon sans ulcération, compatible avec une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). En revanche, les études anatomo-pathologiques de biopsies antrale, duodénale, iléale et colique, n'apportaient aucun argument pour une MICI ou une maladie cœliaque. Après 4 ans d'errance diagnostique, une immunofluorescence indirecte sur peau clivée a été réalisée au CHU de Rouen mais cet examen n'était pas contributif.

Sur le plan thérapeutique, le patient était traité par de courtes cures successives de prednisone à 20mg par jour. Le traitement était partiellement efficace avec régression du prurit et des lésions, mais une corticodépendance s'était installée. Il a également bénéficié d'un traitement par dapson. Ce dernier, n'a entraîné qu'une discrète amélioration. Puis un traitement par colchicine à 1mg par jour pendant 3 mois était proposé, sans efficacité sur cette dermatose vésiculeuse. En 2016, le tableau cutané s'était complété par l'apparition de grains de milium associés aux vésicules prurigineuses. Cette dermatose touchait désormais le visage mais également le haut



du tronc, le cou et la région péri-axillaire. Un traitement par ciclosporine a été tenté à 100 mg deux fois par jour pendant 2 mois, mais celui-ci n'a pas été toléré. Un traitement par hydroxychloroquine 400 mg/j associé à l'application d'un dermocorticoïde a été initié, sans succès sur cette dermatose bulleuse.

Six ans après le début de cette dermatose vésiculeuse localisée, le patient a été pris en charge dans le service de dermatologie du CHRU de Nancy. Il présentait toujours des vésicules, à liquide clair, dont certaines étaient excoriées. Des lésions cicatricielles avec des grains de milium et des cicatrices atrophiques étaient visibles. Le patient rapportait un prurit féroce. Nous étions interpellés par la localisation de cette dermatose, qui était limitée au visage, aux oreilles, au cou et à la partie supérieure du thorax (Figure 2). L'hémogramme ne montrait pas d'hyperéosinophilie. Les anticorps anti-MB (anti-BP180 et anti-BP230) et anti-espaces intercellulaires étaient négatifs. Nous n'avons pas mis en évidence d'anticorps anti-C7. Par ailleurs, seuls les anticorps anti-muscle lisse étaient faiblement positifs à 512. Les anticorps anti-transglutaminase étaient également négatifs. De nouvelles biopsies cutanées ont été réalisées. L'examen histologique montrait une dermatose bulleuse jonctionnelle riche en polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. L'épiderme était d'aspect normal. Au centre de la bulle, on notait quelques nécroses kératinocytaires. Le derme superficiel était le siège d'un infiltrat inflammatoire dense, riche en éosinophiles. L'examen en IFD était évocateur d'une PB, devant une fluorescence fine, linéaire et continue d'IgG le long de la jonction, sur le versant épidermique (Figure 3). Au vu de la clinique, le diagnostic de PB était peu compatible (Tableau 1). Les explorations ont donc été poursuivies par un prélèvement cutané, en bordure d'une vésicule, envoyé au CHU de Tours pour une IME. Cet examen mettait en évidence un dépôt très intense d'anti-IgG sous la *lamina densa*, sur les fibrilles d'ancrage (Figures 4 et 5). Nous avons donc conclu à une épidermolyse bulleuse acquise (EBA). De part cette localisation limitée au visage et à la région cervicale, cette dermatose est évocatrice d'une EBA inflammatoire de type pemphigoïde de Brunsting-Perry.

Nous avons à nouveau proposé au patient un traitement par dapsons à 100 mg par jour et l'évolution est tout à fait satisfaisante, avec un recul de six mois (Figure 6).

## DISCUSSION

Nous présentons un cas original d'EBA de type Brunsting-Perry dont le diagnostic a pu être affirmé après un délai de 6 ans, répondant efficacement à la dapsonsone.

Le diagnostic d'EBA est habituellement suspecté devant des vésicules, à toit tendu, sur peau inflammatoire ou non, évoluant vers des cicatrices atrophiques et des grains de milium (1). Les deux examens de première intention dans les dermatoses bulleuses, sont la microscopie optique et l'IFI, montrant respectivement une bulle sous-épidermique associée à un infiltrat dermique modéré et des dépôts d'Ig linéaires le long de la MB. Mais ces examens ne permettent pas de différencier l'EBA de la PB et du lupus érythémateux bulleux (2).

La démarche diagnostique consiste également à rechercher l'antigène cible de la dermatose bulleuse. Classiquement, l'IFI est négative dans l'EBA. Le Roux-Villet et *al.* mettaient en évidence des anticorps anti-MB chez 37% des patients atteints d'EBA (7). Finalement, cet examen présente peu d'intérêt dans l'EBA puisqu'il ne fait pas partie des critères diagnostiques et ne permet pas de différencier l'EBA de la PB. En revanche, la recherche d'anticorps anti-C7, par technique ELISA, est plus pertinente et spécifique d'EBA. Actuellement, les épitopes majeurs de l'EBA sont localisés sur le domaine amino-terminal non collagénique 1 (NC1) du C7 (4). D'autres observations, ont identifié des épitopes sur les domaines carboxy-terminal non collagénique 2 (NC2) et tri-hélicoïdal du C7 (9,10,11). Actuellement, les tests ELISA commercialisés reconnaissent uniquement les domaines NC1 et NC2. L'existence d'épitopes de l'EBA sur le domaine tri-hélicoïdal expliquerait la négativité de cette analyse dans de nombreux cas. On peut suggérer que l'épitope présent chez notre patient se situe sur le domaine collagénique tri-hélicoïdal.

En l'absence d'anticorps circulants, une IFI sur peau clivée doit être réalisée pour distinguer les différentes dermatoses bulleuses sous-épidermiques (3). Cet examen permet de confirmer le diagnostic de PB, avec ces dépôts sur le versant épidermique de la bulle. En revanche, la fixation sur le versant dermique n'est pas spécifique de l'EBA (1). En effet, elle peut s'observer dans le lupus érythémateux bulleux. Il faut tout de même être vigilant car l'étude de Mayuzumi et *al.* montrait des dépôts à la fois sur les versants dermique et épidermique dans 5% des PB (11).

Lorsque l'ensemble des examens de première ligne n'est pas contributif, on peut être amené à demander des examens plus spécifiques, tels que l'IME et l'IFI sur peau

clivée déficiente en C7. Dans cette dernière technique, un défaut d'immunomarquage sur peau déficiente en C7, alors que des dépôts immuns sont visualisés sur peau saine, ou déficiente en laminine, suggère la présence d'anticorps anti-C7 (5). L'utilisation de cette technique reste très limitée par la rareté d'échantillon de peau (2).

Enfin, l'IME permet de visualiser des dépôts immuns sous la *lamina densa* ou dans sa partie inférieure, sur les fibrilles d'ancrage, et reste l'examen de référence dans l'EBA (1).

Dans notre observation, la microscopie optique, l'IFD et l'IFI sur peau clivée ne permettaient pas de poser un diagnostic précis sur cette dermatose bulleuse jonctionnelle. De plus, l'absence d'anticorps circulant a abouti à un retard diagnostique de six ans. L'évolution cicatricielle et l'absence d'hyperéosinophilie n'étaient pas compatibles avec le diagnostic de PB (3). Concernant le diagnostic de lupus bulleux, il ne pouvait pas être retenu en l'absence d'atteinte systémique après 6 ans d'évolution (Tableau 1). De plus, des caractéristiques immuno-histologiques tels qu'un dépôt de mucine dans le derme réticulaire et une vascularite leucocytoclasique n'étaient pas trouvés (12). Le diagnostic d'EBA a finalement été posé suite à la réalisation de l'IME, montrant typiquement des dépôts immuns sous la *lamina densa* et dans sa partie inférieure, le long des fibrilles d'ancrage. Devant la topographie de cette dermatose, limitée au visage, au cou et à la partie supérieure du tronc, nous avons évoqué un sous-type particulier d'EBA inflammatoire : l'EBA de type pemphigoïde de Brunsting-Perry.

Concernant la pemphigoïde de Brunsting-Perry, elle est définie cliniquement par des vésicules, récurrentes, évoluant vers des cicatrices atrophiques, localisées au visage et au cou (13). Certaines formes sont associées à une atteinte muqueuse. L'histologie montre, de manière aspécifique, une bulle sous-épidermique avec des dépôts linéaires d'IgG le long de la JDE.

Dans leur revue de la littérature, Asfour et *al.* regroupaient 60 cas de pemphigoïde de Brunsting-Perry en se basant sur cette définition clinico-histologique (5). Ils mettaient en évidence une cible antigénique dans seulement 11 cas. Les anticorps anti-C7 étaient mis en évidence chez 4 patients alors que les anti-PB180 étaient présents chez 5 patients. Quatre avaient une association de plusieurs anticorps : des anti-BP180 avec des anticorps anti-laminine 332 et/ou des anticorps anti-BP230.

En ce qui concerne l'IME, seuls 6 patients avaient bénéficiés d'une IME car cet examen est peu accessible (5). Quatre avaient des caractéristiques d'EBA (9,14–16), avec des dépôts immuns sur les fibrilles d'ancrage de la *lamina densa*. Dans les deux autres cas, les dépôts d'IgG, de C3 et C4 se situaient dans la *lamina lucida* et à la partie inférieure les kératinocytes basaux pour l'un (17) ; et sur les hémidesmosomes pour l'autre (15). Ces deux derniers cas présentaient donc des caractéristiques de PB en IME.

Lors de sa description initiale, la pemphigoïde de Brunsting-Perry était considérée comme une CP, de par sa localisation limitée au visage et au cou, et son évolution cicatricielle (9). L'émergence de nouvelles techniques, notamment l'IME, l'ELISA et l'Immunoblot, montre que cette dermatose auto-immune sous-épidermique a des caractéristiques de PB ou d'EBA. Actuellement, la classification nosologique de la pemphigoïde de Brunsting-Perry, repose essentiellement sur une description clinique. De plus, le terme « pemphigoïde » prête à confusion. Finalement, les pemphigoïdes de Brunsting-Perry seraient des sous-types d'EBA ou de PB localisées au visage et à la région cervicale. Sur le plan nosologique, nous pouvons suggérer l'utilisation de termes plus adaptés tels que PB « localisée tête et cou » ou EBA « localisée tête et cou ».

Sur le plan thérapeutique, la rareté de la pemphigoïde de Brunsting-Perry ne permet pas la réalisation d'essais contrôlés. La littérature consiste en des cas cliniques ou de petites séries de patients, donc aucune recommandation thérapeutique n'est proposée. De plus, les patients reçoivent habituellement plusieurs traitements rendant difficile l'analyse des données (1).

Dans la série d'Asfour et *al.*, la prise en charge thérapeutique était connue chez 37 des 60 cas de pemphigoïdes de Brunsting-Perry. Parmi les 6 cas compatibles avec le diagnostic de PB (présence d'anticorps anti-BP180 ou clivage dans la *lamina lucida* en IME), quatre étaient traités par topiques, dont deux en monothérapie. L'un avait bénéficié de dermocorticoïdes (18) et le second de tacrolimus en topique (19). Dans les deux autres observations, les dermocorticoïdes étaient associés à une corticothérapie systémique (15) ou à la doxycycline et à la nicotinamide (20). Une corticothérapie générale avait été prescrite dans les deux autres cas évocateurs de PB, en monothérapie pour un patient (21), et en association avec l'azathioprine pour l'autre (22). Aucun patient n'avait été traité par dapsone ou colchicine.

Dans cette même étude, 7 patients avaient un diagnostic compatible avec une EBA suite à la présence d'anticorps anti-C7, des dépôts immuns sur le versant dermique en IFI, ou un clivage dans le *lamina densa* en microscopie électronique. Un traitement systémique était nécessaire chez 6 des 7 patients. Dans 4 cas, les patients avaient bénéficié de corticothérapie générale (9,16,23,24), dont un seul cas en monothérapie. La dapsonsone était prescrite chez 2 patients (9,25) et la colchicine chez seulement un patient (26).

Certains cas nécessitaient une escalade thérapeutique, notamment ceux ayant des caractéristiques d'EBA et d'autres étaient traités par dermocorticoïdes. Notre patient atteint d'une EBA, a bénéficié de nombreux traitements lors des 6 années d'errance diagnostic. La corticothérapie locale s'était avérée inefficace. En revanche, la dapsonsone à 100mg par jour, a permis une régression des lésions, avec un recul de six mois.

La prise en charge thérapeutique de ces formes « localisées tête et cou » pourrait s'avérer différente selon les anticorps présents et le niveau de clivage. Effectivement, la classification de ces dermatoses bulleuses « localisées tête et cou » en sous-type d'EBA ou de PB paraît pertinente pour mettre en place un traitement adapté. Face à une EBA « localisée tête et cou », il serait préférable d'instaurer un traitement systémique, tel que la dapsonsone associée ou non à une corticothérapie systémique ou à la colchicine. En revanche l'utilisation des dermocorticoïdes en monothérapie, serait raisonnable devant une PB « localisée tête et cou ».

## CONCLUSION

Nous rapportons un cas EBA de type pemphigoïde de Brunsting-Perry diagnostiquée par IME, 6 ans après l'apparition des premières vésicules du visage et d'évolution favorable sous dapsonsone. La pemphigoïde de Brunsting-Perry peut présenter des caractéristiques immunologiques de pemphigoïde bulleuse ou d'EBA, remettant en cause la classification nosologique de cette dermatose bulleuse. L'utilisation du terme « localisée tête et cou » paraît plus adapté pour ces types particuliers d'EBA et de PB. De plus, le fait de classer ces dermatoses bulleuses « localisée tête et cou », aurait un impact sur la prise en charge thérapeutique. Nous proposons d'adapter le traitement selon l'antigène cible mis en évidence : dermocorticoïdes dans les formes compatibles avec une PB ou traitement systémique de l'EBA.

## Références :

1. Caux F. Diagnosis and clinical features of epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatol Clin.* 2011;29:485-91.
2. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol.* 2012;30:60-9.
3. Bernard P, Bédane C. Dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques. EMC - Dermatol. 2011;6:1-17.
4. Lapiere JC, Woodley DT, Parente MG, Iwasaki T, Wynn KC, Christiano AM, et al. Epitope mapping of type VII collagen. Identification of discrete peptide sequences recognized by sera from patients with acquired epidermolysis bullosa. *J Clin Invest.* 1993;92:1831-9.
5. Asfour L, Chong H, Mee J, Groves R, Singh M. Epidermolysis bullosa acquisita (Brunsting-Perry pemphigoid variant) localized to the face and diagnosed with antigen identification using skin deficient in type VII collagen. *Am J Dermatopathol.* 2017;39:90-6.
6. Kim JH, Kim YH, Kim S-C. Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:307-12.
7. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Heller M, Hamel-Teillac D, Joly P, Lievre N et al. Epidermolysis bullosa acquisita: a clinical, histological and immunological study of 39 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:S71-2.
8. Gammon WR, Briggaman RA, Woodley DT, Heald PW, Wheeler CE. Epidermolysis bullosa acquisita : a pemphigoid-like disease. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11:820-32.
9. Joly P, Ruto F, Thomine E, Delpech A, Balguerie X, Tron F, et al. Brunsting-Perry cicatricial bullous pemphigoid: a clinical variant of localized acquired epidermolysis bullosa? *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:89-92.
10. Saleh MA, Ishii K, Kim Y-J, Murakami A, Ishii N, Hashimoto T, et al. Development of NC1 and NC2 domains of type VII collagen ELISA for the diagnosis and analysis of the time course of epidermolysis bullosa acquisita patients. *J Dermatol Sci.* 2011;62:169-75.
11. Mayuzumi M, Akiyama M, Nishie W, Ukae S, Abe M, Sawamura D, et al. Childhood epidermolysis bullosa acquisita with autoantibodies against the noncollagenous 1 and 2 domains of type VII collagen: case report and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2006;155:1048-52.
12. Elqatni M, Fatihi J, Sekkach Y, Hammi S, Ameziane T, Abouzahir A, et al. Des lésions bulleuses. *Rev Med Interne.* 2010;31:863-4.
13. Brunsting LA, Perry HO. Benign pemphigoid; a report of seven cases with chronic, scarring, herpetiform plaques about the head and neck. *AMA Arch Derm.* 1957;75:489-501.
14. Choi GS, Lee ES, Kim SC, Lee S. Epidermolysis bullosa acquisita localized to the face. *J Dermatol.* 1998;25:19-22.
15. Kurzhals G, Stolz W, Maciejewski W, Karpati S, Meurer M, Breit R. Localized cicatricial pemphigoid of the Brunsting-Perry type with transition into disseminated cicatricial pemphigoid. Report of a case proved by preembedding immunogold electron microscopy. *Arch Dermatol.* 1995;131:580-5.
16. Minato H, Ishii N, Fukuda S, Wakasa T, Wakasa K, Sogame R, et al. Heterogeneity of Brunsting-Perry type pemphigoid: a case showing blister formation at the lamina lucida, immune deposition beneath the lamina densa and autoantibodies against the 290-kD polypeptide along the lamina densa. *J Dermatol.* 2011;38:887-92.

17. Murata Y, Tani M, Kumano K. Localized chronic pemphigoid of Brunsting-Perry. Ultrastructural localization of IgG and complement components. *Arch Dermatol.* 1983;119:921-4.
18. Jedlickova H, Niedermeier A, Zgařarová S, Hertl M. Brunsting-Perry pemphigoid of the scalp with antibodies against laminin 332. *Dermatol Basel Switz.* 2011;222:193-5.
19. Demitsu T, Kakurai M, Yoneda K, Iida E, Takada M, Hiratsuka Y, et al. Localized pemphigoid (Brunsting-Perry type) with IgG antibody to BP180 NC16a domain resembling lupus erythematosus successfully treated with topical tacrolimus therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:79-80.
20. Daito J, Katoh N, Asai J, Ueda E, Takenaka H, Ishii N, et al. Brunsting-Perry cicatricial pemphigoid associated with autoantibodies to the C-terminal domain of BP180. *Br J Dermatol.* 2008;159:984-6.
21. Takeichi S, Kubo Y, Arase S, Hashimoto T, Ansai S-I. Brunsting-Perry type localized bullous pemphigoid, possibly induced by furosemide administration and sun exposure. *Eur J Dermatol.* 2009;19:500-3.
22. García-Martín P, Fraga J, Hashimoto T, García-Diez A. Brunsting-Perry-type cicatricial pemphigoid with IgG autoantibodies to LAD-1. *Br J Dermatol.* 2014;170:743-5.
23. Kurzhals G, Stolz W, Meurer M, Kunze J, Braun-Falco O, Krieg T. Acquired epidermolysis bullosa with the clinical feature of Brunsting-Perry cicatricial bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1991;127:391-5.
24. Lee CW, Jun KM. Epidermolysis bullosa acquisita presenting with localized facial blisters. *Clin Exp Dermatol.* 1992;17:363-5.
25. Leenutaphong V, von Kries R, Plewig G. Localized cicatricial pemphigoid (Brunsting-Perry): electron microscopic study. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:1089-93.
26. Tanaka H, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T, Hiramoto K, Harada T, Kawachi Y, et al. A novel variant of acquired epidermolysis bullosa with autoantibodies against the central triple-helical domain of type VII collagen. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* 1997;77:623-32.

## Figures :

### **Figure 1 : Photographies d'érosions post-vésiculeuses, du visage et du cou en 2015.**

a. Photographie du visage de face : multiples érosions des joues, sur peau non inflammatoire. b. Photographie du visage de profil : vésicules à toit tendu du sillon naso-génien associées à des grains de milium et des érosions de la pommette. c. Photographie de l'oreille gauche : nombreux grains de milium sur l'hélix et le lobule de l'oreille. d. Photographie de la partie supérieure du tronc, de face : érosions faisant suite à des vésicules dans les régions cervicale et scapulaire.

### **Figure 2 : Photographies d'évolution des érosions post-vésiculeuse en 2017.**

a. Photographie du tronc de face : extension des lésions vésiculeuses et excoriées, à la région péri-axillaire. b. Photographie du visage, de profil : érosions de quelques millimètres du visage et du cou, associées à des lésions de grattage. c. Photographie de la région sus-claviculaire, de face : érosions et croutes reposant sur une peau inflammatoire, érythémateuse.

### **Figure 3 : Histologie d'une vésicule du cou et immunofluorescence directe en peau péri-lésionnelle.**

a. Bulle sous-épidermique et infiltrat dermique riche en éosinophiles en microscopie optique. b. Dépôts linéaires d'IgG, à la jonction dermo-épidermique en immunofluorescence directe.

### **Figure 4 : Immunomicroscopie électronique, utilisant des anticorps anti-IgG.**

a,b,c et d : Immunomarquage très intense et continue de dépôts d'IgG sous la *lamina densa*, sur les fibrilles d'ancrage.

### **Figure 5 : Immunomicroscopie électronique sur biopsie cutanée de la région cervicale, avec anticorps anti-IgA, anti-IgM, anti-IgG et anti-C3.**

a. Absence de marquage des anti-IgA. b. Absence de marquage des anti-C3. c. Marquage des IgG interrompu sous les mélanocytes, montrant bien la spécificité kératinocytaire de l'antigène recherché. d. Absence de marquage des anti-IgM.

### **Figure 6 : Photographies du visage 3 mois après le début du traitement par dapsons à 100mg par jour.**

a. Photographie du visage de face : cicatrisation des érosions post-vésiculeuses, absence de vésicule. b. Photographie du visage de profil : persistance de grain de milium sur le bord libre de l'oreille.



Tableaux :

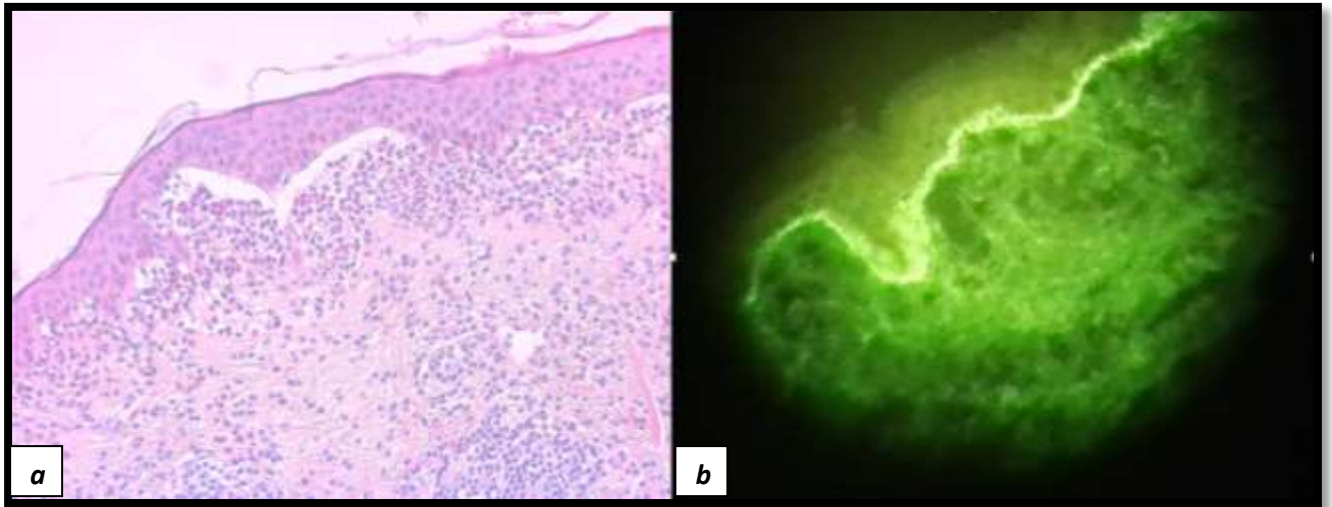
**Tableau 1 : Tableau comparatif des caractéristiques cliniques, biologiques et immunohistologiques de l'EBA de type Brunsting-Perry, de la pemphigoïde bulleuse et du lupus bulleux.** (Identification en gras des signes présents chez notre patient. EBA : Epidermolyse bulleuse acquise, Ig : Immunoglobuline, PNN : Polynucléaires neutrophiles, SAPL : Syndrome des anticorps anti-phospholipides, C : Complément, ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay)



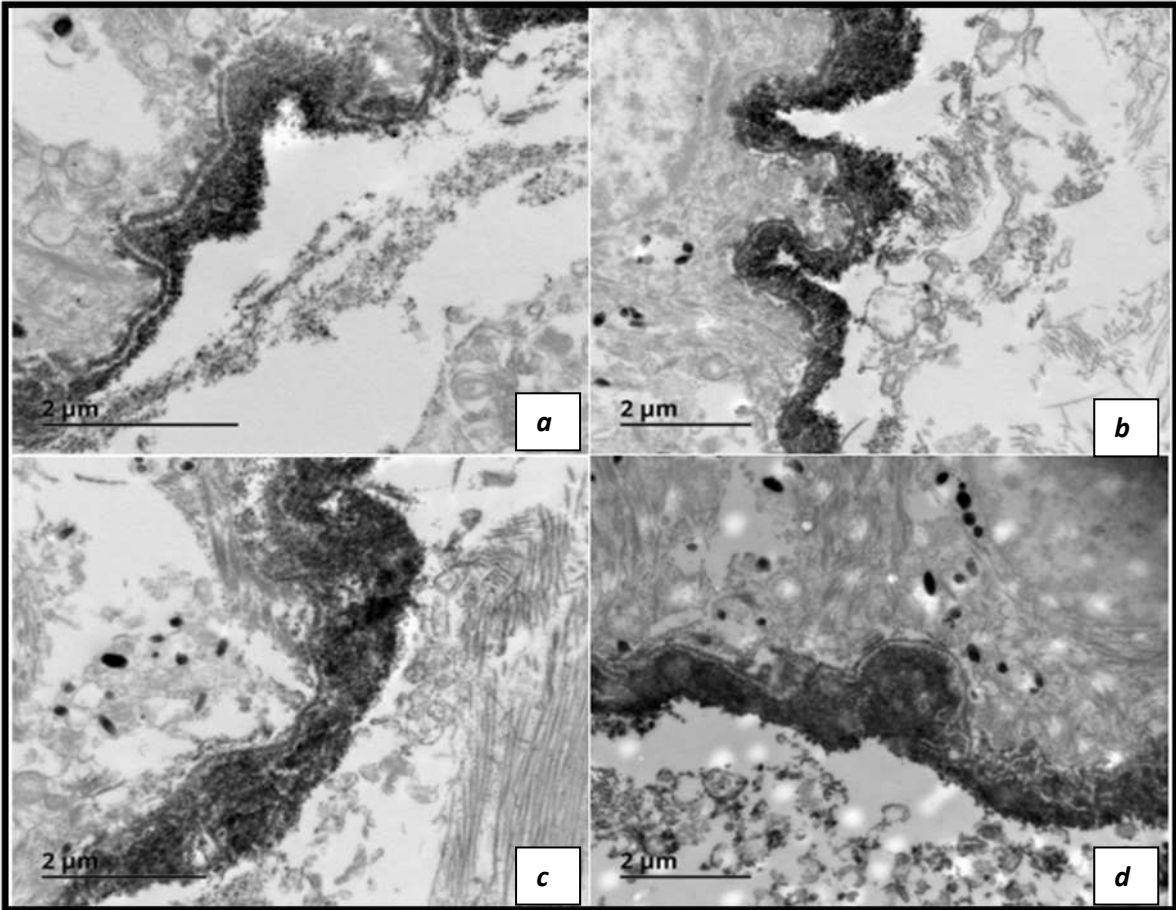
**Figure 1 : Photographies d'érosions post-vésiculeuses, du visage et du cou en 2015.** a. Photographie du visage de face : multiples érosions des joues, sur peau non inflammatoire. b. Photographie du visage de profil : vésicule à toit tendu du sillon naso-génien, associés à des grains de milium et des érosions de la pommette. c. Photographie de l'oreille gauche : nombreux grains de milium sur l'hélix et le lobule de l'oreille. d. Photographie de la partie supérieure du tronc, de face : érosions faisant suite à des vésicules dans les régions cervicale et scapulaire.



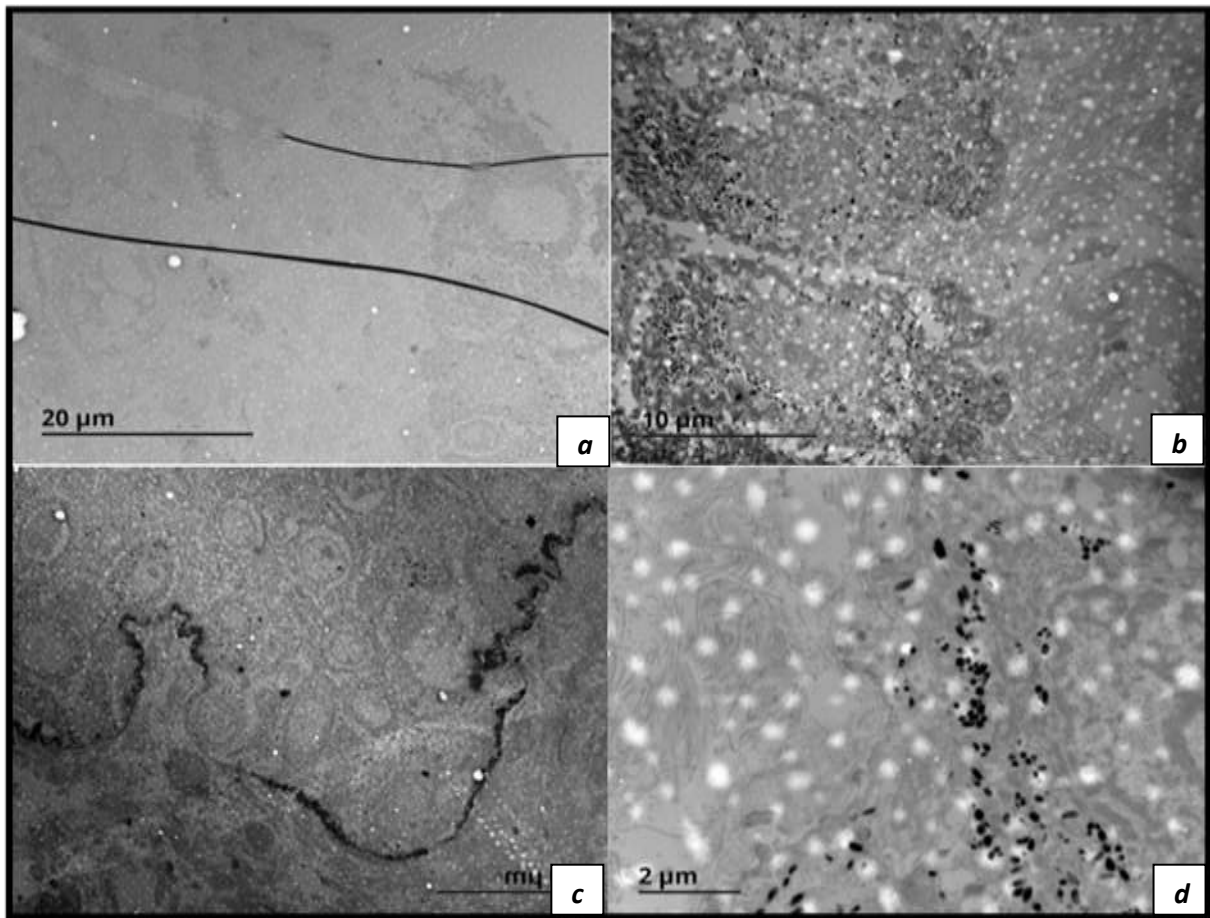
**Figure 2 : Photographies d'évolution des érosions post-vésiculeuse en 2017.** a. Photographie du tronc de face : extension des lésions vésiculeuses et excoriées, à la région péri-axillaire. b. Photographie du visage, de profil : érosions de quelques millimètres du visage et du cou, associées à des lésions de grattage. c. Photographie de la région sus-claviculaire, de face : érosions et croutes reposant sur une peau inflammatoire, érythémateuse.



**Figure 3 : Histologie d'une vésicule du cou et immunofluorescence directe en peau péri-lésionnelle. a. Bulle sous-épidermique et infiltrat dermique riche en éosinophiles en microscopie optique. b. Dépôts linéaires d'IgG, à la jonction dermo-épidermique en immunofluorescence directe.**



*Figure 4 : Immunomicroscopie électronique, réalisée dans la région cervicale, en peau inflammatoire, avec des anticorps anti-IgG. a,b,c et d : Immunomarquage très intense et continu de dépôts d'IgG sous la lamina densa, sur les fibrilles d'ancrage.*



*Figure 5 : Immunomicroscopie électronique sur biopsie cutanée de la région cervicale, avec anticorps anti-IgA, anti-IgM, anti-IgG et C3. a. Absence de marquage des anti-IgA. b. Absence de marquage des anti-C3. c. Marquage des IgG interrompu sous les mélanocytes, montrant bien la spécificité kératinocytaire de l'antigène recherchée. d. Absence de marquage des anti-IgM.*



*Figure 6 : Photographies du visage 3 mois après le début du traitement par dapsons à 100mg par jour. a. Photographie du visage de face : cicatrisation des érosions post-vésiculeuses, absence de vésicule. b. Photographie du visage de profil : persistance de grain de milium sur le bord libre de l'oreille.*

Tableau 1 : Tableau comparatif des caractéristiques cliniques, biologiques et immuno-histologiques de l'épidermolyse bulleuse acquise de type Brunsting-Perry, de la pemphigoïde bulleuse et du lupus bulleux. (Identification en gras des signes présents chez notre patient. EBA : Epidermolyse bulleuse acquise, Ig : Immunoglobuline, PNN : Polynucléaires neutrophiles, SAPL : Syndrome des anticorps anti-phospholipides, C : Complément, ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay)

	EBA de type Brunsting-Perry	Pemphigoïde bulleuse	Lupus érythémateux bulleux
Clinique	<b>Vésico-bulles à toit tendu, sur peau inflammatoire ou non</b> <b>Cicatrices atrophiques</b> <b>Kystes milium</b>	<b>Bulles à toit tendu, sur peau inflammatoire ou non</b> Pas de cicatrice	<b>Bulles ou des vésiculobulles, parfois regroupées en bouquets, sur peau saine</b> Pas de cicatrice
Age moyen de début	<b>40-50 ans</b>	70-80 ans	20-30 ans
Topographie	<b>Tête, cou, partie supérieure du tronc</b>	Tronc, les grands plis	<b>Zones photoexposées, partie supérieure du tronc, régions sus-claviculaire et axillaire</b>
Biologie	/	Hyperéosinophilie	Cytopénie, protéinurie, insuffisance rénale
Signes associés	<b>Aucun</b>	<b>Aucun</b>	Photosensibilité Atteinte systémique : fièvre, néphropathie, SAPL, polyarthralgies, séríte
Histologie	<b>Bulles sous-épidermiques</b> <b>Infiltrat inflammatoire dermique de polynucléaires neutrophiliques +/- éosinophiles</b>	<b>Bulles sous-épidermiques</b> <b>Infiltrat inflammatoire dermique de polynucléaires neutrophilique (PNN) et éosinophiles</b>	<b>Bulles sous-épidermiques</b> <b>Infiltrat dermique superficiel de PNN, de lymphocytes et d'éosinophiles</b> Présence de mucine dans le derme réticulaire
Immunofluorescence directe	<b>Dépôts linéaires jonctionnels d'IgG +/- IgA, IgM et C3</b>	<b>Dépôts linéaires jonctionnels d'IgG +/- IgA, IgM et C3</b>	<b>Dépôts jonctionnels d'immunoglobulines (IgG, A ou M) et/ou de compléments (C1q, C3)</b> Vascularite leucocytoclasique
Immunofluorescence indirecte	Anticorps anti-membrane basale peu fréquent	Anticorps anti-membrane basale	<b>Négative</b>
Test ELISA	Anticorps anti-collagène VII, anti-BP180, anti-BP230, anti-laminine 332	Anticorps anti-BP180, anti-BP230	Anticorps anti-collagène VII



## CONCLUSION ET PERCEPTIVES

Dans notre observation, l'IME a permis de poser un diagnostic précis pour cette dermatose bulleuse jonctionnelle évoluant depuis de nombreuses années. En effet, l'IME s'impose comme l'examen de référence dans l'EBA, en objectivant des dépôts immuns sous la *lamina densa*, ou dans sa partie inférieure, au niveau des fibrilles d'ancrage. Mais, nous nous interrogeons sur la place de l'IME dans le diagnostic des autres dermatoses bulleuses auto-immunes : doit-elle être réalisée de manière systématique ou cas de d'échec des autres tests diagnostiques ? La réalisation d'une IME modifie-t-elle la prise en charge thérapeutique du patient ?

Dans leur étude prospective, Prost et *al.* étudiaient 32 cas de dermatoses bulleuses jonctionnelles, dont 14 PB, une pemphigoïde gestationnelle, 3 CP, 3 EBA et 11 dermatoses bulleuses jonctionnelles auto-immunes « inclassables » (35). L'IME permettait d'observer des dépôts sur le versant dermique de la JDE chez 33% des patients, alors que l'IFI sur peau clivée les mettait en évidence chez seulement 13 % des patients. L'IME serait donc plus performante que l'IFI sur peau clivée. Chez deux patients du groupe « inclassables », le diagnostic d'EBA a été porté suite à la présence de dépôts immuns sous la *lamina densa* en IME. Une corrélation entre la localisation d'IgG et de C3 sur le versant dermique, et la formation de cicatrices atrophiques, kystes milium ou érosions muqueuses était également observée. Cependant, l'IME n'a pas permis de poser de diagnostic précis dans les neuf autres cas « inclassables ».

Dans les PB, l'IME objective des dépôts immuns au sein de la *lamina lucida* (35) et sous les kératinocytes basaux (36). Il existe peu d'études dans la littérature qui se sont intéressées à l'IME dans la PB. En effet, Vaillant et *al.* proposent des critères cliniques pour le diagnostic de PB. La présence de 3/4 des critères cliniques suivants : absence d'atteinte du visage, absence de lésion muqueuse, absence de cicatrice atrophique et un âge supérieur à 70 ans, avait une valeur prédictive de 95% (37). L'histologie et l'IFD sont les examens de référence. La présence d'anticorps anti-MB, notamment d'anti-PB 180 et 230, conforte souvent le diagnostic (38). En cas de difficultés diagnostiques, la localisation des dépôts immuns sur le versant épidermique en IFI sur peau clivée, permet de différencier la PB de l'EBA. Dans les

PB de l'enfant, l'IME était similaire à la forme adulte, malgré le fait que la clinique soit quelque peu différente. En effet, les PB pédiatriques touchent plus fréquemment les muqueuses, le visage, les paumes et les plantes (36,39). Le diagnostic de PB repose sur la clinique, l'immuno-histologie et l'IFI. Finalement, l'IME pourrait s'avérer nécessaire en cas d'échec thérapeutique des dermocorticoïdes. Cet examen permettrait de diagnostiquer des d'EBA de type PB, considérées et traitées à tort comme des PB.

Concernant la CP, l'IFD est moins sensible que dans la PB ; en effet des dépôts d'IgG et de C3 sont présents dans 80 à 97% des cas. De plus, l'IFI est positive dans seulement 26 à 36% des cas, rendant parfois le diagnostic difficile (40). En IME, les dépôts immuns se localisent dans la *lamina lucida* et/ou dans la *lamina densa*. Bernard et *al.* ont réalisé des IME chez 11 patients atteints de CP : tous présentaient des dépôts immuns dans la *lamina densa* et 9 d'entre eux présentaient également un marquage au sein de la *lamina lucida* (41). De plus, chez deux patients, l'IME montrait des dépôts sur les fibrilles d'ancrage, suggérant deux cas d'EBA de forme muqueuse, prises à tort pour des CP. Par ailleurs, les résultats en IME étaient concordants entre les prélèvements cutanés et muqueux.

Dans les cas de pemphigoïdes cicatricielles anti-épiligrine, l'IFI sur peau clivée montre une immunofluorescence sur le versant dermique, tout comme dans l'EBA. Jonkman et *al.* rapportaient un cas d'EBA inflammatoire de forme muqueuse diagnostiquée grâce à l'IME. En effet, le patient avait des anticorps anti-C7 et anti-laminine 5 à l'IFI et en immunoblot, ne permettant pas de distinguer une EBA d'une CP anti-épiligrine (42).

La réalisation d'une IME pour le diagnostic de PB et de CP ne paraît pas pertinente puisque qu'il existe d'autres techniques plus performantes et plus accessibles. De plus, l'immunomarquage au sein de la *lamina densa* et/ou de la *lamina lucida* n'est pas spécifique de ces dermatoses bulleuses (Tableau 3). En revanche, cet examen pourrait permettre de distinguer les pemphigoïdes bulleuses et cicatricielles, des EBA de forme inflammatoire.

Dans le lupus érythémateux bulleux, les manifestations systémiques peuvent apparaître plusieurs mois après les lésions cutanées. L'histologie et l'IFD partagent de nombreuses similitudes avec l'EBA et la PB (43). Par ailleurs, l'antigène cible du lupus bulleux, est le C7, tout comme dans l'EBA. Dans leur série de 128 lupus érythé-

mateux bulleux, De Risi-Pugliese et *al.* mettaient en évidence des anticorps anti-C7 dans 69% des cas (44). En IME, l'immunomarquage se localise sous la *lamina densa*, puisque le C7 est la cible antigénique de ces deux dermatoses bulleuses. Cet examen peut être utile pour différencier le lupus bulleux d'une PB. En revanche, l'EBA et le lupus érythémateux bulleux pourront être confondus.

Dans leur étude, Vogedel et *al.* ont observé les patrons des dépôts immuns dans 157 cas de dermatoses bulleuses sous-épidermiques, en IFD. Trois patrons étaient identifiés : linéaire pur, dentelé en U et dentelé en N (45). Chez 27 patients, ils observaient un patron dentelé en U correspondant à une EBA ou un lupus érythémateux bulleux, avec une spécificité de 100%. Le diagnostic d'EBA ou de lupus bulleux était confirmé par IME dans ces 27 cas. Effectivement, les dermatoses bulleuses ciblant le C7, pouvaient être différenciées de la PB, de la CP et de la dermatose à IgA linéaires. Cette analyse permettait également de différencier l'EBA, des pemphigoïdes anti-p200 et pemphigoïdes cicatricielles anti-épiligrine, alors que l'IFI sur peau clivée, avec des dépôts sur le versant dermique, ne distingue pas ces trois dermatoses bulleuses jonctionnelles. L'IFD, avec étude des patrons des dépôts immuns, pourrait donc remplacer l'IME dans l'EBA. De plus, cette technique est bien plus accessible et moins onéreuse.

Concernant la pemphigoïde gestationnelle (PG), la dermatite herpétiforme (DH) et la dermatose à IgA linéaires, l'IME ne semble pas intéressante puisque leurs caractéristiques cliniques et/ou immuno-histologiques permettent de les différencier des autres dermatoses bulleuses jonctionnelles (45). En effet, la PG survient au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse ou pendant le post-partum et se localise préférentiellement dans la région péri-ombilicale. Le contexte particulier permet de la différencier de la PB, alors que l'immuno-histologie est semblable dans ces dermatoses (Tableau 3). Enfin, les dépôts d'IgA, granuleux sur les papilles dermiques et linéaires le long de la JDE sont respectivement spécifiques de la DH et de la dermatose à IgA linéaires. Effectivement, Alonso et *al.* montraient une sensibilité de 92,4% de l'IFD dans la DH (46). La dermatose à IgA linéaires pourrait être confondue avec l'EBA inflammatoire, de type IgA linéaires. Cependant, l'étude des patrons en IFD permettait de bien distinguer l'EBA à IgA linéaires avec une disposition spécifique en U dentelé des dépôts immuns (45).

En ce qui concerne la pemphigoïde de Brunsting-Perry, la place de l'IME n'est pas clairement définie étant donné le peu de cas décrits dans la littérature. Au sein des 60 cas de pemphigoïde de Brunsting-Perry rapportés par Asfour et *al.*, seuls 6 patients avaient bénéficié d'une IME (4). Quatre d'entre eux avaient des caractéristiques d'EBA (7,9,47,48), avec des dépôts immuns sur les fibrilles d'ancrage de la *lamina densa*.

Dans les deux autres cas où l'IME n'était pas caractéristique d'EBA, les dépôts immuns se situaient dans la *lamina lucida* et à la partie inférieure les kératinocytes basaux, le long des hémidesmosomes (12,49). A la différence de la PB, le complément était également mis en évidence dans le derme. Murata et *al.* supposaient que cette localisation particulière du complément, explique la présence de cicatrices atrophiques, caractéristiques de la pemphigoïde de Brunsting-Perry (49).

Mais dans cette étude, l'IME ne permettait pas de diagnostiquer des cas supplémentaires d'EBA. En effet, l'IFI sur peau clivée montrait des dépôts immuns sur le versant dermique, suggérant le diagnostic d'EBA, chez six patients (7,9,47,48,50,51). Parmi ces observations, trois avaient également des anticorps anti-C7 circulants (48,50,51).

On peut supposer que la pemphigoïde de Brunsting-Perry appartient à un groupe hétérogène de dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques. Le clivage peut se situer dans la *lamina densa* ou dans la *lamina lucida* (4). En effet, le clivage dans la *lamina lucida* s'apparente à la PB alors que s'il est localisé dans la *lamina densa*, cela évoque plutôt une EBA (48). L'IME pourrait donc permettre de distinguer ces différentes formes de pemphigoïdes de Brunsting-Perry et d'adapter le traitement. En revanche, nous ne pouvons pas retenir de caractéristiques immuno-électroniques aidant au diagnostic de pemphigoïde de Brunsting-Perry.

De plus, la localisation limitée à la tête, au cou et parfois à la partie supérieure du tronc n'est pas expliquée. Certains auteurs suggèrent la présence d'antigènes spécifiques uniquement exprimés le long de la MB de ces parties du corps (21). Mais ces épitopes ne sont pas connus à ce jour. On peut suggérer la réalisation des diverses explorations (IFD et IFI sur peau clivée, IME) en peau saine sur les parties du corps concernées ou non par la pemphigoïde de Brunsting-Perry.

Sur le plan thérapeutique, l'IME réalisée chez notre patient n'a finalement pas modifié notre prise en charge. En effet, nous lui avons à nouveau prescrit de la dapsonsone. Cet examen pourrait modifier le traitement dans les cas d'EBA inflammatoires traitées initialement à tort comme des PB, CP ou dermatoses à IgA linéaires (52). Effectivement, la PB est traitée par des dermocorticoïdes en première intention, qui ne font pas partie des traitements recommandés dans l'EBA. Dans la CP et la dermatose à IgA linéaires, un traitement par dapsonsone est recommandé, parfois associé à la corticothérapie générale. Cependant, il n'est pas recommandé d'associer ce traitement à la colchicine (38).

Dans une série de 128 lupus érythémateux bulleux, De Risi-Pugliese et *al.* montraient une efficacité de la dapsonsone dans 90 % des cas (44). En seconde intention, la corticothérapie systémique était associée à la dapsonsone, avec une efficacité dans 56% des cas. Les traitements de première intention dans l'EBA et le lupus bulleux sont donc similaires. Le fait de diagnostiquer une EBA à l'IME, dans le cadre d'un lupus érythémateux bulleux sans atteinte systémique initiale, ne modifierait donc pas la prise en charge thérapeutique.

Pour conclure, l'IME reste l'examen de référence pour le diagnostic d'EBA, surtout dans les formes d'EBA inflammatoires fréquemment confondues avec d'autres dermatoses bulleuses jonctionnelles. Cependant, l'IME pourrait être remplacée par l'IFD avec analyse fine des patrons, pour différencier l'EBA et le lupus bulleux des autres dermatoses bulleuses jonctionnelles. Sur le plan thérapeutique, l'IME pourrait entraîner une modification de prise de charge essentiellement suite au diagnostic d'EBA, dans le cadre d'une suspicion initiale de PB. Concernant la pemphigoïde de Brunsting-Perry, la place de l'IME reste à définir après l'étude d'un plus grand nombre de cas. Cet examen pourrait expliquer à l'avenir la topographie limitée de cette dermatose et son polymorphisme.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Caux F. Diagnosis and clinical features of epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatol Clin.* 2011;29:485-91.
2. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol.* 2012;30:60-9.
3. Kim JH, Kim YH, Kim S-C. Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:307-12.
4. Asfour L, Chong H, Mee J, Groves R, Singh M. Epidermolysis bullosa acquisita (Brunsting-Perry pemphigoid variant) localized to the face and diagnosed with antigen identification using skin deficient in type VII collagen. *Am J Dermatopathol.* 2017;39:90-6.
5. Bernard P, Bédane C. Dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques. EMC - Dermatol. 2011;6:1-17.
6. Brunsting LA, Perry HO. Benign pemphigoid; a report of seven cases with chronic, scarring, herpetiform plaques about the head and neck. *AMA Arch Derm.* 1957;75:489–501.
7. Kurzhals G, Stolz W, Meurer M, Kunze J, Braun-Falco O, Krieg T. Acquired epidermolysis bullosa with the clinical feature of Brunsting-Perry cicatricial bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1991;127:391-5.
8. Gammon WR, Briggaman RA, Woodley DT, Heald PW, Wheeler CE. Epidermolysis bullosa acquisita : a pemphigoid-like disease. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11:820-32.
9. Joly P, Ruto F, Thomine E, Delpech A, Balguerie X, Tron F, et al. Brunsting-Perry cicatricial bullous pemphigoid: a clinical variant of localized acquired epidermolysis bullosa? *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:89-92.
10. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol.* 1995;131:48-52.
11. Loget JPM, Plée J, Barbe C, Duvert-Lehembre S, Couraud A, Bedane C, et al. Évaluation de l'incidence et de la répartition des différentes dermatoses bulleuses auto-immunes dans 3 régions françaises par le registre REGIBUL (2010–2014). *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2015;142:511.
12. Kurzhals G, Stolz W, Maciejewski W, Karpati S, Meurer M, Breit R. Localized cicatricial pemphigoid of the Brunsting-Perry type with transition into disseminated cicatricial pemphigoid. Report of a case proved by preembedding immunogold electron microscopy. *Arch Dermatol.* 1995;131:580-5.
13. Chen M, Doostan A, Bandyopadhyay P, Remington J, Wang X, Hou Y, et al. The cartilage matrix protein subdomain of type VII collagen is pathogenic for epidermolysis bullosa acquisita. *Am J Pathol.* 2007;170:2009-18.

14. Chen M, O'Toole EA, Sanghavi J, Mahmud N, Kelleher D, Weir D, et al. The epidermolysis bullosa acquisita antigen (type VII collagen) is present in human colon and patients with crohn's disease have autoantibodies to type VII collagen. *J Invest Dermatol.* 2002;118:1059-64.
15. Lohi J, Leivo I, Tani T, Kiviluoto T, Kivilaakso E, Burgeson RE, et al. Laminins, tenascin and type VII collagen in colorectal mucosa. *Histochem J.* 1996;28:431-40.
16. Stewart MI, Woodley DT, Briggaman RA. Epidermolysis bullosa acquisita and associated symptomatic esophageal webs. *Arch Dermatol.* 1991;127:373-7.
17. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Heller M, Hamel-Teillac D, Joly P, Lievre N et al. Epidermolysis bullosa acquisita: a clinical, histological and immunological study of 39 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:71-72.
18. Furue M, Iwata M, Yoon HI, Kubota Y, Ohto H, Kawashima M, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: clinical response to plasma exchange therapy and circulating anti-basement membrane zone antibody titer. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:873-8.
19. Schmidt T, Hoch M, Lotfi Jad S s., Solimani F, Di Zenzo G, Marzano A v., et al. Serological diagnostics in the detection of IgG autoantibodies against human collagen VII in epidermolysis bullosa acquisita – a multicenter analysis. *Br J Dermatol.* 2017;In press.
20. Wozniak K, Hashimoto T, Ishii N, Koga H, Huczek M, Kowalewski C. Fluorescence overlay antigen mapping using laser scanning confocal microscopy differentiates linear IgA bullous dermatosis from epidermolysis bullosa acquisita mediated by IgA. *Br J Dermatol.* 2013;168:634-8.
21. Sato-Shibuya M, Dainichi T, Egawa G, Honda T, Otsuka A, Ishii N, et al. Case with Brunsting-Perry-like localized subepidermal blister formations and immunoglobulin G antibodies against unidentified basement membrane zone antigen. *J Dermatol.* 2016;43:426-8.
22. Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, et al. Epidermolysis bullosa acquisita: what's new ? *J Dermatol.* 2010;37:220-30.
23. Adachi A, Komine M, Suzuki M, Murata S, Hirano T, Ishii N, et al. Oral colchicine monotherapy for epidermolysis bullosa acquisita: mechanism of action and efficacy. *J Dermatol.* 2016;43:1389-91.
24. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:859-877.
25. Intong LRA, Murrell DF. Management of epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatol Clin.* 2011;29:643-7.
26. Crow LL, Finkle JP, Gammon WR, Woodley DT. Clearing of epidermolysis bullosa acquisita with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:937-42.
27. Tu J, Kumarasinghe K. Epidermolysis bullosa acquisita with moderate to severe dysphagia due to esophageal strictures. *Indian J Dermatol.* 2011; 56: 224–227.
28. Naveed S. Mycophenolate (MMF) in the treatment of epidermolysis bullosa acquisita (EBA) long-term follow-up. *JAAD Case Rep.* 2015; 1: 321–323

29. Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, Khumalo N. Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003
30. Kim JH, Lee SE, Kim S-C. Successful treatment of epidermolysis bullosa acquisita with rituximab therapy. *J Dermatol*. 2012;39:477-9.
31. Cavailles A, Balme B, Gilbert D, Skowron F. Successful use of combined corticosteroids and rituximab in the treatment of recalcitrant epidermolysis bullosa acquisita. *Ann Dermatol Venerol*. 2009;136:795-9.
32. Baroudjian B, Le Roux-Villet C, Bréchnignac S, Alexandre M, Caux F, Prost-Squarcioni C, et al. Long-term efficacy of extracorporeal photochemotherapy in a patient with refractory epidermolysis bullosa acquisita. *Eur J Dermatol*. 2012;22:795-7.
33. Oktem A, Akay BN, Boyvat A, Kundakci N, Erdem C, Bostancı S, et al. Long-term results of rituximab-intravenous immunoglobulin combination therapy in patients with epidermolysis bullosa acquisita resistant to conventional therapy. *J Dermatol Treat*. 2017;28:50-4.
34. Kolesnik M, Becker E, Reinhold D, Ambach A, Heim MU, Gollnick H, et al. Treatment of severe autoimmune blistering skin diseases with combination of protein A immunoabsorption and rituximab: a protocol without initial high dose or pulse steroid medication. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:771-80.
35. Prost C, Labeille B, Chaussade V, Guillaume J-C, Martin N, Dubertret L. Immunoelectron microscopy in subepidermal autoimmune bullous diseases: a Prospective study of IgG and C3 bound *In vivo* in 32 patients. *J Invest Dermatol*. 1987;89:567-73.
36. Tani M, Tani M, Komura A, Murata Y. Bullous pemphigoid of childhood: Report of a case and immunoelectron microscopic studies. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:366-7.
37. Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C, Labeille B, Bedane C, et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol*. 1998;134:1075-80.
38. Bernard P, Bédane C. Dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques. *EMC - Dermatol*. 2011;6:1-17.
39. Nagano T, Tani M, Adachi A, Takanaga T, Sakamoto S, Kodama S, et al. Childhood bullous pemphigoid: Immunohistochemical, immunoelectron microscopic, and Western blot analysis. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:884-8.
40. Fine J-D, Neises GR, Katz SI. Immunofluorescence and immunoelectron microscopic studies in cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol*. 1984;82:39-43.
41. Bernard P, Prost C, Lecerf V, Intrator L, Combemale P, Bedane C, et al. Studies of cicatricial pemphigoid autoantibodies using direct immunoelectron microscopy and immunoblot analysis. *J Invest Dermatol*. 1990;94:630-5.
42. Jonkman MF, Schuur J, Dijk F, Heeres K, de Jong MC, van der Meer JB, et al. Inflammatory variant of epidermolysis bullosa acquisita with IgG autoantibodies against type VII collagen and laminin alpha3. *Arch Dermatol*. févr 2000;136:227-31.



43. Jain S, Basavaraj V, Vimala MG. Utility of direct immunofluorescence studies in subclassification of autoimmune sub-epidermal bullous diseases: a 2-year study in a tertiary care hospital. *Turk Patoloji Derg.* 2016;32:91-8.
44. De Risi-Pugliese T, Cohen Aubart F, Haroche J, Moguelet P, Grootenboer-Mignot S, Mathian A, et al. Clinical, histological, immunological presentations and outcomes of bullous systemic lupus erythematosus: 10 New cases and a literature review of 118 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;In press.
45. Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, de Jong MCJM. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol.* 2004;151:112-8.
46. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol.* 2007;46:910-9.
47. Choi GS, Lee ES, Kim SC, Lee S. Epidermolysis bullosa acquisita localized to the face. *J Dermatol.* 1998;25:19-22.
48. Minato H, Ishii N, Fukuda S, Wakasa T, Wakasa K, Sogame R, et al. Heterogeneity of Brunsting-Perry type pemphigoid: a case showing blister formation at the lamina lucida, immune deposition beneath the lamina densa and autoantibodies against the 290-kD polypeptide along the lamina densa. *J Dermatol.* 2011;38:887-92.
49. Murata Y, Tani M, Kumano K. Localized chronic pemphigoid of Brunsting-Perry. Ultrastructural localization of IgG and complement components. *Arch Dermatol.* 1983;119:921-4.
50. Tanaka H, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T, Hiramoto K, Harada T, Kawachi Y, et al. A novel variant of acquired epidermolysis bullosa with autoantibodies against the central triple-helical domain of type VII collagen. *Lab Invest J Tech Methods Pathol.* 1997;77:623-32.
51. Lee CW, Jun KM. Epidermolysis bullosa acquisita presenting with localized facial blisters. *Clin Exp Dermatol.* 1992;17:363-5.
52. Bernard P, Prost C, Lecerf V, Intrator L, Combemale P, Bedane C, et al. Studies of cicatricial pemphigoid autoantibodies using direct immunoelectron microscopy and immunoblot analysis. *J Invest Dermatol.* 1990;94:630-5.
53. Villone D, Fritsch A, Koch M, Bruckner-Tuderman L, Hansen U, Bruckner P. Supramolecular interactions in the Dermo-epidermal Junction Zone: anchoring fibril-collagen VII tightly binds to bandes collagen fibrils. *J Biol Chem.* 2008;283:24506-13.

## ANNEXES

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et immuno-histologiques, communes et spécifiques à la pemphigoïde bulleuse et à l'épidermolyse bulleuse acquise (Ig : immunoglobuline)

		Pemphigoïde bulleuse	Epidermolyse bulleuse acquise
Caractéristiques communes	Clinique	Vésicules et bulles à toit tendu, sur peau saine ou inflammatoire	
		Prurit	
		Lésions muqueuses rares	
	Histologie	Bulles sous-épidermiques	
		Infiltrat inflammatoire dermique de polynucléaires neutrophiliques +/- éosinophiles	
Immunofluorescence directe	Dépôts linéaires jonctionnels d'IgG +/- IgA, IgM et C3		
Caractéristiques spécifiques	Prévalence	Fréquent	Rare
	Age de début	70-80 ans	40-50 ans
	Clinique	Absence de cicatrice	Cicatrices atrophiques, grains de milium
	Cible antigénique	Hémidesmosomes : antigènes BP180 et BP230	Collagène VII
	Immunofluorescence indirecte, sur peau clivée	Fixation des anticorps sur le toit de la bulle	Fixation des anticorps sur le plancher de la bulle
	Lieu du clivage dans la membrane basale	<i>Lamina lucida</i>	<i>Lamina densa</i>

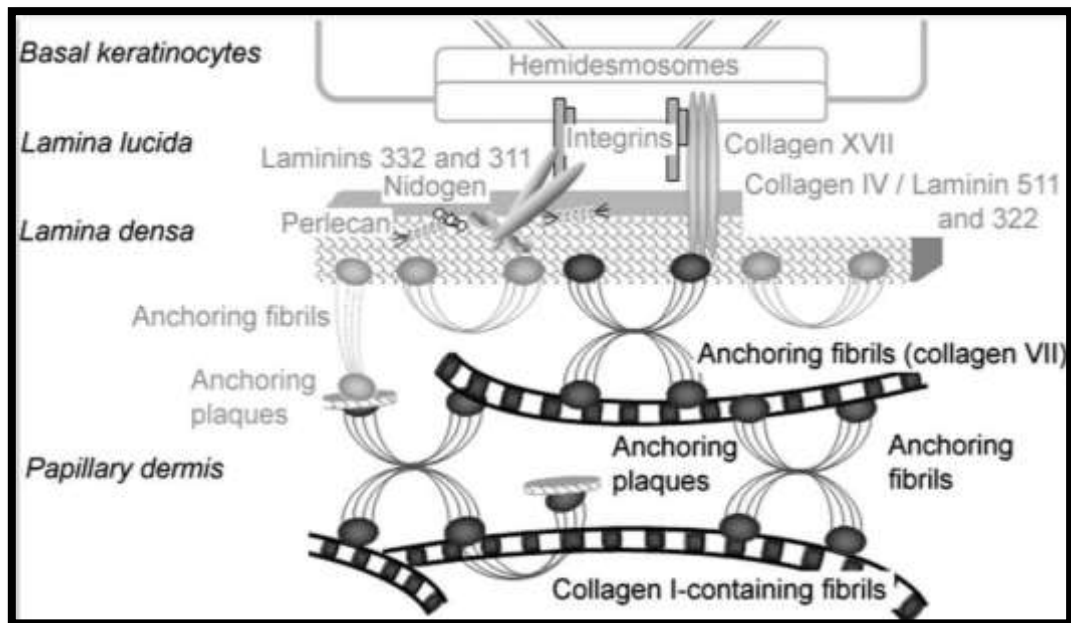


Figure 1 : Schéma de l'organisation des principaux composants de la jonction dermo-épidermique (53)

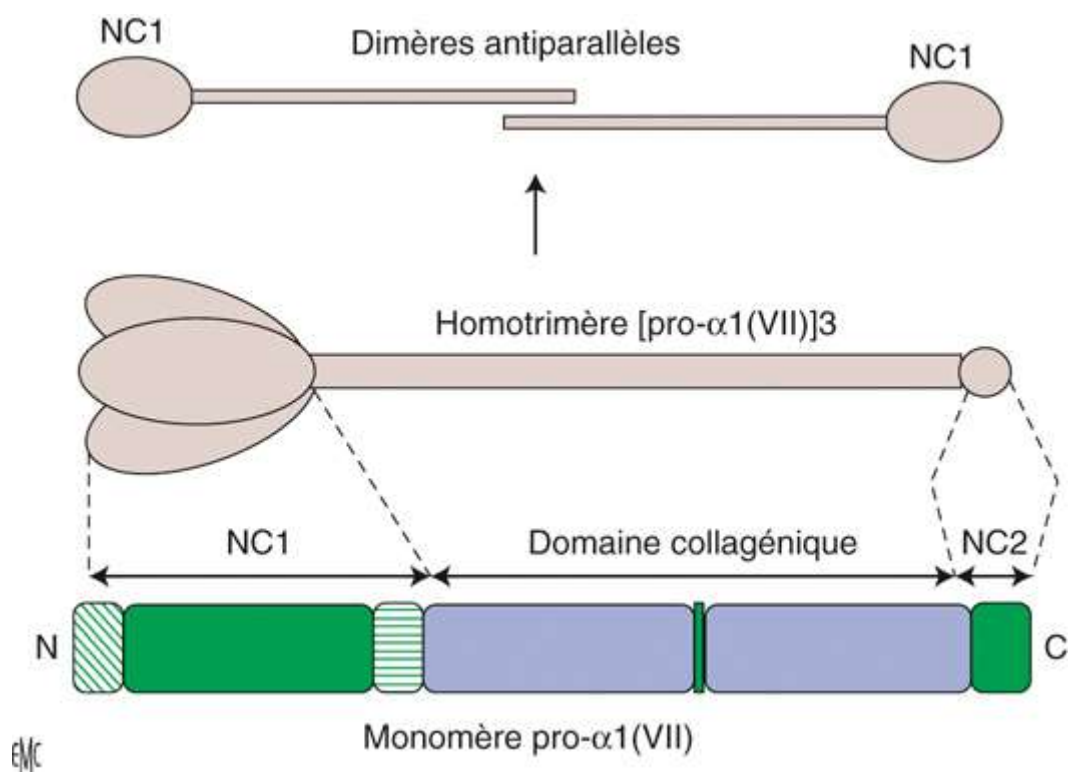


Figure 2 : Schéma de la structure moléculaire du collagène VII (5)

Tableau 2. Caractéristiques cliniques et immuno-histologiques des différents types d'EBA (Ig : immunoglobuline, C3 : fraction C3 du complément).

	Signes cliniques	Topographie	Immuno-histologie
<b>EBA classique</b>	Bulles tendues sur peau non inflammatoire, fragilité cutanée, cicatrices et kystes milium	Face d'extension des membres : coudes, genoux, dos des mains, orteils, chevilles Atteinte muqueuse : 50%	Bulle sous-épidermique, infiltrat minime de polynucléaires neutrophiles Dépôts linéaires d'IgG, plus rarement d'IgM, IgA et C3
<b>EBA inflammatoire</b>	<b>Pemphigoïde bulleuse</b>	Bulles tendues sur peau saine ou inflammatoire, plaques urticariens	Tronc, extrémités et plis
	<b>Pemphigoïde cicatricielle (muqueuse)</b>	Ulcérations à fond fibrineux, rhinite crouteuse	Muqueuses buccale, nasale, oculaire, laryngée, œsophagienne, génitale, anale
	<b>Dermatose à IgA linéaires</b>	Vésicules en cocarde ou de disposition annulaire, plaques urticariennes	Atteinte muqueuse : 30%
	<b>Brunsting-Perry</b>	Vésicules et bulles tendues, cicatrices atrophiques, grains de milium Atteinte muqueuse rare	Tête, cou, partie supérieure du tronc Atteinte muqueuse rare
			Bulle sous-épidermique, infiltrat inflammatoire abondant, polymorphe (polynucléaires neutrophiles +/- éosinophiles) Dépôts linéaires d'IgG +/- IgM, IgA et C3
			Bulle sous-épidermique, infiltrat inflammatoire abondant de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles Dépôts linéaires d'IgG +/- IgM, IgA et C3
			Bulle sous-épidermique, infiltrat inflammatoire de polynucléaires neutrophiles Dépôts linéaires, jonctionnels d'IgA
			Bulle sous-épidermique, infiltrat inflammatoire abondant de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles Dépôts linéaires d'IgG +/- IgM, IgA et C3

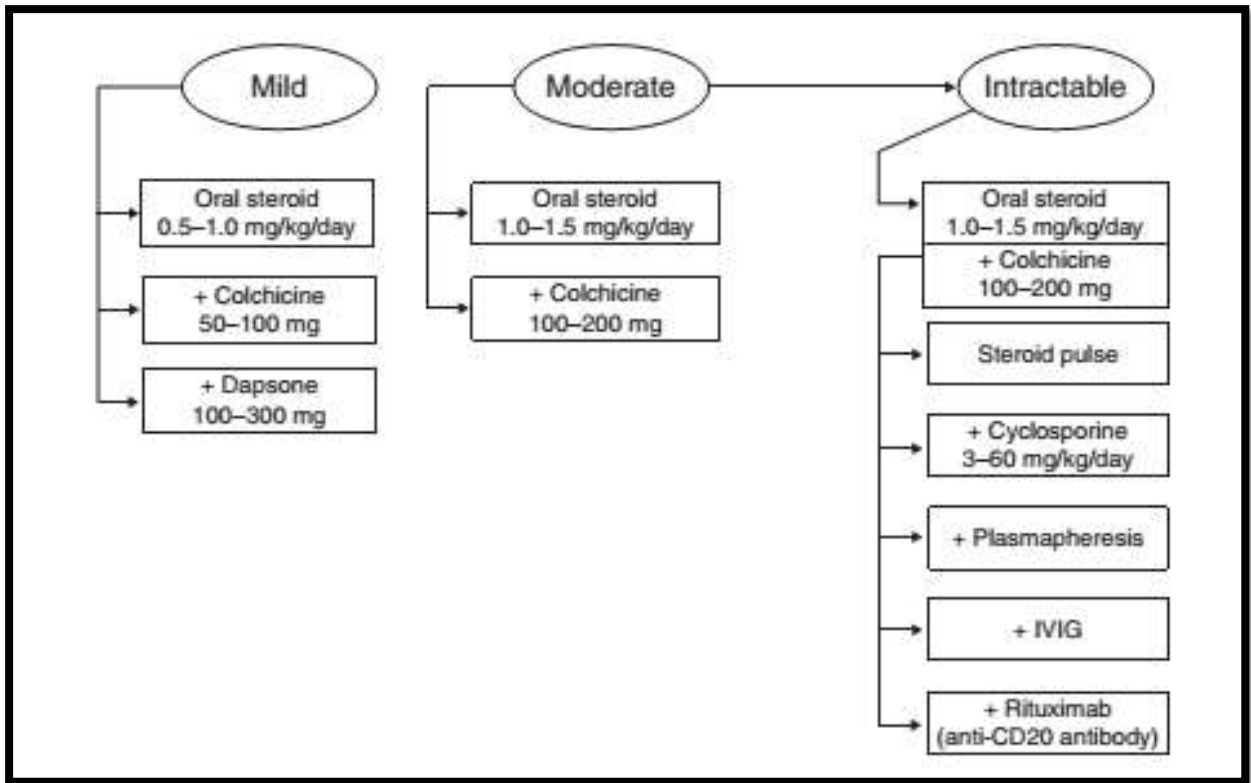


Figure 3 : Algorithme thérapeutique pour la prise en charge des épidermolyses bulleuses acquises. Forme mineure : atteinte de moins de 5% du tégument sans lésion muqueuse. Forme modérée : atteinte de 5 à 15 % du revêtement cutané et/ou avec au moins deux lésions muqueuses, sans atteinte ophtalmologique. Forme sévère : atteinte de plus de 5% du tégument et/ou au moins 2 atteintes muqueuses ou lésion oculaire (22).

Tableau 3 : Caractéristiques des différentes dermatoses bulleuses sous-épidermiques en histologie, immunofluorescence directe (IFD) et immunomicroscopie électronique (IME). (PNE : polynucléaire éosinophile, PNN : polynucléaire neutrophile, Ig : immunoglobuline, C3 : fraction C3 du complément)

	Histologie	IFD	IME
Pemphigoïde bulleuse	Bulles sous-épidermiques, épiderme normal, Infiltrat inflammatoire dermique de PNE	Dépôts linéaires jonctionnels d'IgG et C3, +/- IgA, IgM	Dépôts immuns (IgG et C3) dans la partie supérieure de la <i>lamina lucida</i> et sous les kératinocytes basaux
Pemphigoïde gestationnelle	Bulles sous-épidermiques, épiderme normal, infiltrat inflammatoire dermique de PNN et PNE	Dépôts linéaires, fins et continus jonctionnels de C3 +/- d'IgG	Dépôts immuns (C3) dans la <i>lamina lucida</i> et sous les kératinocytes basaux
Pemphigoïde cicatricielle	Bulles cutanées ou muqueuses sous-épithéliales, sans acantholyse Infiltrat inflammatoire dermique de PNN	Dépôts linéaires jonctionnels d'IgG et C3, +/- IgA	Dépôts immuns épais et discontinus dans la <i>lamina lucida</i> et/ou dans la <i>lamina densa</i>
Dermatite herpétiforme	Bulles sous-épidermiques, infiltrat inflammatoire dermique neutrophilique et microabcès papillaires	Dépôts granuleux d'IgA, dans les papilles dermiques	Dépôts épais, mal limités au sommet des papilles dermiques correspondant à l'aspect granuleux des dépôts d'IgA
Dermatose à IgA linéaires	Bulles sous-épidermiques, infiltrat inflammatoire dermique polymorphe (PNN, PNE et lymphocytes) +/- microabcès papillaires	Dépôts linéaires et intenses d'IgA, +/- IgG, IgM et C3	Double localisation des dépôts en miroir de part et d'autre de la <i>lamina lucida</i>
Epidermolyse bulleuse acquise	Bulles sous-épidermiques +/- infiltrat dermique de PNN et/ou PNE	Dépôts linéaires et continus d'IgG et C3, +/- IgM, IgA	Dépôts immuns sous la <i>lamina densa</i> ou dans sa partie inférieure, dans la zone des fibrilles d'ancrage
Lupus érythémateux bulleux	Bulles sous-épidermiques, infiltrat dermique de PNN +/- vasculite leucocytoclasique	Dépôts linéaires ou granuleux IgG, IgA, IgM, C3	Dépôts immuns sous la <i>lamina densa</i>



---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Introduction** : L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) est une maladie bulleuse auto-immune rare. Nous en rapportons un cas de type pemphigoïde de Brunsting-Perry, diagnostiquée par immunomicroscopie électronique (IME).

**Observation** : Un homme de 46 ans présentait depuis 6 ans des vésicules très prurigineuses du visage et du cou de diagnostic et de traitement difficile. L'apparition de cicatrices atrophiques et des grains de millium faisait évoquer une EBA confirmée à l'IME. L'atteinte limitée au visage et au cou, nous faisait conclure à une EBA de type pemphigoïde de Brunsting-Perry. Un traitement par dapsone permettait une évolution favorable.

**Discussion** : Le diagnostic d'EBA est souvent difficile. Au cours d'une revue, Asfour et al. ont colligé 60 cas de pemphigoïdes de Brunsting-Perry. Ces patients avaient des anticorps soit anti-collagène VII soit anti-BP180 et anti-BP230. L'IME montrait un clivage soit au sein de la *lamina densa*, soit de la *lamina lucida*, suggérant que la pemphigoïde de Brunsting-Perry est un sous-type d'EBA ou de pemphigoïde bulleuse (PB) en fonction des éléments paracliniques, localisée à la tête et au cou. La majorité des cas s'apparentant à une EBA nécessitaient la mise en place d'un traitement systémique, alors qu'en présence d'anticorps de PB les dermocorticoïdes pouvaient être efficaces.

**Conclusion** : Nous rapportons un cas d'EBA de type pemphigoïde de Brunsting-Perry, diagnostiquée par IME après 6 ans d'évolution. Nous soulignons les difficultés diagnostiques et nosologiques de la pemphigoïde de Brunsting-Perry. La classification de cette dermatose en sous-type d'EBA ou de PB, pourrait permettre d'adapter la prise en charge thérapeutique, actuellement non codifiée.

---

**TITRE EN ANGLAIS** : Epidermolysis bullosa acquisita of Brunsting – Perry type, diagnosed by immunoelectron microscopy: diagnostic and therapeutic difficulties

---

**THÈSE** : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2018

---

**MOTS CLEFS** : épidermolyse bulleuse acquise, pemphigoïde de Brunsting-Perry, immunomicroscopie électronique, pemphigoïde bulleuse localisée, traitement

---

INTITULE ET ADRESSE :

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---