



**HAL**  
open science

# Pemphigoïde bulleuse avec atteinte des muqueuses oro-pharyngées et digestives hautes (oesophagite disséquante), associée à une hémophilie A acquise : rôle de la diffusion du répertoire auto-immun ?

Gabrielle Clerc

## ► To cite this version:

Gabrielle Clerc. Pemphigoïde bulleuse avec atteinte des muqueuses oro-pharyngées et digestives hautes (oesophagite disséquante), associée à une hémophilie A acquise : rôle de la diffusion du répertoire auto-immun ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932206

**HAL Id: hal-01932206**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932206v1>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## 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 (DERMATOLOGIE)

par

**Gabrielle CLERC**

le 16 octobre 2017

**Pemphigoïde bulleuse avec atteinte des muqueuses  
oro-pharyngées et digestives hautes (œsophagite disséquante),  
associée à une hémophilie A acquise : rôle de la diffusion du  
répertoire auto-immun ?**

Membres du jury :

Président :

**M. le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ**

Juges :

**Mme le Docteur Anne-Claire BURSZTEJN**

**M. le Docteur Julien BROSEUS**

**M. le Docteur François TRUCHETET**

## **THÈSE**

pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de MÉDECINE SPÉCIALISÉE (DERMATOLOGIE)

par

**Gabrielle CLERC**

le 16 octobre 2017

**Pemphigoïde bulleuse avec atteinte des muqueuses  
oro-pharyngées et digestives hautes (œsophagite disséquante),  
associée à une hémophilie A acquise : rôle de la diffusion du  
répertoire auto-immun ?**

Membres du jury :

Président :

**M. le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ**

Juges :

**Mme le Docteur Anne-Claire BURSZTEJN**

**M. le Docteur Julien BROSEUS**

**M. le Docteur François TRUCHETET**



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**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

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Pr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUÉL

*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 PERRIN - 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 ALBUISSON - 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-vénéréologie)**

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 JUILLIERE 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 MOLECULAIRE**

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 Arnaud MASSON – 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 de Dermatologie et Vénérologie, CHU Nancy**

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

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

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

Nous vous en sommes infiniment reconnaissante.

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, CHU Nancy**

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

Merci de nous avoir aidée, soutenue et conseillée tout au long de ces quatre années d'internat, et plus particulièrement dans l'organisation de ce travail.

Merci de nous avoir transmis votre passion pour notre spécialité.

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

## **A NOTRE JUGE**

**Monsieur le Docteur Julien BROSEUS**

**Maître de conférences des universités- Praticien Hospitalier de Biologie  
Médicale, CHU Nancy**

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

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

## **A NOTRE JUGE**

**Monsieur le Docteur TRUCHETET François**

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

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

Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir fait partager votre passion, vos connaissances et votre expérience en dermatologie

Nous n'avons pu qu'apprécier votre gentillesse, votre aide bienveillante et vos qualités humaines tout au long de notre internat.

Veillez trouver ici la manifestation de notre profonde reconnaissance et de notre plus grand respect.

# Remerciements

A mes Pingus, plus incroyablement géniaux les uns que les autres, et que j'aime plus que tout n'importe où n'importe quand, au fond des océans.

A tout le reste de cette tribu, des adeptes d'hélitreuilages inopinés aux férues de massages Massaï.

Au forçat de l'amour qui brule mon esprit et peint la vie en rose avec une grace unique à mes yeux.

A mon fan secret, qui a fait battre mon cœur tel un cheval au galop bien avant notre union sur cette île du Danube. Mais aussi à l'autre passager du short train, que Guââha ne saurait malheureusement remplacer.

Aux occupants du château, grâce à qui ma vie ne fut pas un petit enfer tout gris entre l'Allemagne et la vie.

Aux patates chaudes qui ont rendu mes jeunes années plus folles, I really loved that rock'n roll.

Et aussi à tous les autres, philosophes, Lavoisériens, Descartiens ou Gustaviens.

A mes amis, mes co-internes et chefs de clinique, qui ont fait en sorte qu'il y ait toujours assez de paillettes au milieu des papules et des pustules. Merci tout particulièrement pour l'aide apportée au succès de ce travail.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation de Paris à Nancy et que j'estime, vous avez toute ma gratitude.

Aux infirmières, aides-soignantes et secrétaires avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

A Alexandra Elbakyan que je n'ai pas la chance de connaître mais qui a rendu ce travail possible.

*" Puisque ces mystères nous dépassent, feignons d'en être l'organisateur"*

*Jean Cocteau*

## 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 ».

**Pemphigoïde bulleuse avec atteinte des muqueuses oro-pharyngées et digestives hautes (œsophagite disséquante), associée à une hémophilie A acquise : rôle de la diffusion du répertoire auto-immun ?**

# Table des matières

INTRODUCTION.....	19
I. Généralités sur la pemphigoïde bulleuse .....	19
A. Epidémiologie.....	19
B. Diagnostic.....	20
1. Caractéristiques cliniques.....	20
2. Caractéristiques histo-pathologiques et immuno-pathologiques.....	20
C. Facteurs associés.....	21
D. Physiopathologie .....	22
1. Les cibles hémidesmosomales des auto-anticorps de la PB .....	23
2. Cibles épitopiques au sein de BP180, l'autoantigène majeur de la PB et notion de diffusion du répertoire auto-immun.....	24
3. Mécanismes physiopathologiques aboutissant à l'apparition des bulles .....	25
E. Traitement.....	26
1. Traitement de première intention .....	26
2. Traitements de seconde ligne .....	26
3. Rituximab et pemphigoïde bulleuse.....	27
II. Diffusion épitopique au cours des DBAI .....	28
A. Diffusion épitopique au cours de l'évolution de la pemphigoïde bulleuse .....	28
B. Diffusion épitopique entre DBAI .....	29
III. Hémophilie A acquise.....	30
A. Généralités .....	30
B. Traitement.....	31
1. Traitements symptomatique : contrôler les saignements .....	31
2. Traitement étiologique : éradiquer l'inhibiteur du FVIII .....	32
ARTICLE.....	33

CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	42
I. Atteinte œsophagienne dans la pemphigoïde bulleuse.....	42
A. Atteinte œsophagienne des DBAI .....	42
B. Revue de la littérature : atteinte œsophagienne de la pemphigoïde bulleuse .....	43
C. Rôle de la diffusion du répertoire auto-immun ? .....	44
II. Hémophilie A acquise et pemphigoïde bulleuse .....	45
A. Susceptibilité génétique ? .....	45
B. Rôle de la diffusion épitopique ?.....	46
CONCLUSION .....	48
TABLEAU.....	49
 BIBLIOGRAPHIE .....	 51

# INTRODUCTION

Cette thèse fera l'objet de l'étude d'un cas de pemphigoïde bulleuse compliqué d'une hémophilie acquise A et d'une atteinte sévère de muqueuses oro-pharyngées et œsophagiennes. L'association de ces deux pathologies auto-immunes, et l'étendue inhabituelle de l'atteinte muqueuse de la pemphigoïde bulleuse était responsable d'un tableau clinique extrêmement sévère par l'importance des saignements muqueux qu'elles ont induit. Dans ce travail nous discuterons les mécanismes physiopathologiques ayant pu conduire à l'apparition d'une telle association, et notamment le rôle de la diffusion du répertoire auto-immun.

## **I. Généralités sur la pemphigoïde bulleuse**

La pemphigoïde bulleuse (PB) fait partie des dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) jonctionnelles, qui sont caractérisées par la présence d'auto-anticorps ciblant des protéines de la jonction dermo-épidermique, induisant un décollement bulleux dermo-épidermique de la peau ou des muqueuses concernées ; elles présentent en immunofluorescence directe (IFD) cutanée des dépôts d'immunoglobulines (Ig) et de complément (C) le long de la membrane basale épidermique (MBE).

### **A. Epidémiologie**

#### **1. Incidence**

La PB est la plus fréquente des DBAI en Europe, son incidence rapportée dans le monde varie entre 2.5–42.8/millions d'habitants (1). De plus son incidence est en augmentation dans la plupart des pays Européens et notamment en France (2,3). Ce phénomène est attribué d'une part au vieillissement de la population, dont découle une augmentation des pathologies neurologiques et l'utilisation de certains médicaments et d'autre part à l'amélioration des techniques de dépistage.

#### **2. Age et sexe**

La PB touche préférentiellement le sujet âgé, avec une moyenne d'âge de 75 ans au diagnostic, même si de rares cas pédiatriques existent (4). L'incidence augmente avec l'âge, Joly *et al.* rapportent une incidence annuelle 507/millions d'habitants dans la population âgée de plus de 85ans (4).

#### **3. Mortalité**

La PB est associée à une importante morbidité et mortalité (1). En France, Joly *et al.* montraient un taux de mortalité 6 fois supérieur à la population générale appariée sur le sexe et l'âge(2). En effet la PB expose à des risques infectieux du fait de la rupture de la barrière cutanée, mais la morbi-mortalité est également en grande partie due d'une part au terrain (sujets âgés, ayant fréquemment un nombre élevé de comorbidités notamment neurologiques), et d'autre part aux effets indésirables des traitements.

## **B. Diagnostic**

### **1. Caractéristiques cliniques**

La présentation clinique typique de la PB correspond à l'apparition de vésicules et de bulles à toits tendus contenant un liquide clair, sur des placards érythémateux ou 'pseudo-urticariens', et s'accompagnant d'un prurit souvent intense. La rupture des bulles génère des zones érosives ou crouteuses arrondies. Une phase prodromale, peut précéder l'apparition des lésions typiques de quelques semaines à quelques mois, et n'être constituée que d'un prurit *sine materia*, ou de placards eczématiformes ou 'pseudo-urticariens'.

Contrairement à d'autres DBAI, comme le pemphigus vulgaire, ou encore la pemphigoïde des muqueuses (anciennement appelée pemphigoïde cicatricielle) dans lesquelles l'atteinte des muqueuses est prédominante, l'atteinte muqueuse n'est pas au premier plan dans la PB. La muqueuse orale peut être atteinte dans 10 à 30% des cas, cependant, l'atteinte des autres muqueuses (conjonctivales, ano-génitales, digestives, etc..) est considérée comme exceptionnelle (4).

Biologiquement on constate une hyperéosinophilie, un syndrome inflammatoire modéré et parfois une élévation des IgE totales.

### **2. Caractéristiques histo-pathologiques et immuno-pathologiques**

#### *a) Histologie*

L'analyse histopathologique d'une lésion cutanée révèle un décollement bulleux résultant d'un clivage dermo-épidermique, sans altération épidermique ou du relief du derme papillaire. Le derme est le siège d'un infiltrat inflammatoire surtout fait de polynucléaires éosinophiles (PNE) mais dont la composition peut être variable.

#### *b) Immunofluorescence directe sur peau péri-lésionnelle*

L'examen en IFD d'une biopsie de peau péri-lésionnelle montre des dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la jonction dermo-épidermique. Plus rarement on peut mettre en évidence des IgA, des IgM ou des IgE et d'autres éléments de la voie alterne ou classique du complément. L'IFD peut être faussement négative en cas de traitement préalable par dermocorticoïdes.

Chez les patients ayant histologiquement une dermatose bulleuse sous-épidermique avec un dépôt linéaire d'IgG ou de C3, l'association des 3 critères cliniques parmi : absence de cicatrice atrophique, absence d'atteinte muqueuse, absence d'atteinte de la tête ou du cou, et âge supérieur à 70ans, permet de faire le diagnostic de PB avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 83% (5).

#### *c) Immunofluorescence directe, sur peau clivée par le NaCl*

Les auto-anticorps sériques anti-membrane basale épidermique peuvent être mis en évidence en IFD sur de la peau humaine clivée par du NaCl. Le clivage par le NaCl a lieu au sein de la *lamina lucida* et permet une bonne exposition des antigènes de la jonction dermo-épidermique. Chez les patients atteints de PB, le marquage a alors lieu sur le toit de la bulle (versant épidermique).

#### d) *Enzyme-Linked immunosorbent assay (ELISA)*

Des tests ELISA qui permettent la détection rapide des auto-anticorps anti BP180 (région C-terminale et domaine NC16A) et anti-BP230 (domaine C-terminal) sont disponibles dans le commerce.

Ces tests permettent de détecter des anticorps anti-BP180 (aussi appelé BPAG2, 'bullous pemphigoid antigène 2') chez 72 à 93% des patients atteints de PB. Leurs taux sont corrélés à l'activité de la maladie (4).

Les auto-anticorps anti BP230 (aussi appelé BPAG1e, 'bullous pemphigoid antigène 1 isoforme e') sont détectés par cette technique chez 57 à 63% des patients sans corrélation avec la sévérité de la PB(4). La recherche d'anti-BP230 permet d'accroître la sensibilité du diagnostic de PB de moins de 10% par rapport à celle de BP180 seul.(6) Il a été proposé que son dosage ne soit réalisé en première intention que chez les patients ayant une atteinte muqueuse ou en seconde intention chez les patients suspects de PB chez qui les anti-BP180 sont négatifs.

Bien que la spécificité de ces tests soit évaluée à plus de 90%, des faux positifs sont décrits notamment en cas de faible positivité, et chez des patients âgés atteints d'autres dermatoses prurigineuses (7).

### C. *Facteurs associés*

#### a) *Pathologies neurologiques*

La prévalence de diverses comorbidités neurologiques est significativement supérieure chez les patients atteints de PB par comparaison avec des populations témoins (démence, maladie neurodégénérative, accident vasculaire cérébral, épilepsie ou trouble psychiatrique) avec des odds ratios (OR) allant de 1,8 à 10,5 selon les pathologies (4,8).

L'atteinte neurologique précède habituellement la PB avec un délai moyen variant de quelques mois à 5,5 ans (4,9). Il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic, avec un risque de rechute supérieur à celui des patients atteints de PB indemnes de comorbidité neurologique (10).

Messingham *et al.* ont montré qu'un tiers des patients atteints de la maladie de Parkinson avaient des auto-IgG ciblant BP180 ne réagissant pas avec la peau (11).

Il a été mis en évidence que BP230 et BP180 sont tout 2 également exprimés dans le système nerveux central sous formes d'isoformes discrètement différents. Ceci a conduit à suggérer que le mimétisme moléculaire et la diffusion épitopique puissent expliquer en partie cette association suite à l'exposition par une pathologie neurologique, d'antigènes habituellement cachés au système immunitaire.

La faible prévalence des DBAI au sein des patients atteints de pathologies neurologiques suggère qu'il existe d'autres facteurs nécessaires au développement d'une DBAI. Amber *et al.* ont proposé un modèle dans lequel, la diffusion épitopique conduisant au développement d'une PB serait favorisée par un terrain génétique prédisposé, en particulier les porteurs de l'allèle HLA-DQB1\*03:01 (ayant une avidité supérieure pour certains domaines de BP180, notamment NC16A), et ayant un déséquilibre de la balance Th1/Th2, pourraient développer dans ces conditions des auto-anticorps à l'encontre de NC16A et une PB clinique (12)

### *b) Traitements inducteurs*

De nombreux cas cliniques ont suggérés le rôle inducteur de certains traitements dans la PB. Deux études cas-témoins multicentriques prospectives françaises (13, 14) ont montré une association significative entre la survenue de la PB et la prise d'aldostérone (OR 2,3 à 3,1), et de phénothiazines (OR 3,7), tandis qu'une étude anglaise (15) trouvait une association avec les diurétiques de l'anse (OR 3,8). Une étude cas-témoins de la base de données de la pharmacovigilance française (16) confirmait l'association avec la prise de furosémide (OR 3,3) et de gliptines (OR 67,5). Le mécanisme par lequel ces traitements sont susceptibles d'induire une PB n'est pas connu. Plus récemment des cas de PB sous anti-CTLA4, puis sous anti-PD1 ont été rapportés (17-19) notamment au cours de traitement de mélanome. L'apparition de maladies auto-immunes par rupture de la tolérance immunitaire est un effet secondaire bien connu de ces molécules.

Des cas cliniques suggèrent également que certains agents physiques sont susceptibles d'induire une PB (20) : la radiothérapie, les rayons UV (PUVathérapie), les interventions chirurgicales, voire des traumatismes ou des brûlures. Dans près de la moitié de ces cas la PB est localisée sur le site précédemment irradié/traumatisé.

### *c) Pathologies dysimmunitaires ou auto-immunes*

De nombreuses associations à des pathologies auto-immunes ont été décrites de manière ponctuelle, cependant une étude cas-témoins chez 108 patients apparié sur l'âge et le sexe, n'a pas mis en évidence de majoration du risque de développer une autre pathologie auto-immune chez les patients atteints de PB (21).

Le psoriasis est significativement associé à la PB (OR 2,02) (22). Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette association : le rôle de l'inflammation cutanée chronique conduisant à exposer des antigènes de la jonction dermo-épidermique au système immunitaire, mais aussi le rôle de l'IL-17 ou le rôle inducteur des traitements du psoriasis (PUVathérapie). D'autres dermatoses comme le lichen plan sont décrites en association à la PB, sans qu'une association statistique n'ait pu être démontrée.

## **D. Physiopathologie**

La physiopathologie de la PB est complexe et encore imparfaitement élucidée, elle implique la production par les lymphocytes B (LB) d'immunoglobulines anti-BP180 et/ou anti BP230, sous contrôle des lymphocytes T (LT), conduisant à l'activation des voies du complément, la dégranulation mastocytaire, des phénomènes cellulaires (notamment des polynucléaires neutrophiles (PNN) et éosinophiles (PNE)), la production de médiateurs de l'inflammation. Le relargage de protéases (MMP-9, élastases des PNN) conduit à la dégradation de la jonction dermo-épidermique (JDE) (23).

## 1. La jonction dermo-épidermique

La JDE est une structure complexe qui assure la cohésion de l'épiderme au derme.

Elle est composée de l'épiderme au derme par :

- la membrane plasmique du pôle basal des kératinocytes basaux qui contiennent des structures d'attache : les hémidesmosomes (23, 24)
- la *lamina lucida*
- la *lamina densa*
- la zone fibrillaire

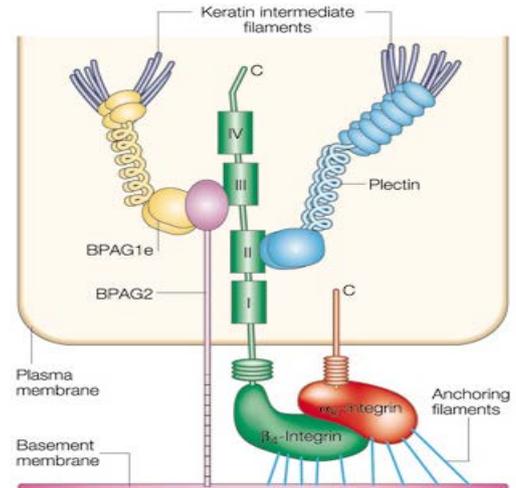


Figure 1 : hémidesmosome épidermique composé de : BPAG1e, BPAG2, intégrine  $\alpha 6\beta 4$ , plectin 1a et tetraspanin CD151. (24)

## 2. Les cibles hémidesmosomales des auto-anticorps de la PB

La PB résulte d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire dirigée contre deux protéines de structure de l'hémidesmosome :

- l'antigène BP180 (ou BPAG2, ou collagène XVII ou COL17) transmembranaire
- l'antigène BP230 (ou BP antigène 1 isoforme e, BPAG1e) strictement intracellulaire

Ces 2 protéines sont reconnues par les auto-anticorps, des patients atteints de PB, mais également, par les LB et les LT (25).

### a) BPAG2 (BP180)

BP180 est considéré comme l'antigène majeur de la PB.

BP180 est une protéine de 180 kDA homotrimerique, transmembranaire, qui possède 15 domaines collagéniques extracellulaires.

Sa partie N-terminale se situe dans le cytoplasme du kératinocyte, la protéine traverse la *lamina lucida*, et se projette dans la *lamina densa*, sa partie C-terminale est flexible dans la matrice extracellulaire.

Comme précédemment mentionné BP180 à un isoforme neuronal, par ailleurs, l'expression aberrante de BP180 a été décrite au cours de cancer colique, pancréatique et de mélanome (26-27).

### b) BPAG1 (BP230)

BP230 est une protéine de 230 kDA de la famille des plakines.

Elle participe à l'accrochage des filaments de kératine intermédiaire à la partie intracytoplasmique de l'hémidesmosome.

La plupart des auto-antigènes sont dirigés contre sa partie C-terminale. La physiopathologie de son immunogénicité reste à élucider, notamment au regard de son caractère strictement intracellulaire.

### 3. Cibles épitopiques au sein de BP180, l'autoantigène majeur de la PB et notion de diffusion du répertoire auto-immun.

La pathogénicité des IgG, mais aussi des IgE anti-BP180 a été démontrée *in vitro* et *in vivo* notamment sur des modèles murins (28,29). Des techniques de cartographie d'épitopes et d'ELISA ont permis d'identifier les différents domaines de la protéine BP180 reconnus par le sérum de patients atteints de PB. Il a été démontré que le domaine extracellulaire non collagénique 16A (NC16A) situé sur BP180 est un épitope majeur dans la PB.



Figure 2: séquence d'anticorpsides aminés du NC16A et sites de clivages (flèche). (23)

Le domaine NC16A est constitué de 77 acides aminés (Fig 2), il est situé contre la membrane extracellulaire.

NC16A est reconnu par la majorité des auto-IgG (30), mais aussi des auto-IgE au cours de la PB. De plus, le taux d'IgG et d'IgE dirigées contre le NC16A en ELISA est corrélé à l'activité et la sévérité de la PB (31-32).

Des auto-anticorps dirigé contre NC16A sont également détectés chez 40% des patients atteints de pemphigoïde des muqueuses.

L'évolution des cibles épitopique au cours de la pemphigoïde bulleuse a été étudiée sur des modèles murins, qui confirment l'importance de NC16A. Di Zenzo *et al* ont greffé des souris Wild-Type avec la peau de souris transgéniques (Tg) exprimant le collagène XVII humain (hCOL17), conduisant à la production d'IgG anti-hCOL17. Il s'agissait initialement d'antigènes dirigés contre les épitopes extracellulaires, notamment NC16A, puis contre des épitopes intracellulaires (33). Ce même phénomène peut être également observé chez les patients atteints de PB et sous-tend l'idée qu'il existe un phénomène de diffusion du répertoire auto-immun (ou diffusion épitopique), sur lequel nous reviendrons dans la suite de ce travail (34).

L'immunisation contre NC16A semble être un évènement initial crucial, mais d'autres parties de BP180 peuvent également être reconnues par les auto-anticorps, dans la partie extracellulaire de B180 chez 90% des patients et/ou dans la partie intracellulaire (30). Le mécanisme de diffusion épitopique expliquerait l'apparition de ces différents cibles antigéniques, il peut-être aussi bien intramoléculaire (sur autres régions de BPAG2) qu'extramoléculaire (ex : BPAG1)(34).

#### 4. Mécanismes physiopathologiques aboutissant à l'apparition des bulles

##### a) *Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et les lymphocytes T CD4+*

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et les lymphocytes T CD4+ semblent jouer un rôle crucial dans la physiopathologie de la PB.

Olasz *et al.* ont greffé des souris Wild-Type avec la peau de souris transgéniques exprimant le collagène XVII humain (hCOL17), conduisant à la production d'IgG anti-hCOL17 et au rejet du greffon avec dépôt d'IgG et de complément le long de la jonction dermo-épidermique. La même expérience réalisée chez des souris CMH II *-/-*, n'induisait ni production d'IgG anti-hCOL17, ni rejet (35).

L'allèle du CMH de classe II HLA DQβ1\*0301 est significativement surreprésenté chez les patients caucasiens porteurs de PB (36, 37)

Par ailleurs, la présence de LT CD4+ reconnaissant les épitopes de BP180 et BP230 a été mise en évidence chez des patients porteurs de PB.

##### b) *Rôle du complément*

Le complément est fréquemment mis en évidence en IFD sur peau péri-lésionnelle dans la PB. Son rôle a été beaucoup étudié avec des résultats divergents.

Il a été montré sur des modèles murins que l'activation du complément (par la voie classique et/ou alterne), conduisant à la dégranulation mastocytaire puis au recrutement des PNN, était importante dans la pathogénie de la PB (38-40).

Cependant chez l'homme, un cas a été décrit chez un patient porteur de PB avec un déficit en C4 (41), et il a également été montré qu'une voie indépendante du complément était possible.

En 2009, Itawa *et al.* ont montré que les auto-IgG de patients porteurs de PB réduisaient la quantité de BP180 dans des cultures de kératinocytes humain *in vitro*, et qu'elle était diminuée dans la peau péri-lésionnelle des patients atteints de PB. Plus tard en réalisant un marquage des auto-IgG il a pu être montré qu'ils étaient internalisés dans les kératinocytes (42).

##### c) *Protéases*

La séparation dermo-épidermique survient après le clivage en petits peptides de BPAG2 par la métalloprotéase 9 (MMP9) activée par la dégranulation mastocytaire et l'élastase des PNN. Certains peptides ainsi libérés peuvent participer au recrutement de PNN entraînant une boucle d'activation (43).

##### d) *Pathogénicité des IgE*

La PB a été la première maladie auto-immune dans laquelle la pathogénicité des IgE a pu être démontrée et sert maintenant de modèle pour étudier le rôle des IgE dans l'auto-immunité (44).

Chez les patients non-traités pour leur PB, des IgE anti-BP180 (NC16A) sont retrouvés chez 40,2% à 86% des patients suivant les études (44-46), ils sont associés à une moins bonne réponse au traitement. De plus, le taux d'IgE anti-BP180 (NC16A) est corrélé à la sévérité de la maladie (45-47).

Fairley *et al* (48) ont injecté les IgE du sérum de patients atteints de PB dans de la peau humaine greffée sur des souris nues recréant des placards urticariens similaires à ceux des phases initiales de PB, avec histologiquement un infiltrat de PNN, de PNE et de mastocytes dégranulés. L'injection de doses supérieures d'IgE dans les greffons entraînait un clivage dermo-épidermique. Les placards prurigineux urticariens et l'infiltrat de PNE fréquemment retrouvés chez les patients porteurs de PB n'avaient jamais été reproduits dans les modèles murins précédents, et il s'agissait de la première preuve de la pathogénicité des IgE dans un modèle de maladie auto-immune humaine.

Ces travaux ont permis de proposer l'utilisation de l'Omalizumab comme traitement des certaines PB cortico-résistantes. Les cas rapportant son efficacité viennent confirmer la pathogénicité des IgE dans la PB (49-51).

## **E. Traitement**

La prise en charge de la pemphigoïde bulleuse fait l'objet d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins en France (52).

### **1. Traitement de première intention**

Le traitement de première intention de la PB multi-bulleuse (plus de 10 bulles par jour) consiste en l'application locale quotidienne de 10 à 30g de propionate de clobetasol, suivant l'étendue de la dermatose sur tout le corps sauf le visage (si épargné), à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique. La décroissance doit être progressive (une application tous les 2 jours lors du 2ème mois de traitement, 2 fois par semaine le 3ème mois, puis 1 fois par semaine à partir du 4ème mois). L'adaptation de la décroissance de la fréquence des applications pourra être guidée par le taux de BP180.

Ces recommandations font suite à des études françaises (53, 54) ayant démontré que la corticothérapie locale forte permettait un meilleur contrôle des lésions tout en améliorant la survie des patients atteints de PB par rapport à la corticothérapie générale, en raison de la diminution de la iatrogénicité chez des patients souvent fragiles.

Un passage systémique est cependant observé à ces posologies et les effets secondaires (déséquilibre d'un diabète ou d'une HTA sous-jacente, surinfection, dermatoporose, déminéralisation osseuse, etc...) doivent être surveillés au cours du traitement.

### **2. Traitements de seconde ligne**

Les PB cortico-dépendantes ou cortico-résistantes peuvent être traitées par immunosuppresseurs, après évaluation du rapport bénéfice/risque chez ces patients souvent âgés. Le méthotrexate est efficace seul ou en association aux dermocorticoïdes (55). Le rituximab, le mycophénolate mofétil, l'azathioprine et les immunoglobulines ont été également utilisés. Comme mentionné plus haut, quelques cas de réponse à l'Omalizumab ont également été décrits récemment.

### 3. Rituximab et pemphigoïde bulleuse

#### a) Généralités sur le rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain se liant au CD20. Le CD20 est une protéine membranaire exprimée sur les lymphocytes dès le stade pré-B et durant toute leur maturation jusqu'à s'éteindre au stade de plasmocyte. La fixation du rituximab à sa cible entraîne sa destruction par activation du complément, cytotoxicité dépendante des anticorps et induction directe de l'apoptose. Le rituximab est ainsi capable d'induire une déplétion profonde et durable des lymphocytes B sanguins, et indirectement de moduler l'activité des LT. Le CD20 n'étant pas présent sur les cellules souches hématopoïétiques ni sur les cellules pro-B, des LB réapparaissent secondairement. Leur répertoire peut s'être normalisé, ce qui explique la possibilité de rémissions prolongées, voire de guérisons après traitement. Certains LB situés dans des 'niches immunologiques' (moelle osseuse, ganglions, etc...) sont probablement moins bien éliminés que ceux présents dans le sang circulant ce qui pourrait expliquer certaines rechutes constatées après un seul cycle.

Différents protocoles d'administration ont été utilisés dans les études. Dans le pemphigus Joly *et al.* ont comparé dans un essai contrôlé randomisé, la prednisone seule à une corticothérapie rapidement diminuée associée au rituximab selon le schéma suivant : 1g à J1 et J14 après randomisation, puis 500mg à 12 et 18 mois en entretien, montrant une meilleure efficacité et une meilleure tolérance dans le groupe rituximab (56). Dans la PB, il n'existe pas d'études randomisées, les schémas thérapeutiques optimaux restent à déterminer par des études contrôlées.

#### b) Indications

Le rituximab à l'AMM en France pour certains lymphomes non hodgkiniens (lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B CD20 positif ou folliculaire), la leucémie lymphoïde chronique, la polyarthrite rhumatoïde sévère active en seconde ligne d'au moins un anti-TNF, et plus récemment la granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) et la polyangéite microscopique sévères et actives.

En dermatologie, l'AFSSAPS reconnaît comme acceptable son utilisation dans les pemphigus sévères résistants aux corticoïdes ou immunosuppresseurs conventionnels.

L'efficacité du rituximab (hors AMM) a été montrée dans d'autres DBAI (56, 57) notamment la pemphigoïde des muqueuses (58-60).

Dans la PB son efficacité a été rapportée dans des cas cliniques et des petites séries de cas. Une revue de la littérature de 16 patients atteints de PB (12 adultes et 4 enfants) traités par rituximab, montrait un taux de réponse complète de 69%, et 3 décès (19%, 2 de sepsis et une complication cardiaque), avec une médiane de suivi de 15,6 mois (61).

Une étude rétrospective taiwanaise, comparait 19 patients atteints de PB sévères traités en première ligne par rituximab (500mg/semaine, pendant 4 semaines) et corticothérapie, comparés à 19 témoins recevant des doses similaires de corticoïdes. Une réponse complète à 2 mois était obtenue chez 90% des patients du groupe rituximab, significativement supérieur au groupe contrôle (p=0,02). Le taux de mortalité à 1an était plus faible dans le groupe rituximab (15% vs 37%, non significatif)(62).

Plus récemment, une étude rétrospective chez 12 patients atteints de PB résistantes aux traitements conventionnels, montrait une bonne efficacité et une bonne sécurité à long terme d'un traitement par rituximab (12 perfusions sur 6 mois) associé aux immunoglobulines intraveineuses. Une réponse complète était obtenue chez tous les patients, 2 rechutes furent traitées efficacement par rituximab. Aucun effet secondaire n'était constaté après 6 ans de suivi (63).

### *c) Effets indésirables*

Ses effets indésirables sont marqués par le risque d'exacerbation de pathologies cardiaques sous-jacentes, de cytopénies, et d'infections modérées à sévères pouvant conduire au décès du patient. De plus, le risque de réactions d'hypersensibilité (fièvre, hypotension, rash cutané) surtout au cours des premières perfusions, justifie l'utilisation systématique de prémédications (antihistaminiques, corticoïdes, paracétamol). En cas de lymphome de forte masse tumorale on peut observer un syndrome de relargage des cytokines.

## **II. Diffusion épitopique au cours des DBAI**

Un épitope (ou déterminant antigénique) correspond à une partie d'un antigène, reconnue par le système immunitaire. Dans la plupart des réponses immunes, le nombre d'antigènes et d'épitopes de ces antigènes reconnus par le système immunitaire adaptatif est initialement limité. La diffusion du répertoire des auto-antigènes permet une meilleure efficacité du système immunitaire adaptatif dans la défense contre les agents pathogènes, en augmentant le nombre de cibles reconnues par le système immunitaire. Cependant ce mécanisme est également impliqué dans la progression de nombreuses maladies auto-immunes, après rupture de la tolérance immunitaire, et notamment dans les DBAI (64).

La diffusion peut concerner aussi bien la réponse immune à l'encontre d'épitopes situés au sein d'une même molécule (intramoléculaire), qu'envers des protéines différentes (extramoléculaire), selon des mécanismes indépendants.

### ***A. Diffusion épitopique au cours de l'évolution de la pemphigoïde bulleuse***

Des mécanismes de diffusion épitopique intra et intermoléculaire sont connus au cours de l'évolution de la pemphigoïde bulleuse.

Di Zenzo *et al.* ont évalué chez 35 patients le développement des autoantigènes au cours de l'évolution de la pemphigoïde bulleuse (34). La sensibilisation à différents domaines de BP180 et BP230 était évaluée par ELISA et immunoblot spécifiques au début de l'étude ainsi qu'un à un, trois, six et douze mois de suivi. 49% des patients (17/35) ont développé des IgG ciblant des épitopes non reconnus au moment du diagnostic ; parmi eux tous reconnaissent au moins un épitope de BP180, tandis que 12/17 reconnaissent aussi au moins un épitope de BP230. 18/35 patients reconnaissent déjà au diagnostic plusieurs épitopes, et n'ont pas évolué par diffusion épitopique. La diffusion épitopique survenait préférentiellement au cours des trois premiers mois et était corrélée à la sévérité de la maladie au moment du diagnostic. La réactivité des IgG avec BP230 et la partie extracellulaire (mais pas intracellulaire) de BP180 étaient corrélés avec la gravité de la maladie (34).

## **B. Diffusion épitopique entre DBAI**

Des cas de diffusion épitopique intermoléculaire au cours de l'évolution de PB conduisant à l'apparition d'une autre DBAI ont également été décrits, dont voici quelques exemples.

Sardy *et al.* ont rapporté le cas d'une patiente de 18 ans traitée par dapsons pour une pemphigoïde bulleuse (histologie, IFD et IFI compatibles). Elle a présenté 4 ans plus tard une dysphagie avec perte de poids en rapport avec une sténose et des érosions œsophagiennes, conduisant à introduire de la prednisonne et des immunoglobulines. Un an plus tard, une biopsie œsophagienne montrait des dépôts d'IgG et de C3 sur le versant muqueux de la membrane basale. Il y avait en ELISA une positivité des anticorps anti-BP180 (domaine NH2-terminal), BP 230 (COOH-terminal), et anti-Laminine 230, avec en immunoblot des IgG4 anti laminine 332 et des IgA et IgG anti-desmoglérine 3 traduisant l'apparition d'une PM. Après échec de plusieurs immunosuppresseurs, la patiente était traitée par rituximab (1gX2 à 15 jours d'intervalle) permettant une bonne évolution en 4 mois des lésions œsophagiennes, sans amélioration des lésions cutanées. Deux rechutes furent à nouveau traitées par rituximab au cours des 2 années suivantes, permettant une rémission complète persistante à 4 ans sous mycophenolate mofetil seul. L'atteinte œsophagienne dans ce cas était attribuée par les auteurs à la pemphigoïde des muqueuses (PM) résultant d'une diffusion épitopique chez cette patiente atteinte de PB (65).

Des évolutions entre la PB et le pemphigus ont été rapportées à plusieurs reprises (66-69). Une revue de la littérature en 2001, montrait 17 patients présentant un diagnostic immunopathologique concomitant de PB et de pemphigus vulgaire, 3 de PB et de pemphigus superficiel, et 10 patients de pemphigoïde cicatricielle et de pemphigus vulgaire (69).

Fairley *et al.* ont décrit le cas d'un garçon de 9 ans atteint de PB ayant initialement des IgG1 anti-BP180. Au cours de l'évolution, des caractéristiques cliniques d'épidermolyse bulleuse acquise apparurent confirmées par l'apparition d'IgG2 anti-collagène VII, dans le même temps il y eut une transformation en IgG4 des anti-BP180 (70).

Kasperkiewicz *et al.* ont rapporté le cas d'un patient de 70 ans présentant des bulles sanglantes et des érosions associées à des caractéristiques histologique et immunologique de pemphigoïde anti-p200 avec notamment les IgG4 anti-p200 en immunoblot et un marquage dermique des IgG sur peau clivée par le NaCl. 19 semaines plus tard, il présentait une récurrence sous forme de bulles et de placards urticariens. Une diffusion épitopique était mise en évidence en ELISA avec une positivité des anti-BP230, et BP180 (domaine NC16A) et l'apparition d'un marquage dermique et épidermique sur peau clivée par le NaCl (71).

### III. Hémophilie A acquise

#### A. Généralités

L'hémophilie A acquise (HAA) est une maladie auto-immune rare causée par la production d'IgG neutralisantes ciblant le facteur VIII (FVIII) endogène, aussi appelées inhibiteurs.

##### 1. Épidémiologie, pathologies associées.

Près de la moitié des cas d'HAA sont considérés comme idiopathiques (43%-51,9%). L'HAA peut également être associée à la grossesse (généralement au cours de la première grossesse, ou dans les 4 premiers mois du post-partum), à des néoplasies solides ou hématologiques (6,4-18,4%), à des pathologies auto-immunes (9,4%-17%), à certains traitements, ou à certaines dermatoses dont la pemphigoïde (72, 73).

L'incidence de l'hémophilie acquise (HA) est estimée à 1,5/million d'habitants/an, l'HAA étant la plus fréquente des HA(72). C'est une pathologie du sujet âgé avec un âge médian entre 74 et 78 ans. Un autre pic d'incidence est observé chez les femmes jeunes en raison de son association avec la grossesse.

##### 2. Clinique

Le profil clinique est différent de celui présenté par les patients atteints d'hémophilie congénitale, avec notamment une faible incidence des hémarthroses. Les saignements les plus fréquemment rencontrés chez les patients atteints d'HAA sont des saignements sous-cutanés (80%), digestifs (>20%), et musculaires (>40%); les autres sites (uro-génitaux, retro-péritonéaux, intracrâniens, etc..) représentent moins de 10% des cas (72).

##### 3. Pronostic

La mortalité de l'HAA chez les patients de plus de 65 ans ayant une pathologie associée, serait supérieure à 20%.

Les hémorragies survenant au cours des HAA peuvent être sévères dans 70% à 90% des cas, cependant, les saignements ne sont rapportés comme étant la cause du décès que chez 3,2% à 9,1% des patients (73).

En effet la mortalité associée à cette pathologie est principalement liée au déséquilibre de comorbidités sous-jacentes chez ces patients âgés, et aux effets indésirables des traitements mis en œuvre.

- Les complications des traitements immunosuppresseurs représentaient 16% des décès dans l'étude EACH2 (4,2% des patients).
- La survenue d'évènements thromboemboliques artériels ou veineux (accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde) est également une importante source de complications sous traitement hémostatique (74)

Un FVIII>1UI/dl et un inhibiteur<20BU/ml seraient des facteurs prédictifs indépendants de meilleure survie globale (75).

#### **4. Diagnostic biologique**

Biologiquement, l'allongement du TCA non corrigé par l'adjonction de plasma témoin, oriente vers la présence d'un inhibiteur. Le TP est normal.

Après avoir éliminé la prise d'un traitement anticoagulant, il faut également éliminer la présence d'un anticoagulant lupique (AL). Contrairement aux AL, l'inhibiteur du FVIII nécessite d'être chauffé et incubé 1h à 2h pour inactiver le FVIII, la répétition du dosage du TCA avant et après ce traitement permet donc de les distinguer.

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de la diminution de l'activité du FVIII, et par la quantification de l'inhibiteur spécifique du FVIII par la technique de Bethesda (ou sa modification par Nijmegen qui accroît sa sensibilité).

A noter que l'activité résiduelle du FVIII n'est pas prédictive du risque de saignement dans l'HAA.

#### **5. Pathogénie**

Comme dans l'hémophilie A congénitale, les auto-anticorps anti-FVIII de l'HAA sont polyclonaux, et appartiennent surtout aux sous-classes d'IgG1 et IgG4. Ils reconnaissent les mêmes régions sur la molécule FVIII : les domaines A2 et C2. Leur fixation au FVIII interfère avec son interaction avec d'autres molécules notamment le FIX activé et le facteur von Willebrand.

La rupture de tolérance serait liée à une combinaison de facteurs génétiques (notamment certains polymorphismes du CTLA4 et du CMH de classe II) et environnementaux.

### **B. Traitement**

La prise en charge de l'HAA s'articule autour de 3 axes : prévenir et maîtriser les saignements, éradiquer l'inhibiteur (anti-FVIII), et traiter spécifiquement une éventuelle pathologie sous-jacente associée lorsque cela est nécessaire (72).

#### **1. Traitements symptomatique : contrôler les saignements**

Les patients adultes présentant une déglobulisation, des saignements actifs significatifs, ou à risque de saignements significatifs doivent bénéficier d'un traitement spécifique par administration d'agents hémostatiques.

Le traitement de première ligne consiste en l'administration de facteurs de la coagulation court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII.

Il en existe 2 catégories : le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) et le concentré de complexe de prothrombine activé (aPCC).

##### *a) FEIBA*

Le FEIBA ('factor eight inhibitor bypassing activity') est un concentré de complexe de prothrombine activé. Il a une activité coagulante qui court-circuite l'action des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX. Il est composé principalement de facteurs de coagulation II, IX et X principalement sous forme non activée, et de Facteur VII principalement sous forme activée. La posologie habituelle est de 75U/kg toutes les 8 à 12h (74).

### *b) NovoSeven*

NovoSeven® correspond à du facteur VII activé recombinant administré à fortes dose. Le rFVIIa active la coagulation sans passer par la voie physiologique, en activant directement le facteur X (à la surface des plaquettes activées localement), sans activation des facteurs VIII et IX (74).

### *c) Autres options thérapeutiques*

Un traitement substitutif avec du FVIII humain (hFVIII) peut être envisagé uniquement chez les patients ayant un taux faible d'inhibiteur (<5BU) pour des raisons évidentes.

Des recombinants porcins du FVIII (rpFVIII, Obizur) offrent depuis peu une bonne alternative, du fait de leur faible réactivité croisée avec le hFVIII. Il est possible de rechercher et de surveiller la présence d'inhibiteurs spécifiques du pFVIII. (76). Les risques spécifiques de ce traitement sont allergiques et infectieux (parvovirus).

La desmopressine ne doit être utilisée qu'en présence de saignements minimes, associés à un faible taux d'inhibiteur du FVIII (<2UB/ml).

### *d) Surveillance du traitement*

L'évaluation de l'efficacité du traitement est avant tout clinique, car ni le taux résiduel d'inhibiteur, ni l'activité du FVIII ne sont corrélés à la sévérité ou la réponse au traitement.

Le risque de complication thromboembolique doit être particulièrement surveillé, notamment en cas de comorbidités pro-thrombogènes.

## **2. Traitement étiologique : éradiquer l'inhibiteur du FVIII**

Le traitement de l'HAA repose sur l'administration de traitements immunosuppresseurs dans le but d'éradiquer le clone producteur auto-anticorps anti-FVIII.

### *a) Corticoïdes et cyclophosphamide*

Le traitement de première ligne consiste le plus souvent en l'administration de corticoïdes (1 à 2 g/kg/j) seuls, ou en association au cyclophosphamide (1 à 2 mg/kg/j).

Dans EACH2 les patients recevant en première ligne de traitement l'association corticoïdes/cyclophosphamide (n=83) obtenait significativement plus de rémissions complètes par rapport aux patients recevant des corticoïdes seuls (n=142)(70% vs. 48%), avec un délai similaire de 5 semaines (77). La survie globale était similaire dans les 2 groupes, ce qui reflète probablement la toxicité accrue de l'association.

### *b) Rituximab*

Dans EACH2, 59% des patients (30/51) dont la première ligne de traitement comprenait du rituximab, ont obtenu une réponse complète, avec cependant un délai plus long (64 jours). Il était moins efficace en monothérapie (42% de 12 patients). La moitié des patients traités par rituximab en seconde ligne, après échec ou rechute obtenait une réponse complète (77).

Une revue de la littérature de patients traités par rituximab seul ou en association décrit une réponse partielle ou complète dans 90% des cas (57/65 patients)(78).

# ARTICLE

## **Pemphigoïde bulleuse avec atteinte des muqueuses oro-pharyngées et digestives hautes (œsophagite disséquante), associée à une hémophilie A acquise : rôle de la diffusion du répertoire auto-immun ?**

**Auteurs :** CLERC G. <sup>a</sup>; SCHMUTZ J.-L. <sup>a</sup>; TRUCHETET F. <sup>b</sup>; BURSZTEJN A.-C. <sup>a</sup>

*a, : Service de dermatologie, hôpital Brabois, CHRU de Nancy, rue du Morvan, 54500, Vandœuvre-lès-Nancy, France.*

*b : Service de dermatologie, hôpital Bel-Air, CHR Metz-Thionville, 1-3 Rue du Friscaty, 57100 Thionville, France*

**Mots clés :** pemphigoïde bulleuse ; hémophilie acquise ; œsophagite disséquante ; diffusion épitopique.

### **Abréviations**

DBAI	dermatose bulleuse auto-immune
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FEIBA	factor eight inhibitor bypassing activity
HAA	hémophilie acquise A
PB	pemphigoïde bulleuse
PM	pemphigoïde des muqueuses
PCR	polymerase chain reaction
TCA	temps de céphaline activée
TP	taux de prothrombine

## Abstract

**Introduction:** Acquired haemophilia A (HAA) is a rare disease, caused by the development of autoantibodies against coagulation factor VIII. HHA occurs in about half of the cases, in association with drug intake, neoplasia, pregnancy, or autoimmune diseases, including autoimmune blistering diseases such as bullous pemphigoid (BP). This unusual association may be due to epitope spreading. In this report, we describe a case of HAA associated with PB with esophagitis dissecans superficialis.

**Case report:** A 78-year-old man presented with a recent onset of widespread hemorrhagic blisters, including the oral mucosa, melena and difficulty swallowing. He was treated for BP, with clobetasol propionate ointment for 4 months. The sudden occurrence of hematemesis resulted in severe acute respiratory distress due to inhalation pneumonia. Gastroscopy showed diffuse bleeding and sloughing of large fragments of esophageal mucosal, typical of esophagitis dissecans superficialis. Blood tests showed prolonged APTT, which failed to be corrected by the addition of normal plasma. Factor VIII autoantibodies were measured at 0.9 Bethesda units, indicating HAA. The treatment required a prolonged stay in intensive care unit (1.5 months). Treatment with corticosteroid and rituximab showed efficacy on both BP and HAA, with progressive normalization of FVIII plasma levels and APTT range. Unfortunately, the course was burdened with serious infectious complications.

**Discussion:** Esophageal involvement is rarely described in BP. To the best of our knowledge, fifteen cases of esophageal involvement during BP have been reported in the literature. We suggest that some unusual PB presentations may be due to epitope spreading.

## Résumé

**Introduction :** L'hémophilie acquise A est une maladie rare et souvent sévère, caractérisée par l'apparition d'autoanticorps ciblant le facteur VIII. Elle est idiopathique dans près de la moitié des cas, mais son association a été rapportée avec des dermatoses auto-immunes dont la pemphigoïde bulleuse. Certains auteurs ont suggéré que l'association de ces pathologies auto-immunes puisse être liée à une expansion du répertoire des auto-antigènes. Nous rapportons, une observation de l'association rare d'une HAA et d'une PB avec œsophagite disséquante.

**Observation :** Un homme de 78ans traité depuis 4 mois pour une PB, présentait des lésions bulleuses cutanées et buccales de contenu hématique, associées à une toux, une dysphagie et un méléna. La survenue d'une hématomèse provoquait une détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie d'inhalation. Les gastroscopies objectivaient des décollements de longs lambeaux de muqueuse (œsophagite disséquante) et des saignements. Le TCA était allongé suite à l'apparition d'anticorps anti-facteur VIII (0,9 unité Béthesda) témoignant d'une hémophilie A acquise. La prise en charge nécessitait un séjour prolongé en réanimation (1,5 mois). Le traitement par corticothérapie et rituximab était efficace sur les deux pathologies, cependant l'évolution fut grevée de complications infectieuses graves.

**Discussion:** L'atteinte œsophagienne de la PB est considérée comme exceptionnelle. A notre connaissance quinze cas sont rapportés dans la littérature d'atteinte œsophagienne au cours de la PB. Nous émettons l'hypothèse que certaines formes atypiques de PB, pourraient être expliquées par l'apparition d'anticorps non classiquement rencontrés au cours des PB.

## Introduction

L'hémophilie acquise A (HAA) est une maladie rare et souvent sévère, caractérisée par l'apparition d'autoanticorps ciblant le facteur VIII (1). Près de la moitié des cas d'HAA sont considérés comme idiopathiques, cependant, elle peut également être associée à la grossesse, à des néoplasies solides ou hématologiques, à certains médicaments, ou à des pathologies auto-immunes ou cutanées dont la pemphigoïde bulleuse (PB)(2). Certains auteurs ont suggéré que l'association de ces deux pathologies auto-immunes puisse être liée à une expansion du répertoire des auto-antigènes, par des mécanismes de mimétisme moléculaire et de diffusion épitopique (3) suite à l'exposition d'auto-antigènes par la réaction inflammatoire initiale.

L'œsophagite disséquante correspond à un aspect endoscopique rare caractérisé par un décollement épithélial superficiel sous forme de lambeaux muqueux(4).

Contrairement à d'autres dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI), comme le pemphigus vulgaire, ou encore la pemphigoïde des muqueuses (PM) dans lesquelles l'atteinte muqueuse est prédominante, l'atteinte de la muqueuse œsophagienne au cours de la PB est exceptionnelle. Nous rapportons, l'observation d'un patient atteint de PB ayant développé au cours de l'évolution de sa maladie auto-immune, une HAA et une œsophagite disséquante provoquant des saignements muqueux d'une particulière gravité.

## Observation

Un patient âgé de 78 ans suivi depuis quatre mois pour une PB dont le traitement était en cours de décroissance (40g de propionate de clobetasol une fois par semaine), était hospitalisé devant une récurrence des lésions bulleuses qui prenaient depuis 10 jours une teinte hémorragique (fig. 1).

Le diagnostic de PB avait été réalisé devant la présence de bulles à toit tendus qui avaient débuté aux membres inférieurs, puis s'étaient étendues au tronc et aux membres supérieurs, sans atteinte muqueuse, et d'une hyperéosinophilie à 1,23G/l. Le diagnostic était confirmé par la positivité des anticorps anti-BPAG1 (91U/ml), et anti-BPAG2 (19U/ml) en ELISA. L'histologie cutanée était typique tant à l'examen en microscopie optique qu'en immunofluorescence directe qui montrait des dépôts linéaires fluorescents de complément et d'IgG soulignant la membrane basale épidermique. En immunofluorescence indirecte sur peau clivée, les anticorps anti-membrane basale marquaient le versant épidermique.

Le patient était traité par acide acétylsalicylique à posologie antiagrégante, nébivolol, et ramipril pour une hypertension artérielle associée à un surpoids, et présentait depuis 6 mois des plaies des membres inférieurs suite à une chute. Il n'avait pas de pathologie neurologique ou hématologique connue.

A l'examen clinique, le patient présentait des lésions bulleuses de teinte hémorragique sur la peau et la muqueuse buccale (fig. 2). Il rapportait la survenue récente d'une dysphagie et d'une toux grasse, puis d'un méléna.

Son état se dégradât brutalement avec la survenue d'une hypotension à 70/40mmHg, de marbrures et d'une somnolence suite à un épisode d'hémoptysie responsable d'une détresse respiratoire aiguë sévère sur pneumopathie d'inhalation. Il était admis en réanimation, où sa prise en charge a nécessité une intubation orotrachéale et le recours à des amines vasopresseurs.

Sur le plan biologique on notait un allongement du TCA (ratio à 1,52) non corrigé par l'adjonction de plasma témoin, qui n'était pas présente quatre mois auparavant. La mise en évidence d'une diminution de l'activité du facteur VIII (FVIII) en rapport avec l'apparition d'anticorps anti-FVIII (0,9 unité Béthesda) témoignait de l'apparition d'une hémophilie acquise A (HAA).

Le scanner thoraco-abdominopelvien montrait une condensation déclive des 2 poumons, et une stagnation œsophagienne avec distension modérée sans lésion évidente.

Les gastroscopies répétées objectivaient des saignements importants avec stase de sang rouge dans l'estomac et des décollements de longs lambeaux de muqueuse réalisant un aspect d'œsophagite disséquante (fig. 3). La PCR herpès était négative.

Devant la difficulté de sevrage de la ventilation mécanique, et pour protéger les voies respiratoires, une trachéotomie était réalisée. La pan-endoscopie, montrait de nombreuses ulcérations des joues et de la langue, tandis que l'hypo-pharynx était entièrement ulcéré avec des saignements diffus en nappe.

En ELISA, les anti-BPAG1 étaient >190 UA/ml et les anti-BPAG2 >199 UA/ml (positifs si > 20 UA/ml). L'immunofluorescence indirecte sur peau clivée montrait un marquage strictement épidermique des anticorps anti-membrane basale. A noter l'apparition en immunoblot d'une faible intensité d'IG4 anti-desmoplakine I. L'immunofluorescence indirecte sur vessie de rat était négative avec les anticorps anti-substance intercellulaire. En ELISA la recherche d'anticorps anti-desmogléine 1, anti-désomogléine 3 et anti-envoplakine était négative.

Des biopsies œsophagiennes montraient un infiltrat composé partiellement de polynucléaires éosinophiles, avec un aspect de décollement sous-épithélial et des foyers d'acantholyse. L'analyse en immunofluorescence directe réalisée sur une biopsie de muqueuse labiale montrait un marquage intense pour le C3 de la jonction dermo-épidermique avec un discret débord en mailles au niveau de la couche basale, et un marquage jonctionnel d'intensité moindre en IgG.

La recherche d'une néoplasie hématologique ou solide était négative.

Le patient bénéficiait de traitements symptomatiques par transfusions itératives, et après avis en hématologie par concentrés de facteurs du complexe prothrombique activés (FEIBA). Une corticothérapie était initiée, puis devant la persistance de lésions bulleuses hémorragiques muqueuses après un mois de traitement, une cure de rituximab était réalisée.

Le traitement permit une évolution favorable avec disparition des bulles et du syndrome hémorragique, normalisation du TCA et de l'activité du facteur VIII et régression complète des anticorps anti-facteur VIII. Cependant, l'évolution fut grevée de complications septiques graves (pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, choc septique sur bactériémie à *Staphylocoque aureus*) et de deux épisodes d'agranulocytose iatrogène. Neuf mois après le début de la PB, le patient décédait d'un sepsis sur arthrite de hanche.

## Discussion

Cette observation est à notre connaissance la première description de PB compliquée à la fois d'une HAA et d'une atteinte sévère de muqueuses oro-pharyngées et œsophagiennes. L'association de ces deux pathologies auto-immunes, et l'étendue inhabituelle de l'atteinte muqueuse de la pemphigoïde bulleuse était responsable d'un tableau clinique extrêmement

sévère par l'importance des saignements muqueux qu'elles ont induit. Cette association pourrait être en rapport avec une diffusion du répertoire auto-immun.

Contrairement à d'autres DBAI, comme le pemphigus vulgaire, ou encore la pemphigoïde des muqueuses (PM) dans lesquelles l'atteinte muqueuse est prédominante, celle-ci n'est pas au premier plan dans la PB. La muqueuse orale peut être atteinte dans 10 à 30% des cas, cependant, l'atteinte des autres muqueuses, en particulier œsophagienne, est considérée comme exceptionnelle(5).

D'après notre connaissance, quinze cas d'atteinte œsophagienne (bulles ou érosions objectivées par la gastroscopie) sont attribués par les auteurs à une PB dans la littérature française et anglophone, y compris le cas présent (6–18). L'âge moyen au diagnostic était de 63,2 ans. Dans 1/3 des cas le diagnostic de PB était fait dans les 2 mois précédant l'atteinte œsophagienne, cependant le délai n'était pas mentionné dans plusieurs observations.

Dans 9/15 cas l'atteinte œsophagienne était associée à une atteinte des muqueuses orale et/ou pharyngée.

Dans près de 2/3 des cas l'endoscopie visualisait des bulles hémorragiques ou des saignements muqueux, cependant dans aucun des cas rapportés, il n'était fait mention de l'association à une hémophilie acquise.

Les données cliniques fournies par certaines publications ne permettaient pas d'écarter formellement une autre DBAI jonctionnelle dans laquelle l'atteinte œsophagienne serait plus typique, notamment une pemphigoïde des muqueuses (PM). De plus, la positivité des anticorps anti-membrane basale épidermique était rapportée dans 6/15 cas et un dépôt linéaire d'IgG ou de C3 sur la biopsie cutanée était décrit dans 7/15 cas. La recherche d'autres autoanticorps cutanés n'était réalisée dans 3/15 cas, et elle n'était positive que dans le cas présenté ici. Dans notre cas, l'atteinte strictement cutanée initialement, l'étendue de l'atteinte cutanée par la suite et l'évolution non cicatricielle n'était pas en faveur du diagnostic de PM, il n'a pas été réalisé d'immunomicroscopie électronique directe.

Au cours des réponses immunes, le nombre d'antigènes et d'épitopes de ces antigènes reconnus par le système immunitaire est initialement limité. La diffusion du répertoire auto-immun permet une meilleure efficacité du système immunitaire adaptatif, en augmentant le nombre d'épitopes reconnus. Cependant ce mécanisme est également impliqué dans la progression de nombreuses maladies auto-immunes, après rupture de la tolérance immunitaire, et notamment dans les DBAI (19). Cette diffusion peut concerner aussi bien la réponse immune à l'encontre d'épitopes situés au sein d'une même molécule (intramoléculaire), qu'envers des protéines différentes (extra-moléculaire).

Les phénomènes de diffusion épitopique intra et intermoléculaire au sein de BPAG1 et BPAG2 sont bien connus au cours de la PB (20), leur incidence est maximale au cours des 3 premiers mois d'évolution de la maladie. De nombreux cas ont également été décrits de diffusion épitopique intermoléculaire conduisant à un passage entre une PB et autre DBAI (21–27).

Chez notre patient, l'étude des cibles épitopique au sein de BPAG1 et de BPAG2 n'a pas été réalisée, ne permettant pas de statuer sur l'existence d'une diffusion épitopique intramoléculaire. L'apparition d'IgG4 anti-desmoplakine I à un faible titre a pu se produire par diffusion épitopique intermoléculaire. Ils pourraient avoir joué un rôle dans la gravité et l'étendue de l'atteinte muqueuse présentée par notre patient. Les anticorps anti-desmoplakine sont rencontrés aux cours des pemphigus paranéoplasiques, dont les atteintes muqueuses sont souvent sévères, et l'atteinte œsophagienne classique(28). Cependant il n'a

été mis en évidence aucun autre autoanticorps habituellement décrits dans cette pathologie en ELISA, de plus le bilan à la recherche d'une néoplasie sous-jacente était négatif, et le reste du tableau clinique n'était pas évocateur d'un pemphigus. On notera l'apparition en IFD sur la biopsie de la muqueuse labiale d'un discret débord en mailles, sans qu'il s'agisse d'un véritable réseau comme dans le pemphigus.

L'HAA est une maladie auto-immune rare (environ 1 cas/million d'habitants/an) causée par la production d'IgG neutralisantes ciblant le facteur VIII endogène. La mortalité est liée aux saignements induits, et au déséquilibre de comorbidités sous-jacentes, ou aux effets indésirables des traitements mis en œuvre (infections, événements thromboemboliques) (29). Une récente revue de la littérature, recense 25 cas publiés d'HAA associés à une PB(30). L'HAA apparaissait soit de manière concomitante soit après la PB, avec un délai moyen de 6 mois entre les 2 diagnostics (30). Une amélioration ou une rechute concomitante était fréquemment observée.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer l'association de ces pathologies auto-immunes.

Certains auteurs suggèrent une association purement fortuite. Cependant le nombre de cas publiés d'association entre ces 2 pathologies rares, dont l'évolution était souvent parallèle plaide peu en faveur de cette hypothèse.

Une autre hypothèse est l'existence d'une susceptibilité génétique au développement de ces maladies auto-immunes.

Une homologie de séquence entre BPAG2 et le facteur VIII a été suggérée (4). Récemment, Prud'homme et al. ont étudié 3 patients ayant présenté une HAA dans le mois suivant un diagnostic de DBAI (2 PB et une PM, tous avaient des anticorps anti-BPAG2). Sur la biopsie cutanée de 2 patients, des anticorps anti-facteur VIII marqués se fixaient sur la membrane basale, à des dilutions allant jusqu'à 1/2000e, faisant suspecter une homologie entre BPAG2 et le facteur VIII chez ces 2 patients (3). Il est possible que la réaction inflammatoire locale initiale libère des auto-antigènes dans un milieu propice, aboutissant par des mécanismes de mimétisme moléculaire et/ou de diffusion épitopique à une expansion du répertoire des auto-antigènes. Ceci devra être confirmé par des études ultérieures.

Il s'agit à notre connaissance du premier cas rapporté d'association d'une HAA et d'une PB avec atteinte des muqueuses oro-pharyngées et digestives hautes réalisant un aspect d'œsophagite disséquante. Cette observation nous amène à émettre l'hypothèse que certaines formes atypiques de PB, pourraient être expliquées par l'apparition d'anticorps non classiquement rencontrés au cours des PB. Cette hypothèse mériterait d'être plus amplement explorée et pourrait justifier la recherche d'une expansion du répertoire auto-immun au cours de la prise en charge des PB de présentation ou d'évolution atypique.

## Figures :

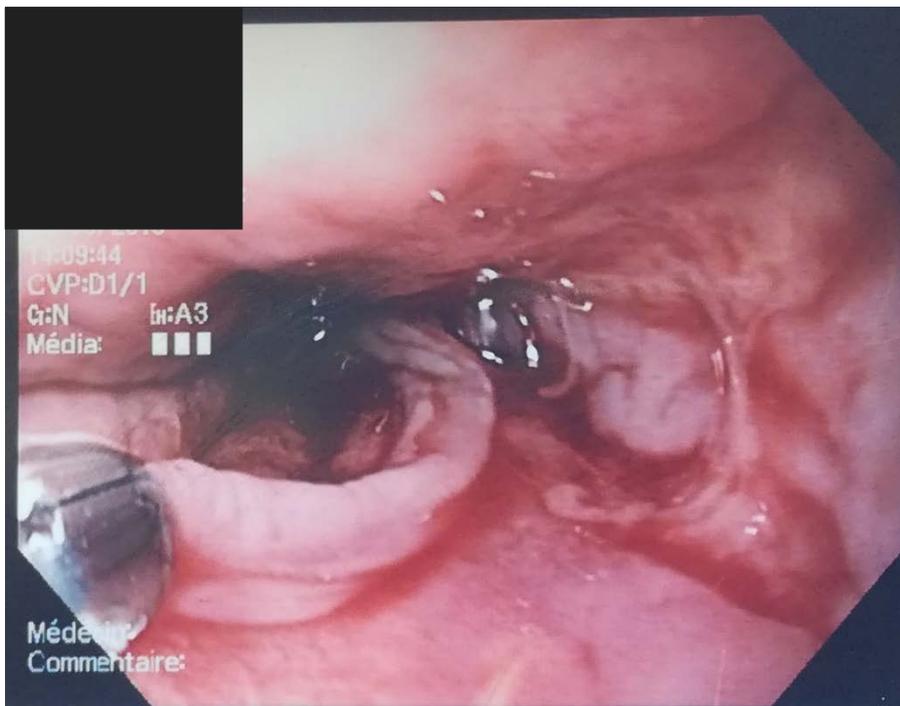
Figure 1 : bulle sanglante du bras gauche.



Figure 2 : atteinte buccale.



Figure 3 : décollement d'un lambeau de muqueuse œsophagienne à la pince, aspect d'œsophagite disséquante.



## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92(7):695-705.
2. Shetty S, Bhavne M, Ghosh K. Acquired hemophilia A: Diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2011;10(6):311-6.
3. Prud'homme R, Assikar S, Audevard D, Bédane C. Dermatoses bulleuses auto-immunes et hémophilie A acquise : 2 pathologies éloignées mais qui semblent se rapprocher par l'immunologie. *Ann Dermatol Venereol*. 2016;143(12):S223.
4. Hokama A. Esophagitis dissecans superficialis and autoimmune bullous dermatoses: A review. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2010;2(7):252.
5. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermat*. 2017;18(4):513-28.
6. Eng TY, Hogan WJ, Jordon RE. Oesophageal involvement in bullous pemphigoid. A possible cause of gastrointestinal haemorrhage. *Br J Dermatol*. 1978;99(2):207-10.
7. Sharon P, Greene ML, Rachmilewitz D. Esophageal involvement in bullous pemphigoid. *Gastrointest Endosc*. 1978;24(3):122-3.
8. Labeille B, Dupuy P, Delcenserie R, Dupas JL, Gontier MF, Denoeux JP. Bullous pemphigoid with esophageal bullosis. *Ann Dermatol Venereol*. 1985;112(3):261-3.
9. Nagashima R, Tsuge K, Harada M, Katagiri Y, Shinzawa H, Takahashi T. Endoscopic hemostasis of hemorrhage from esophageal bullous pemphigoid. *Gastrointest Endosc*. 2000;52(3):433-4.
10. H. Seddik, E. Abdallah Elfeydi. Pemphigoïde bulleuse avec localisation œsophagienne. *Acta Endosc* 2003; 33(2):263–267.
11. Chong VH, Lim CC, Vu C. A rare cause of acute upper gastrointestinal bleeding. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2006;16(2):91-3.
12. Maharshak N, Sagi M, Santos E, Sprecher E, Goldberg I. Oesophageal involvement in bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(3):274-5.
13. Mönkemüller K, Wilcox CM. Bullous and Exfoliative Esophagitis. *Vid J Encycl GI Endosc*. 2013;1(1):8-9.
14. Tijjani BM, Masoodi I, Hassan SN. Esophagitis dissecans superficialis presenting with massive haematemesis in a patient with bullous pemphigoid. *Niger J Med*. 2013;22(4):354-6.
15. Meyiz H, Mellouki I. Oesophagite disséquante: une cause rare de dysphagie. *Pan Afr Med J*. 2014;6;17:164.
16. Shah SL. Esophagitis Dissecans Superficialis with Concomitant Bullous Pemphigoid: A Case Report. *J Dermatol Res Ther*. 2016; 2:029.
17. Gaspar R, Moutinho-Ribeiro P, Macedo G. Bullous pemphigoid: extensive esophageal involvement. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(2):400-402
18. Mönkemüller K, Neumann H, Fry LC. Esophageal blebs and blisters. *Gastroenterology*. 2010;138(2):e3-4.
19. Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, Nishikawa T, Zone JJ, Black MM, et al. Epitope Spreading: Lessons From Autoimmune Skin Diseases. *J Invest Dermatol*. 1998;110(2):103-9.

20. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Calabresi V, Fontao L, Hofmann SC, Lacour J-P, et al. Demonstration of Epitope-Spreading Phenomena in Bullous Pemphigoid: Results of a Prospective Multicenter Study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(11):2271-80.
21. Sárdy M, Borovaya A, Horváth ON, Folwaczny C, Schmitt W, Schmidt T, et al. Successful rituximab treatment of juvenile bullous pemphigoid with esophageal scarring due to epitope spreading. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(6):618-21.
22. Recke A, Rose C, Schmidt E, Bröcker E-B, Zillikens D, Sitaru C. Transition from pemphigus foliaceus to bullous pemphigoid: Intermolecular B-cell epitope spreading without IgG subclass shifting. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(2):333-6.
23. Peterson JD, Chang AJ, Chan LS. Clinical evidence of an intermolecular epitope spreading in a patient with pemphigus foliaceus converting into bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2007;143(2):272-4.
24. Maeda JY, Moura AKA, Maruta CW, Santi CG, Prisayanh PS, Aoki V. Changes in the autoimmune blistering response: a clinical and immunopathological shift from pemphigus foliaceus to bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(5):653-5.
25. Sami N, Ahmed AR. Dual diagnosis of Pemphigus and pemphigoid. Retrospective review of thirty cases in the literature. *Dermatology*. 2001;202(4):293-301.
26. Fairley JA, Woodley DT, Chen M, Giudice GJ, Lin M-S. A patient with both bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: an example of intermolecular epitope spreading. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(1):118-22.
27. Kasperkiewicz M, Hoppe U, Zillikens D, Schmidt E. Relapse-associated autoantibodies to BP180 in a patient with anti-p200 pemphigoid: Relapse-associated autoantibodies to BP180 in a patient with anti-p200 pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 2009;35(6):614-7.
28. Czernik A, Wieczorek M. Paraneoplastic pemphigus: a short review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016; 9:291-5.
29. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2): Demographics of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):622-31.
30. Binet Q, Lambert C, Sacr L, Eeckhoudt S, Hermans C. Successful Management of Acquired Hemophilia A Associated with Bullous Pemphigoid: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Hematol*. 2017;1-7.

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

## **I. Atteinte œsophagienne dans la pemphigoïde bulleuse.**

### **A. Atteinte œsophagienne des DBAI**

L'œsophagite disséquante (OD) correspond à un aspect endoscopique rare défini par un décollement superficiel de la muqueuse œsophagienne sous forme de lambeaux (79), spontanée, ou induite par le passage de l'endoscope ou la réalisation d'une biopsie. L'OD a été décrite au cours de l'évolution de certaines DBAI (79) dont la PB, mais aussi le pemphigus, la pemphigoïde cicatricielle, ou le lupus bulleux. L'OD a également été décrite après un traumatisme chimique ou thermique, ou en association avec la prise de certains médicaments connus pour leur toxicité au contact muqueux (AINS, bisphosphonates, fer, chlorure de potassium) ou être idiopathique.

L'atteinte œsophagienne est considérée comme exceptionnelle dans la PB, cependant, une atteinte œsophagienne est courante au cours de certaines DBAI.

Nakamura *et al.* (80) ont réalisé une endoscopie haute à 123 patients atteints de DBAI (67 pemphigus et 56 DBAI jonctionnelles dont 37 PB), afin de préciser leur incidence et la description clinique de l'atteinte pharyngolaryngée et œsophagienne. 30,8% des patients avaient une atteinte pharyngolaryngée et 26,8% une atteinte œsophagienne. Un signe de Nikolsky endoscopique était positif (apparition d'une bulle hémorragique après frottement mécanique per-endoscopique de la muqueuse œsophagienne) chez 56% des patients, notamment 25 patients n'ayant pas d'atteinte œsophagienne visible initiale. Les lésions les plus fréquemment rencontrées étaient par ordre décroissant : des érosions, des ulcérations, une hyperplasie, des bulles et des sténoses. Malheureusement, les auteurs ne précisaient pas les résultats en fonction du type de DBAI. Aucune atteinte de l'estomac ni du duodénum n'a été trouvée. Histologiquement un dépôt d'IgG était mis en évidence sur les biopsies, lorsqu'elles étaient réalisées, dans moins de 10% des cas.

Dans la plupart des cas le diagnostic d'une DBAI pouvant avoir une atteinte œsophagienne (pemphigus, épidermolyse bulleuse acquise, dermatose à IgA linéaire, PM) est fait aisément sur les données cliniques, immuno-histologiques ou la nature des auto-anticorps mis en évidence.

Dans les cas où la présentation est atypique, comme dans le cas présenté ici, les diagnostics différentiels doivent être discutés. Dans la PM, l'atteinte muqueuse est prédominante et évolue vers des synéchies et cicatrices, tandis qu'une atteinte cutanée n'est mise en évidence que chez un quart des patients. Les atteintes les plus fréquemment rencontrées sont buccales, oculaires, puis pharyngolaryngées ou génitales, mais une atteinte œsophagienne peut survenir dans 4% à 6% des cas (81, 82). Un signe clinique évocateur de PM est la présence de pseudo-membranes dont le décollement laisse place à une érosion (signe de la pince), qui n'est pas sans faire évoquer la description pathognomonique de l'œsophagite disséquante. L'histologie est tout à fait similaire à celle de la PB. En IFD il existe des dépôts linéaires d'IgG,

d'IgA et/ou de C3 le long de la membrane basale épidermique. En IFI sur peau clivée le marquage est le plus souvent épidermique comme dans la PB, mais peut également être dermique (anti-laminine 5) ou bilatéral. Différentes cibles antigéniques peuvent être mises en évidence : BPAG2 (partie C-terminale principalement) mais aussi BPAG1 ; lorsqu'il s'agit de laminine 5 (sous-unité  $\beta$ ) ou 6, intégrine (sous-unité  $\beta$ 4 et  $\alpha$ 6), ou de collagène VII le diagnostic différentiel est alors aisé. Dans certains cas le diagnostic différentiel avec une PB avec atteinte muqueuse peut donc être difficile et est principalement basé sur la clinique : atteinte prédominante des muqueuses et évolution cicatricielle. Il peut également être réalisé en immuno-microscopie électronique, mais cet examen n'est pas de pratique courante.

Takayama *et al.* (83) ont rapporté le cas d'un patient de 75 ans ayant une dermatose bulleuse du tronc et des extrémités, ainsi que des érosions diffuses des muqueuses orales, pharyngées et des tiers supérieur et moyen de l'œsophage associée à une dysphagie sévère, sans atteinte des autres muqueuses ni d'évolution cicatricielle décrite. La MO montrait une bulle sous épidermique, tandis qu'en IFD il y avait des dépôts linéaires IgG et de C3 le long de la membrane basale. La fixation était strictement épidermique sur peau clivée par le NaCl. De plus il était mis en évidence des IgG dirigés contre la partie NC16A et C-terminale de BP180, et des IgA contre le NC16A. Les auteurs concluaient à une PM, cependant le diagnostic de PB pourrait être discuté.

Certaines DBAI ayant classiquement une atteinte œsophagienne peuvent difficilement être éliminées par les données fournies dans la description de nombreux cas cliniques de la littérature décrivant une atteinte œsophagienne d'une pemphigoïde bulleuse (*tableau 1*).

## **B. Revue de la littérature : atteinte œsophagienne de la pemphigoïde bulleuse**

D'après notre connaissance, quinze cas d'atteinte œsophagienne (bulles ou érosions objectivées par une gastroscopie) attribuée par les auteurs à une PB sont rapportés dans la littérature française et anglophone, y compris le cas présent (84-96) (*tableau 1*).

L'âge moyen au diagnostic était de 63,2 ans, il n'y avait pas de prédominance de sexe. Dans 1/3 des cas le diagnostic de PB était fait dans les 2 mois précédant l'atteinte œsophagienne, cependant le délai n'est pas connu dans plusieurs observations.

Les symptômes associés les plus fréquemment décrits étaient l'anémie (8/15), l'odynophagie (6/15), la dysphagie (6/15), l'hématémèse (6/15), les rectorragies/mélèna (4/15), les douleurs abdominales/brûlures rétro-sternales (3/15). Dans un cas l'atteinte œsophagienne était asymptomatique cliniquement et sa découverte était fortuite (96), ce qui pousse les auteurs à émettre l'hypothèse que l'atteinte œsophagienne de la PB est peut-être sous-estimée.

Dans 9/15 cas l'atteinte œsophagienne était associée à une atteinte orale et/ou pharyngée. Dans un tiers des cas l'atteinte œsophagienne de la PB correspondait à une œsophagite disséquante. Plusieurs auteurs suggèrent qu'un facteur traumatique local puisse favoriser le décollement bulleux œsophagien, Chong *et al* ont décrit le cas d'un patient dont l'atteinte œsophagienne a été découverte après des épisodes de vomissements dans un contexte

infectieux, et 2 patients étaient porteurs de sonde nasogastrique au long cours en raison de troubles neurologiques (89,90). Le potentiel rôle iatrogène de l'endoscopie au cours de l'atteinte œsophagienne de la PB a également été fréquemment soulevé, et la plus grande délicatesse est recommandée, avec une limitation des indications.

Dans près de 2/3 des cas l'endoscopie visualisait des bulles hémorragiques ou des saignements muqueux. Dans aucun des cas rapportés, il n'était fait mention de l'association à une hémophilie acquise. Eng *et al*, rapportaient en 1978, le cas d'une patiente de ayant des bulles hémorragiques cutanées et œsophagiennes et des ulcérations hémorragiques pharyngées assez similaires à notre cas, mais aucune anomalie de la coagulation n'était mentionnée (85).

Dans la plupart de ces cas le diagnostic de PB n'était qu'incomplètement documenté (*cf tableau 1*) et il était donc difficile d'écarter formellement sur les données fournies une autre DBAI jonctionnelle dans laquelle l'atteinte œsophagienne serait plus typique. La positivité des auto-anticorps anti-membrane basale n'était rapportée que dans 6/15 cas. La recherche d'autres auto-anticorps cutanés que dans 3/15 cas. Un dépôt linéaire d'IgG ou de C3 sur la biopsie cutanée n'était décrit que dans 7/15 cas. Dans notre cas, l'atteinte strictement cutanée initialement, l'étendue de l'atteinte cutanée par la suite et l'évolution non cicatricielle, n'était pas en faveur d'une PM.

### **C. Rôle de la diffusion du répertoire auto-immun ?**

Les phénomènes de diffusion épitopique intra et intermoléculaire sont bien connus au cours de la PB (34) leur incidence est maximale au début de l'évolution de la maladie. De nombreux cas ont également été décrits de diffusion épitopique intermoléculaire conduisant à un passage entre une PB et une autre DBAI. De plus de nouveaux anticorps impliqués dans les DBAI sont régulièrement découverts - comme c'est le cas pour les anti-laminin  $\gamma$ 1- et tous ne sont certainement pas encore connus. Ceci suggère que la réalité est sans doute parfois plus complexe que les cadres nosologiques actuellement existants. Devant une évolution aussi atypique que celle présentée par notre patient, nous émettons l'hypothèse que l'apparition de nouvelles cibles épitopique par diffusion du répertoire auto-immun, puisse expliquer le développement de symptômes inhabituellement rencontrés dans cette pathologie.

Chez notre patient, l'étude des cibles épitopiques au sein de BP180 et de PB230 n'a pas été réalisée, ne permettant pas de statuer sur l'existence d'une diffusion épitopique intramoléculaire. L'apparition d'IgG4 anti-desmoplakine I à un faible titre a pu se produire par diffusion épitopique intermoléculaire. Les anti-desmoplakine sont rencontrés aux cours des pemphigus paranéoplasiques, dont les atteintes muqueuses sont souvent sévères, elles peuvent toucher les muqueuses buccale, œsophagienne, gastrique, duodénale, intestinale et même l'épithélium pulmonaire (97). Cependant, dans notre cas il n'a été mis en évidence aucun autre anticorps habituellement décrit dans cette pathologie, de plus le bilan à la recherche d'une néoplasie sous-jacente était négatif, et le reste du tableau clinique n'était pas évocateur d'un pemphigus. On notera l'apparition en IFD sur la biopsie de la muqueuse labiale d'un discret débord en mailles au niveau de la couche basale en plus du marquage intense pour le C3 de la jonction dermo-épidermique, sans qu'il s'agisse d'un véritable réseau comme

dans le pemphigus. Les anti-desmoplakine I ont peut être joué un rôle dans la sévérité et l'étendue de l'atteinte muqueuse présentée par notre patient.

Cette observation nous amène à émettre l'hypothèse que certaines formes atypiques de PB, pourraient être expliquées par l'apparition d'anticorps non classiquement rencontrés au cours des PB. Cette hypothèse mériterait d'être plus amplement explorée et pourrait justifier la recherche d'une expansion du répertoire auto-immun au cours de la prise en charge de PB de présentation ou d'évolution atypique. Par ailleurs, la conservation d'échantillons du sérum des patients à la phase initiale de la maladie, permettrait comparer rétrospectivement les épitopes impliqués, pour mieux en appréhender l'évolution.

## **II. Hémophilie A acquise et pemphigoïde bulleuse**

Moins de 30 cas ont été rapportés dans la littérature de PB associée à une HAA (98-116). Une récente revue de la littérature publiée dans une revue d'hématologie, recensait 25 cas publiés d'HAA associées à une PB. L'âge moyen au diagnostic était de 67 ans avec une distribution de 24 à 88 ans. L'HAA apparaissait soit de manière concomitante, soit après la PB, avec un délai moyen de 6 mois entre les 2 diagnostics (0 à 3 ans). Une amélioration ou une rechute concomitante était fréquemment observée (116).

L'association de ces différentes pathologies auto-immunes peut-être expliquée par plusieurs hypothèses :

- il peut s'agir d'une association purement fortuite. Cependant le nombre de cas rapportés d'association entre ces deux pathologies rares plaide peu en faveur de cette hypothèse. De plus dans nombre de cas rapportés dans la littérature, comme dans notre cas, l'évolution de ces 2 pathologies était parallèle.
- Il est possible qu'il existe un terrain de susceptibilité génétique favorisant la rupture de la tolérance du soi et l'apparition de pathologies auto-immunes.
- Il est possible également que la réaction inflammatoire locale initiale libère des auto-antigènes dans un milieu propice, aboutissant par des mécanismes de mimétisme moléculaire et de diffusion épitopique à une expansion du répertoire des auto-antigènes.

### **A. Susceptibilité génétique ?**

Un terrain de susceptibilité génétique favorisant la rupture de la tolérance du soi et l'apparition de pathologies auto-immunes, pourrait expliquer l'association de ces 2 pathologies auto-immunes. De nombreux gènes impliqués dans la réponse immunitaire (balance Th1/Th2, HLA, CTLA4, etc..) pourraient être impliqués.

Par exemple, certains polymorphismes des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II sont significativement associés à l'HAA et à la PB (notamment des polymorphismes de HLA-DQB1) des facteurs de susceptibilité génétique communs restent cependant à mettre en évidence.

Dans une cohorte de 57 patients ayant une hémophilie acquise, l'association avec différents allèles du CMH de classe I (HLA A, B et Cw) ou de classe II (HLA DRB1 et DQB1) a été recherchée en comparaison à des témoins. Aucune association avec un allèle de classe I n'a été détectée, en revanche une fréquence significativement supérieure de DRB1 \* 16 (OR : 10,2 ; p < 0,0001) et DQB1 \* 0502 (OR : 2.2, p < 0,05) a été observée. La fréquence des allèles DRB1 \* 15 et DQB1 \* 0602 s'est avérée être diminuée chez les patients atteints d'HAA (OR 0,4)(117). Les auteurs suggéraient que la variabilité de la capacité de l'HLA à présenter l'antigène du FVIII au TCR pourrait expliquer ces résultats.

Dans la PB également, certains allèles du CMH de classe II sont significativement plus fréquemment mis en évidence que dans des populations témoins. De la même façon, il a été suggéré que HLA-DQB1 03:01, qui est surreprésenté chez les patients atteints de PB, peut favoriser la présentation des antigènes de la PB aux lymphocytes T CD4 auto-réactifs (36). L'allèle HLA-DQB1 03:01 est aussi associé à la PM (118).

Des modèles informatiques de l'allèle HLA-DQB1 03:01 ont montré qu'il est capable de reconnaître à la fois BP180, BP230, l'intégrine  $\alpha 6$  et l'intégrine  $\beta 4$ . Ces modèles ont montré une liaison significative au domaine NC16a de BP180.

Il a été montré que les lymphocytes T ayant l'allèle HLA-DQB1 03:01 stimulés par BP180 entraînent une réponse immunitaire chez des patients atteints de BP, mais aussi chez des porteurs sains de HLA-DQB1 03:01. Cependant les porteurs sains n'ont pas eu de réponse Th2, contrairement aux patients atteints de PB qui présentaient une réponse Th1 et Th2 à BP180. En revanche, les individus sains ayant des allèles HLA de classe II non apparentés n'étaient pas stimulés lors de l'exposition à BP180 (119).

Ainsi des polymorphismes alléliques des gènes du CMH de classe II et notamment de HLA-DQB1 jouent probablement un rôle important dans la physiopathologie du développement de la PB comme de l'HAA. Il n'est pas exclu que certains allèles puissent favoriser à la fois la PB et l'HAA. Cependant, l'étude de ces polymorphismes n'a pas été réalisée chez des patients atteints de ces 2 pathologies simultanément, comme c'est le cas chez notre patient. Des études ultérieures pourraient améliorer la compréhension physiopathologique de ces maladies.

### **B. Rôle de la diffusion épitopique ?**

Dans l'HAA les anticorps reconnaissent les domaines A2, C1, ou C2 chez respectivement 23%, 78%, et 68% des patients (120). Dans les 2 cas où cette étude a été réalisée chez un patient associant PB et HAA, il s'agissait d'IgG4 reconnaissant le domaine A2 (109, 111). Pour certains auteurs, il existerait une homologie de séquence entre FVIII et la partie centrale de BP180 (121). Ils émettent l'hypothèse que les auto-anticorps de la PB puissent avoir une réactivité croisée avec les anticorps anti-FVIII. Cependant d'autres auteurs n'ont pas trouvé d'homologies de séquences évidente (103). De plus Makita *et al.* n'ont pas mis en évidence de réactivité croisée entre le sérum de 2 patients ayant développé une HAA (associée l'un à une PB et l'autre à un pemphigus), et des extraits de peau humaine (111). Cependant depuis, Prud'homme *et al.* ont étudié deux patients atteints de PB et un de PM ayant présenté une hémophilie A acquise dans le mois suivant le diagnostic de DBAI. Les 3 patients avaient des anticorps anti-BP 180 positifs (et anti-BP 230 faiblement positifs pour l'un d'entre eux atteint

de PB). En exposant leurs peaux avec des anticorps anti-facteur VIII (marqués par un polymère HRP révélé par un substrat chromogène) avec comparaison avec des peaux saines témoin, 2 lames (1PB et 1 PM) présentaient une fixation au niveau de la membrane basale à des dilutions allant jusqu'à 1/2000<sup>e</sup>. Ceci fait suspecter une homologie de séquence entre la protéine BP180 (reconnue par les auto-anticorps dans la PC et la PB) et un épitope du facteur VIII chez ces 2 patients (115), et devra être confirmé par des études ultérieures.

S'il existe bien une homologie de séquence entre ces 2 molécules, on peut émettre l'hypothèse qu'un phénomène associant mimétisme moléculaire et diffusion épitopique chez des patients prédisposés, puisse expliquer l'association entre PB et HAA. Ceci devra être confirmé par des études complémentaires.

## CONCLUSION

Il s'agit à notre connaissance du premier cas rapporté d'association entre une PB avec atteinte muqueuse oro-pharyngée et digestive haute réalisant un aspect d'œsophagite disséquante, et d'une HAA. Une récente revue de la littérature, recensait 25 cas publiés d'HAA associées à une PB. A notre connaissance il existe quinze cas dans la littérature française et anglophone d'atteinte œsophagienne au cours de la PB. L'association de ces deux pathologies auto-immunes, et l'étendue inhabituelle de l'atteinte muqueuse de la pemphigoïde bulleuse était responsable d'un tableau clinique particulièrement sévère par l'importance des saignements muqueux qu'elles ont induit. Le rituximab associé à la corticothérapie a eu une efficacité sur les deux pathologies auto-immunes, permettant une rémission clinique et biologique, cependant l'évolution fut grevée de complications infectieuses sévères conduisant au décès du patient. En raison de la gravité de ces associations rares, une reconnaissance précoce est nécessaire, de plus une optimisation des stratégies thérapeutique reste à définir.

Une expansion du répertoire auto-immun avec apparition IgG4 anti-desmoplakine I a peut-être joué un rôle dans la sévérité et l'étendue de l'atteinte muqueuse chez notre patient.

Cette observation nous amène à émettre l'hypothèse que certaines formes atypiques de PB, puissent être liées à une expansion du répertoire des auto-antigènes, suite à l'exposition d'auto-antigènes par la réaction inflammatoire initiale, chez des patients ayant une susceptibilité génétique particulière.

Cette hypothèse mériterait d'être plus amplement explorée et pourrait justifier la recherche d'une expansion du répertoire auto-immun au cours de la prise en charge des PB de présentation ou d'évolution atypique.

# TABLEAU

**Tableau 1 : Atteinte œsophagienne au cours de la pemphigoïde bulleuse : revue de la littérature.**

	Recherche d'Auto-anticorps			Histologie cutanée		IFI	Clinique	
	BPAG1 BP230	BPAG2 BP180	Autre Auto- anticor ps	MO	IFD (JDE)	Peau clivée (NaCl)	Terrain Symptômes	
<b>1 (84)</b>	DM	DM	DM	Comp.	DM	DM	♂ 71 ans Bulles depuis 8 semaines. Dysphagie, brûlure rétro sternale. Vomissement d'un lambeau muqueux œsophagien tubulaire de 35cm de long.	Atteinte muqueuse  Bulles et érosions de la cavité orale, des narines et du rectum.
<b>2 (85)</b>	Anti-MBE 1 :20 (IFI)		DM	Comp.	DM	DM	♀ 65 ans Lésions bulleuses X 1an. Douleur abdominale modérée.	Bulles de la muqueuse œsophagienne.
<b>3 (86)</b>	IFI : négative		DM	Comp.	C3	DM	♀ 84 ans Bulles (certaines hémorragiques) et prurit X 2 semaines. Dysphagie, odynophagie, rectorragies et anémie.	Ulcération pharyngée diffuse. Multiples lésions bulleuses hémorragiques œsophagiennes.
<b>4 (87)</b>	DM	DM	DM	Comp.	DM	DM	♂ 73ans, sous warfarin. Odynophagie, Choc hémorragique.	Bulles de la cavité orale. Erosions superficielles œsophagiennes, saignements.
<b>5 (88)</b>	Anti-MBE négatifs (IFI)		DM	Comp.	IgG/C3	DM	♀ 32 ans Lésions typiques de PB. Dysphagie et hématomèse.	Bulles et ulcérations orales parfois hémorragiques. Bulles fragiles du 1/3 inférieur de l'œsophage sur une muqueuse hémorragique, ulcérations.
<b>6 (89)</b>	DM	DM	DM	DM	DM	DM	♀ 79 ans Suivie pour une PB. Douleurs épigastriques et odynophagie.	Erosions de 2-3mm sur fond érythémateux des 1/3 moyen et distal de l'œsophage. Décollement muqueux superficiel induit par le punch.
<b>7 (90)</b>	DM	DM	DM	Comp.	IgG/C3	DM	♂ 70ans, sous SNG. Lésions typiques de PB. Hématémèse, anémie.	Ulcérations, puis bulles hémorragiques du 1/3 moyen de l'œsophage.

<b>8 (91)</b>	+	+	Substance intercellulaire (IFI) : -	Comp.	DM	DM	♂ 60 ans Bulles X 6 semaines Dysphagie, recherche de sang dans les selles +	Lésions orales. Erosions de la muqueuse œsophagienne moitié distale, saignements au contact de l'endoscope. Erosions de l'antre gastrique.
<b>9 (91)</b>	Anti-MBE 1 : 20 (IFI)		DM	Comp.	IgG/C3	DM	♂ 62 ans, sous SNG Bulles X 2 semaines Hématémèse	Lésions orales. 5 ulcères des 1/3 moyen et distal de l'œsophage. Gastrite superficielle
<b>10 (92)</b>	DM	+	DM	DM	DM	DM	♂ 65ans, sous AVK. PB connue (mains/pieds) Odynophagie, dysphagie et hématémèse. Anémie (Hg 6,1 mmol/l).	2 bulles sanglantes de 2 à 4cm, développement de bulles au passage de l'endoscope, décollement superficiel induit par la biopsie.
<b>11(93)</b>	+	+	Des 1:- Des 3:-	Comp.	IgG/C3	DM	♂ 75ans Lésions typiques de PB. Méléna, anémie.	Vésicules hémorragiques du 1/3 supérieur de l'œsophage et du pharynx.
<b>12 (94)</b>	DM	DM	DM	DM	DM	DM	♀ 47 ans Suivie pour une PB. Odynophagie, hématémèse massive.	Œsophagite disséquante. Saignements.
<b>13 (95)</b>	DM	DM	DM	Comp.	IgG/C3	DM	♂ 77 ans Bulles cutanéomuqueuses depuis 2 mois. Odynophagie, méléna, anémie (Hg 8,8 g/dl).	Lésions orales. Œsophagite disséquante (fissures verticales avec décollement superficiel muqueux).
<b>14 (96)</b>	DM	DM	DM	DM	DM	DM	♀ 73ans PB sous prednisone PO.	Décollements de segments muqueux. Friabilité, hématomes, saignements.
<b>15 (*)</b>	+	+	Des 1 : - Des 3 : - Dsk I : + Evk : - ENA : - ANCA : - ACAN : -	Comp.	IgG/C3	Epi.	♂ 78 ans PB X 4 mois. Bulles hémorragiques cutanées et orales. Odynophagie, méléna, hématémèse. Anémie.	Bulles et ulcérations oropharyngées hémorragiques. Œsophagite disséquante.

*Auto-anticorps : auto-anticorps ; ACAN : anticorps anti-nucléaires ; ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; AVK : anti-vitamine K ; Comp. : compatible ; Des : désmogléine ; DM : données manquantes ; Dsk I : desmoplakine I ; ENA : extractable nuclear antigens ; Epi. : épidermique ; Evk : envoplakine ; Hg : hémoglobine ; IFD : immunofluorescence directe ; IFI : immunofluorescence indirecte ; JDE : jonction dermo-épidermique ; MBE : membrane basale épidermique ; MO : microscopie optique ; PB : pemphigoïde bulleuse ; PO : per os ; SNG : sonde nasogastrique ; \* : notre cas.*

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Alpsy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(4):291-8.
2. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol.* 2012;132(8):1998-2004.
3. 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(1):48-52.
4. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):513-28.
5. 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(9):1075-80.
6. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, Gilbert D, Drenovska K, Houivet E, et al. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Combination of Bullous Pemphigoid Antigens 1 and 2 in the Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2011;147(3):293.
7. Fania L, Caldarola G, Müller R, Brandt O, Pellicano R, Feliciani C, et al. IgE recognition of bullous pemphigoid (BP)180 and BP230 in BP patients and elderly individuals with pruritic dermatoses. *Clin Immunol.* 2012;143(3):236-45.
8. Langan SM, Groves RW, West J. The Relationship between Neurological Disease and Bullous Pemphigoid: A Population-Based Case–Control Study. *J Invest Dermatol.* 2011;131(3):631-6.
9. Taghipour K, Chi C-C, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The Association of Bullous Pemphigoid With Cerebrovascular Disease and Dementia: A Case-Control Study. *Arch Dermatol.* 2010 ;146(11).
10. Fichel F, Barbe C, Joly P, Bedane C, Vabres P, Truchetet F, et al. Clinical and Immunologic Factors Associated With Bullous Pemphigoid Relapse During the First Year of Treatment: A Multicenter, Prospective Study. *JAMA Dermatol.* 2014;150(1):25.
11. Messingham KAN, Aust S, Helfenberger J, Parker KL, Schultz S, McKillip J, et al. Autoantibodies to Collagen XVII Are Present in Parkinson’s Disease and Localize to Tyrosine-Hydroxylase Positive Neurons. *J Invest Dermatol.* 2016;136(3):721-3.
12. Amber KT, Zikry J, Hertl M. A multi-hit hypothesis of bullous pemphigoid and associated neurological disease: Is HLA-DQB1\*03:01 , a potential link between immune privileged antigen exposure and epitope spreading?. *HLA.* 2017;89(3):127-34.

13. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol.* 2011;131(3):637-43.
14. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol.* 1996;132(3):272-6.
15. Lloyd-Lavery A, Chi C-C, Wojnarowska F, Taghipour K. The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):58-62.
16. Béné J, Moulis G, Bennani I, Auffret M, Coupe P, Babai S, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol.* 2016;175(2):296-301.
17. Damsky W, Kole L, Tomayko MM. Development of bullous pemphigoid during nivolumab therapy. *JAAD Case Rep.* 2016;2(6):442-4.
18. Rofe O, Bar-Sela G, Keidar Z, Sezin T, Sadik CD, Bergman R. Severe bullous pemphigoid associated with pembrolizumab therapy for metastatic melanoma with complete regression. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(3):309-12.
19. Sowerby L, Dewan AK, Granter S, Gandhi L, LeBoeuf NR. Rituximab Treatment of Nivolumab-Induced Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2017;153(6):603.
20. Dănescu S, Chiorean R, Macovei V, Sitaru C, Baican A. Role of physical factors in the pathogenesis of bullous pemphigoid: Case report series and a comprehensive review of the published work. *J Dermatol.* 2016;43(2):134-40.
21. Taylor G, Venning V, Wojnarowska F, Welch K. Bullous pemphigoid and autoimmunity. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(2 Pt 1):181-4.
22. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study: Comorbidity profiles among patients with BP. *British Journal of Dermatology.* 2011;165(3):593-9.
23. Nishie W. Update on the pathogenesis of bullous pemphigoid: An autoantibody-mediated blistering disease targeting collagen XVII. *J Dermatol Sci.* 2014;73(3):179-86.
24. Fuchs E, Raghavan S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. *Nat Rev Genet.* 2002;3(3):199-209.
25. Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, Schuler G, Borradori L, Hertl M. Autoreactive T and B cells from bullous pemphigoid (BP) patients recognize epitopes clustered in distinct regions of BP180 and BP230. *J Immunol Baltim Md.* 2006;176(3):2015-23.
26. Moilanen JM, Kokkonen N, Löffek S, Väyrynen JP, Syväniemi E, Hurskainen T, et al. Collagen XVII expression correlates with the invasion and metastasis of colorectal cancer. *Hum Pathol.* 2015;46(3):434-42.

27. Furue M, Kadono T. Bullous pemphigoid: What's ahead? *J Dermatol.* 2016;43(3):237-40.
28. Nishie W, Sawamura D, Goto M, Ito K, Shibaki A, McMillan JR, et al. Humanization of autoantigen. *Nat Med.* 2007;13(3):378-83.
29. Hurskainen T, Kokkonen N, Sormunen R, Jackow J, Löffek S, Soininen R, et al. Deletion of the Major Bullous Pemphigoid Epitope Region of Collagen XVII Induces Blistering, Autoimmunization, and Itching in Mice. *J Invest Dermatol.* 2015;135(5):1303-10.
30. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, Calabresi V, Hofmann SC, Hellmark T, et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol.* 2008;128(3):415-26.
31. Kalowska M, Ciepiela O, Kowalewski C, Demkow U, Schwartz RA, Wozniak K. Enzyme-linked Immunoassay Index for Anti-NC16a IgG and IgE Auto-antibodies Correlates with Severity and Activity of Bullous Pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(2):191-6.
32. Zhou X-P, Liu B, Xu Q, Yang Y, He C-X, Zuo Y-G, et al. Serum levels of immunoglobulins G1 and G4 targeting the non-collagenous 16A domain of BP180 reflect bullous pemphigoid activity and predict bad prognosis. *J Dermatol.* 2016;43(2):141-8.
33. Di Zenzo G, Calabresi V, Olasz EB, Zambruno G, Yancey KB. Sequential Intramolecular Epitope Spreading of Humoral Responses to Human BPAG2 in a Transgenic Model. *J Invest Dermatol.* 2010;130(4):1040-7.
34. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Calabresi V, Fontao L, Hofmann SC, Lacour J-P, et al. Demonstration of Epitope-Spreading Phenomena in Bullous Pemphigoid: Results of a Prospective Multicenter Study. *J Invest Dermatol.* nov 2011;131(11):2271-80.
35. Olasz EB, Roh J, Yee CL, Arita K, Akiyama M, Shimizu H, et al. Human Bullous Pemphigoid Antigen 2 Transgenic Skin Elicits Specific IgG in Wild-Type Mice. *J Invest Dermatol.* 2007;127(12):2807-17.
36. Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, Yunis JJ, Morton ED, Bhol K, et al. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1\* 0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(16):8569-71.
37. Zakka LR, Reche P, Ahmed AR. Role of MHC Class II Genes in the pathogenesis of pemphigoid. *Autoimmun Rev.* 2011;11(1):40-7.
38. Wang G, Ujiie H, Shibaki A, Nishie W, Tateishi Y, Kikuchi K, et al. Blockade of Autoantibody-Initiated Tissue Damage by Using Recombinant Fab Antibody Fragments against Pathogenic Autoantigen. *Am J Pathol.* 2010;176(2):914-25.
39. Li Q, Ujiie H, Shibaki A, Wang G, Moriuchi R, Qiao H-j., et al. Human IgG1 Monoclonal Antibody against Human Collagen 17 Noncollagenous 16A Domain Induces Blisters via Complement Activation in Experimental Bullous Pemphigoid Model. *J Immunol.* 2010;185(12):7746-55.

40. Liu Z, Giudice GJ, Swartz SJ, Fairley JA, Till GO, Troy JL, et al. The role of complement in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest*. 1995;95(4):1539-44.
41. Shiraishi S, Iio T, Shirakata Y, Sayama K, Nishimukai H, Miki Y. Bullous pemphigoid in a patient with a C4 deficiency. *Br J Dermatol*. 1991;124(3):296-8.
42. Iwata H, Kamio N, Aoyama Y, Yamamoto Y, Hirako Y, Owaribe K, et al. IgG from Patients with Bullous Pemphigoid Depletes Cultured Keratinocytes of the 180-kDa Bullous Pemphigoid Antigen (Type XVII Collagen) and Weakens Cell Attachment. *J Invest Dermatol*. 2009;129(4):919-26.
43. Lin L, Betsuyaku T, Heimbach L, Li N, Rubenstein D, Shapiro SD, et al. Neutrophil elastase cleaves the murine hemidesmosomal protein BP180/type XVII collagen and generates degradation products that modulate experimental bullous pemphigoid. *Matrix Biol*. 2012;31(1):38-44.
44. Messingham KAN, Holahan HM, Fairley JA. Unraveling the significance of IgE autoantibodies in organ-specific autoimmunity: lessons learned from bullous pemphigoid. *Immunol Res*. 2014;59(1-3):273-8.
45. Messingham KAN, Noe MH, Chapman MA, Giudice GJ, Fairley JA. A novel ELISA reveals high frequencies of BP180-specific IgE production in bullous pemphigoid. *J Immunol Methods*. 2009;346(1-2):18-25.
46. Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, Van den Bergh F, Warren SJ, Janson MM, et al. Identification of a Potential Effector Function for IgE Autoantibodies in the Organ-Specific Autoimmune Disease Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol*. 2003;120(5):784-8.
47. Van Beek N, Lüttmann N, Huebner F, Recke A, Karl I, Schulze FS, et al. Correlation of Serum Levels of IgE Autoantibodies Against BP180 With Bullous Pemphigoid Disease Activity. *JAMA Dermatol*. 2017;153(1):30.
48. Fairley JA, Burnett CT, Fu C-L, Larson DL, Fleming MG, Giudice GJ. A Pathogenic Role for IgE in Autoimmunity: Bullous Pemphigoid IgE Reproduces the Early Phase of Lesion Development in Human Skin Grafted to nu/nu Mice. *J Invest Dermatol*. 2007;127(11):2605-11.
49. Fairley JA, Baum CL, Brandt DS, Messingham KAN. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):704-5.
50. Dufour C, Souillet AL, Chaneliere C, Jouen F, Bodemer C, Jullien D, et al. Successful management of severe infant bullous pemphigoid with omalizumab: Correspondence. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1140-2.
51. Balakirski G, Alkhateeb A, Merk HF, Leverkus M, Megahed M. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab as corticosteroid-sparing agent: report of two cases and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):1778-82.

52. Joly P, Oro S, Prost Squarcioni C, Bernard P, Bedane C, De Félice J, et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Pemphigoïde bulleuse (PB). Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes; 2016.
53. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 2002;346(5):321-7.
54. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al. A Comparison of Two Regimens of Topical Corticosteroids in the Treatment of Patients with Bullous Pemphigoid: A Multicenter Randomized Study. *J Invest Dermatol*. 2009;129(7):1681-7.
55. Gürcan HM, Razzaque Ahmed A. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):723-31.
56. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10083):2031-40.
57. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: A case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):552-8.
58. Le Roux-Villet C. Rituximab for Patients With Refractory Mucous Membrane Pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2011;147(7):843.
59. Maley A, Warren M, Haberman I, Swerlick R, Kharod-Dholakia B, Feldman R. Rituximab combined with conventional therapy versus conventional therapy alone for the treatment of mucous membrane pemphigoid (MMP). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):835-40.
60. You C, Lamba N, Lasave AF, Ma L, Diaz MH, Foster CS. Rituximab in the treatment of ocular cicatricial pemphigoid: a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(6):1221-8.
61. Shetty S, Ahmed AR. Treatment of bullous pemphigoid with rituximab: critical analysis of the current literature. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(6):672-7.
62. Cho YT, Chu CY, Wang LF. First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids provides a high complete remission rate in moderate-to-severe bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):302-4.
63. Ahmed AR, Shetty S, Kaveri S, Spigelman ZS. Treatment of recalcitrant bullous pemphigoid (BP) with a novel protocol: A retrospective study with a 6-year follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):700-708.
64. Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, Nishikawa T, Zone JJ, Black MM, et al. Epitope Spreading: Lessons From Autoimmune Skin Diseases. *J Invest Dermatol*. 1998;110(2):103-9.

65. Sárdy M, Borovaya A, Horváth ON, Folwaczny C, Schmitt W, Schmidt T, et al. Successful rituximab treatment of juvenile bullous pemphigoid with esophageal scarring due to epitope spreading. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol*. 2016;14(6):618-21.
66. Recke A, Rose C, Schmidt E, Bröcker E-B, Zillikens D, Sitaru C. Transition from pemphigus foliaceus to bullous pemphigoid: Intermolecular B-cell epitope spreading without IgG subclass shifting. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(2):333-6.
67. Peterson JD, Chang AJ, Chan LS. Clinical evidence of an intermolecular epitope spreading in a patient with pemphigus foliaceus converting into bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2007;143(2):272-4.
68. Maeda JY, Moura AKA, Maruta CW, Santi CG, Prisayanh PS, Aoki V. Changes in the autoimmune blistering response: a clinical and immunopathological shift from pemphigus foliaceus to bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(5):653-5.
69. Sami N, Ahmed AR. Dual diagnosis of Pemphigus and pemphigoid. Retrospective review of thirty cases in the literature. *Dermatol Basel Switz*. 2001;202(4):293-301.
70. Fairley JA, Woodley DT, Chen M, Giudice GJ, Lin M-S. A patient with both bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita: an example of intermolecular epitope spreading. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(1):118-22.
71. Kasperkiewicz M, Hoppe U, Zillikens D, Schmidt E. Relapse-associated autoantibodies to BP180 in a patient with anti-p200 pemphigoid: Relapse-associated autoantibodies to BP180 in a patient with anti-p200 pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 2009;35(6):614-7.
72. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92(7):695-705.
73. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2): Demographics of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):622-31.
74. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Levesque H, Marco P, Nemes L, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012;120(1):39-46.
75. Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Göttl U, Eichler H, Stephan B, Scholz U, et al. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(5):940-7.
76. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, Shapiro A, Smith H, Chowdary P, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21(2):162-70.

77. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Levesque H, Nemes L, Pellegrini F, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012;120(1):47-55.
78. Zeng Y, Zhou R, Duan X, Long D. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia. *Cochrane Database Syst REV*. 2016. 8;7:CD011907
79. Hokama A. Esophagitis dissecans superficialis and autoimmune bullous dermatoses: A review. *World J Gastrointest Endosc*. 2010;2(7):252.
80. Nakamura R, Omori T, Suda K, Wada N, Kawakubo H, Takeuchi H, et al. Endoscopic findings of laryngopharyngeal and esophageal involvement in autoimmune bullous disease. *Dig Endosc*. 2017; Available from, DOI:10.1111/den.12893
81. Bédane C, Doffoel Hantz V. Mucous membrane pemphigoid: a review. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138(3):201-8.
82. Zehou O, Raynaud J-J, Le Roux-Villet C, Alexandre M, Airinei G, Pascal F, et al. Oesophageal involvement in 26 consecutive patients with mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* ; 2016.doi: 10.1111/bjd.15592.
83. Takayama N, Nakazono S, Kumagai J, Kawamura T, Suzuki F, Ishii N, et al. Case of subepidermal bullous disease with diffuse esophageal involvement presenting with immunoglobulin G autoantibodies to both the BP180 NC16a and C-terminal domains, and immunoglobulin A autoantibodies to the BP180 NC16a domain. *J Dermatol*. 2014;41(7):665-7.
84. Foroozan P, Enta T, Winship DH, Trier JS. Loss and regeneration of the esophageal mucosa in pemphigoid. *Gastroenterology*. 1967;52(3):548-58.
85. Eng TY, Hogan WJ, Jordon RE. Oesophageal involvement in bullous pemphigoid. A possible cause of gastrointestinal haemorrhage. *Br J Dermatol*. 1978;99(2):207-10.
86. Sharon P, Greene ML, Rachmilewitz D. Esophageal involvement in bullous pemphigoid. *Gastrointest Endosc*. 1978;24(3):122-3.
87. Nagashima R, Tsuge K, Harada M, Katagiri Y, Shinzawa H, Takahashi T. Endoscopic hemostasis of hemorrhage from esophageal bullous pemphigoid. *Gastrointest Endosc*. 2000;52(3):433-4.
88. H. Seddik, E. Abdellah Elfeydi. Pemphigoïde bulleuse avec localisation œsophagienne. *Acta Endosc* 2003; 33(2):263–267.
89. Chong VH, Lim CC, Vu C. A rare cause of acute upper gastrointestinal bleeding. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2006;16(2):91-3.
90. Wei-Hsin Wu, Chia-Yu Chu. Bullous Pemphigoid with Esophageal Involvement Presenting as Exfoliative Esophagitis and Acute Upper Gastrointestinal Bleeding: Reports of Two Cases and Review of the Literature. *Dermatol Sinica*. 2008. 26: 171-179.
91. Mönkemüller K, Neumann H, Fry LC. Esophageal blebs and blisters. *Gastroenterology*. 2010;138(2):e3-4.

92. Maharshak N, Sagi M, Santos E, Sprecher E, Goldberg I. Oesophageal involvement in bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(3):274-5.
93. Tijjani BM, Masoodi I, Hassan SN. Esophagitis dissecans superficialis presenting with massive haematemesis in a patient with bullous pemphigoid. *Niger J Med*. 2013;22(4):354-6.
94. Meyiz H, Mellouki I. Oesophagite disséquante: une cause rare de dysphagie. *Pan Afr Med J*. 2014;6;17:164
95. Shah SL. Esophagitis Dissecans Superficialis with Concomitant Bullous Pemphigoid: A Case Report. *J Dermatol Res Ther* . 2016 ;2(4).
96. Gaspar R, Moutinho-Ribeiro P, Macedo G. Bullous pemphigoid: extensive esophageal involvement. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(2):400-402
97. Czernik A, Wieczorek M. Paraneoplastic pemphigus: a short review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016; 9:291-5.
98. Biron C, Durand L, Lemkecher T, Dauverchain J, Meunier L, Meynadier J, et al. Simultaneous occurrence of lupus anticoagulant, factor VIII inhibitor and localized pemphigoid. *Am J Hematol*. 1996;51(3):250-1.
99. Lightburn E, Morand JJ, Graffin B, Molinier S, Raphenon G, Poullin P, et al. Pemphigoid and acquired hemophilia. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128(11):1229-31.
100. Patel RS. Acquired haemophilia heralded by bleeding into the oral mucosa in a patient with bullous pemphigoid, rheumatoid arthritis, and vitiligo. *Postgrad Med J*. 2006;82(963):e3-e3.
101. Zhang G-S, Zuo W-L, Dai C-W, Xu Y-X, Shen J-K, Luo Y-Y, et al. Characterization of an acquired factor VIII inhibitor and plasmapheresis therapy in a patient with bullous pemphigoid. *Thromb Haemost*. 2006;96(5):692-4.
102. Gupta S, Mahipal A. A case of acquired hemophilia associated with bullous pemphigoid. *Am J Hematol*. 2007;82(6):502.
103. Soria A, Matichard E, Descamps V, Crickx B. Bullous pemphigoid and acquired hemophilia. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(4 Pt 1):353-6.
104. Ryman A, Hubiche T, Amiral J, Taïeb A, Guerin V. Acquired haemophilia A associated with transitory and severe factor V deficiency during bullous pemphigoid: first report. *Thromb Haemost*. 2009;101(3):582-3.
105. Caudron A, Chatelain D, Christophe O, Lok C, Roussel B, Viseux V. Favourable progression of acquired hemophilia-associated bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol*. 2009;19(4):383-4.
106. Chen C-Y, Chen Y-H, Ho J-C, Wu C-S. Bullous pemphigoid associated with acquired hemophilia. *Dermatol Sin*. 2010;28(4):173-6.

107. Kluger N, Navarro R, Pallure V, Guillot B. Pemphigoïde bulleuse et hémophilie acquise. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138(5):422-3.
108. Nguyen C. A Little Known but Potentially Life-threatening Association of Bullous Pemphigoid and Acquired Hemophilia: Case Report and Review of the Literature. *J Dermatol Res Ther*. 2012 ;01(S6).
109. Zhang X, Guo J, Guo X, Pan J. Successful treatment of acquired haemophilia in a patient with bullous pemphigoid with single-dosing regimen of rituximab. *Haemophilia*. 2012;18(5):e393-5.
110. Ammannagari N., Laveaux K, Grethlein S. Acquired Hemophilia in the Setting of Bullous Pemphigoid: A Case Report. *J Hematol*. 2013;2(2):74-75
111. Makita S, Aoki T, Watarai A, Aida A, Katayama T, Danbara M, et al. Acquired hemophilia associated with autoimmune bullous diseases: a report of two cases and a review of the literature. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2013;52(7):807-10.
112. Aljasser MI, Sladden C, Crawford RI, Au S. Bullous pemphigoid associated with acquired hemophilia a: a rare association of autoimmune disease. *J Cutan Med Surg*. 2014;18(2):123-6.
113. Tana M, Tana C, Amerio P, Vitullo G, di Giosia P, di Febbo C, et al. Severe non-traumatic bleeding, the answer is not in the blood. *Intern Emerg Med*. 2015;10(4):461-4.
114. Chan AY, Punwani D, Kadlecsek TA, Cowan MJ, Olson JL, Mathes EF, et al. A novel human autoimmune syndrome caused by combined hypomorphic and activating mutations in ZAP-70. *J Exp Med*. 2016;213(2):155-65.
115. Prud'homme R, Assikar S, Audevard D, Bédane C. Dermatoses bulleuses auto-immunes et hémophilie A acquise : 2 pathologies éloignées mais qui semblent se rapprocher par l'immunologie. *Ann Dermatol Venereol*. 2016;143(12):S223.
116. Binet Q, Lambert C, Sacré L, Eeckhoudt S, Hermans C. Successful Management of Acquired Hemophilia A Associated with Bullous Pemphigoid: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Hematol*. 2017:1-7. doi: 10.1155/2017/2057019.
117. Pavlova A, Zeitler H, Scharrer I, Brackmann H-H, Oldenburg J. HLA genotype in patients with acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2010;16(102):107-12.
118. Yunis JJ, Mobini N, Yunis EJ, Alper CA, Deulofeut R, Rodriguez A, et al. Common major histocompatibility complex class II markers in clinical variants of cicatricial pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(16):7747-51.
119. Büdinger L, Borradori L, Yee C, Eming R, Ferencik S, Grosse-Wilde H, et al. Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest*. 1998;102(12):2082-9.
120. Kahle J, Orłowski A, Stichel D, Healey JF, Parker ET, Jaquemin M, et al. Frequency and epitope specificity of anti-factor VIII C1 domain antibodies in acquired and congenital hemophilia A. *Blood*. 2017;10;130(6):808-816

121. Qiu X, Zhang G, Xiao R, Zhang J, Zhou Y, Li G, et al. Acquired hemophilia associated with bullous pemphigoid: a case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(1):102-4.



---

## RÉSUMÉ

**Introduction :** L'hémophilie acquise A est une maladie rare et souvent sévère, caractérisée par l'apparition d'autoanticorps ciblant le facteur VIII. Elle est idiopathique dans près de la moitié des cas, mais son association a été rapportée avec des dermatoses auto-immunes dont la pemphigoïde bulleuse (PB). Certains auteurs ont suggéré que l'association de ces pathologies auto-immunes puisse être liée à une expansion du répertoire des auto-antigènes. Nous rapportons, une observation de l'association rare d'une HAA et d'une PB avec œsophagite disséquante.

**Observation :** Un homme de 78ans traité depuis 4 mois pour une PB, présentait des lésions bulleuses cutanées et buccales de contenu hématique, associées à une toux, une dysphagie et un méléna. La survenue d'une hématomérose provoquait une détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie d'inhalation. Les gastroscopies objectivaient des décollements de longs lambeaux de muqueuse (œsophagite disséquante) et des saignements. Le TCA était allongé suite à l'apparition d'anticorps anti-facteur VIII (0,9 unité Béthesda) témoignant d'une hémophilie A acquise. La prise en charge nécessitait un séjour prolongé en réanimation (1,5 mois). Le traitement par corticothérapie et rituximab était efficace sur les deux pathologies, cependant l'évolution fut grevée de complications infectieuses graves.

**Discussion:** L'atteinte œsophagienne de la PB est considérée comme exceptionnelle. A notre connaissance quinze cas sont rapportés dans la littérature d'atteinte œsophagienne au cours de la PB. Nous émettons l'hypothèse que certaines formes atypiques de PB, pourraient être expliquées par l'apparition d'anticorps non classiquement rencontrés au cours des PB.

---

**Bullous pemphigoid with pharyngeal and oesophageal involvement (esophagitis dissecans), associated with acquired haemophilia A : role of epitope spreading?**

---

**THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE (DERMATOLOGIE) – ANNÉE 2017**

---

**MOTS CLES :** pemphigoïde bulleuse ; hémophilie acquise ; œsophagite disséquante ; diffusion du répertoire auto-immun.

---

### INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
Faculté de Médecine de Nancy 9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---